

SAM · MEDICINA INTERNA

15

Reumatología

11 artículos

I INTRODUCCION A LAS ENFERMEDADES REUMATICAS

DR. SHAUN RUDDY

La prevalencia de la artritis y otros padecimientos reumáticos en los Estados Unidos es cercana al 15 por ciento, y se proyecta que sea de más del 18 por ciento para el año 2020, cuando mayor proporción de la población sea de edad avanzada.¹ Estas enfermedades son la principal causa de incapacidad entre personas de 65 o más años de edad y un motivo común de incapacidad relacionada con el trabajo. Uno de cada siete pacientes que acude a un consultorio tiene síntomas del sistema musculoesquelético.² La mayoría de estos pacientes tienen trastornos benignos y autolimitados que responden a remedios simples, pero algunos sufren problemas graves y complejos en los que una intervención oportuna puede ser crítica para el tratamiento exitoso.

El diagnóstico de las enfermedades reumáticas se basa casi exclusivamente en los aspectos clínicos, tanto en la historia como en el examen físico.³⁻⁵ Los estudios de laboratorio e imagenología suelen tener poca utilidad: la mayoría tienen baja sensibilidad y especificidad, y sus hallazgos rara vez son definitivos para el diagnóstico. Por ejemplo, la concentración sérica de ácido úrico, una sustancia íntimamente involucrada en la patogenia de la gota, es de poca utilidad para diagnosticar artritis gotosa. El 20 por ciento de los pacientes con gota tienen una concentración de ácido úrico en suero normal (resultados falsos negativos), y la mayoría de las personas con niveles elevados nunca tendrán una artritis gotosa (resultados falsos positivos). La ausencia de pruebas de laboratorio útiles para diagnosticar las enfermedades reumáticas aumenta la importancia de la destreza del médico y el interés en el diagnóstico de estas enfermedades.

Historia

La historia del paciente proporciona información importante. Además de la edad, sexo y raza del paciente, debe determinarse la localización del dolor, que incluye tanto la distribución de las articulaciones afectadas como el sitio de origen del dolor (i.e., si se origina en una articulación o en estructuras circundantes) [ver *tabla 1*]. La afección simétrica de las articulaciones pequeñas de las manos sin afectar las interfalángicas distales sugiere artritis reumatoide. La afección de las interfalángicas distales con crecimiento óseo indica osteoartritis. La afección asimétrica de las articulaciones de gran tamaño acompañada de dolor lumbar en un varón joven es característica de una espondiloartropatía.

Tabla 1 Enfermedades reumáticas comunes		
	<i>Intrarticulares</i>	<i>Extrarticulares</i>
Inflamatorias	Artritis reumatoide Lupus eritematoso generalizado Artritis séptica Gota Seudogota Espondiloartropatías	Tendinitis Bursitis Polimiositis Vasculitis
No inflamatorias	Osteoartritis	Fibromialgia

Las características del dolor ayudan al médico a determinar si la enfermedad es inflamatoria o no inflamatoria [ver tabla 1]. Deben determinarse el tiempo de inicio y el curso temporal del dolor [ver figura 1]. La afección de articulaciones nuevas además de las previas es común en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado (LEG). La poliartritis migratoria, en la que una articulación afectada se vuelve asintomática y otra comienza a ser dolorosa ocurre en la artritis gonocócica, el síndrome de Reiter y la fiebre reumática aguda. La artritis intermitente, en la que varias articulaciones afectadas se vuelven asintomáticas por un tiempo antes de que ocurra una recaída en una o más, es común en la artritis inducida por cristales.

Figura 1

Evolución y severidad del dolor en las enfermedades reumáticas

URGENCIAS REUMATOLÓGICAS

Aunque las urgencias reumatológicas son poco frecuentes, el no reconocerlas puede causar incapacidad permanente o la muerte. Por lo tanto, el contacto inicial con el paciente requiere de la detección de estas condiciones importantes⁶ [ver tabla 2]. Si se sospecha una urgencia reumatológica debe iniciarse el estudio diagnóstico adecuado y tratamiento inmediato.

Tabla 2 Síntomas y signos de las urgencias reumatológicas

<i>Síntoma o signo</i>	<i>Condición</i>
Historia de traumatismo severo	Fractura, síndrome compartamental rabdomiolisis
Síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso)	Infección (artritis séptica, endocarditis, fascitis necrosante)
Debilidad Focal	Radiculopatía, neuropatía por atrapamiento, síndrome compartamental, enfermedad de neurona motora, mononeuritis múltiple
Global o progresiva	Compresión de la médula espinal, mielopatía, mielitis transversa, miositis, respuesta a toxina
Dolor neurogénico (quemadura, adormecimiento) parestesias	Radiculopatía neuropatía por atrapamiento
Sitio doloroso	Fractura
Articulación caliente, roja, inflamada	Artitis séptica, gota, pseudogota
Edema asimétrico y doloroso en una pierna	Trombosis de venas profundas
Dolor difuso en el hombro y la cadera, cefalea en un paciente anciano	Arteritis de la temporal
Disfunción intestinal o vascular	Síndrome de cola de caballo

Después de excluir las urgencias el proceso diagnóstico no debe apresurarse. Aunque con frecuencia los pacientes acuden al consultorio suponiendo ya que tienen artritis y desean una rápida confirmación del diagnóstico y tratamiento, con frecuencia deben observarse durante cierto tiempo antes de poder hacer el diagnóstico. Puede requerirse de gran paciencia y tacto para comunicar esta necesidad al paciente. Debe informársele que la ambigüedad del diagnóstico en el momento de inicio es un buen signo pronóstico, ya que la enfermedad florida, que se diagnostica con facilidad suele tener mal pronóstico. El médico debe resistir la tentación de encasillar los síntomas musculoesqueléticos del paciente en una categoría diagnóstica en particular. La nosología de las enfermedades reumáticas es imperfecta y continuamente se detectan nuevas enfermedades (entre las más recientes la enfermedad de Lyme y el síndrome de mialgia-eosinofilia). Por lo menos el 10 por ciento de los pacientes no puede diagnosticarse con certeza.

LOCALIZACION DEL DOLOR

Con frecuencia los pacientes no precisan la localización del dolor musculoesquelético, por lo que ayuda pedirles que coloquen sus manos en el lugar que duele. Un paciente que se queja de dolor en la cadera

puede señalar una de tres áreas: el ligamento inguinal y el muslo anterior, lo que sugiere afección verdadera de la articulación coxofemoral, la cara lateral de la cadera, característico de bursitis trocantérica o la región glútea, consistente con afección de la articulación sacroiliaca o radiación de dolor lumbar a lo largo del nervio ciático. Durante el examen físico, la atención detallada al área de dolor ayuda a identificar las estructuras afectadas. Si no puede identificarse una estructura específica, es posible que el dolor sea referido de otro sitio. El dolor que se describe como difuso o mal localizado puede indicar que existe una enfermedad sistémica seria, como polimiositis, pero lo más común es que sea una manifestación de fibromialgia o un síndrome doloroso relacionado.

CARACTERISTICAS DEL DOLOR

La sensación de calambre, quemadura o piquetes y agujas puede tener origen neurogénico. El dolor que se origina de las articulaciones suele ser sordo, se alivia con el reposo y empeora al cargar peso o mover la articulación. El dolor en reposo suele tener una causa inflamatoria. También debe suponerse que la inflamación es la causa del dolor cuando existe rigidez después de la inmovilización prolongada, que suele durar más de 30 minutos. Los pacientes que tienen dolor articular inflamatorio característico de la artritis reumatoide o el LEG típicamente tienen rigidez matinal significativa que dura hasta varias horas y que mejora al pasar el día (o por lo menos hasta que es superado por la fatiga que también acompaña a estas enfermedades). Los enfermos con dolor articular no inflamatorio como el que caracteriza a la osteoartritis, tendinitis o bursitis describen dolor matutino localizado que dura solo algunos minutos, y tienen más molestia al final del día, después de la actividad prolongada.

Los síntomas de bloqueo o liberación súbita de una articulación que carga peso suelen sugerir un proceso mecánico, como un desgarro de cartílago o ligamento o un cuerpo extraño dentro de la articulación. También puede ocurrir bloqueo cuando la inflamación del tejido blando impide la movilidad, como cuando existe un dedo en gatillo causado por un nódulo en un tendón flexor.

DEBILIDAD

Los pacientes que se quejan de debilidad pueden sufrir dos afecciones diferentes. En aquellos en los que existe pérdida focal del poder de un músculo en una región específica, indicado por ejemplo como "No puedo elevar mi brazo", las posibilidades obvias incluyen una lesión neurológica, atrofia muscular, falla de la unidad musculoesquelética por ruptura de un tendón o un desgarro muscular, o debilidad secundaria a dolor articular. A un paciente que refiere 'Tengo debilidad generalizada' debe pedírsele que distinga entre la debilidad real (i.e., pérdida del poder o resistencia) y la sensación generalizada de astenia, malestar o fatiga fácil. El paciente con debilidad muscular verdadera tiene dificultad para iniciar o mantener una actividad que requiera fuerza muscular como levantarse de una silla, salir de la cama o subir escaleras. El examen físico suele confirmar la naturaleza muscular de estos problemas. Si el examen no muestra debilidad objetiva u otra alteración neurológica, como pérdida de los reflejos tendinosos profundos, la molestia de debilidad del paciente probablemente corresponda a astenia, fatiga y pérdida de la sensación de bienestar.

FACTORES PSICOSOCIALES Y AMBIENTALES

Después del dolor, la pérdida de la función es la principal preocupación para el paciente, lo que hace que la evaluación funcional sea una parte importante de la historia. El explorar esta área permite al médico abordar la enfermedad desde el punto de vista del paciente y lo que él espera. Algunas preguntas simples que pueden hacerse al paciente incluyen ¿Cómo lo ha afectado la enfermedad?, ¿Qué cosas no puede hacer que antes hacía? y ¿Qué le gustaría hacer y no puede? En los pacientes con deterioro funcional más importante debe investigarse con más detalle la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. Las preguntas explícitas sobre la función sexual pueden descubrir problemas que el paciente podría no referir en forma espontánea. La historia sexual también identifica factores de riesgo para enfermedades de transmisión sexual como artritis gonocócica y síndrome de Reiter. Una historia vocacional breve puede identificar tareas que exacerban la enfermedad y requieren modificación, también puede indicar si el paciente puede estar expuesto a garrapatas que transmitan al agente de la enfermedad de Lyme. La historia de uso de aditamentos como bastones o muletas y la duración de uso es útil para valorar la duración de la enfermedad. También deben anotarse las demandas por compensación laboral o incapacidad, o cualquier otro aspecto legal.

REVISION DE SISTEMAS

Una vez que se sospecha una enfermedad específica deben preguntarse aspectos detallados sobre la presencia de otras características sistémicas de la misma. Estas incluyen conjuntivitis, iritis u otros problemas oculares, pérdida de cabello, erupciones cutáneas, infección o ulceraciones nasofaríngeas, problemas tiroideos, dolor torácico o pleuresía, dolor abdominal o diarrea, secreción uretral o vaginal, síntomas de fenómeno de Raynaud y sensación de adormecimiento o parestesias.

Examen físico

EXAMEN GENERAL

La hipótesis diagnóstica formulada a partir de la historia indica los detalles del examen físico general. Por ejemplo, la enfermedad articular asimétrica y el dolor inflamatorio lumbar que sugieren la posibilidad de artritis psoriásica y espondilitis, obligarán al médico a inspeccionar cada pulgada de la piel en busca de un parche de psoriasis que el paciente no haya detectado. En el paciente con vida sexual activa, afección asimétrica de grandes articulaciones e historia de conjuntivitis, debe realizarse examen de los genitales en busca de lesiones de síndrome de Reiter. El paciente que refiere problemas sinusales, artritis y hemoptisis debe someterse a revisión exhaustiva de la nasofaringe y senos paranasales para detectar lesiones de granulomatosis de Wegener. Otros datos importantes incluyen iritis, conjuntivitis, nódulos, frotos pericárdico o pleural, crecimiento hepatoesplénico, linfadenopatía y alteraciones neurológicas.

EXAMEN ARTICULAR

Al observar y palpar las articulaciones el médico identifica las estructuras anatómicas precisas que originan el dolor del paciente y decide si éste es causado por inflamación. El objetivo del examen es reproducir el dolor del paciente, al mover la articulación o al palpar. No es frecuente que existe eritema franco sobre una articulación, sin embargo, sí que exista aumento de temperatura, que se aprecia mejor con el dorso de la mano y que, cuando existe, indica inflamación. El aumento de volumen aparente puede ser causado por edema periarticular, derrame articular, proliferación sinovial o crecimiento óseo, y en todos los casos indica enfermedad orgánica. La palpación en busca de dolor puede revelar si el problema radica dentro de la articulación o se localiza en una bursa o vaina tendinosa cercana. El hallazgo de crepitación al movimiento de la estructura corresponde a roce del hueso subcondral, desnudo del cartílago articular, contra el hueso opuesto. La crepitación gruesa se asocia con la tendinitis fibrinosa que ocurre en la esclerodermia o la tendinitis traumática. Cuando el examinador es capaz de mover la articulación en forma pasiva en un rango que excede el rango activo de movimiento voluntario debe sospecharse alteración en la unidad musculoesquelética (v.gr., ruptura del manguito rotador en el hombro) o una deficiencia neurológica. El examen de la columna es la parte más olvidada del examen musculoesquelético, probablemente porque incluye mover al paciente de la posición sentada a la supina y prona y después de pie. Sin embargo, un médico con experiencia puede realizar un examen musculoesquelético completo en menos de 10 minutos.

Estudios de laboratorio

LA RESPUESTA DE FASE AGUDA

La respuesta celular a la inflamación o lesión tisular produce citocinas como interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral (FNT) que tienen importantes efectos sobre la síntesis hepáticas de proteínas plasmáticas.⁷ Las concentraciones de proteína C- reactiva (PCR) aumentan en hasta 100 veces un día o dos después de la lesión tisular, y ocurre un aumento paralelo en la proteína sérica amiloide A (SAA). Se presenta un aumento más lento y menos marcado en proteínas de coagulación como fibrinógeno y protrombina, la mayoría de los componentes del complemento, los inhibidores normales de las proteasas del plasma y proteínas de transporte como la ferritina y la haptoglobina. Ocurren reducciones correspondientes en la transferrina sérica y la albúmina, lo que explica la disminución en el hierro sérico y en la concentración de albúmina que acompaña a las enfermedades inflamatorias.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es la prueba de oro usada para detectar la respuesta de fase aguda.⁸ El aumento en la velocidad de depósito de la columna de eritrocitos es causada por el fenómeno de rouleaux, inducido principalmente por aumento en la molécula asimétrica de fibrinógeno. Los mayores niveles de inmunoglobulinas observados en los trastornos inflamatorios crónicos favorecen también la formación del rouleaux. La VSG es influida por varios factores externos [ver tabla 3], de los que la edad es el más importante. El límite superior normal para hombres se obtiene al dividir la edad en años entre 2, y para mujeres al dividir la edad en años más 10 entre 2. El nivel de PCR se mide por

inmunoensayo y no es modificada por la mayoría de los factores externos que afectan a la VSG, pero es considerablemente más cara que la VSG y tarda más tiempo en realizarse.

Tabla 3 Factores que influyen en la VSG	
Factores que aumentan la VSG	Factores que disminuyen la VSG
Edad avanzada	Insuficiencia cardiaca congestiva
Sexo femenino	Enfermedades de células falciformes
Embarazo	Alteración en la forma de los eritrocitos (v.gr., anisocitosis, esferocitosis, acantosis, microcitosis
Hipercolesterolemia	Policitemia
Neoplasia de célula B(v.gr., mieloma macroglobulinemia, crioglobulinemia)	Leucocitosis extrema Caquexia

Tanto la VSG como el nivel de PCR son medidas totalmente inespecíficas: ambas se elevan en diversas condiciones inflamatorias, como infección crónica, neumonía e infarto agudo al miocardio. Quizá su mayor utilidad radica en su capacidad para excluir la enfermedad inflamatoria significativa. Por ejemplo, en un paciente con dolor difuso y a la palpación en puntos gatillo sugestivos de fibromialgia, un valor normal apoya este diagnóstico, mientras que una VSG de 90 mm/hr obliga a investigar otras enfermedades. Si el paciente con estos síntomas es mayor de 60 años las primeras posibilidades diagnósticas serán polimialgia reumática y arteritis de la temporal. Las pruebas de fase aguda también tienen cierta utilidad para distinguir las artritis inflamatorias de las no inflamatorias y para vigilar el curso de una enfermedad inflamatoria como la artritis reumatoide o la polimialgia reumática.

PRUEBAS INMUNOLOGICAS

Como clase, las pruebas inmunologicas son poco específicas y tienen sensibilidad solo moderada. También son menos reproducibles que la mayoría de las pruebas de laboratorio clínico. Nunca deben usarse como pruebas de escrutinio y su utilidad es mayor mientras mayor sea la probabilidad de la enfermedad. El uso inadecuado de estudios inmunológicos con frecuencia confunde el diagnóstico. Dos ejemplos comunes de pruebas innecesarias son en octogenarios con artritis en rodillas u hombros con resultados positivos de factor reumatoide (innecesarios porque la positividad aumenta en los individuos normales con la edad y la osteoartritis en estas articulaciones es frecuente en octogenarios) y las mujeres jóvenes con fatiga, dolores difusos y una prueba positiva a títulos bajos de anticuerpos antinucleares (innecesaria porque éstos se encuentran en hasta el 10 porciento de las mujeres jóvenes, dependiendo de

la prueba realizada, y porque es probable que la paciente tenga fibromialgia). El uso de los llamados paneles de artritis, en los que se realiza una serie de pruebas serológicas aumenta la posibilidad de un resultado anormal en un paciente sin una enfermedad reumática, y debe evitarse. Las pruebas muy específicas y costosas, como la detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, serología para enfermedad de Lyme, HLA-B27, anticuerpos antifosfolípido y anticuerpos contra constituyentes nucleares individuales, deben realizarse solo cuando exista un índice alto de sospecha de un padecimiento específico.

ANALISIS DEL LIQUIDO SINOVIAL

El examen del líquido sinovial proporciona al médico una de las pocas oportunidades de diagnóstico preciso en las enfermedades reumáticas y permite iniciar de inmediato tratamiento específico y eficaz. Además, la aspiración de líquido sinovial es un procedimiento de bajo riesgo: la frecuencia de infección iatrogénica es de menos de uno en 10,000.⁹ La aspiración articular debe ser parte de la evaluación de todos los casos de monoartritis aguda.

El análisis del líquido sinovial incluye el conteo de leucocitos con diferencial, cultivos y tinciones para microorganismos y microscopía con luz polarizada. La tinción de Gram y el cultivo pueden diagnosticar una infección. El encontrar cristales de urato monosódico o pirofosfato de calcio dihidratado en el examen con luz polarizada es patognomónico de gota o pseudogota, respectivamente. Debido a que la artritis séptica ocurre con más frecuencia en el paciente con artritis establecida, debe realizarse aspiración articular en los pacientes que tengan fiebre y una aparente exacerbación para descartar infección articular. La cuenta de leucocitos en el líquido sinovial es útil para distinguir la artritis inflamatoria de la no inflamatoria: las cifras mayores de 2,000/mm³ son consistentes con inflamación.

Estudios de imagen

Los datos radiográficos suelen ser normales en la mayoría de los pacientes con artritis aguda, dolor lumbar mecánico, tendinitis o bursitis, y no deben solicitarse radiografías en estos casos. Para los pacientes con artritis establecida, como la artritis reumatoide, pasan más de seis meses antes de que se observen alteraciones radiográficas como disminución del espacio articular y erosiones marginales. En los enfermos con osteoartritis las radiografías pueden ser útiles para evaluar la magnitud del daño, pero la correlación entre los hallazgos y los síntomas del paciente es muy pobre.

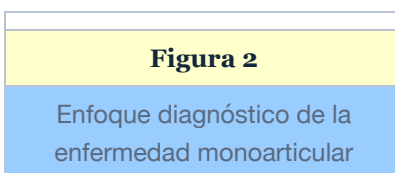
La radiografía simple es útil principalmente en pacientes con traumatismos importantes en los que existe posibilidad de fractura, los que tienen pérdida súbita de la función (v.gr., incapacidad para soportar peso), los que tienen síntomas que no mejoran con el tratamiento adecuado y en los que se sospecha infección o neoplasia. Cuando existe posibilidad de fractura pueden requerirse proyecciones especiales, la repetición de la placa siete a 10 días después puede detectar la formación de callo en un sitio de fractura no detectado previamente. En pacientes con enfermedad crónica la repetición de las radiografías es útil para evaluar la progresión de la enfermedad o la necesidad de intervención quirúrgica.

Aunque la imagen por resonancia magnética y los gamagramas con radionúclidos son técnicas útiles para obtener información sobre huesos y articulaciones, deben usarse solo si sus resultados permitirán tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas importantes. Como sucede en el caso de la radiografía simple, la mielografía o incluso la autopsia, la IRM de la columna suele revelar alteraciones en personas que no tienen lumbalgia, En un estudio, solo 36 por ciento de los pacientes sin dolor lumbar tuvo datos normales en la imagen por resonancia magnética de su columna lumbar.¹⁰ Los gamagramas óseos son útiles para detectar osteomielitis, fracturas de estrés y metástasis al hueso.

Estudio inicial del paciente

ENFERMEDAD MONOARTICULAR

Los pacientes con síntomas que afectan una o muy pocas articulaciones pueden tener síndromes postraumáticos, bursitis o tendinitis, artritis séptica, inflamación inducida por cristales (gota o pseudogota) o una presentación atípica de una artritis sistémica como artritis reumatoide [*ver figura 2*]. Las artralgiás, en las que el dolor se origina de estructuras que rodean a la articulación, deben distinguirse de las artritis, en las que existe evidencia de afección articular franca. Un observador ha afirmado, `Con frecuencia una artralgia es una artritis sin examen físico.'¹¹ La artritis monoarticular debe considerarse de etiología infecciosa hasta que no se demuestre lo contrario, y está indicada la aspiración y examen inmediato del líquido sinovial.



ENFERMEDAD POLIARTICULAR

En contraste con la enfermedad monoarticular, que suele requerir un enfoque diagnóstico agresivo e invasor, la artritis de múltiples articulaciones requiere una estrategia gradual y más expectante. Existe menos urgencia para llegar al diagnóstico y puede requerirse la observación durante seis semanas o más. Durante este periodo no es conveniente alarmar al paciente en forma innecesaria respecto a la posibilidad de que tenga una enfermedad reumatológica sistémica en particular, es más apropiado tomar una actitud de esperar y observar. Eventualmente la mayoría de los pacientes con poliartralgia no tendrán una enfermedad reumatológica sistémica, sino una condición más benigna [*ver figura 3*].

Figura 3
Enfoque diagnóstico de la enfermedad poliarticular

DOLOR Y MALESTAR DIFUSOS

La mayoría de los pacientes con dolor y malestar difuso tienen una enfermedad benigna y autolimitada que mejora después de una semana o dos de observación. La historia con frecuencia identifica un antecedente de infección viral o estrés físico como factor precipitante. Otra fracción importante de pacientes tendrán fibromialgia, que se sugiere por la incapacidad de localizar el origen anatómico del dolor con precisión al examen físico y por la presencia de puntos gatillo. Una biometría hemática, la medición de la VSG, la hormona estimulante del tiroides, la creatina cinasa (si existe debilidad), y la concentración de calcio y fosfato suelen ser suficientes para excluir otras enfermedades [ver tabla 4].

Tabla 4 Diagnóstico diferencial de los dolores y malestares difusos
• Síndromes posvirales benignos • Síndromes posejercicio • Fibromialgia • Polimialgia reumática • Arteritis de la temporal • Hipotiroidismo • Enfermedad metabólica ósea • Hipofosfatemia • Inicio atípico de una enfermedad reumática sistémica (v. gr., artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado)

Bibliografía

1. Helmick CG, Lawrence RC, Pollard RA, et al: Arthritis and other rheumatic conditions: who is affected now, who will be affected later? Arthritis Care and Research 8:203,1995

2. Schappert SM: National Ambulatory Medical Care survey: 1991 summary. Vital Health stat 13:1,1994
3. Liang MH, Roberts WN, Robb-Nicholson C, et al: Sorting out musculoskeletal complaints. Rheumatology: Problems in Primary Care. Medical Economics Books, Oradell, New Jersey, 1990, p 3
4. Sergent JS: Polyarticular arthritis. Textbook of Rheumatology , 4th ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 381
5. Liang MH, Sturrock R: Evaluation of musculoskeletal symptoms. Rheumatology , 1st ed. Klippel JH, Dieppe PA, Eds. Mosby-Year Book Europe Limited, London, 1994, Section 2, p 1.1
6. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. Arthritis Rheum 39:1, 1996
7. Kushner I, Rzewnicki DL: The acute phase response: general aspects. Baillieres Clin Rheumatol 8:513, 1994
8. Sox HC Jr, Liang MH: The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. Ann Intern Med 104:515, 1986
9. Owen DS Jr: Aspiration and injection of joints and soft tissues. Textbook of Rheumatology, 4th ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 545
10. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. N Engl J Med 331:69, 1994
11. McCarty DJ: Differential diagnosis of arthritis: analysis of signs and symptoms. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 49

Figuras

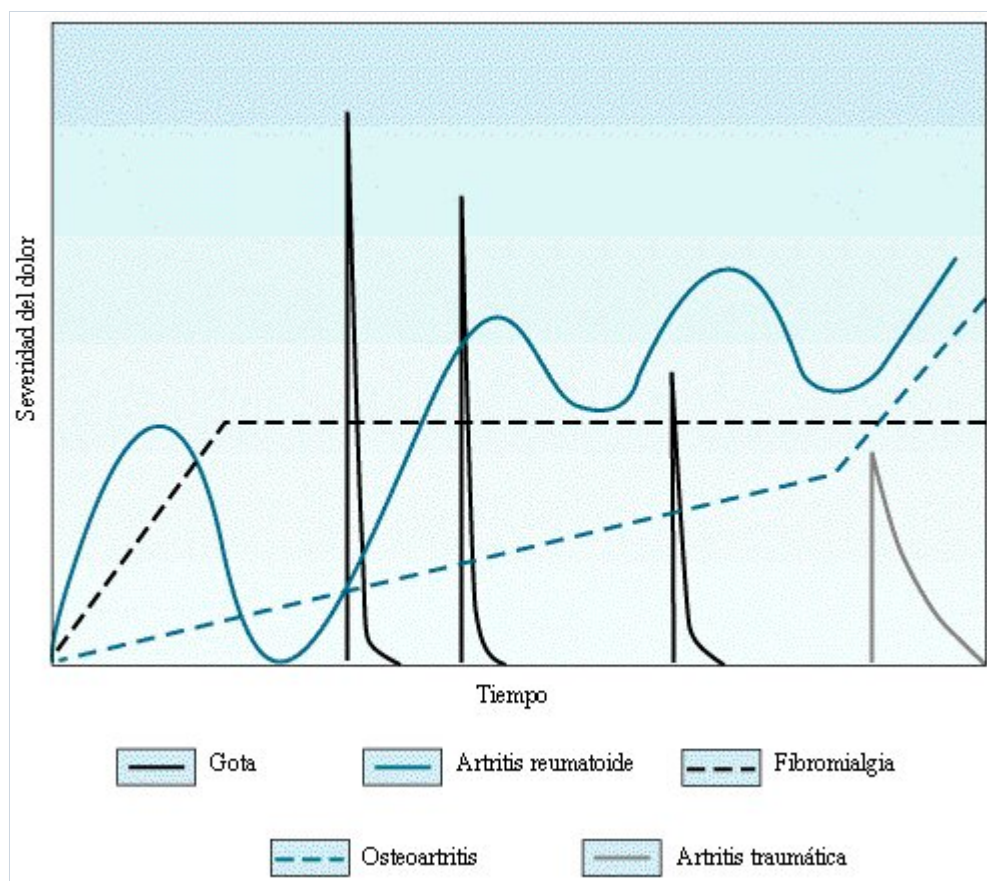


Figura 1 Evolución y severidad del dolor en las enfermedades reumáticas. El dolor en la artritis reumatoide puede variar en intensidad con el tiempo. El dolor de la osteoartritis suele progresar en forma lenta hasta una fase tardía de la enfermedad, en que puede ser muy severo. El dolor de la fibromialgia permanece constante. La gota tiene un curso intermitente de episodios de dolor muy intenso. La artritis traumática mejora en forma más lenta que la gota.

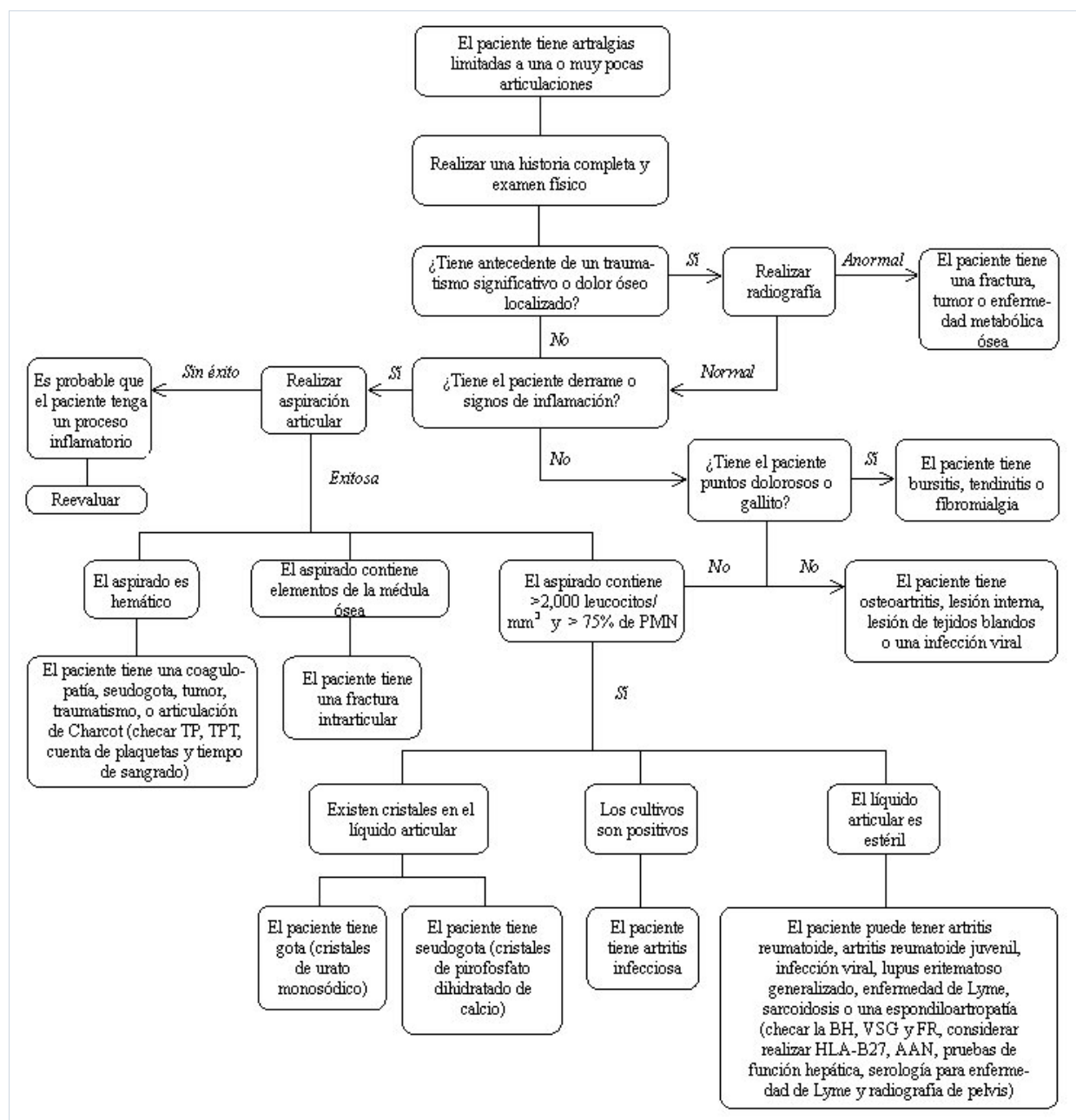


Figura 2 Enfoque diagnóstico de la enfermedad monoarticular Enfoque inicial del paciente con síntomas de enfermedad monoarticular. La mayoría de los casos pueden diagnosticarse con base en la historia y el examen físico. Los cultivos a los que se refiere la figura son de líquido sinovial, así como cervical, uretral, faríngeo y rectal en busca de gonococo y especies de Chlamydia , cuando se sospecha infección por estos organismos. PMN es polimorfonucleares, TP, tiempo de protrombina, TPT tiempo parcial de tromboplastina, BH biometría hemática, VSG velocidad de sedimentación globular, FR factor reumatoide y AAN anticuerpos antinucleares.

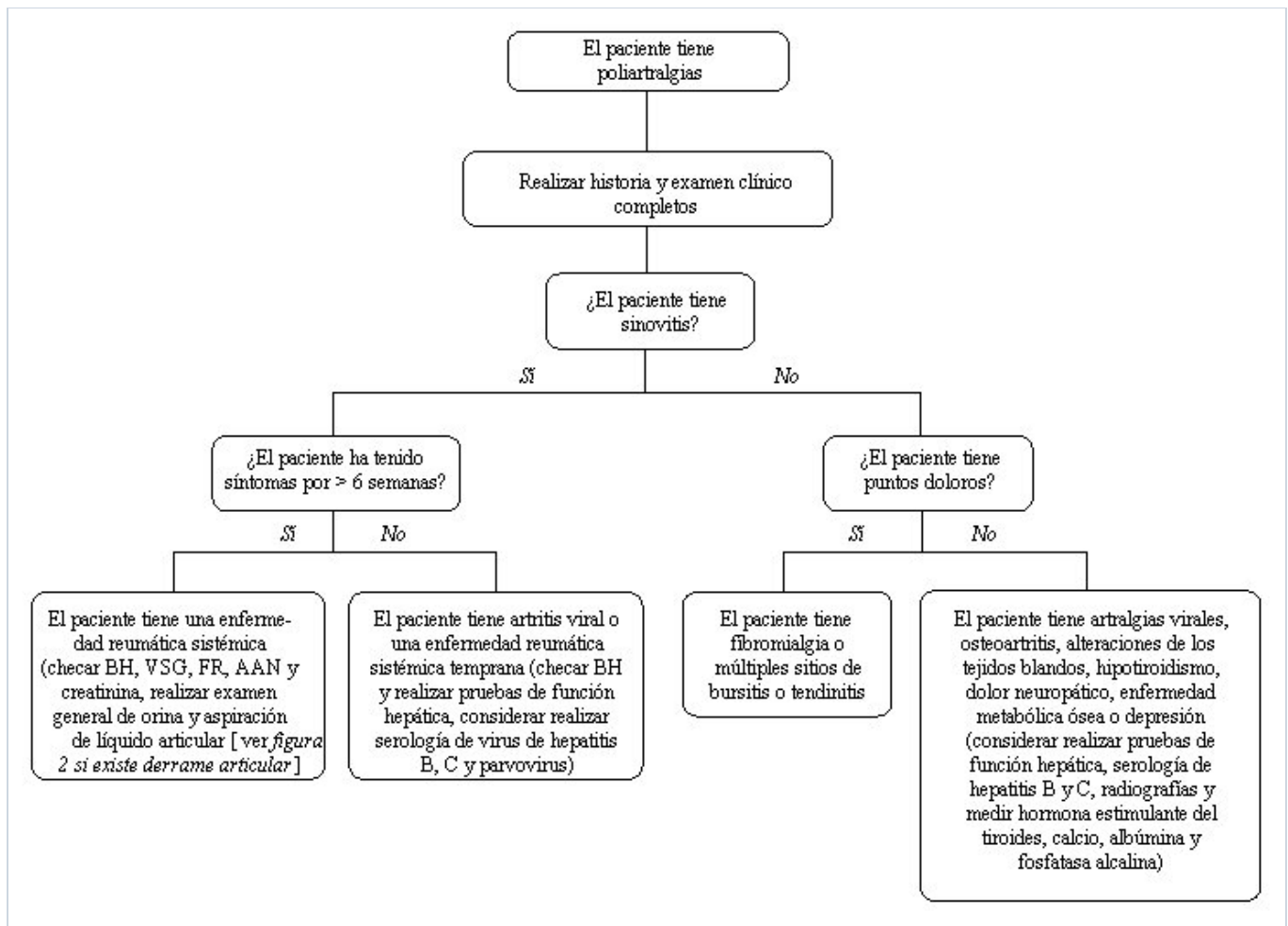


Figura 3 Enfoque diagnóstico de la enfermedad poliarticular Se muestra el enfoque inicial del paciente con síntomas de enfermedad poliarticular.

II ARTRITIS REUMATOIDE

DR. GARY S. FIRESTEIN

La artritis reumatoide (AR) es la artritis inflamatoria crónica más común y afecta a alrededor del 1 por ciento de los adultos, siendo dos a tres veces más prevalente en mujeres que en hombres. La AR puede comenzar desde la infancia, pero es más común en la quinta a sexta décadas de la vida. No existen pruebas de laboratorio específicas para la AR, el diagnóstico depende de una constelación de signos y síntomas que pueden ser apoyados por la serología y las radiografías. La afección de las articulaciones pequeñas de las manos y pies suele ser la clave del diagnóstico. Se han desarrollado criterios clínicos específicos [*ver tabla 1*], pero en la práctica el diagnóstico se establece por observación cuidadosa de la actividad de la enfermedad en el tiempo.

***Tabla 1* Criterios revisados de 1987 del colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la artritis Reumatoide**

Criterio

- Rigidez matutina: rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, que dure por lo menos 1 h antes de la mejoría máxima
- Artritis de tres o más áreas articulares: por lo menos tres áreas articulares que tengan en forma simultánea edema de tejidos blandos o líquido (no sólo crecimiento óseo) y sean observadas por un médico; las 14 áreas posibles (derecha e izquierda) son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsfalángicas (MTF).
- Artritis de las articulaciones de las manos: por lo menos un área articular con inflamación (como en el criterio previo) en muñeca, MCF o IFP
- Artritis simétrica: afección simultánea de las mismas áreas articulares (como en el criterio de artritis en tres o más áreas articulares) en ambos lados del cuerpo (la afección bilateral de IFP, MCF o MTF se acepta aunque la simetría no sea absoluta)
- Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
- Factor reumatoide sérico: demostración de cantidades anormales de factor reumatoide en el suero, por cualquier método que sea positivo en menos del cinco por ciento de los sujetos controles normales
- Cambios radiográficos: cambios radiográficos típicos de artritis reumatoide en la radiografía posteroanterior de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea inequívoca localizada o adyacente a las articulaciones afectadas (los cambios de osteoartrosis no son válidos)

Exclusiones

- La presencia de cualquiera de los siguientes datos excluye el diagnóstico de artritis reumatoide:

- Diagnóstico definitivo de esclerodermia (no limitada a los dedos)
- Cuadro clínico característico de fiebre reumática con afección articular migratoria y evidencia de endocarditis, en especial si se acompaña de nódulos subcutáneos, eritema marginado o corea (un título elevado de antistreptolisinas no descarta el diagnóstico de artritis reumatoide)
- Cuadro clínico característico de artritis gotosa, con episodios agudos de inflamación, eritema y dolor en una o más articulaciones, en especial si mejoran con colchicina
- Tofos
- Cuadro clínico característico de artritis infecciosa aguda de origen bacteriano o viral, con un foco agudo de infección o la asociación estrecha con una enfermedad de origen infeccioso, calosfríos, fiebre, afección articular aguda, casi siempre migratoria (en especial si existen microorganismos en el líquido sinovial o si hay respuesta al tratamiento antibiótico)
- Bacilos tuberculosos en las articulaciones, o evidencia histológica de artritis tuberculosa
- Cuadro clínico característico de síndrome de Reiter, con uretritis y conjuntivitis asociada con afección articular aguda, casi siempre migratoria al inicio
- Cuadro clínico característico del síndrome de hombro-mano, con afección unilateral del hombro y la mano, y edema difuso de la mano, seguido de atrofia y contracturas
- Cuadro clínico característico de osteoartropatía hipertrófica, con dedos en palillo de tambor, y/o periostitis hipertrófica a lo largo de las diáfisis de huesos largos, en especial si existe una lesión intrapulmonar
- Cuadro clínico característico de neuroartropatía con condensación y destrucción de los huesos de las

• Eritema típico de lupus eritematoso generalizado (LEG) • Concentración alta de células de lupus eritematoso (cuatro o más en dos frotis); sin embargo, en vista de la frecuencia con que se encuentran células LE en los pacientes con artritis reumatoide, se sugiere que estos pacientes se consideren en forma independiente • Evidencia histológica de poliarteritis nodosa, con necrosis segmentaria de las arterias asociada con infiltración leucocitaria nodular que se extiende hacia la región perivascular, incluyendo muchos eosinófilos • Edema muscular persistente de la dermatomiositis, o debilidad del cuello, tronco y músculos faríngeos	• articulaciones afectadas, y asociado con alteraciones neurológicas • Acido homogentísico en la orina, detectable en forma macroscópica al alcalinizarla • Evidencia histológica de sarcoide, o una prueba de Kveim positiva • Mieloma múltiple demostrado por aumento significativo de las células plasmáticas en la médula ósea o proteínas de Bence Jones en la orina • Lesiones cutáneas características de eritema nodoso • Leucemia o linfoma con células características en sangre periférica, médula ósea o tejidos. • Cuadro clínico característico de espondilitis anquilosante, psoriasis, colitis ulcerativa o enteritis regional

Nota: para propósitos de clasificación, se dice que un paciente tiene artritis reumatoide si satisface por lo menos cuatro de los siete criterios mencionados. Los cuatro primeros deben estar presentes por lo menos durante 6 semanas. Los pacientes con dos diagnósticos clínicos no se excluyen. No debe designarse a la artritis reumatoide como clásica, definida o probable

Inmunogenética

El fondo genético tiene un papel importante en la susceptibilidad a padecer AR. Los gemelos idénticos tienen una concordancia del 30 a 50 por ciento para la enfermedad, y los familiares en primer grado de pacientes con AR presentan una incidencia dos a tres veces mayor. El estudio del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) ha identificado un epítipo compartido en las cadenas beta de ciertos haplotipos de HLA-DR en pacientes con AR. Este epítipo, denominado de susceptibilidad, se asocia con la tercera región hipervariable de las cadenas beta del DR, que contiene los aminoácidos 70 a 74 (glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina, también conocido como QKRAA) y que se encuentra en el DRB1*0401, DRB1*0404 y otros alelos inmunológicamente distintos.¹ Este epítipo es común a la mayoría de los pacientes con AR, aunque la enfermedad se desarrolla en solo una pequeña fracción de los que presentan el epítipo.

La susceptibilidad a la AR es muy poligénica, por ejemplo, ciertos genotipos de inmunoglobulinas y quizá ciertas diferencias genéticas en la galactosilación de las inmunoglobulinas pueden ser factores predisponentes. Los estudios han identificado asociaciones con alelos microsatélites de citocinas. Los alelos del factor de necrosis tumoral (FNT) se encuentran en desequilibrio de unión con el gen DR beta y

pueden constituir factores de riesgo independientes para la AR.² Además, un polimorfismo del gen de la interleucina-1a (IL-1a) se asocia con la AR juvenil.³

Etiología

Es poco probable que un solo factor etiológico explique todos los casos de AR del adulto. Se supone que un organismo patógeno es el responsable, pero ninguna evidencia implica a bacterias o micoplasmas. Se han aislado partículas semejantes a las virales de derrames sinoviales en pacientes con AR,⁴ y algunos enfermos muestran evidencia de una infección reciente por parvovirus B19.⁵

Otros virus han sido aislados del líquido sinovial, incluyendo virus de rubéola y Epstein-Barr (VEB). El suero de la mayoría de los pacientes con AR contiene anticuerpos contra antígenos derivados del VEB. Estos anticuerpos se encuentran con menos frecuencia en el suero normal. Está alterada la supresión de la infección por VEB por los linfocitos de los pacientes con AR, quizá porque las células T montan una respuesta insuficiente, con niveles bajos de interferón gama.⁶ Aunque la infección por VEB probablemente no es el evento inicial en la AR, puede causar una estimulación inmunológica persistente al actuar como un activador policlonal de las células B, aumentando así la producción de autoanticuerpos, incluyendo factores reumatoides.

Los linfocitos de algunos pacientes con AR responden a una región de la glucoproteína gp110 del VEB que contiene la misma secuencia QKRAA que el epítipo de susceptibilidad de las cadenas DR beta.⁷ Por lo tanto, el mimetismo molecular puede causar autoinmunidad en ciertos individuos infectados por el VEB. Otras xenoproteínas, en especial el ADN de la proteína J de *Escherichia coli*, contienen también la secuencia QKRAA y pueden contribuir a la respuesta contra el CPH propio.⁸ La respuesta autoinmune a la colágena de tipo II puede tener significado etiológico secundario.

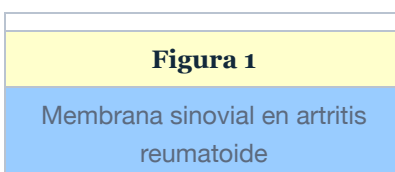
Los retrovirus pueden ser también una causa infecciosa de la AR. La infección sinovial con el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) se asocia con artritis crónica y la transducción in vitro de los sinoviocitos con el gen tax del HTLV-I causa mayor crecimiento.⁹ Se han observado partículas de retrovirus en algunas muestras de sinovia y la expresión de proteínas con dedos de zinc asociada a infecciones retrovirales apoya este concepto.¹⁰

Patogenia

HISTOPATOLOGIA E INVASION SINOVIAL

El tejido sinovial se vuelve muy hiperplásico, con pliegues redundantes, vellosidades frondosas y edema. En las fases más tempranas son prominentes la proliferación de los vasos sanguíneos y el daño endotelial. Puede ocurrir hiperplasia de la capa íntima de la sinovial (la región en contacto directo con el líquido sinovial), aunque el infiltrado inflamatorio por debajo de esta capa es leve. Al comenzar la fase crónica la hiperplasia de la capa íntima se vuelve más prominente, aumentando hasta 5 veces desde su

grosor normal de una a dos capas de células [ver figura 1]. La hiperplasia sinovial es causada, en parte, por proliferación local de los sinoviocitos tipo B semejantes a fibroblastos y por migración de nuevos sinoviocitos tipo A semejantes a macrófagos desde la médula ósea y la sangre hacia la articulación. La tasa de muerte celular también determina la celularidad del tejido. Muchas células de la capa íntima contienen ADN dañado que normalmente ocasiona apoptosis (muerte celular programada), pero relativamente pocas completan este proceso.¹¹ Es posible que en la AR las células sinoviales tengan defectos en la apoptosis que contribuyen a la hiperplasia.



Las células inflamatorias, incluyendo las células T, B, macrófagos y células plasmáticas, se acumulan por debajo de la íntima en la enfermedad crónica. Los linfocitos se organizan en agregados discretos, aunque puede existir también infiltración difusa de células mononucleares o tejido fibroso relativamente acelular. La mayoría de las células T son células de memoria $CD4^+$ con núcleo pequeño y citoplasma escaso. Aunque las células están en reposo desde el punto de vista funcional, muchas expresan antígenos de superficie que sugieren activación previa. La fase crónica se caracteriza por aumento de vasos sanguíneos. Los estudios de morfometría capilar sugieren que, comparado con la sinovia normal, la red capilar está mas desorganizada y el tejido prolifera debido al crecimiento de los vasos sanguíneos.

La sinovitis reumatoide suele asociarse con aumento en el líquido sinovial. La cuenta de leucocitos en el líquido sinovial en la AR activa es de alrededor de $10,000\text{ mm}^3$ (alrededor del 70 por ciento de neutrófilos). En ocasiones los leucocitos totales son más de $50,000/\text{mm}^3$ e incluyen 90 a 95 por ciento de polimorfonucleares. Los leucocitos polimorfonucleares se dirigen al líquido articular debido a un gradiente formado por sustancias quimiotácticas que incluyen leucotrieno B_4 , factor activador de plaquetas, fragmento $C5a$ del complemento y quimocinas como IL-8. También se observan en el líquido linfocitos, macrófagos y células desprendidas de la sinovia. Es sorprendente la escasa cantidad de neutrófilos que existen en la sinovia de la AR a pesar de su abundancia en el líquido.

El pannus, la región invasiva de la sinovia que erosiona el cartílago y el hueso [ver figura 2], contiene macrófagos y células mesenquimatosas primitivas, pero muy pocos linfocitos. No es claro si estas células mesenquimatosas se relacionan con los sinoviocitos tipo B, pero estudios morfológicos y funcionales sugieren que los fibroblastos derivados del pannus (panocitos) tienen características distintivas (v.gr., expresión muy aumentada de moléculas de adhesión a células vasculares-1).¹²

Figura 2
Erosiones en artritis reumatoide

El daño al hueso y al cartílago por el tejido sinovial y el pannus está mediado por varias familias de enzimas incluyendo proteasas de serina y catepsinas. Las enzimas más dañinas probablemente sean las metaloproteinasas (v.gr., colagenasa, estromelisin y gelatinasa), que pueden degradar las principales proteínas estructurales en la articulación. Los sinoviocitos tipo B en el tejido sinovial son la principal fuente de las metaloproteinasas. Las citocinas como la IL-1 y el FNT- α son potentes inductores de la expresión del gen de las metaloproteinasas. Aunque en la sinovia reumatoidea se expresan inhibidores de proteasas, como los inhibidores tisulares de metaloproteinasas, el balance entre las proteasas y sus inhibidores en la AR parece favorecer a los primeros.¹³

La destrucción de la matriz extracelular por las células mesenquimatosas de la sinovia reumatoide puede constituir una respuesta normal al medio de citocinas inflamatorias o ser resultado de la transformación de los sinoviocitos.¹⁴ Las evidencias de transformación parcial de los sinoviocitos en la AR, incluyendo su crecimiento independiente de adhesión y la pérdida de inhibición por contacto in vitro, sugieren que incluso la ablación completa de las citocinas del medio podría retrasar, pero no detener del todo la destrucción articular. Los sinoviocitos de AR que se han cultivado y agregado a explantes de cartílago en ratones con inmunodeficiencia combinada severa invaden la matriz del cartílago, mientras que los sinoviocitos de pacientes con osteoartritis y fibroblastos dérmicos normales no lo hacen.¹⁵ Las mutaciones somáticas en los genes que codifican proteínas reguladoras clave, como el gen supresor de tumores *p-53*, pueden contribuir al fenotipo transformado de los sinoviocitos.¹⁶ Estas mutaciones pueden ser causadas por la alta concentración local de oxidantes en la articulación reumatoide. De ahí que el componente invasivo de la sinovitis reumatoide funcione potencialmente como un tejido autónomo independiente de citocinas que erosiona el hueso y el cartílago.

INMUNIDAD CELULAR

Los intentos por identificar un agente etiológico determinando la respuesta proliferativa de las células T de la sinovia a antígenos específicos han sido desalentadores. Las células T de la articulación típicamente responden menos que las células de sangre periférica. Por ejemplo, la proliferación de linfocitos del líquido sinovial en respuesta a mitógenos o antígenos (v.gr., toxoide tetánico) es significativamente menor que la proliferación de los linfocitos T de la sangre. La producción de citocinas (v.gr., interferón γ e IL-2) por las células T del líquido sinovial in vitro también es menor después de la estimulación por mitógenos inespecíficos.¹⁷ Los antígenos de micobacterias y la proteína de calor de choque de 60 kd parecen ser excepciones y la proliferación de los linfocitos en respuesta a éstos es mayor en células con derrames reumatoides que en células sanguíneas.¹⁸ Sin embargo, este dato no es específico de la AR y es incluso más importante en la artritis reactiva.

Los estudios han sugerido desregulación inmunológica en las células T de sangre periférica en la AR, en especial cuando existe infección por VEB.¹⁹ La respuesta deficiente de la célula T puede relacionarse con actividad de la enfermedad, pero también ocurre en pacientes con otras formas de artritis. Se observa un defecto más específico en la reacción autóloga mixta de linfocitos, en la que las células T proliferan y producen citocinas en respuesta a antígenos clase II del CPH expresados en células autólogas presentadoras de antígenos. La producción de interferón alfa y de IL-2 también es anormalmente baja en cultivos de células T de AR y los defectos se corrigen bloqueando la producción de prostaglandinas.²⁰

INMUNIDAD HUMORAL

Factores reumatoides

Los factores reumatoides son una familia de inmunoglobulinas con especificidad de anticuerpo para la región Fc de la IgG.^{21,22} Las pruebas que suelen emplearse para el diagnóstico clínico (fijación de látex, aglutinación de eritrocitos de carnero sensibilizados y ensayo inmunosorbente ligado a enzimas) detectan solo factores reumatoides de tipo IgM. Las pruebas son positivas en hasta el 90 por ciento de los pacientes con AR clásica, dependiendo del método a usarse. Aunque los pacientes con AR clásica pueden tener resultados negativos, un resultado con título positivo alto indica mal pronóstico, curso progresivo, mayor grado de daño articular y mayor incidencia de complicaciones sistémicas.

El factor reumatoide no es un dato específico de AR. Se encuentran títulos significativos en pacientes con enfermedades relacionadas (como lupus eritematoso generalizado (LEG), esclerosis sistémica progresiva y dermatomiositis) y en pacientes con trastornos inflamatorios crónicos no reumáticos e infecciones. Además, las personas ancianas sanas, en especial mujeres, con frecuencia tienen resultados positivos. El factor reumatoide puede encontrarse también en la respuesta inmune temprana a muchas proteínas, facilitando la depuración del antígeno por los macrófagos.

El factor reumatoide IgM es el que se detecta con más frecuencia, en ocasiones existen también factores IgG y con menos frecuencia IgA.²³ La presencia de factor reumatoide IgG se asocia con más complicaciones sistémicas (v.gr., vasculitis necrosante).²⁴ Los factores reumatoides en la AR pueden ser resultado de mutación somática causada por una respuesta inmune desencadenada por un antígeno.²⁵ El factor reumatoide puede ser sintetizado por células B y células plasmáticas que infiltran la sinovial en los pacientes con AR, incluyendo algunos pacientes seronegativos.

Activación del complemento

La interacción de los factores reumatoides con la IgG normal activa el complemento y así inicia una cadena de eventos que incluye la producción de anafilotoxinas y factores quimiotácticos. Los leucocitos polimorfonucleares engullen a los complejos factor reumatoide-IgG-complemento y liberan enzimas lisosomales y otros productos. En la sinovia, líquido sinovial y lesiones extrarticulares se detectan con facilidad complejos de factor reumatoide IgG con IgG y complemento.²⁶

Se han identificado depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el cartílago avascular y otros tejidos conectivos de las articulaciones reumatoideas, y es posible que éstos participen en la formación de la lesión destructiva de la AR. Estos depósitos, que son muy específicos de AR, pueden constituir un factor quimiotáctico para el pannus invasor.²⁷

Citocinas

Los estudios iniciales sugirieron abundancia ilimitada de citocinas en la articulación reumatoide. Sin embargo, experimentos posteriores demostraron una escasez relativa de casi todas las citocinas derivadas de la célula T, incluyendo IL-2, IL-4, interferón gama y FNT-b.²⁸ Una excepción posible es la IL-17, recientemente descrita, que puede regular el metabolismo del cartílago y ser producida por las células T CD4⁺ en la articulación.

Las células T cooperadoras pueden dividirse en subtipos que median diferentes funciones del sistema inmunológico.²⁹ Las células T cooperadoras de tipo 1 (Th1) producen interferón gama e IL-2, pero no IL-4, IL-5 o IL-10; las células T cooperadoras de tipo 2 (Th2) producen el perfil de citocinas opuesto. Las células TH1 regulan la citotoxicidad, las reacciones inflamatorias y la hipersensibilidad de tipo tardío,³⁰ mientras que las TH2 regulan la producción de anticuerpos y el cambio de isotipo (en especial a IgE e IgG1)³¹ y son más importantes en las respuestas alérgicas. Muchas citocinas producidas por las Th2 son también inmunosupresoras.

En la mayoría de los modelos animales de autoinmunidad predomina la actividad exagerada de Th1, mientras que las citocinas de Th2 median la supresión de la enfermedad.³² Como ya se mencionó, las células T producen muy pocas citocinas en la articulación reumatoide. Las pocas citocinas que pueden detectarse parecen depender del fenotipo TH1.³³ Las clonas de células T de articulaciones con AR tienden a exhibir un fenotipo Th1 (aunque también se han identificado células Th2).³⁴ Por el contrario, prácticamente no existen citocinas de Th2 (en especial IL-4 e IL-13) en las articulaciones.³⁵ Existe cierta IL-10, pero deriva principalmente de macrófagos y su cantidad no es suficiente para suprimir la producción de citocinas Th1.³⁶ La falta relativa de citocinas Th2 supresoras puede contribuir a la patogenia de la sinovitis reumatoide. Los niveles de otras citocinas supresoras, como el antagonista natural del receptor de IL-1 (IL-1ra) también están bajas en las articulaciones de AR.³⁷

Las citocinas derivadas de macrófagos y fibroblastos (v.gr., IL-1, IL-6, FNT-a y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM]) se expresan en forma abundante en la articulación reumatoide.³⁸ Aunque muchas de estas citocinas sin duda participan en la patogenia de la AR, quizá los factores principales son el FNT-a y la IL-1: ambos pueden inducir proliferación de sinoviocitos, producción de colagenasa y liberación de prostaglandinas. El FEC-GM puede activar macrófagos locales y aumentar la expresión de HLA-DR. La IL-15 es producida por macrófagos, pero tiene muchas actividades de la citocina IL-2 derivada de células T, aumenta la capacidad de las células T para inducir

producción de FNT-a por los macrófagos a través de un mecanismo independiente de antígeno que incluye contacto intercelular.³⁹ La red de citocinas puede establecer círculos parácrinos o autócrinos que pueden perpetuar la artritis mucho después de que el agente etiológico ha sido eliminado. Estudios recientes sugieren que el tratamiento anticitocinas (incluyendo IL-1, FNT-a e IL-6) es eficaz en la AR severa y demuestra la importancia de los productos de fibroblastos y macrófagos en la sinovitis crónica.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la AR en los adultos puede ser agudo o insidioso, generando manifestaciones sistémicas que preceden a la artritis clínica por meses. En algunos pacientes existen eventos externos (v.gr., infecciones importantes, procedimientos quirúrgicos, traumatismos o parto) que preceden al inicio clínico. No se sabe la manera como estos eventos se relacionan con la patogenia. Primero suelen afectarse las articulaciones pequeñas de manos y pies, aunque en ocasiones la inflamación comienza en articulaciones grandes (v.gr., rodillas y tobillos). En alrededor del 10 por ciento de los casos la monoartritis de una articulación grande presagia la progresión a AR poliarticular.

La evolución más común se caracteriza por progresión insidiosa hacia la afección poliarticular. La mayoría de los pacientes sufren cierto grado de rigidez articular, que puede acompañar o preceder a la inflamación y dolor articular. Estos síntomas indican actividad de la enfermedad y ayudan a distinguir a la AR de padecimientos no inflamatorios como la osteoartritis. Sin embargo, la rigidez articular y la inflamación no son específicos de la AR: pacientes con otros tipos de artritis inflamatoria tienen también rigidez en las articulaciones afectadas después de la inmovilización. Los pacientes con AR con frecuencia refieren rigidez matinal al despertar que dura más de 30 minutos (hasta varias horas).

El examen de las articulaciones revela varios grados de inflamación, calor en la articulación afectada, dolor a la palpación y limitación de los rangos de movimiento activos y pasivos. La inflamación es causada por engrosamiento, edema y mayor vascularidad de la sinovia, por derrame sinovial o por combinación de estos factores. En las articulaciones pequeñas, como las metacarpofalángicas, los derrames pueden ser difíciles de detectar: la presencia de engrosamiento sinovial causa pérdida de los límites anatómicos y oscurece las cimas y valles causados por las articulaciones. En las articulaciones grandes, en especial las rodillas, los derrames suelen ser más fáciles de demostrar. A diferencia de las artritis inflamatorias agudas (v.gr., gota o artritis séptica), la AR no tiende a causar eritema articular y la inflamación no se extiende fuera de la articulación. En los ancianos la manifestación más prominente puede ser inflamación difusa de las manos aunada con dolor y rigidez marcada en ausencia de eritema.

Clásicamente la AR es simétrica, aunque no siempre se afectan en forma bilateral articulaciones idénticas de las manos y los dedos. Cuando la AR es progresiva y no remite casi todas las articulaciones periféricas llegan a afectarse, aunque por lo general la enfermedad respeta la columna torácica y lumbar. Esta presentación clínica se observa en quizá el 10 por ciento de los pacientes. Alrededor del 75 por ciento tiene una evolución ondulante durante un periodo de años.⁴⁰ En el resto de los pacientes se logran remisiones completas sin evidencia de inflamación. Las remisiones pueden ser solo parciales, con

enfermedad clínica leve a pesar de la mejoría clara. Cuando la enfermedad es progresiva los periodos de remisión pueden acortarse y producirse mejorías menos impresionantes en los signos y síntomas.

La evolución relativamente favorable con remisiones largas tiene a asociarse con edad menor de 40 años, inicio agudo limitado a solo algunas articulaciones grandes, duración de la enfermedad menor de 1 año y prueba de factor reumatoide negativo. Por el contrario, el inicio insidioso, los síntomas generales (v.gr., pérdida de peso, febrícula y fatiga importante), la aparición rápida de nódulos reumatoides y los títulos altos de factor reumatoide se asocian con un pronóstico poco favorable. La homocigocidad para la secuencia QKRAA en el locus HLA-DR se asocia también con enfermedad más severa y manifestaciones extrarticulares.

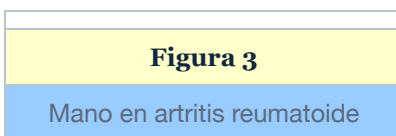
El embarazo alivia los síntomas de AR a través de mecanismos de inmunosupresión no claros.⁴¹ Una posible explicación es que la placenta produzca grandes cantidades de la citocina supresora IL-10. El riesgo de desarrollar AR parece ser menor en mujeres que han estado embarazadas.⁴² El efecto de los anticonceptivos orales en la susceptibilidad de la enfermedad es motivo de controversia, si es que tienen algún efecto, este es pequeño.⁴³

La mortalidad es mayor en los pacientes con AR que en la población normal. En general, los pacientes con AR mueren de las mismas causas que el resto de la población, aunque antes. En la AR severa la mortalidad puede ser semejante a la de la falla cardiaca congestiva severa o a la enfermedad de Hodgkin, lo que justifica un tratamiento pronto agresivo. La enfermedad cardiovascular causa el 40 a 45 por ciento de los fallecimientos en los pacientes con AR, y el cáncer e infecciones un 15 a 10 por ciento, respectivamente. Las enfermedades linfoproliferativas son más comunes en la AR, principalmente linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin.

ENFERMEDAD ARTICULAR ESPECIFICA

Manos y muñecas

La afección de manos y muñecas es el dato más característico. Suelen observarse inflamación y dolor en las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales [ver figura 3]. Es típico el edema fusiforme en las articulaciones interfalángicas proximales. Por lo general las interfalángicas distales no se afectan. La fuerza de prensión está disminuida por el dolor y la alteración mecánica. Es común la tenosinovitis de los flexores y la limitación progresiva a la flexión impide hacer puño.



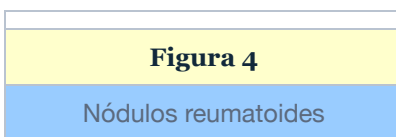
Dependiendo del sitio y severidad de las lesiones reumatoides ocurren grados variables de desviación

cubital y subluxación de las articulaciones metatarsofalángicas. Estas deformidades son, en gran parte, causadas por inflamación y desviación radial en la muñeca. Al progresar las alteraciones de la muñeca los tendones extensores aplican tensión a lo largo de las articulaciones metatarsofalángicas y tienden a jalar los dedos hacia la posición clásica de desviación cubital. Otros cambios en las falanges incluyen hiperextensión en la articulación interfalángica proximal y flexión en la interfalángica distal (la llamada deformidad en cuello de cisne), o flexión en la interfalángica proximal con extensión de la distal (deformidad en botonero). Varias deformidades afectan también al pulgar e interfieren con la formación de pinza. En los casos extremos los dedos se deforman de modo importante como resultado de la destrucción del cartílago y del hueso.

En la AR temprana puede observarse inflamación relativamente asintomática del dorso de la muñeca. Con más frecuencia la muñeca es dolorosa y es el origen de las limitaciones funcionales (v.gr., incapacidad para quitar la tapa de una jarra). En la cara anterior, la compresión del nervio mediano causada por expansión sinovial puede producir el síndrome de túnel del carpo. En la cara dorsal la proliferación sinovial puede erosionar y romper los tendones extensores de los dedos, incapacitando al paciente para extender los dedos en forma activa a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas. En la enfermedad severa es común la disminución en la dorsiflexión y la flexión palmar de la muñeca causadas por la fusión de los huesos del carpo. También son frecuentes la subluxación anterior y la desviación radial, y la apófisis estiloides del cubital suele ser uno de los primeros sitios de erosión ósea.

Codos y hombros

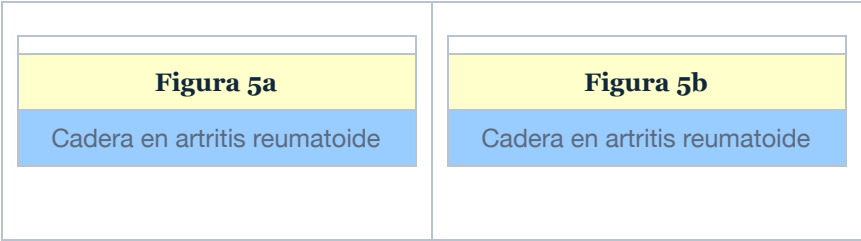
La sinovitis e inflamación de la articulación del codo y la presencia de nódulos en la bursa olecraneana son comunes en la AR establecida [ver figura 4]. En la fase temprana ocurren contracturas por flexión leves y en fases más tardías incapacidad funcional, en especial cuando se asocia con menor abducción y rotación de los hombros. El dolor en uno o ambos hombros, con o sin inflamación, suele deberse a sinovitis de la articulación glenohumeral. En ocasiones en estos casos se observan grandes derrames anteriores. El dolor de los hombros suele dificultar el sueño y causar incapacidad funcional. En la AR crónica el espacio articular disminuye y es frecuente la ruptura del manguito rotador. Al examen físico debe distinguirse la artritis verdadera de la articulación glenohumeral del dolor en la acromioclavicular, la tendinitis del manguito rotador y la bursitis deltoidea.



Caderas

La cadera se afecta después que la mayoría de otras articulaciones. Mientras que en la osteoartritis la cabeza femoral tiende a migrar hacia arriba en el acetábulo, en la AR la destrucción simétrica del

cartilago causa migración axial. La enfermedad reumatoide terminal con pérdida típica del cartílago produce protrusión acetabular de la cabeza femoral [ver figura 5].



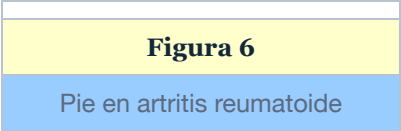
Rodillas

La rodilla se afecta con frecuencia y en ocasiones es la manifestación principal en la AR temprana. La inflamación y engrosamiento de la sinovial suelen ser fáciles de detectar, y la artrocentesis proporciona líquido sinovial para su análisis. En ocasiones los derrames grandes se expanden hacia la bolsa suprapatelar. Desde el inicio puede ocurrir atrofia de los músculos alrededor de la rodilla, en especial en el cuádriceps, con debilidad resultante. La sinovitis persistente causa limitación para caminar por destrucción del cartílago, laxitud ligamentaria, inestabilidad articular y contracturas.

Los quistes de Baker en el espacio poplíteo están cubiertos con membrana sinovial y suelen comunicarse con la cavidad de la articulación. La gran presión generada durante la flexión de la rodilla puede propagarse en dirección posterior y causar ruptura o disección de estos quistes. En esos casos ocurre inflamación de la pantorrilla, con dolor y eritema, simulando una tromboflebitis. La ruptura de los quistes no es específica de la AR, ocurriendo también en otras formas de sinovitis inflamatoria. El diagnóstico de quiste poplíteo puede confirmarse por ultrasonido o artrografía. En general el tratamiento del quiste se dirige a la sinovitis subyacente de la rodilla. Por lo general se inyectan esteroides en la rodilla, más que directamente en el quiste.

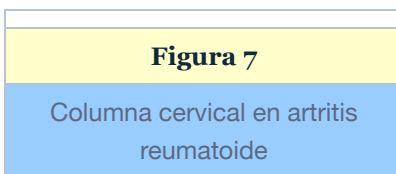
Tobillos y pies

La inflamación de los tobillos y de las articulaciones pequeñas de los pies es común. El dolor a la flexión y extensión es resultado de artritis tibiotalar, mientras que el dolor a la inversión y eversión se debe a enfermedad subtalar. Las articulaciones metatarsofalángicas son sitios de sinovitis temprana, que causa dolor en la porción anterior del pie al soportar peso [ver figura 6]. En etapas posteriores de la enfermedad existe subluxación con protrusión de las cabezas de los metatarsianos, hallux valgus y colapso del arco transversal.



Columna cervical

Las articulaciones de la columna torácica, lumbar y sacra casi no se afectan en la AR del adulto; sin embargo, la afección de la columna cervical es frecuente y puede causar dolor severo o complicaciones neurológicas.^{44,45} La lesión que ha recibido mayor atención es la subluxación atlanto-axial con la separación subsecuente de la articulación atlanto-odontoides [ver figura 7]. Esta deformidad se aprecia mejor en radiografías laterales obtenidas con el cuello en flexión, de modo que la separación del borde anterior del proceso odontoides al borde posterior del arco anterior del atlas sea mayor a 3 mm. Cuando la separación es severa el proceso odontoides puede protruir hacia el agujero magno y ejercer presión sobre la médula espinal, causando parestesias o incluso debilidad muscular en los brazos y manos. Con frecuencia el proceso odontoides se erosiona, lo que minimiza las complicaciones de presión, pero produce inestabilidad. Si el paciente requiere cirugía el anestesiólogo debe saber que tiene subluxación atlantoaxoidea para minimizar las complicaciones por la intubación.



También se observan otras lesiones de la columna cervical, incluyendo subluxación en múltiples niveles, erosiones en las articulaciones apofisiarias o fusión de dichas articulaciones. El tratamiento del dolor cervical en ausencia de subluxación significativa puede ser frustrante. Puede aplicarse tracción suave, aunque con precaución por la inestabilidad. Los collarines suaves pueden proporcionar cierto alivio temporal, pero si se usan en forma excesiva causan aumento del problema al debilitar los músculos cervicales.

Otras articulaciones

La sinovitis de las articulaciones temporomandibulares puede producir dolor al masticar y limitación al movimiento de la mandíbula. Si la articulación está muy destruida la subluxación de la mandíbula causa micrognatia. La artritis esternoclavicular es poco común, pero ocurre en el contexto de las artritis diseminadas. En la artritis cricoaritenoides aguda puede haber disfonía y dolor al deglutir, además de dolor sobre la laringe.

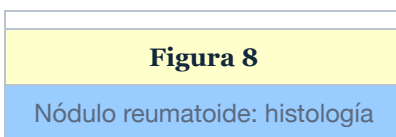
MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES

La AR es una enfermedad sistémica, a pesar de que afecta en forma característica estructuras dentro y alrededor de las articulaciones. Sus manifestaciones sistémicas incluyen febrícula, anorexia, pérdida de peso, fatiga y debilidad muscular. La afección a órganos específicos suele ocurrir en casos de AR severa,

con títulos altos de factor reumatoide y formación de nódulos.

Nódulos reumatoides

Los nódulos reumatoides son la manifestación extrarticular más común, ocurriendo en el 15 a 20 por ciento de los pacientes. Casi todos los pacientes en los que se desarrollan nódulos son seropositivos para factor reumatoide y tienen enfermedad erosiva [ver figura 8]. Los nódulos suelen ser subcutáneos y se encuentran en áreas expuestas a presión, por ejemplo, sobre las superficies extensoras del antebrazo, la bursa olecraneana, los nudillos, las regiones isquiáticas, el tendón de Aquiles y el puente de la nariz (si se emplean anteojos). También ocurren en las vísceras. Los nódulos reumatoides son firmes y pueden estar libres o fijos al tejido conectivo (v.gr., periostio o tendones). Varían de algunos milímetros a más de 2 cm de diámetro y suelen ocurrir en racimos. Los nódulos tienen típicamente consistencia de caucho y son indistinguibles de los tofos gotosos al examen físico. La lesión contiene un centro de necrosis fibrinoide (una mezcla de fibrina y otras proteínas, como colágena degradada) rodeada de una zona de histiocitos, que tienden a distribuirse en forma radial. Linfocitos y células plasmáticas forman la capa exterior. La patogenia de los nódulos parece semejante a la de la sinovitis, con afección vascular temprana y producción local de citocinas.⁴⁶



No existe un tratamiento específico para los nódulos diferente al tratamiento de la artritis subyacente. La extirpación quirúrgica suele ser ineficaz porque vuelven a formarse, y generalmente se reserva para los casos de deterioro funcional importante o de problema cosmético. La aparición de nódulos recientes puede indicar enfermedad activa. En algunos casos se presenta producción exuberante de nódulos (nodulosis reumatoide) como complicación del tratamiento con metotrexate. La nodulosis reumatoide no es específica de la AR, ocurriendo en otras enfermedades del tejido conectivo (v.gr., LEG) o en forma aislada (v.gr., granuloma anular).

Ojos

El síndrome seco, que es parte del síndrome de Sjögren, es la manifestación ocular más común de la AR. Los síntomas incluyen sensación de arenillas, acúmulo de material mucoide seco (en especial en la mañana, inmediatamente después de despertarse) y menor producción de lágrima. La escasez relativa de lágrimas se demuestra por menor humedecimiento del papel filtro en la prueba de Schirmer. La sequedad no se limita a los ojos y afecta otras glándulas exócrinas, incluyendo las de la nariz, boca, recto y vagina. Puede ocurrir crecimiento de las glándulas lacrimales y salivales en los casos severos, aunque esto es más común en el síndrome de Sjögren primario que en la AR.

La base genética de la AR con ojos secos puede ser diferente a la del síndrome de Sjögren primario, que se asocia con antígeno HLA-DR3 en lugar de HLA-DR4.⁴⁷ Los pacientes con el síndrome primario y sin inflamación articular tienen mayor frecuencia de parotitis recurrente, fenómeno de Raynaud, púrpura, linfadenopatía, miositis y afección renal. En todos los pacientes con síndrome seco las glándulas lacrimales y salivales se caracterizan, desde el punto de vista histológico, por infiltración de linfocitos y alteración de las estructuras ductales.⁴⁸ Los pacientes con síndrome de Sjögren suelen tener títulos altos de anticuerpos anti-Ro (también denominados anti-SS-A). La meningoencefalitis, con signos neurológicos fluctuantes, constituye una complicación seria del síndrome de Sjögren. La biopsia de glándulas salivales menores en el labio puede ser de utilidad diagnóstica.

La escleritis es dolorosa y puede causar perforación de la esclera y ceguera. La episcleritis es común y con frecuencia puede tratarse con esteroides tópicos. La pérdida de matriz alrededor del limbo y la pérdida de consistencia corneal pueden causar también perforación. La uveítis y la iritis no ocurren con mayor frecuencia en la AR del adulto que en la población general.

Pulmones

La forma más común de afección pulmonar es la pleuresía con derrame.^{49,50} Con frecuencia existe evidencia de pleuritis en el examen posmortem, pero la pleuresía clínica ocurre en menos del 10 por ciento de los pacientes. Los datos clínicos incluyen grados variables de dolor y disnea de inicio gradual. Los derrames suelen tener concentraciones de proteína mayor de 3 a 4 g/dl, así como concentraciones de glucosa menores de 30 mg/dl,⁵¹ que se han atribuido a un defecto primario en el transporte de glucosa. La cuenta de leucocitos rara vez es mayor de 5,000/mm³ y está dominada por linfocitos. El nivel de deshidrogenasa láctica suele estar muy aumentado, y en ocasiones también el contenido de lípidos es alto. Los niveles de complemento suelen ser bajos y existen factores reumatoideos. La biopsia pleural revela fibrosis inespecífica o granulomas. Los derrames pleurales suelen resolverse en forma espontánea en meses. En ocasiones se requiere de aspiración repetida para aliviar la disnea y, si los derrames constituyen un problema, es útil la instilación de esteroides.

Pueden ocurrir nódulos reumatoideos en el parénquima pulmonar, así como en la superficie pleural. Varían en tamaño de apenas detectables a varios centímetros de diámetro, pueden ser únicos o múltiples y con el tiempo se cavitan. Estos nódulos son difíciles de distinguir por radiografía de las lesiones tuberculosas o malignas y suelen requerir mayor evaluación, incluyendo biopsia.

La fibrosis pulmonar intersticial sintomática y progresiva, que produce tos y disnea aunada a cambios radiográficos con un patrón reticular difuso (i.e., pulmón en panal de abeja) suele asociarse con títulos altos de factor reumatoide. El daño es indistinguible desde el punto de vista histológico de la fibrosis pulmonar difusa. Las radiografías de tórax muestran engrosamiento pleural, nódulos, infiltrados difusos o en parches y un defecto ventilatorio restrictivo que se caracteriza por reducción en la tasa de difusión de CO.⁵² Estas alteraciones suelen asociarse con tabaquismo, otras manifestaciones extrarticulares y enfermedad activa. También puede desarrollarse bronquiolititis obliterante, una forma poco usual de

obstrucción de las vías respiratorias, que suele asociarse con una etiología viral o tóxica.

Corazón

La afección cardíaca es común, pero rara vez sintomática. Se ha encontrado evidencia ecocardiográfica de derrame o engrosamiento pericárdico en alrededor de la tercera parte de los pacientes estudiados.⁵³ Los datos de autopsia incluyen nódulos reumatoides, pericarditis cicatricial o activa, miocarditis, endocarditis y fibrosis valvular.

La pericarditis sintomática es más frecuente en pacientes con enfermedad seropositiva. Las manifestaciones incluyen dolor torácico, frote y derrames pleurales asociados. Los derrames pericárdicos de la AR son parecidos a los pleurales. El tamponade cardíaco es raro, lo mismo que la pericarditis constrictiva.

Los nódulos reumatoides y la inflamación en las valvas y en el sistema de conducción pueden causar alteraciones de la conducción, incluyendo bloqueo cardíaco completo. La insuficiencia aórtica secundaria a aortitis y dilatación de la raíz aórtica puede causar insuficiencia cardíaca congestiva.⁵⁴

Sangre

La anemia leve de la enfermedad crónica, causada por mala utilización de las reservas de hierro, es la regla en la AR activa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) suelen causar pérdida de sangre por el tubo digestivo y deficiencia de hierro. Aunque los niveles de eritropoyetina no están disminuidos, la administración exógena de este factor de crecimiento alivia la anemia.⁵⁵

La constelación de AR con esplenomegalia y leucopenia se conoce como síndrome de Felty.^{56,57} La cuenta promedio de leucocitos en pacientes con este síndrome suele ser de 1,500 a 2,000/mm³, y la cuenta promedio de granulocitos es de 500 a 1,000/mm³. Es rara la trombocitopenia severa. Las infecciones, en especial de la piel, de la región perianal y de los pulmones, son frecuentes y suelen ser causadas por organismos comunes. Otros datos en el síndrome de Felty incluyen hepatomegalia, linfadenopatía y ulceraciones cutáneas crónicas.

La neutropenia es resultado de la marginación vascular excesiva de leucocitos, aumento en la destrucción periférica de los mismos por anticuerpos antigranulocito IgG e IgM,⁵⁸ y efectos inhibitorios de las células T supresoras sobre la granulocitopoyesis. Algunos casos de síndrome de Felty se asocian con expansión oligoclonal o monoclonal de linfocitos granulares grandes en la sangre y representan una forma de leucemia crónica.⁵⁹ La esplenectomía suele producir un aumento en la cuenta de leucocitos, pero este es sostenido en solo el 30 por ciento de los pacientes. La esplenectomía está indicada solo cuando ocurren infecciones recurrentes relacionadas con la neutropenia. El cloruro de litio puede aliviar la neutropenia, lo mismo que el tratamiento para la artritis activa con fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexate.⁶⁰ El tratamiento con factores estimuladores de colonias recombinantes, como el factor

estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) puede aumentar la cuenta de granulocitos en sangre periférica en pacientes con síndrome de Felty. El medicamento debe administrarse durante periodos prolongados de tiempo porque si se suspende ocurren recaídas.

Afección neuromuscular

Es común la debilidad de los músculos adyacentes a las articulaciones con sinovitis activa. La neuropatía más común es la compresión del nervio mediano causada por sinovitis de la muñeca. También ocurre atrapamiento del nervio cubital a nivel del codo o de ramas del nervio sural en el túnel del tarso.

La mononeuritis múltiple, un trastorno sensorimotor peligroso, se observa en forma típica en pacientes que tienen enfermedad severa con vasculitis necrosante y, con frecuencia, depósitos de complejos inmunes en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios afectados.⁶¹ En los casos leves puede encontrarse solo desmielinización segmentaria sin alteraciones vasculares. Se ha reportado meningitis aséptica por una reacción de hipersensibilidad a los AINE.⁶²

Vasos sanguíneos

La vasculitis en los pequeños vasos de la sinovia es una característica en la AR temprana, pero también ocurre inflamación vascular más diseminada de las arterias musculares de tamaño mediano en varones de mayor edad con enfermedad avanzada, nódulos reumatoides y títulos altos de factor reumatoide. Esta afección de los vasos de mayor tamaño es diferente de la de pequeños vasos, que incluye vasculitis leucocitoclástica o infartos de los pliegues ungueales. La evolución y pronóstico de la vasculitis reumatoide sistémica es semejante a la de la poliarteritis nodosa. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con vasculitis reumatoide tienen polineuropatía (mononeuritis múltiple), ulceraciones en la piel, púrpura e infartos cutáneos (que en ocasiones progresan a gangrena). También son comunes las manifestaciones de isquemia visceral, incluyendo perforaciones intestinales, infarto al miocardio e infarto cerebral. El tratamiento suele requerir esteroides en dosis altas, tratamiento con ciclofosfamida o ambos, y aún así puede no ser eficaz.

Otros sistemas

Además de las lesiones gástricas y duodenales causadas por los AINE, las complicaciones gastrointestinales son raras en la AR. Los nódulos reumatoides pueden afectar la faringe y el esófago. Son comunes las elevaciones discretas de las enzimas hepáticas, que suelen relacionarse con medicamentos. En el síndrome de Sjögren ocurren otras alteraciones hepáticas, en especial elevación en la fosfatasa alcalina sérica y de los niveles de 5'-nucleotidasa.⁶³ Estas lesiones hepatobiliares se atribuyen a respuestas inmunes a antígenos cruzados salivales y biliares. La infección por hepatitis C se asocia también con desarrollo de síndrome seco.⁶⁴ La AR rara vez causa lesiones renales específicas, éstas se deben más bien a AINE, sales de oro o amiloidosis.

Datos radiográficos y de imagen

Debido a que la destrucción temprana en la articulación se limita a la membrana sinovial, las radiografías no suelen ser útiles en esta fase de la AR. Los cambios en los tejidos blandos en el líquido sinovial o de engrosamiento capsular, que pueden reportarse en la radiografía, suelen ser obvios al examen físico. En los primeros meses de evolución suele ocurrir osteopenia yuxtarticular de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de la mano. La reducción del espacio articular por pérdida del cartílago requiere por lo menos 6 meses de enfermedad activa e indica daño irreversible al cartílago articular. La visualización artroscópica del cartílago articular (v.gr., en la rodilla) identifica el daño al cartílago en forma más temprana, pero no tiene valor para el manejo de la AR. La esclerosis subcondral es una característica de la osteoartritis, pero no de la AR. La periostitis prominente, con formación de hueso nuevo, es mucho más común en la artritis psoriásica o el síndrome de Reiter.

Las erosiones óseas se observan mejor en los márgenes articulares, en donde la sinovia se refleja cerca su fijación a la cápsula. El hueso en esta región (la llamada zona desnuda) no está protegida por una capa de cartílago y es atacado en forma directa por la sinovial invasora. Las erosiones de la AR pueden ser difíciles de distinguir de las de la gota: las últimas tienden a tener bordes agudos y colgantes de hueso, mientras que las primeras son más pequeñas y de forma irregular. Pueden observarse zonas radiolúcidas como quistes en las articulaciones de mayor tamaño. En ocasiones se reabsorben porciones enteras del hueso adyacente a las articulaciones, como los extremos de los metacarpianos y la apófisis estiloides del cubital. La destrucción del cartílago causada por la AR tiende a distribuirse en forma regular en la articulación. Por ejemplo, en la AR disminuyen tanto el compartimiento medial como el lateral de la rodilla, mientras que en la osteoartritis se afecta con más frecuencia el compartimiento medial. La progresión de las erosiones toma tiempo, rara vez es necesario repetir las radiografías antes de cada 12 meses.

La IRM puede distinguir el pannus sinovial del cartílago y del líquido sinovial, y detectar su invasión a las estructuras de la articulación. El uso de medios de contraste IV, como gadolinio, permite evaluar en forma exacta la invasión y volumen sinovial. La IRM ha sustituido a la artrografía en la evaluación de articulaciones grandes, como las rodillas.⁶⁵ Por desgracia, su alto costo impide su uso en el diagnóstico o evaluación rutinarios.

Estudios de laboratorio

En la AR suelen existir anemia normocítica normocrómica leve y trombocitosis. La cuenta de leucocitos suele ser normal, aunque ocurre neutropenia en asociación con esplenomegalia en el síndrome de Felty. La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar elevada en la AR activa y es útil para vigilar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los resultados de la química sanguínea son normales, aunque puede existir elevación enzimática por AINE o metotrexate. El examen general de orina suele ser normal.

Alrededor del 85 a 90 por ciento de los pacientes con AR son seropositivos para el factor reumatoide. Si se desarrolla seropositividad, esto suele suceder durante el primer año de la enfermedad. Del 1 al 5 por ciento de los individuos normales tienen resultados de factor reumatoide positivo, y el porcentaje es aún mayor en los ancianos. Muchos trastornos inflamatorios crónicos además de la AR se asocian con factor reumatoide positivo, aunque los títulos suelen ser menores.

Otras pruebas serológicas de uso común para diagnosticar enfermedades reumáticas tienen poco valor en la AR. Pueden existir anticuerpos antinucleares (AAN) en títulos bajos. Si se detectan anticuerpos anti-ADN casi siempre están dirigidos contra ADN de cadena sencilla, más que de doble cadena. Los anticuerpos contra los antígenos asociados al síndrome de Sjögren (SS-A y SS-B) pueden ser positivos. Los niveles de complemento sérico son normales en la AR no complicada, la hipocomplementemia sugiere vasculitis reumatoide sistémica. Las pruebas serológicas para virus pueden ayudar a identificar pacientes con artritis posrubéola o infección por parvovirus B19. La serología para hepatitis B y C también puede proporcionar información útil, pero estas infecciones pueden causar poliartritis simétrica autolimitada que semeja AR.

El análisis del líquido sinovial apoya el diagnóstico, pero rara vez lo establece per se. El líquido sinovial en la AR tiene color pajizo y aspecto ligeramente turbio. Pueden aspirarse porciones de fibrina y en ocasiones pequeños fragmentos de sinovia. La cuenta de leucocitos varía de 2,000 a 20,000/mm³. En la cuenta diferencial la mayoría de las células (50 a 80 por ciento) son neutrófilos y el resto linfocitos (principalmente células T) y monocitos. La glucosa en el líquido sinovial suele ser normal, lo que distingue a la AR de las infecciones agudas. Los niveles de complemento en el líquido son bajos en las articulaciones inflamadas a pesar de la abundante producción de proteínas del complemento por la membrana sinovial.

Diagnóstico diferencial

El inicio y evolución de la AR pueden ser muy variables y la falta de un marcador biológico específico dificulta el diagnóstico. Se requiere una observación prolongada y la integración de datos clínicos y de laboratorio que satisfagan los criterios establecidos.

El Colegio Americano de Reumatología ha formulado criterios diagnósticos [*ver tabla 1*]. Si es posible, deben descartarse otros padecimientos que simulan AR. Los pacientes con otras enfermedades reumáticas pueden tener una artritis poliarticular simétrica que parezca AR. La presencia de AAN a títulos altos, anticuerpos contra ADN de doble cadena, complemento sérico bajo y afección a órganos importantes (en especial nefritis) son datos que indican LEG. El examen físico cuidadoso con frecuencia ayuda al clínico a distinguir otras enfermedades reumáticas. En el anciano la polimialgia reumática puede presentarse con sinovitis periférica, aunque la rigidez muscular importante y una VSG muy elevada (por lo general mayor de 80 a 100 mm/h) son útiles en el diagnóstico diferencial.

Los trastornos metabólicos como la gota y las artropatías por depósito de cristales de pirofosfato de

calcio pueden simular AR. Las radiografías pueden indicar erosiones gotosas o condrocalcinosis características. El encontrar cristales en el líquido sinovial distingue a estos padecimientos de la AR. La artritis séptica también es relativamente fácil de identificar por medio del examen clínico y la evaluación del líquido sinovial.

Las espondiloartropatías seronegativas pueden representar un reto diagnóstico cuando cursan con enfermedad poliarticular periférica. En general se distinguen por su falta de simetría, la distribución de las articulaciones afectadas (por lo general se afectan más las extremidades inferiores que las superiores, y las articulaciones grandes que las pequeñas), la ausencia de factor reumatoide, la presencia de cambios óseos proliferativos en las radiografías y las lesiones cutáneas características. Sin embargo, en algunos casos la artritis psoriásica puede tener un cuadro clínico casi idéntico al de la AR.

La rigidez matinal y la afección de las articulaciones de la muñeca y de las metacarpofalángicas son poco comunes en la osteoartritis, que típicamente afecta las articulaciones de carga y las articulaciones interfalángicas distales. Los pacientes con osteoartritis suelen ser seronegativos para el factor reumatoide y no tener erosiones marginales. Los derrames sinoviales no son inflamatorios, con una cuenta de leucocitos menor de 2,000/mm³ y predominio de células mononucleares.

Las articulaciones reumatoides son más susceptibles a la infección bacteriana que las normales y la sepsis agregada puede no ser muy aparente. Los signos habituales (v.gr., eritema localizado, aumento del dolor y limitación al movimiento) pueden ser difíciles de distinguir de la sinovitis reumatoide subyacente o pueden ser suprimidos por el tratamiento antirreumático. Pueden afectarse en forma simultánea varias articulaciones y el diagnóstico requiere artrocentesis y cultivo.

Tratamiento

El tratamiento óptimo requiere conocer la evolución tan variable del padecimiento. Pueden hacerse predicciones estadísticas sobre la evolución a partir de los datos clínicos y las alteraciones de laboratorio, pero las remisiones y exacerbaciones son comunes y deben valorarse los riesgos asociados con los medicamentos y la cirugía en función de esta incertidumbre. El paciente debe conocer los riesgos de tomar o no un medicamento. La sinovitis activa que persiste durante un año o más después del inicio de la AR causa daño irreversible al cartílago y destrucción de la articulación. Por lo tanto, debe hacerse cualquier esfuerzo por suprimir la sinovitis por medios farmacológicos durante los primeros meses.

Ningún clima o dieta específicos alteran la evolución de la AR. Los remedios no convencionales, incluyendo los extractos de cartílago, rara vez tienen más que un efecto placebo. Sin embargo, estos tratamientos pueden aceptarse si no interfieren con los tratamientos ya probados. Además de la educación sobre la enfermedad, el tratamiento incluye alivio del dolor, conservar la fuerza y función articular, prevenir deformidades y atender las complicaciones sistémicas. La intervención quirúrgica es importante no sólo para sustituir las articulaciones destruidas, sino en ocasiones para restablecer la función o prevenir mayor daño.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Los medicamentos se usan para analgesia, control de la inflamación e inmunosupresión. En el caso de algunos agentes actualmente disponibles, solo existen datos empíricos que apoyen su uso y su mecanismo de acción se desconoce. En los estudios formales de medicamentos individuales se miden en forma sistemática las articulaciones inflamadas, la magnitud de la inflamación y el rango de movilidad articular. También se evalúan datos de laboratorio (v.gr., velocidad de sedimentación y hematocrito) y datos subjetivos (v.gr., dolor y rigidez matinal). Después se analiza la información de modo global. Suele observarse cierta mejoría objetiva y subjetiva con cualquier agente, y los efectos del placebo pueden ser asombrosos [*ver tabla 2 y figura 9*].

Figura 9
Tratamiento de la artritis reumatoide

Tabla 2 Comparación de varios tratamientos antirreumáticos

Medicamento	Velocidad de respuesta; inicio de acción	Magnitud de la eficacia (0-++++)	Toxicidad principal	Dosis
AINE	>75%; <2 sem	+	Erosión gástrica, renal	Variable
Metotrexate	>70%; 6-8 sem	+++	Hepática (fibrosis, elevación enzimas), hematológica, úlcera orales	7.5-15 mg/sem
Oro	30%; 3-6 meses	++	Erupción cutánea, hematologica, renal	50 mg/sem IM x 6 meses
Sulfato	> 30%; 2-3 meses	++	Dispepsia, hemólisis en la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	1 g bid o tid
Hidroxiclороquina	30-50%; 2-6 meses	++	Retinopatía, miopatía, hiperpigmentación	200 mg bid
Prednisona	>90%; < 1 sem	+++	Atrofia de piel, cataratas, osteoporosis, necrosis avascular	5.0-7.5 mg/día
Ciclosporina	30%; 2-3 meses	++	Renal (irreversible), hipertensión, hipertriosis, inmunosupresión	2.5-5.0 mg/día
Azatioprina	30-50%; 2-3 meses	++	Hematológicas, inmunosupresión, colestasis	100-150 mg/día
Leflunomida	50%; 2-3 meses	++	Hepática, teratogénico, gastrointestinal, erupción cutánea	100 mg/día x 3, después 20 mg/día
Etanercept	50-70%; 1-2 meses	+++	Reacción en el sitio de la inyección, vigilancia inmunológica	25 mg SC dos veces por semana

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

La aspirina sigue siendo un medicamento importante en el tratamiento inicial de la AR, pero su uso ha

disminuido en forma sustancial por la disponibilidad de nuevos AINE. Su principal ventaja es su bajo costo, pero esta es relativa ahora que existen muchos AINE genéricos que se venden sin receta médica. Si se administra en forma apropiada, la aspirina ayuda a disminuir la inflamación en las articulaciones afectadas, alivia la rigidez y contribuye al bienestar del paciente. La pérdida de sangre por tubo digestivo y la interferencia con la función plaquetaria (al inhibir en forma irreversible la cicloxigenasa [COX] plaquetaria) puede ameritar su suspensión. Los compuestos de salicilato no acetilado, como el salicilato colina o el trisalicilato colina de magnesio, producen menos irritación gástrica que la aspirina, pero son más costosos y tienen menos efecto antiinflamatorio.

Es posible que los otros AINE no sean más eficaces que la aspirina, pero pueden tener ciertas ventajas (v.gr., menos efectos GI, mejor farmacocinética y por lo general se requieren menos pastillas al día, lo que facilita el cumplimiento). El análogo de prostaglandina misoprostol puede suprimir la toxicidad GI por AINE⁶⁶ y debe considerarse su uso en pacientes que requieren medicación antiinflamatoria pero que tienen historia de úlcera duodenal o gastritis.⁶⁷ Es probable que la infección por *Helicobacter pylori*, los salicilatos y los AINE sean factores de riesgo independientes para las úlceras pépticas.⁶⁸

Fuera de la farmacocinética, existen pocas diferencias farmacológicas significativas entre los diversos AINE. Se dice que el sulindaco tiene menos toxicidad renal, pero la relevancia clínica de este aspecto no es certera.⁶⁹ La mayoría de los AINE actualmente disponibles bloquean en forma no selectiva tanto la cicloxigenasa que se expresa en forma constitutiva COX-1 como la cicloxigenasa inducible COX-2. Los médicos en general deben familiarizarse con un número limitado de estos agentes e individualizar el tratamiento.

En la actualidad existen inhibidores selectivos de COX-2 (v.gr., celecoxib y rofecoxib) que son también antiinflamatorios y analgésicos eficaces.⁷⁰ Estos fármacos tienen menos efectos adversos GI que los inhibidores COX no selectivos, además no bloquean la función plaquetaria y pueden usarse en ciertas situaciones en las que los AINE tradicionales podrían estar contraindicados. Sin embargo, los agentes tanto selectivos como no selectivos pueden alterar el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular. El celecoxib se administra en dosis de 100 a 200 mg por vía oral dos veces al día.

Se recomienda administrar agentes de segunda línea además de los AINE si (1) los síntomas no mejoran suficiente después de 3 meses de AINE, (2) el paciente tiene enfermedad seropositiva agresiva o (3) existe evidencia radiográfica de erosiones o destrucción articular.

Metotrexate

El medicamento de segunda línea más eficaz es el metotrexate, que ha sustituido al oro inyectable como el medicamento de elección para la AR que no se controla en forma eficaz con AINE. El metotrexate no solo alivia los signos y síntomas de la enfermedad, sino que también disminuye la VSG y aumenta el hematocrito.^{71,72} Es probable que también detenga la aparición de erosiones óseas, quizá al disminuir la expresión de enzimas destructivas como la colagenasa en la membrana sinovial.^{73,74}

El metotrexate se administra en dosis semanales por vía oral, comenzando con 7.5 mg y, si es necesario, aumentando hasta 15 mg en 3 meses. La respuesta al tratamiento suele ser relativamente rápida y ocurre mejoría en 1 a 2 meses. Más del 70 por ciento de los pacientes tienen una respuesta satisfactoria al metotrexate y la mitad siguen tomando el medicamento por lo menos durante 5 años. La eficacia sigue siendo excelente incluso después de años de usarlo.⁷⁵ No son comunes las remisiones completas, aunque la sensación de bienestar del paciente suele mejorar en forma dramática. La inflamación puede reaparecer en semanas después de suspenderlo. Se requiere vigilar los parámetros hematológicos y hepáticos cada 4 a 8 semanas. La principal acción del metotrexate en las dosis usadas en la AR es antiinflamatoria, aunque se ha reportado inmunosupresión que causa neumonía por *Pneumocystis*.

Los factores de riesgo para toxicidad incluyen alcoholismo, diabetes, obesidad, edad avanzada y enfermedad renal. La principal preocupación es la fibrosis hepática, aunque también son importantes la toxicidad a la médula ósea y la esterilidad. El metotrexate es un teratógeno potente y no debe usarse en mujeres en edad reproductiva a menos que empleen una forma confiable de anticoncepción. Puede desarrollarse enfermedad pulmonar intersticial idiosincrática, incluso en dosis bajas.⁷⁶ Otras reacciones adversas incluyen náusea, estomatitis, leucopenia, diarrea y elevación de los niveles de aminotransferasas. Algunos de estos efectos tóxicos (en especial las úlceras orales) pueden minimizarse con la administración profiláctica de ácido fólico, 1 mg/día.⁷⁷ La hepatotoxicidad, con fibrosis o cirrosis significativas es muy poco común, por lo que la mayoría de las instituciones han abandonado la vigilancia de rutina con biopsia hepática.^{78,79} Debe realizarse una biopsia en los pacientes con alteraciones persistentes en las pruebas de función hepática que no se resuelven pronto al suspender el medicamento. Otros medicamentos que interfieren con el metabolismo del folato (v.gr., trimetoprim) deben usarse con precaución en los pacientes que toman metotrexate.

Medicamentos antipalúdicos y sulfasalazina, aislados y en combinación

El medicamento antipalúdico hidroxiclороquina es útil como medicamento de segunda línea para la AR.⁸⁰ Su tasa de respuesta es menor que la del metotrexate y el grado de mejoría es menos impresionante; sin embargo, su seguridad relativa lo hace un medicamento ideal para pacientes con enfermedad temprana leve o como agente aditivo en la terapia combinada. Las reacciones adversas a los antimaláricos consisten principalmente en retinopatía, que puede causar una disminución irreversible en la visión. Esta reacción es rara y puede minimizarse con exámenes oftalmológicos periódicos.

La sulfasalazina también es útil.⁸¹ Es eficaz en por lo menos el 30 por ciento de los pacientes en dosis de 2 a 3 g/día dividida en 3 tomas. Solo se han reportado efectos adversos moderados, en especial molestia gastrointestinal. La sulfasalazina es bien tolerada y más del 30 por ciento de los pacientes la continúa tomando por lo menos durante 5 años.⁸²

Un porcentaje significativo de pacientes con AR no tiene alivio sintomático satisfactorio con un solo modificador de la enfermedad. Esta falta de respuesta ha orillado a los investigadores clínicos a estudiar

esquemas combinados,⁸³ pero la mayoría de los estudios realizados son anecdóticos o poco controlados. Un estudio prospectivo que examinó la azatioprina y el metotrexate solos o en combinación demostró seguridad pero ningún beneficio aditivo.⁸⁴ Un estudio de 2 años encontró que la combinación de metotrexate, sulfasalazina e hidroxicloroquina es más eficaz que cualquier de los agentes solos.⁸⁵

Sales de oro

Las sales de oro inyectables disminuyen la inflamación y aumentan la posibilidad de remisión. El oro fue alguna vez el agente modificador de elección, pero su eficacia relativamente modesta y su perfil de efectos adversos, aunado con el mayor uso de metotrexate y tratamiento anticitocinas, ha causado una disminución importante en su uso. Aunque el mecanismo de acción de los compuestos de oro no se conoce del todo, parece que altera la función de los fagocitos mononucleares en el sitio de la inflamación. El tratamiento suele consistir en la administración intramuscular de un compuesto como aurotiomalato sódico en una dosis de prueba de 10 mg, seguido de una sola dosis de 25 mg una semana después y después de 50 mg a la semana por 20 semanas. Si en ese momento se obtiene una respuesta satisfactoria, el compuesto puede administrarse cada 15 días por varios meses y después en forma mensual por un periodo indefinido. Cuando ocurre una buena respuesta, ésta suele presentarse en los primeros 6 meses; si no existe respuesta después de 20 dosis es poco probable que más dosis sean útiles. La tasa de respuesta al oro es de alrededor del 30 por ciento, aunque la toxicidad y la falta de eficacia causan su suspensión en casi el 90 por ciento de los pacientes en 5 años.

Los principales efectos adversos incluyen reacciones hematológicas, renales y cutáneas. Las preparaciones de oro oral parecen ser menos tóxicas que las inyectables, pero son menos eficaces. Aunque la incidencia de toxicidad es alta con el oro inyectable, la mayoría de las reacciones son de tipo cutáneo o estomatitis leves y transitorias, que son de poca consecuencia y no requieren su suspensión permanente. Las reacciones hematológicas incluyen leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. Por fortuna la mayoría de las alteraciones hematológicas desaparecen en forma espontánea cuando se suspende el oro, aunque en casos severos puede requerirse tratamiento con esteroides o dimercaprol. La proteinuria temporal es común en los pacientes con este tipo de tratamiento, pero el síndrome nefrótico o la nefritis francos no son comunes.

Tratamiento anticitocinas

La interferencia con la función del FNT, sea por bloqueo con un receptor soluble o administrando un anticuerpo monoclonal, es eficaz para tratar la artritis reumatoide en los humanos.^{86,87} Per se, el receptor soluble de FNT de 75 kd tiene una vida media biológica muy corta. Se ha usado la tecnología recombinante para fusionar el receptor con la porción Fc de una molécula de inmunoglobulina, prolongando mucho la vida media y haciendo posible su administración por vía subcutánea dos veces por semana. La proteína de fusión es de origen totalmente humano y no se ha detectado la formación de anticuerpos contra ella. La reacción adversa más común es inflamación local en el sitio de inyección. Debido a que el FNT es importante en la defensa del huésped y quizá en la vigilancia de tumores, la

alteración de estas funciones en los pacientes tratados constituye un problema teórico, pudiendo causar mayor riesgo de infección e incluso cáncer. Más intrigante es la inducción de anticuerpos antinucleares y anti-ADN y, en algunos casos, LEG franco en pacientes tratados con anti-FNT-a. Se requieren estudios a largo plazo de un número grande de pacientes para evaluar estos problemas. Mientras tanto, el agente está indicado para pacientes con AR avanzada y severa. No se ha definido si el anticuerpo monoclonal es más eficaz que el receptor soluble. El uso de anticuerpos monoclonales puede limitarse a largo plazo por la aparición de anticuerpos neutralizantes que interfieran con la actividad biológica o causen enfermedad del suero. Ambos agentes parecen ser seguros cuando se usan en combinación con metotrexate y su eficacia es aditiva.⁸⁸

En la actualidad otros enfoques anticitocinas están en etapa de investigación. Por ejemplo, se ha probado el IL-1ra en un estudio doble ciego y prospectivo, demostrando una actividad antiinflamatoria moderada.⁸⁹ El tratamiento con IL-1ra también parece tener actividad modificadora de la enfermedad determinada por una reducción en la progresión radiográfica. Los anticuerpos contra el receptor de IL-6 también pueden ser eficaces y se realizan investigaciones sobre citocinas supresoras como IL-10, IL-4 e IL-11.

Esteroides

Los esteroides son de los más potentes agentes antiinflamatorios disponibles. Cuando se usan en forma sistémica disminuyen la inflamación y dolor articular, la rigidez matinal y mejoran la capacidad funcional. Por desgracia, las dosis necesarias para mantener esta mejoría suelen ser suficientemente altas como para asociarse con efectos adversos a largo plazo (v.gr., osteoporosis, osteonecrosis, mayor susceptibilidad a infección, cataratas, miopatía y mala cicatrización de heridas). Rara vez puede usarse el tratamiento en días alternos para disminuir estos efectos adversos porque los pacientes con AR suelen tener mayor sintomatología el día que no toman el medicamento. La idea general es que los esteroides no alteran el curso de la enfermedad ni afectan el grado final de daño a las articulaciones u otras estructuras; sin embargo, un estudio indica que la prednisolona en dosis bajas administrada en fase temprana puede disminuir la progresión radiográfica.⁹⁰ En muchos casos el uso a largo plazo de prednisona o un esteroide equivalente en dosis de 5.0 a 7.5 mg/día parece suficientemente útil para justificar su uso. Sin embargo, los esteroides sistémicos, incluso en dosis bajas, se asocian con pérdida acelerada de hueso, a pesar de que permitan a los pacientes tener mayor actividad física. A las mujeres posmenopáusicas que requieren tratamiento diario con prednisona, incluso en dosis bajas, debe administrarse sustitución de estrógenos y calcio y vitamina D (calcitriol) suplementarios.⁹¹

Los esteroides intrarticulares también son útiles en las recaídas limitadas. La administración de estos agentes requiere una técnica aséptica cuidadosa y la inyección de un anestésico local (v.gr., lidocaína) con una preparación glucocorticoide insoluble (v.gr., hexacetónido de triamcinolona, 20 a 40 mg) en una articulación grande. Pueden inyectarse cantidades más pequeñas (5 a 15 mg) en las articulaciones pequeñas, bursas y vainas tendinosas. Estas inyecciones locales suelen permitir alivio del dolor y la inflamación en días y no causan con frecuencia efectos adversos serios. El riesgo de infección suele ser de

uno en 10,000 procedimientos. Los efectos benéficos pueden durar semanas a meses (en promedio alrededor de 3 meses), pero las inyecciones repetidas pueden causar aumento en la destrucción del cartilago, osteonecrosis y ruptura de tendones. Por lo tanto, los esteroides intrarticulares son útiles solo para aliviar en forma ocasional la inflamación en una o dos articulaciones especialmente sintomáticas.

Agentes inmunosupresores

Se han usado agentes alquilantes, en especial la ciclofosfamida, y los antimetabolitos como la azatioprina, en pacientes con enfermedad progresiva y severa que no responden a las medidas ya descritas.^{92,93} Estos fármacos reducen la inflamación, aumentan la fuerza y quizá reducen la frecuencia de nuevas erosiones articulares. La ciclofosfamida también es eficaz para controlar la vasculitis reumatoide en algunos pacientes. La toxicidad hematológica y gastrointestinal puede ser severa, y la cistitis hemorrágica es una complicación importante del tratamiento con ciclofosfamida oral. La azatioprina es más segura, pero su eficacia es modesta. El riesgo potencial de inducir neoplasias y alteraciones cromosómicas restringe la utilidad de estos agentes.

La ciclosporina es un inmunosupresor más específico que la azatioprina o la ciclofosfamida y ha sido usado en forma extensa en el rechazo de trasplantes. Sus efectos adversos frecuentes consisten en hipertensión y reducción en la depuración de creatinina, relacionados en general con la dosis acumulada. En la AR se usa una dosis de 2.5 a 5.0 mg/kg/día como alternativa a la ciclofosfamida o la azatioprina en pacientes que requieren tratamiento inmunosupresor, siempre y cuando se vigile en forma cuidadosa la posibilidad de toxicidad renal.⁹⁴ A pesar de los efectos inmunosupresores potentes de la ciclosporina, solo la tercera parte de los pacientes tienen una respuesta clínica del 50 por ciento con este medicamento.

Recientemente se autorizó el uso de leflunomida para la AR. Este medicamento bloquea la síntesis de pirimidina requerida para que los linfocitos estimulados proliferen. In vitro inhibe la proliferación estimulada por mitógenos tanto de células B como T. Estudios aleatorios y controlados han demostrado que la leflunomida es eficaz en el tratamiento de la AR activa.⁹⁵ Debido a que su vida media es de 11 a 16 días, se requieren dosis de impregnación para lograr niveles sanguíneos terapéuticos con rapidez. Los efectos adversos incluyen diarrea, toxicidad hepática, erupción cutánea y pérdida reversible de cabello. Se requiere vigilancia periódica de las enzimas hepáticas, y aún no se ha evaluado si puede combinarse con seguridad con metotrexate. Los estudios en animales han demostrado defectos al nacimiento con el uso de leflunomide, por lo que este agente no debe usarse en mujeres embarazadas o en edad reproductiva que no empleen una forma confiable de anticoncepción.

Otros tratamientos

La minociclina parece proporcionar beneficio en ciertos estudios, aunque la mejoría es modesta y no siempre reproducible.⁹⁶ Su mecanismo de acción no es claro y puede relacionarse con la capacidad de los análogos de tetraciclinas de inhibir las metaloproteinasas. Las investigaciones actuales sobre

tratamientos para AR incluyen productos recombinantes y anticuerpos monoclonales humanizados. Algunas de estas preparaciones han dado resultados promisorios en estudios preliminares abiertos pero han fracasado en los estudios controlados. Esto es especialmente cierto para los anticuerpos dirigidos contra marcadores de células T (v.gr., CD4).⁹⁷ Otros tratamientos novedosos tienen éxito dudoso. La tolerancia oral con colágena tipo II no ha dado beneficios significativos. Los suplementos dietéticos con aceites de pescado, que contienen ácidos grasos omega-3, reducen la síntesis de los metabolitos inflamatorios del ácido araquidónico y pueden ser un adyuvante útil para pacientes seleccionados.⁹⁸ El uso de condroitín sulfato y glucosamine para el tratamiento de la AR no se ha evaluado del todo, aunque al parecer el riesgo para los pacientes es mínimo.

La FDA ha autorizado también la columna de inmuoadsorción de proteína A de *Staphylococcus* (Prosorba) para el tratamiento por medio de aféresis durante 12 semanas de los pacientes con AR que no responden o no pueden tolerar los modificadores de la enfermedad. Su eficacia clínica debe demostrarse en estudios controlados más extensos. El mecanismo de acción de la columna de inmuoadsorción en la AR se desconoce, lo mismo que la duración del beneficio después de terminar el tratamiento. Esta columna ha sido usada para manejar púrpura trombocitopénica idiopática desde 1987.

TERAPIA FISICA

En ocasiones es útil la hospitalización, aunque lo adecuado de esta medida en una era de atención costo-beneficio es dudoso. Son de gran valor el retirar al paciente del ambiente estresante del hogar e instituir un programa de reposo combinado con terapia física. Las férulas para las articulaciones inflamadas pueden disminuir la sinovitis y evitar las deformidades.

La fisioterapia tiene un papel importante en el tratamiento de la AR aunque no existen datos que comprueben que cambia la evolución del padecimiento. Los ejercicios pasivos de rango de movimiento ayudan a evitar contracturas. Los ejercicios isométricos aumentan la fuerza muscular sin someter a las articulaciones inflamadas a un mayor desgaste y los ejercicios isotónicos aumentan la fuerza muscular y ayudan a conservar la función. La mayoría de las medidas físicas, como tinas de remolino, cera caliente, ultrasonido y diatermia, hacen que el paciente se sienta mejor durante el procedimiento y quizá cierto tiempo después, pero no ofrecen un beneficio funcional a largo plazo, ni antiinflamatorio o modificador de la enfermedad significativo. Por ello, muchos pacientes se desilusionan de estas medidas. Es importante que los pacientes mantengan una vida activa y son útiles las guías de terapia física para realizar ejercicios de rango de movimiento y entrenamiento aeróbico. La natación u otros ejercicios en el agua son especialmente útiles y minimizan la carga sobre las extremidades inferiores.

CIRUGIA

La cirugía es útil virtualmente en todas las fases de la AR. Sus indicaciones incluyen dolor intratable y deterioro de la función. El cartílago erosionado, los ligamentos rotos y la destrucción progresiva del hueso pueden causar deterioro funcional severo que solo es susceptible de corrección quirúrgica. Además

de restablecer la función en las articulaciones de carga, la cirugía puede también restablecer la función en las manos muy deformadas. En una articulación como la muñeca la sinovectomía dorsal puede evitar ruptura de los tendones extensores. Aunque la sinovitis proliferativa recurre con frecuencia después de la sinovectomía, puede tardar 1 a 2 años en regresar y puede ser menos intensa que al inicio. La cirugía también es útil para retirar fragmentos de menisco y otros cuerpos libres que interfieren con la función articular. En las manos y las muñecas las cirugías sobre estructuras periarticulares (v.gr., reparación de cápsulas y sustitución de tendones) puede restablecer la apariencia y función; la liberación de la compresión del túnel del carpo suele aliviar la presión sobre el nervio mediano. La cirugía artroscópica para retirar los fragmentos de cartílago y realizar una sinovectomía parcial puede ser útil cuando una articulación grande y accesible (v.gr., la rodilla) sufre sinovitis proliferativa.

Si ha ocurrido deformidad y destrucción articular severas puede requerirse un procedimiento más definitivo. En algunas articulaciones, como la muñeca y el tobillo, la función puede mejorar al estabilizar la articulación fusionándola, a pesar de que se pierda la función. Para las articulaciones muy destruidas puede requerirse sustitución total. Las prótesis de cadera proporcionan una articulación estable y libre de dolor con un buen rango de movimiento en más del 90 por ciento de los pacientes. Las prótesis de metal-plástico son también útiles para reconstruir rodillas, codos y hombros. Los procedimientos de sustitución articular incluyen un riesgo relativamente alto de tromboembolia, aunque las infecciones serias son raras. Se ha observado aflojamiento de los componentes en varios años en hasta el 20 por ciento de los pacientes.

Reconocimientos

Figura 1, Proporcionada por David Boyle, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California.

Figuras 3 y 4, Proporcionadas por Dr. Michael Weisman, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California.

Bibliografía

1. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, et al: HLA genes associated with rheumatoid arthritis: identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 32:15, 1989 [PMID 2492197]
2. Moxley G, Meyer J, Singh R, et al: Microsatellite alleles of tumor necrosis factor show linkage disequilibrium with shared epitope DRB1 alleles and DQB1 (abstr). *Arthritis Rheum* 39(suppl):S122, 1996

3. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, et al: A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 alpha polymorphism. *Arthritis Rheum* 38:221,1995 [PMID 7848312]
4. Stransky G, Vernon J, Aicher WK, et al: Virus-like particles in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 32:1044, 1993 [PMID 8252311]
5. Naides SJ: Parvovirus B19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 19:457, 1993
6. Hasler F, Bluestein HG, Zvaifler NJ, et al: Analysis of the defects responsible for the impaired regulation of Epstein-Barr virus-induced B cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes: I. Diminished gamma interferon production in response to autologous stimulation. *J Exp Med* 157:173, 1983
7. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, et al: Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:5104, 1989 [PMID 2472638]
8. Auger I, Roudier J: A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK: implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. *J Clin Invest* 99:1818, 1997 [PMID 9109425]
9. Nakajima T, Aono H, Hasunuma T, et al: Overgrowth of human synovial cells driven by the human T cell leukemia virus type I tax gene. *J Clin Invest* 92:186, 1993 [PMID 2492197]
10. Aicher WK, Heer AH, Trabandt A, et al: Overexpression of zinc-finger transcription factor Z-225/Egr-1 in synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *J Immunol* 152:5940, 1994 [PMID 8207219]
11. Firestein GS, Yeo M, Zvaifler NJ: Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium. *J Clin Invest* 96:1631, 1995 [PMID 7657832]
12. Zvaifler NJ, Firestein GS: Pannus and pannocytes: alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:783, 1994 [PMID 8003048]

13. Firestein GS, Paine M, Littman BH: Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinase, complement, and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium: quantitative analysis and effect of intra-articular corticosteroids. *Arthritis Rheum* 34:1094, 1991 [PMID 1657009]
14. Firestein GS: Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 39:1781, 1996
15. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al: Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* 149:1607, 1996 [PMID 8909250]
16. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, et al: Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:10895, 1997 [PMID 9380731]
17. Nouri AME, Panayi GS: Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease: III. Deficient interleukin-2 production in rheumatoid arthritis is not due to suppressor mechanisms. *J Rheumatol* 14:902, 1987
18. Gaston JS, Life PF, Bailey LC, et al: In vitro responses to a 65-kilodalton mycobacterial protein by synovial T cells from inflammatory arthritis patients. *J Immunol* 143:2494, 1989 [PMID 2677142]
19. Depper JM, Bluestein HG, Zvaifler NJ: Impaired regulation of Epstein-Barr virus-induced lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis is due to a T cell defect. *J Immunol* 127:1899, 1981 [PMID 6271870]
20. Combe B, Pope RM, Fischbach M, et al: Interleukin 2 in rheumatoid arthritis: production of and response to interleukin 2 in rheumatoid synovial fluid, synovial tissue, and peripheral blood. *Clin Exp Immunol* 59:520, 1985 [PMID 3921298]
21. Waaler E: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 17:172, 1940

22. Rose HM, Ragan C, Pearce E, et al: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 68:1, 1948
23. Paquet-Gioud M, Auvinet M, Raffin T, et al: IgG rheumatoid factor, IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 46:65, 1987
24. Wollheim FA: Predictors of joint damage in rheumatoid arthritis. *APMIS* 104:81, 1996
25. Ermel RW, Kenny TP, Chen PP, et al: Molecular analysis of rheumatoid factors derived from rheumatoid synovium suggests an antigen-driven response in inflamed joints. *Arthritis Rheum* 36:380, 1993 [PMID 7916589]
26. Winchester RJ, Kunkel HG, Agnello V: Occurrence of g-globulin complexes in serum and joint fluid of rheumatoid arthritis patients: use of monoclonal rheumatoid factors as reagents for their demonstration. *J Exp Med* 134(suppl):286, 1971
27. Vetto AA, Mannik M, Zatarain-Rios E, et al: Immune deposits in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis have a granular pattern not seen in osteoarthritis. *Rheumatol Int* 10:13, 1990 [PMID 2191409]
28. Firestein GS, Zvaifler NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum* 33:768, 1990
29. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al: Two types of murine helper T cell clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136:2348, 1986
30. Cher DJ, Mosmann TR: Two types of murine helper T cell clone: II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol* 138:3688, 1987
31. Lebman DA, Coffman RL: Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures. *J Exp Med* 168:853, 1988 [PMID 3049907]

32. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO: Th1 and Th2 CD4⁺ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 16:34, 1995 [PMID 7880387]
33. Fava R, Olsen N, Keski-Oja J, et al: Active and latent forms of transforming growth factor beta activity in synovial effusions. *J Exp Med* 169:291, 1989 [PMID 2909658]
34. Quayle AJ, Chomarat P, Miossec P, et al: Rheumatoid inflammatory T-cell clones express mostly Th1 but also Th2 and mixed (Th0-like) cytokine patterns. *Scand J Immunol* 38:75, 1993 [PMID 8101016]
35. Miossec P, Navillat M, Dupuy d'Angeac A, et al: Low levels of interleukin-4 and high levels of transforming growth factor beta in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 145:2514, 1990
36. Katsikis KD, Chu CQ, Brennan FM, et al: Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 179:1517, 1994
37. Firestein GS, Boyle D, Yu C, et al: Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:644, 1994 [PMID 8185691]
38. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R, et al: Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 144:3347, 1990 [PMID 2109776]
39. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al: Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 3:189, 1997 [PMID 9018238]
40. Masi AT, Fiegenbaum SL, Kaplan SB: Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 75(suppl 6A):16, 1983
41. Persellin RH: The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 27:922, 1977
42. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al: Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33:1770, 1990 [PMID 2260999]
43. Del Junco DJ, Annegers JF, Luthra HS, et al: Do oral contraceptives prevent rheumatoid arthritis? *JAMA* 254:1938, 1985

44. Kauppi M, Sakaguchi M, Konttinen YT, et al: Pathogenetic mechanism and prevalence of the stable atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 23:831, 1996 [PMID 8724293]
45. Konttinen YT, Santavirta S, Kauppi M, et al: The rheumatoid cervical spine. *Curr Opin Rheumatol* 3:429, 1991 [PMID 1883696]
46. Edwards JCW, Wilkinson LS, Pitsillides AA: Palisading cells of rheumatoid nodules: comparison with synovial intimal cells. *Ann Rheum Dis* 52:801, 1993
47. Foster H, Stephenson A, Walker D, et al: Linkage studies of HLA and primary Sjogren's syndrome in multicase families. *Arthritis Rheum* 36:473, 1993 [PMID 8457223]
48. Price EJ, Venables PJ: The etiopathogenesis of Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 25:117, 1995 [PMID 8578312]
49. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE: Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other diseases. *Ann Intern Med* 92:748, 1980 [PMID 7387017]
50. Helmers R, Galvin J, Hunninghake GW: Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest* 100:235, 1991 [PMID 2060351]
51. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG: Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 128:764, 1971 [PMID 5119224]
52. Hyland RH, Gordon DA, Broder I, et al: A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 10:395, 1983 [PMID 6887163]
53. MacDonald WJ, Crawford MH, Klippel JH, et al: Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 63:890, 1977 [PMID 605910]
54. Zvaifler NJ, Weintraub AM: Aortitis and aortic insufficiency in the chronic rheumatoid disorders: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 6:241, 1963
55. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, et al: Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 55:739, 1996 [PMID 8984939]
56. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W, et al: Felty's syndrome: clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann Rheum Dis* 36:500, 1977 [PMID 596944]

57. Thorne C, Urowitz MB: Long-term outcome in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 41:486, 1982 [PMID 7125718]
58. Hartman KR: Anti-neutrophil antibodies of the immunoglobulin M class in autoimmune neutropenia. *Am J Med Sci* 308:102, 1994
59. Starkebaum G, Loughran TP Jr, Gaur LK, et al: Immunogenetic similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansions of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:624, 1997 [PMID 9125243]
60. Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH: Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev* 10:177, 1996 [PMID 8932830]
61. Puechal X, Said G, Hilliquin P, et al: Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis: a clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 38:1618, 1995 [PMID 7488283]
62. Davis BJ, Thompson J, Peimann A, et al: Drug-induced aseptic meningitis caused by two medications. *Neurology* 44:984, 1994 [PMID 8190318]
63. Fernandes L, Sullivan S, McFarlane IG, et al: Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 38:501, 1979 [PMID 539842]
64. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 39:1166, 1996 [PMID 8670326]
65. Poleksic L, Musikic P, Zdravkovic D, et al: MRI evaluation of the knee in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35(suppl 3):36, 1996
66. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 123:344, 1995 [PMID 7625622]
67. Gabriel SE, Jaakkimainen RL, Bombardier C: The cost-effectiveness of misoprostol for nonsteroidal antiinflammatory drug-associated adverse gastrointestinal events. *Arthritis Rheum* 36:447, 1993 [PMID 8457220]
68. Furst DE: Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 37:1, 1994
69. Murray MD, Brater DC: Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:435, 1993 [PMID 8494347]

70. Spangler RS: Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 26:435, 1996 [PMID 8207219]
71. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 312:818, 1985
72. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, et al: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 103:489, 1985
73. Lopez-Mendez A, Daniel WW, Reading JC, et al: Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 36:1364, 1993 [PMID 8216395]
74. Firestein GS, Paine M, Boyle DL: Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis: selective decrease in synovial collagenase gene expression. *Arthritis Rheum* 37:193, 1994 [PMID 8129774]
75. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al: Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 37:1492, 1994 [PMID 7945475]
76. Cannon GW, Ward JR, Clegg DO, et al: Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 26:1269, 1983 [PMID 6626285]
77. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121:833, 1994 [PMID 7978695]
78. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, et al: Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 38:1115, 1995 [PMID 7639808]
79. Bergquist SR, Felson DT, Prashker MJ, et al: The cost-effectiveness of liver biopsy in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 38:326, 1995 [PMID 7880186]
80. Conaghan PG, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, sulfasalazine, gold, antimalarials, and D-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 5:276, 1993 [PMID 8099805]
81. Rains CP, Noble S, Faulds D: Sulfasalazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 50:137, 1995 [PMID 7588084]
82. McEntegart A, Porter D, Capell HA, et al: Sulfasalazine has a better efficacy/toxicity profile than auranofinevidence from a 5 year prospective, randomized trial. *J Rheumatol* 23:1887, 1996 [PMID 8923361]

83. Paulus H: History of combination therapy of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 44:38, 1996
84. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 334:1287, 1996 [PMID 8609945]
85. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein. *N Engl J Med* 337:141, 1997
86. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1105, 1994 [PMID 7934491]
87. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253, 1999 [PMID 9920948]
88. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist.
89. *Arthritis Rheum* 41:2196, 1998
90. Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 333:142, 1995
91. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 39:1791, 1996
92. Levy J, Paulus HE, Barnett EV, et al: A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 15:116, 1972
93. Williams HJ, Reading JC, Ward JR, et al: Comparison of high and low dose cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 23:521, 1980 [PMID 6990932]
94. Panayi GS, Tugwell P: The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 33:967, 1994 [PMID 7921760]
95. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum*

38:1595, 1995 [PMID 7488280]

96. Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, et al: Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA Trial Group. *Ann Intern Med* 122:81, 1995
97. Moreland LW, Pratt PW, Mayes MD, et al: Double-blind, placebo-controlled multicenter trial using chimeric monoclonal anti-CD4 antibody, cM-T412, in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 38:1581, 1995 [PMID 7488278]
98. Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, et al: Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum* 38:1107, 1995

Figuras

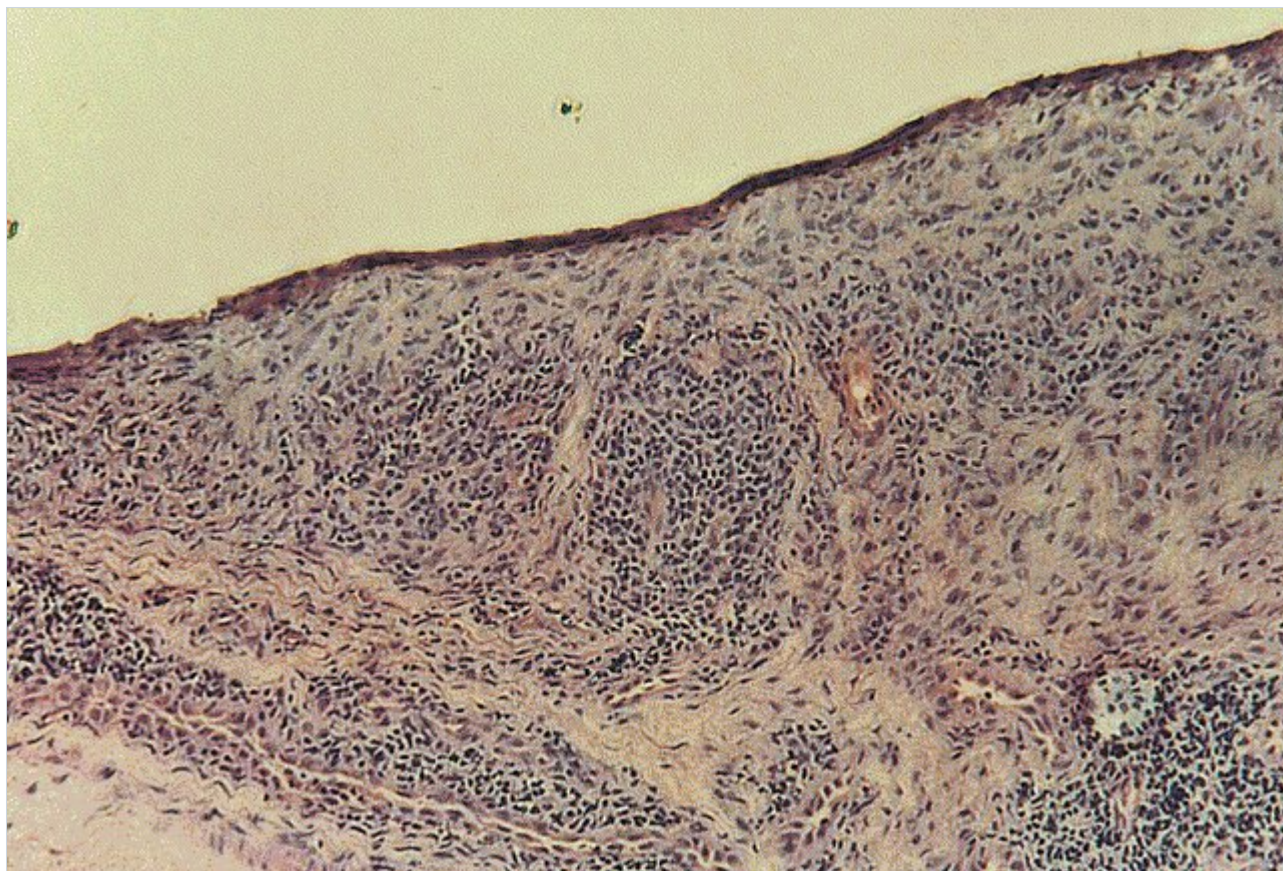


Figura 1 Membrana sinovial en artritis reumatoide Corte de una sinovial proliferativa de un enfermo con artritis reumatoide clásica que muestra hiperplasia de la capa sinovial e infiltración y agregación subyacente de linfocitos.

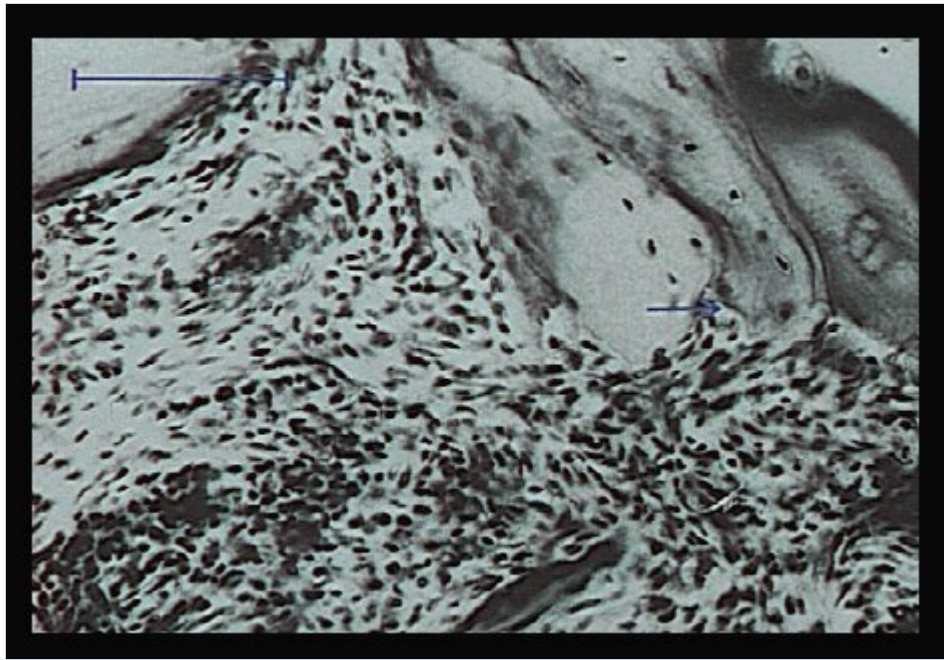


Figura 2 Erosiones en artritis reumatoide En la unión entre una sinovial reumatoidea proliferativa inflamada y el hueso pueden verse regiones festoneadas de erosión (flecha). El corte está teñido con hematoxilina y eosina; (escala de la barra 100 μm).



Figura 3 Mano en artritis reumatoide La mano y la muñeca son sitios comunes de sinovitis en la artritis reumatoide. El aumento de volumen importante en la muñeca y las metacarpofalángicas es causado por proliferación sinovial. Existe también desviación cubital moderada de los dedos.



Figura 4 Nódulos reumatoides Los nódulos reumatoides suelen aparecer cerca de la superficie extensora del codo. Pueden estar fijos al periostio subyacente o ser móviles.



Figura 5a Cadera en artritis reumatoide (a) Radiografía de pelvis de un paciente con artritis reumatoide clásica seropositiva, que fue tomada al inicio de la enfermedad. (b) Otra radiografía tomada 4 años después muestra protrusión acetabular marcada y resorción de las cabezas femorales, datos característicos de la enfermedad.

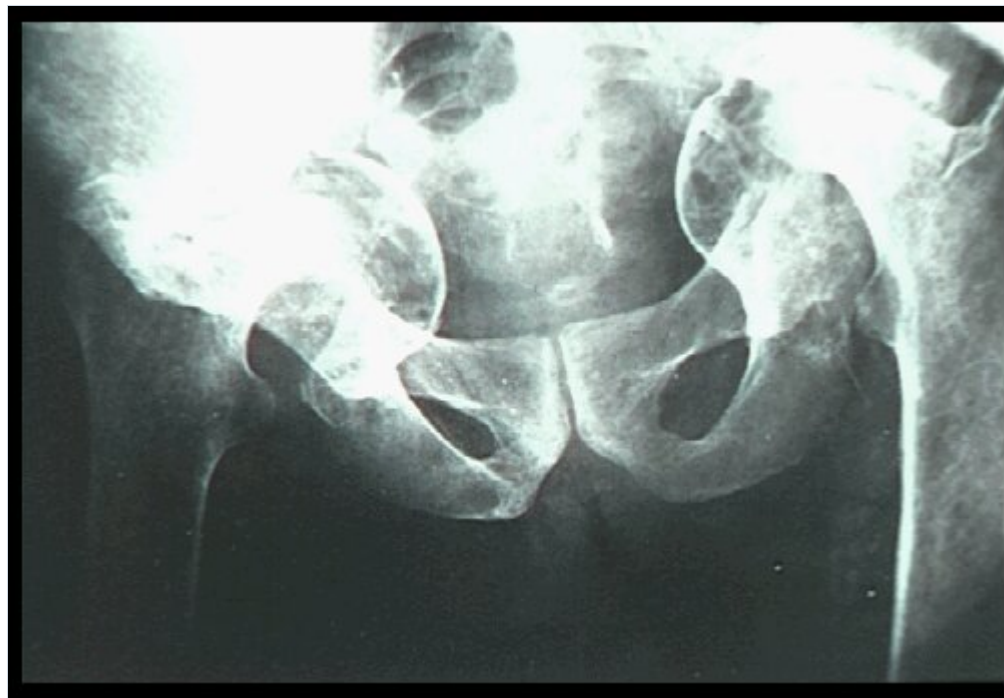


Figura 5b Cadera en artritis reumatoide (a) Radiografía de pelvis de un paciente con artritis reumatoide clásica seropositiva, que fue tomada al inicio de la enfermedad. (b) Otra radiografía tomada 4 años después muestra protrusión acetabular marcada y resorción de las cabezas femorales, datos característicos de la enfermedad.



Figura 6 Pie en artritis reumatoide En esta radiografía del pie de un paciente con artritis reumatoide clásica seropositiva se aprecian erosiones (flechas) en las cabezas metatarsianas y en algunas de las falanges.

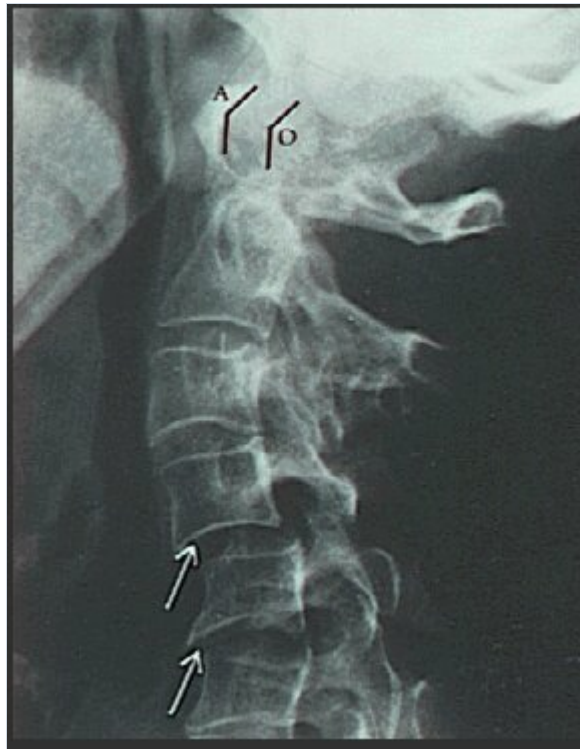


Figura 7 Columna cervical en artritis reumatoide El borde anterior de la apófisis odontoides (O) está separada en forma anormal del borde del arco del atlas (A), según se aprecia en esta radiografía lateral de la columna cervical de un enfermo con artritis reumatoide. También se observan subluxaciones de los cuerpos vertebrales cervicales inferiores (flechas).

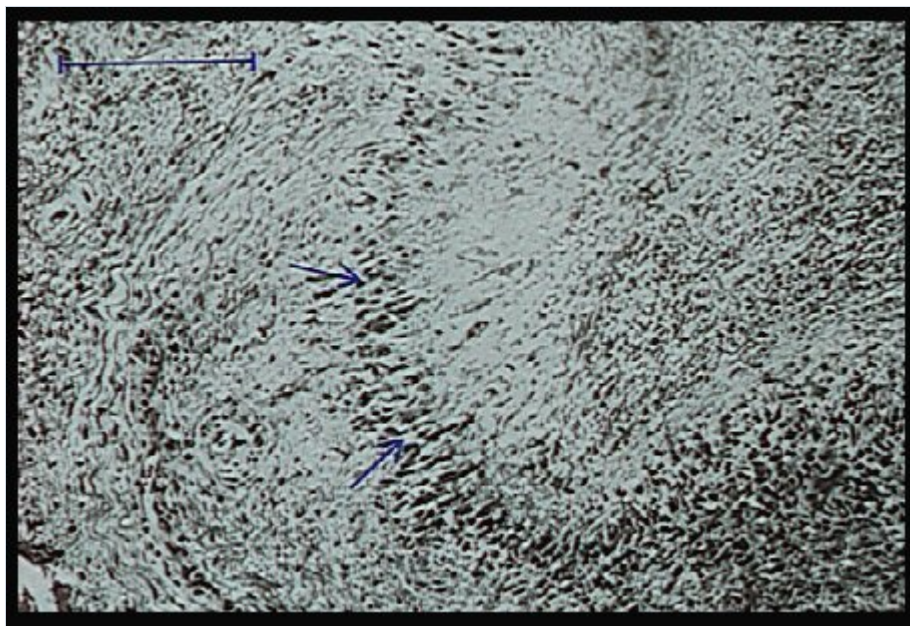


Figura 8 Nódulo reumatoide: histología Un nódulo reumatoide típico contiene un área de necrosis fibrinoide (centro) rodeada de histiocitos en palizada (flechas). En la periferia existen células redondas (principalmente linfocitos). Tinción de hematoxilina y eosina (escala de la barra 300 μm).

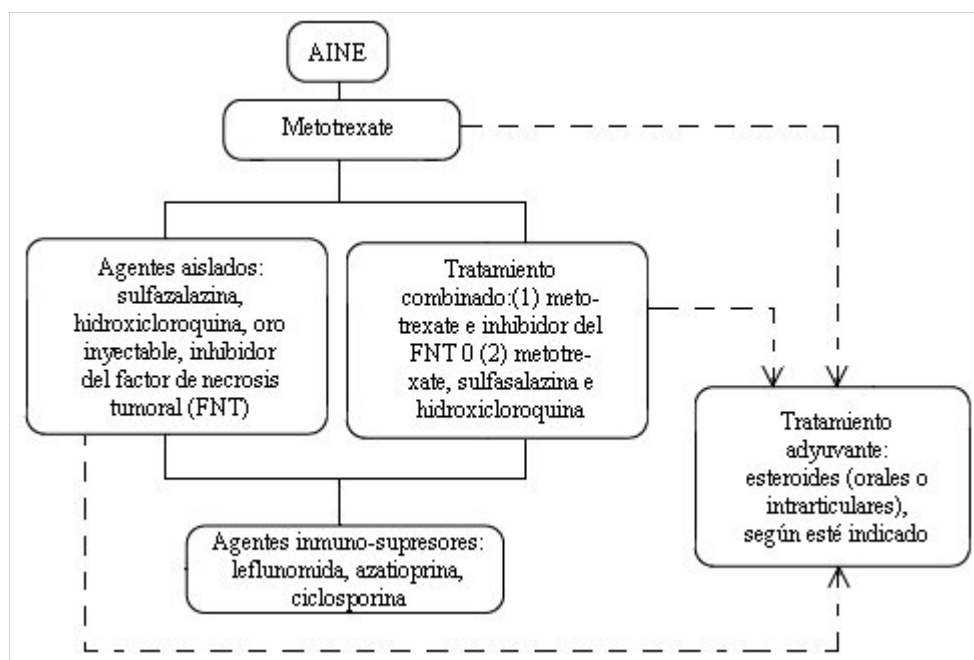


Figura 9 Tratamiento de la artritis reumatoide. Algoritmo que propone un esquema de manejo farmacológico de la artritis reumatoide. Las líneas continuas indican las opciones habituales de manejo y las líneas punteadas las fases en las que puede introducirse el tratamiento adyuvante.

III ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS

DR. FRANK C. ARNETT

Definición

Las espondiloartropatías son una familia de enfermedades inflamatorias relacionadas desde el punto de vista clínico, epidemiológico y genético, y que afectan principalmente las articulaciones de la columna y periféricas. Aunque en alguna ocasión se consideraron variantes de la artritis reumatoide, las espondiloartropatías tienen diferencias clínicas y patogénicas fundamentales en relación con la artritis reumatoide, por lo que en la actualidad se consideran entidades independientes [*ver tabla 1*]. El concepto de seronegativo se refiere a la ausencia uniforme de autoanticuerpos de IgM en suero dirigidos contra la IgG (factor reumatoide) en las espondiloartropatías. Otras características distintivas son las siguientes:

Tabla 1 Comparación entre la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide

	<i>Espondiloartropatías</i>	<i>Artritis reumatoide</i>
Distribución	Racial (más prevalente en la raza blanca)	Mundial
Prevalencia	1-2%	1-2%
Etiología	Genética y bacteriana	Genética y desconocida
Historia familiar positiva	Frecuente	Rara
Distribución por sexos	Se diagnostica con más frecuencia en varones	Más frecuente en mujeres
Edad al inicio	Incidencia máxima a los 20-30 años	Se afectan todas las edades, incidencia Máxima a los 30-50 años
Afección articular	Oligoartropatía, asimétrica, articulaciones grandes, más en las extremidades inferiores que en las superiores	Poliartritis, simétrica, articulaciones grandes y pequeñas, extremidades superiores e inferiores
Afección sacroilíaca	Sí	No
Afección espinal	Ascendente, todos los segmentos con fusión	Solo cervical, erosiones e inestabilidad
Nódulos subcutáneos	No	Sí
Insuficiencia aórtica	Sí	No
Afección ocular	Uveítis, conjuntivitis	Síndrome de sicca, escleritis, escleromalacia perforante
Afección pulmonar	Fibrosis pulmonar en los lóbulos superiores	Derrame pleural, fibrosis de lóbulos pulmonares inferiores, nódulos, síndrome de Caplan
Factor reumatoide	No	Sí
HLA-B27	Sí	No (distribución normal)
HLA-DR4	25% (distribución normal)	60-70%
Patología	Sinovitis y entesopatía	Sinovitis
Datos radiológicos	Artritis erosiva asimétrica y periostitis, formación de huesos nuevos, anquilosis, sacroilitis, espondilitis	Artritis erosiva simétrica con destrucción ósea

1. Se afectan las articulaciones sacroiliacas (sacroilitis), con frecuencia seguido de inflamación ascendente en la columna y fusión ósea (espondilitis).
2. Las articulaciones periféricas se afectan en forma típica con un patrón oligoarticular y asimétrico.
3. Existen sitios de inflamación de las inserciones ligamentarias al hueso (entesis), referidos como entesitis o entesopatía, además de la inflamación en las articulaciones sinoviales. La inflamación ocurre tanto a lo largo de la columna como cerca de articulaciones periféricas.
4. Existe inflamación de sitios extrarticulares, incluyendo el ojo, la válvula aórtica, el tubo digestivo, el sistema genitourinario y la piel.
5. La enfermedad suele iniciar a principios de la edad adulta.
6. Existe fuerte tendencia familiar y asociación genética con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.
7. Ciertas bacterias tienen un papel patogénico importante.

SUBTIPOS CLINICOS

Las espondiloartropatías incluyen a la artritis prototipo de la columna, la espondilitis anquilosante, al síndrome de Reiter o artritis reactiva (términos usados como sinónimos), la artritis psoriásica, la artritis enteropática (aunada a colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), la espondiloartropatía juvenil (o espondilitis anquilosante juvenil) y padecimientos raros como la artritis asociada con acné (o síndrome SAPHO) y la enfermedad de Whipple. Las diversas espondiloartropatías suelen distinguirse una de otra por el patrón de afección articular y las características asociadas [*ver tabla 2*]. Sin embargo, algunos pacientes tienen manifestaciones clínicas que se superponen y dificultan la clasificación, y suelen designarse como con una espondiloartropatía indiferenciada. Debido a estos pacientes, el Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías propuso criterios de clasificación para las espondiloartropatías que pueden ser útiles para el diagnóstico clínico y los estudios epidemiológicos.¹ Con base en estudios recientes que usaron estos criterios, la prevalencia de espondiloartropatías en general es de 1.9 por ciento en población caucásica,² semejante a la prevalencia de artritis reumatoide.

Tabla 2 Características de las espondiloartropatías seronegativas

	<i>Espondilitis Anquilosante</i>	<i>Síndrome de Reiter</i>	<i>Artropatía psoriásica</i>	<i>Artropatía enteropática</i>
Distribución por sexo	Hombre > mujer	Hombre > mujer	Mujer > hombre	Mujer = hombre
Edad de inicio (años)	>= 20	>= 20	Cualquier edad	Cualquier edad
Modo de inicio	Gradual	Súbito	Gradual	Periférico súbito Espinal gradual
Articulaciones periféricas	Con frecuencia miembros inferiores Asimétrica	Por lo general miembros inferiores Asimétrica	Miembros superior > inferior Asimétrica	Miembro inferior > superior Simétrica
Entesopatía	+	+	+	- Periférica + Espinal
Dolor en el talón	Ocasional	Frecuente	Ocasional	No frecuente
Afección de columna	+++ (siempre)	+(20%)	+(20%)	+(10%)
Simetría(sacroilitis y sindesmofitos)	+	+/-	+/-	+
Agregación familiar	++	+	++	++
HLA-B27 positivo	90%	63-75%	20% (50% con sacroilitis)	10% (50% con sacroilitis)
Riesgo para personas con HLA-B27 positivo	2% (20% con un familiar)	20% (cuando infectado)	-?	?
Uretritis	-	+	-	-
Afección de la piel	-	+	+++	+
Afección de mucosas	-	+	+++	+
Afección cardíaca	+	+	Raro	Raro
Autolimitado	-	+	-	++Periférica -Espinal

Patogenia

Las diversas espondiloartropatías parecen ser resultado de la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, de los cuáles solo se han identificado algunos.

FACTORES GENETICOS

La herencia tiene un papel importante en la predisposición. Los estudios familiares han demostrado que el 15 a 20 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante tienen uno o más familiares de primer grado con la misma enfermedad. En las familias de algunos pacientes con espondilitis anquilosante existen familiares con otras espondiloartropatías u otros trastornos asociados, como uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino. La concordancia para espondilitis anquilosante en gemelos monocigotos alcanza 63 a 75 por ciento, comparado con 13 a 23 por ciento en gemelos dicigotos.³ Los modelos genéticos en gemelos y familias indican que la espondilitis anquilosante se asocia con un patrón de herencia poligénico multiplicativo, y que el 97 por ciento de susceptibilidad a la enfermedad se atribuye a la genética.⁴ Estos mismos estudios sugieren que los factores ambientales que contribuyen al desarrollo de la enfermedad probablemente son ubicuos.^{3,5}

El HLA-B27 es el factor genético identificado hasta ahora con mayor asociación a las espondiloartropatías. Este gen está presente en el 90 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante y confiere un riesgo relativo para la enfermedad mayor de 100, pero es menos frecuente en otras espondiloartropatías [ver tabla 2]. El HLA-B27 muestra asociación con la espondilitis anquilosante en familias y parece contribuir con el 16 a 50 por ciento del riesgo genético; en la mayoría de los casos parece indispensable para la expresión de la enfermedad.^{3,5} Otros alelos HLA, incluyendo el HLA-B60, el HLA-DR1 y el HLA-DR8, también parecen aumentar el riesgo de espondilitis anquilosante.⁶ Además, diferentes alelos predisponen a psoriasis y artritis psoriásica, incluyendo el HLA-B13, B17, Cw6, B38 y B39,⁷ pero los genes HLA parecen contribuir poco en la enfermedad inflamatoria del intestino. Las investigaciones actuales sobre el genoma humano han revelado otros loci no HLA asociados con psoriasis y enfermedad de Crohn que también pueden predisponer a la espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías.⁵

Las evidencias de laboratorio sugieren en forma intensa que el gen HLA-B27, per se, más que un locus asociado, participa en forma directa en la patogenia de la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva. Las ratas transgénicas que expresan los genes del HLA-B27 humano y la β_2 -microglobulina desarrollan en forma espontánea colitis, artritis periférica y espinal, entesitis, lesiones de piel y uñas que recuerdan las de psoriasis e inflamación genitourinaria.⁸ Sin embargo, los compañeros de camada que se desarrollan en un ambiente libre de gérmenes no presentan la mayoría de estas manifestaciones. Estos datos enfatizan la importancia tanto del gen del HLA-B27 como de las bacterias intestinales en la patogenia⁹ y sugieren que los antibióticos (v.gr., sulfasalazina o tetraciclinas) pueden ser útiles en el

tratamiento de la artritis reactiva y la espondilitis anquilosante en humanos. El mecanismo por el que el HLA-B27 promueve la enfermedad se desconoce, pero las siguientes son las principales hipótesis: (1) el HLA-B27 es una molécula de clase I del complejo principal de histocompatibilidad que presenta un péptido propio o un péptido bacteriano artritogénico a las células T CD8⁺, lo que causa un ataque autoinmune a varias estructuras proopias,¹⁰ (2) se han encontrado secuencias de aminoácidos comunes al HLA-B27 y a las proteínas bacterianas que provocan una respuesta citotóxica o humoral al HLA-B27 (mimetismo molecular),¹¹ y (3) el HLA-B27, intra o extracelular, promueve la invasión, persistencia o diseminación bacteriana a las articulaciones y otras estructuras.^{12,13}

FACTORES AMBIENTALES

La artritis reactiva proporciona la evidencia más intensa de la patogenia bacteriana en las espondiloartropatías. Las infecciones enterales por *Shigella flexneri*, *Salmonella* (de varias especies), *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* y *Campylobacter jejuni* han sido implicadas como factores desencadenantes de la enfermedad en varias epidemias y en casos esporádicos, en especial en personas HLA-B27 positivas.¹⁴ En forma semejante, las infecciones por *Chlamydia trachomatis* adquiridas por vía sexual^{15,16} y quizá *Ureaplasma urealyticum* pueden causar artritis reactiva.¹⁷ La infección pulmonar con *C. pneumoniae* también ha sido implicada.¹⁸ Los pacientes con artritis reactiva crónica tienen anticuerpos IgA contra el microorganismo desencadenante, lo que sugiere una infección persistente en las mucosas.^{19,20} Además, las células T del líquido sinovial proliferan en forma específica cuando se enfrentan a la bacteria que desencadenó la artritis.²¹ Sin embargo, no existen evidencias de que estos mismos microorganismos causen espondilitis anquilosante u otras espondiloartropatías.²² La flora intestinal normal puede implicarse con más frecuencia en espondilitis anquilosante, por ejemplo especies de Bacteroides, según lo sugieren estudios de ratas transgénicas HLA-B27²³ y una alta frecuencia de focos de inflamación intestinal asintomática en pacientes con espondilitis anquilosante o artritis reactiva.²⁴

Patología

La inflamación crónica e inespecífica con células mononucleares caracteriza a la artritis tanto periférica como axial de los pacientes con espondiloartropatías.^{25,26} Las células T CD4⁺ cooperadoras y las células T CD8⁺ supresoras-citotóxicas parecen existir en las mismas cantidades. Se ha encontrado una alta concentración de la citocina inflamatoria factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa) en los infiltrados celulares densos en las porciones sinoviales de las articulaciones sacroiliacas.²⁵ En la espondilitis anquilosante la tendencia observada de osificación ligamentosa, entesopatía y formación diseminada de hueso nuevo se asocia con el hallazgo de factor transformador de crecimiento-β (FTC-β) cerca de estos sitios.²⁵ El FTC-β es una citocina de reparación que estimula la formación de matriz de tejido conectivo.

Los estudios de líquidos y tejidos sinoviales afectados por la artritis reactiva, considerados antes estériles, han revelado la presencia de antígenos bacterianos intracelulares de cada uno de los

microrganismos causales conocidos.²⁷ Aún más, con microscopía electrónica y reacción en cadena de la polimerasa se ha detectado *C. trachomatis* viva aunque latente en macrófagos y fibroblastos sinoviales incluso después de muchos años de la enfermedad.²⁸ Aún no es claro si los patógenos enterales que causan la artritis reactiva son viables.²⁷ Es difícil obtener tejido de articulaciones espinales de pacientes con espondilitis anquilosante. Algunos estudios de biopsias de articulación sacroiliaca no han revelado antígenos bacterianos.²⁹

Espondilitis anquilosante

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la espondilitis anquilosante es paralela a la frecuencia del HLA-B27 en diferentes poblaciones. El HLA-B27 se presenta en el 7 a 9 por ciento de la población caucásica, y la prevalencia de la enfermedad es de alrededor de 0.2 a 0.9 por ciento.² Un estudio de Noruega, en donde la frecuencia del HLA-B27 es del doble comparado a la de la población blanca en los Estados Unidos y el Reino Unido, encontró que ocurría espondilitis anquilosante en el 1.9 a 2.2 por ciento de los varones y 0.3 a 0.6 por ciento de las mujeres.³⁰ La enfermedad es muy rara en población africana y japonesa, en las que el HLA-B27 se encuentra con menor frecuencia. Sin embargo, la espondilitis anquilosante es común en ciertos grupos americanos nativos, como los indios Haida y Pima, que tienen alta frecuencia de HLA-B27.³⁰

En cohortes aleatorias de poblaciones caucásicas con HLA-B27, alrededor del 2 al 6 por ciento desarrollan espondilitis anquilosante. Entre los familiares HLA-B27 positivos de los pacientes con espondilitis anquilosante, el 20 a 30 por ciento tiene riesgo de la enfermedad.³¹ No existen cálculos semejantes en otros grupos étnicos, pero los resultados pueden diferir porque se han encontrado 11 subtipos moleculares de HLA-B27 con diferente distribución entre las diversas poblaciones.³² El HLA-B*2705, seguido en frecuencia por el HLA-B*2702, se encuentra principalmente en blancos; el HLA-B*2704 se encuentra en chinos y el HLA-B*2703 en africanos. La mayoría de los subtipos HLA-B27 parecen predisponer a la espondilitis anquilosante, con la posible excepción del HLA-B*2706 que ocurre en indonesios y tailandeses y el HLA-B*2709 encontrado en sardos.

La espondilitis anquilosante se consideró en alguna ocasión casi exclusiva del sexo masculino, pero estudios recientes sugieren una distribución más uniforme por género (la relación hombre a mujer es de 3:1).³³ La enfermedad puede diagnosticarse con menos frecuencia y más tardíamente en mujeres porque los médicos la consideran aún como un padecimiento de hombres. Algunos estudios sugieren que las mujeres pueden tener una afección más leve, con afección espinal menos progresiva y artritis más periférica. Otros estudios indican que el patrón global de la enfermedad es semejante en varones y mujeres.

El padecimiento inicia en forma típica entre los 16 y los 30 años de edad, alcanzando un máximo alrededor de los 24 y ocurriendo muy rara vez en pacientes mayores de 40 años. Los pacientes inician

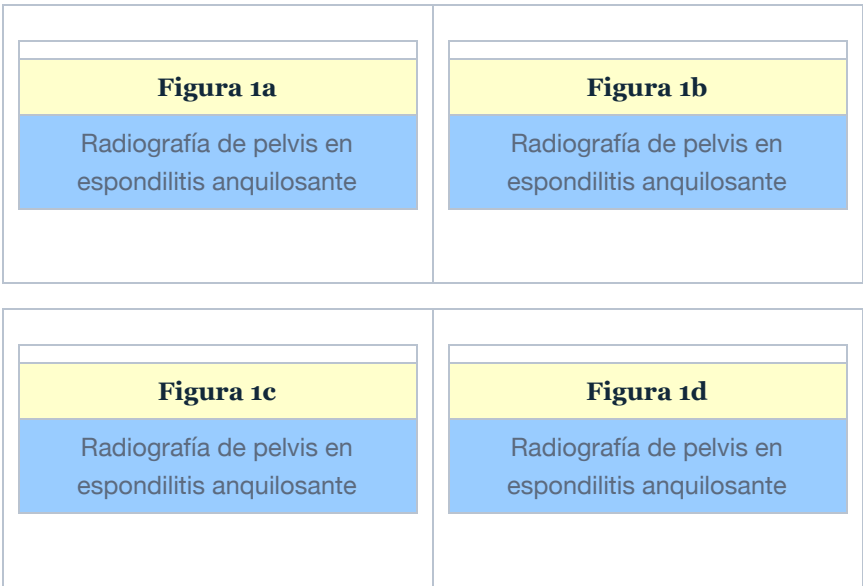
antes de los 16 años de edad en alrededor del 10 a 20 porciento de los casos en los Estados Unidos y Europa, pero es más común (54 porciento) en países en desarrollo, lo que sugiere una exposición más temprana a los factores ambientales desencadenantes.³⁴

DIAGNOSTICO

Los criterios modificados de Nueva York³⁵ son los empleados en la actualidad para clasificar la espondilitis anquilosante; un paciente debe tener uno o más de los siguientes criterios:

- 1. Dolor lumbar de por lo menos 3 meses de duración que se alivia por el ejercicio y no por el reposo.
- 2. Limitación al movimiento de la columna lumbar.
- 3. Menor expansión torácica en relación con los valores normales para edad y sexo.

Además, el paciente debe tener evidencia radiográfica definitiva de sacroilitis (i.e., grado II a IV bilateral o grado III o IV unilateral) [*ver figura 1*].



Un enfoque más simple para el diagnóstico es aceptar la sacroilitis sintomática como una definición adecuada. La sacroilitis definida radiológicamente debe ser definitiva (cambios grado III o IV) [*ver figura 1*] de preferencia bilateral. Además, el paciente no debe tener otras enfermedades que puedan causar sacroilitis (i.e., artritis reactiva, psoriasis o enfermedad inflamatoria del intestino).

Presentación clínica

La lumbalgia y la rigidez son los síntomas habituales de la espondilitis anquilosante. Debido a que la lumbalgia es una molestia tan común en la población general y ya que sus causas son muchísimas, ciertas

características sugieren en forma específica lumbalgia inflamatoria:³⁶

1. Inicio en una persona menor de 40 años.
2. Inicio insidioso más que súbito.
3. Persistencia de los síntomas de lumbalgia por 3 meses o más.
4. Empeoramiento de la lumbalgia o rigidez con la inactividad.
5. Cese de la lumbalgia o rigidez con el ejercicio.

Algunos pacientes describen dolor en glúteos que suele alternar de un lado a otro y en ocasiones irradia hacia la región posterior de la pierna, que es indicativo de afección de la articulación sacroiliaca. Otros pacientes presentan artritis periférica, típicamente monoarticular u oligoarticular, que afecta las articulaciones de las extremidades inferiores, con frecuencia la rodilla. Con frecuencia es útil preguntar con cuidado sobre síntomas musculoesqueléticos sutiles. La historia previa de uveítis o la existencia de familiares con datos de espondiloartropatías sugieren también en forma intensa la enfermedad. Sin embargo, la evidencia radiológica de sacroilitis en cualquiera de estas presentaciones clínicas es esencial para confirmar el diagnóstico [*ver adelante*, Datos radiográficos]. En los pacientes con sacroiliacas normales la presencia de HLA-B27 es un dato muy sugestivo, pero no evidencia definitiva de la enfermedad.³⁷ Los estudios de seguimiento de pacientes en los que se sospechó el diagnóstico por el cuadro clínico y el HLA-B27 positivo, mostraron desarrollo gradual de alteraciones en las articulaciones sacroiliacas, que en ocasiones tardaron hasta 10 años.³⁸

La espondilitis anquilosante de inicio juvenil se presenta como oligoartritis periférica, con frecuencia con entesopatía y pocas veces con síntomas espinales.³⁴ Estos pacientes pueden diagnosticarse en forma equívoca como con artritis reumatoide juvenil [*ver adelante*, Espondiloartropatía juvenil]. La afección espinal suele aparecer en etapas más tardías al inicio de la edad adulta.

Examen físico

El examen de la espalda puede ser relativamente normal a principios de la enfermedad. Las articulaciones sacroiliacas suelen ser dolorosas cuando se palpan o presionan. Cuando la enfermedad avanza hacia la columna lumbar se pierde la curva lordótica normal y existe espasmo marcado de los músculos paravertebrales. Se limita la flexión anterior, que se mide por la prueba de Schober. En esta maniobra se pintan dos puntos con el paciente en posición de pie, uno en la región L5-S1 y otro 10 cm por arriba del punto anterior. Con la flexión normal, la distancia entre estos dos puntos aumenta 4 a 6 cm, pero cuando la espina lumbar se fusiona puede existir muy poco incremento o nulo en la distancia entre los dos puntos. La flexión lateral y la extensión también suelen estar limitadas.

La afección de la columna torácica causa una xifosis dorsal exagerada, con la fusión de las articulaciones costovertebrales la expansión torácica, medida de modo circunferencial en el cuarto espacio intercostal desde una espiración máxima a una inspiración máxima, se reduce a 2.5 cm o menos. Cuando la enfermedad asciende hacia el cuello y causa fusión se pierde la lordosis cervical y puede ocurrir una deformidad fija en flexión. El resultado neto de la fusión espinal suele ser una persona inclinada hacia adelante, con el cuello inmóvil y flexionado, y que tiene dificultad para mirar hacia el frente.

Ocurre artritis periférica, en especial de caderas, hombros y rodillas, en alrededor del 30 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante, lo que aumenta la incapacidad. Las entesopatías periféricas pueden incluir tendinitis aquilea, fascitis plantar o costocondritis.

Datos de laboratorio

El antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 está presente en más del 90 por ciento de los casos. Sin embargo, pocas veces está indicado investigar este antígeno en el paciente individual, y la prueba solo se realiza en casos atípicos cuando la sospecha clínica es alta pero no existen datos más definitivos, como sacroilitis por radiografía.³⁷ Los pacientes HLA-B27 positivos y negativos tienen patrones semejantes y severidad de la artritis parecida, pero los últimos inician a edad más avanzada, tienen historia familiar negativa de espondilitis y con poca frecuencia desarrollan uveítis o complicaciones cardíacas. El antígeno HLA-B27 se encuentra con menos frecuencia (50 por ciento) en los pacientes con espondilitis anquilosante que tienen ascendencia africana.

Ocurre elevación de la velocidad de sedimentación globular en muchos pacientes, pero ésta puede ser normal pesar de una enfermedad severa. Con frecuencia se elevan los niveles séricos de IgA. Algunos pacientes tienen anemia normocítica normocrómica por inflamación crónica y la cuenta de plaquetas puede ser alta.

Datos radiográficos

La sacroilitis bilateral es el dato más específico que apoya el diagnóstico de espondilitis anquilosante, y es imperativa la interpretación meticulosa de las radiografías. Se ha elaborado y probado un sistema de estadificación que evalúa cada articulación sacroiliaca en busca de esclerosis ósea, borramiento o erosión de los márgenes articulares y fusión³⁵ [ver figura 1]. El grado 0 es normal, el I es sospechoso pero no definitivo, el grado II muestra esclerosis en ambos lados de la articulación y es incluso más sospechoso cuando es bilateral, pero debe interpretarse con cuidado, los grados III y IV son definitivos. Otra entidad radiográfica, la osteítis condensans ilii, presenta esclerosis del lado iliaco de ambas articulaciones sacroiliacas y se encuentra en mujeres que han tenido hijos, pudiendo malinterpretarse como sacroilitis o viceversa. Aunque los gamagramas cuantitativos, la tomografía computada y la resonancia magnética han sugerido ser métodos diagnósticos superiores,³⁹ las placas radiográficas simples bien tomadas de articulaciones sacroiliacas (vistas de Ferguson u oblicua) suelen ser adecuadas.

Los cambios radiográficos tempranos de la columna consisten en encuadramiento del borde anterior normalmente cóncavo de los cuerpos vertebrales [ver figura 2]. Este fenómeno es causado por inflamación y erosión ósea en el sitio de inserción (entesitis) de las fibras externas del anillo fibroso. Los cambios posteriores son osificación de los ligamentos, que se observan en las radiografías como puentes de sindesmofitos en cuerpos vertebrales adyacentes [ver figura 3] y que producen la clásica espina en caña de bambú [ver figura 4]. Las articulaciones zigapofisiarias se fusionan en un hueso sólido. Por último, puede ocurrir osteoporosis difusa, lo que aumenta la susceptibilidad de la columna a fracturas. La fusión ósea a través de los espacios articulares de las articulaciones periféricas afectadas en la espondilitis anquilosante puede ser el cambio radiográficos más característico.

Figura 2 Espondilitis anquilosante temprana	Figura 3 Progresión radiográfica de la espondilitis anquilosante	Figura 4 Espina de bambú clásica

Se observan cambios semejantes en la columna en la espondilitis anquilosante primaria y en las espondilitis asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino. En la espondilitis asociada con artritis reactiva y artritis psoriásica la sacroilitis y los sindesmofitos tienden a ser asimétricos.⁴⁰ Otra enfermedad que puede simular espondilitis anquilosante es la hiperostosis idiopática esquelética difusa (DISH).⁴¹ Este padecimiento, que ocurre en personas de edad media y ancianos, sobre todo varones, se caracteriza por sindesmofitos grandes y sueltos que limitan el movimiento de la columna. Sin embargo, no se encuentra sacroilitis ni existe asociación con el HLA-B27.

Manifestaciones extrarticulares

Diversas características extraesqueléticas pueden complicar el curso de la espondilitis anquilosante y contribuir a la morbilidad.

Afección ocular La uveítis anterior aguda, que ocurre en forma episódica y afecta un ojo a la vez, se presenta en el 25 por ciento de los pacientes. El dolor agudo, la hiperemia y la fotofobia suelen ser los síntomas habituales y es indispensable referir de inmediato al paciente a un oftalmólogo para tratamiento. La uveítis no correlaciona con la actividad o severidad de la artritis y muestra una intensa asociación con el HLA-B27, incluso en pacientes sin espondiloartropatías.⁴²

Enfermedad cardiovascular Una lesión fibrosa, que endurece la válvula aórtica y la raíz proximal, suele extenderse hacia el sistema de conducción y causa insuficiencia aórtica, bloqueo aurículoventricular, o ambos, en el 2 a 10 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante, ocurriendo con una frecuencia similar en la artritis reactiva.⁴³ En casos raros puede ocurrir también

insuficiencia mitral. Un estudio reciente⁴³ enfatiza la alta prevalencia de espondiloartropatía subyacente, con frecuencia no diagnosticada, en varones que requieren marcapasos cardiacos por bradiarritmias. Además, este estudio reveló la intensa asociación de la combinación clínica de insuficiencia aórtica aislada y bloqueo cardiaco con el HLA-B27, con o sin artritis aparente. Se ha descrito enfermedad cardiaca fulminante, que típicamente aparece muchos años después del inicio, pero incluso en forma ocasional en enfermedad muy temprana. La ecocardiografía puede detectar alteraciones cardiacas en algunos pacientes sin signos clínicos. No se conoce ningún tratamiento para prevenir la progresión de la cardiopatía espondilítica, la mayoría de los pacientes requieren marcapasos cardiacos, sustitución de la válvula aórtica o ambos.

Enfermedad pulmonar A pesar de la restricción del movimiento de la pared torácica por la fusión articular, la función respiratoria se conserva en la mayoría de los pacientes debido a una buena función del diafragma. Sin embargo, la deformidad xifótica severa puede comprometer la respiración. Alrededor del 1 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante, casi siempre severa, desarrollan fibrosis en los campos pulmonares superiores, que puede simular una tuberculosis. Puede ocurrir cavitación y complicarse con infección por *Aspergillus*. La tos, la disnea e incluso la hemoptisis son síntomas típicos y el tratamiento disponible en la actualidad suele ser poco satisfactorio.

Enfermedad renal La función renal suele ser normal. La aparición de proteinuria con o sin síndrome nefrótico suele indicar amiloidosis complicante o nefropatía por IgA. Ocurre amiloidosis secundaria en alrededor del 7 por ciento de los casos, y puede diagnosticarse con biopsia del tejido graso abdominal o rectal.⁴⁴ No existe tratamiento establecido, pero puede ser adecuado intentar con colchicina en dosis bajas.

La nefropatía por IgA se detecta cada vez más y correlaciona con los niveles altos de IgA en suero. La función renal puede disminuir, pero los episodios casi siempre son autolimitados.

Enfermedad neurológica Una causa importante de morbilidad en la espondilitis anquilosante son las fracturas de la columna, con compresión de la médula que ocurre incluso con traumatismos al parecer leves.⁴⁵ La columna cervical rígida y osteoporótica es más susceptible de sufrir fracturas, por lo general a nivel de C6 y C7. Siempre está justificado mantener un alto grado de sospecha de fracturas en los pacientes con dolor espinal localizado, incluso cuando las radiografías simples no revelan una alteración aguda; suele ser necesario realizar una TC.

En pocos casos ocurre síndrome de cola de caballo, por lo general por aracnoiditis alrededor de los nervios sacros que origina debilidad progresiva de miembros inferiores, parestesias y disfunción de esfínteres.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

El diagnóstico y tratamiento tempranos de la espondilitis anquilosante parece mejorar la evolución

funcional, pero no es claro si algún medicamento modifica la patología de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento consisten en aliviar el dolor, disminuir la inflamación y mantener una buena postura y función espinal.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) alivian los síntomas inflamatorios de dolor y rigidez y permiten a los pacientes realizar un programa de ejercicios apropiados. Ciertos AINE son más eficaces que otros como tratamiento de las espondiloartropatías. La indometacina, en dosis de 25 a 50 mg tres veces al día o una preparación de liberación prolongada de 75 mg cada 12 horas, suele ser el AINE más eficaz. Los efectos adversos posibles son cefalea, mareo, depresión y alucinaciones, que ocurren con menos frecuencia con otro ácido indolacético, el tolmetin, que se administra en dosis de 400 a 600 mg tres veces al día. El piroxicam, 20 mg por día, o el diclofenaco, 75 mg dos veces al día, puede ser eficaz en algunos pacientes. La fenilbutazona, 100 a 200 mg dos veces al día, es un medicamento muy eficaz para esta enfermedad y antes fue empleada con gran frecuencia. Sus efectos adversos potencialmente letales (v.gr., agranulocitosis y anemia aplásica) que son especialmente riesgosos en ancianos, junto con la disponibilidad de muchos nuevos AINE, han ocasionado el abandono gradual de la fenilbutazona. Para pacientes con enfermedad severa que no responde a otros AINE la fenilbutazona puede aún ser útil, aunque debe administrarse solo con el consentimiento informado del paciente y vigilando de cerca la función hematológica.

La intolerancia gastrointestinal de los AINE puede manifestarse como náusea, molestia gástrica, diarrea o, en casos más serios, hemorragia o perforación intestinal. El uso concomitante de un agente gastroprotector, como misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones, puede disminuir en forma significativa la toxicidad gastrointestinal en pacientes tratados con AINE. Estos medicamentos disminuyen también la capacidad tubular renal de secretar potasio y pueden causar reducción súbita en la función renal cuando se usan en pacientes con enfermedad o hipoperfusión renal previas por volumen circulatorio insuficiente. Por lo tanto, debido a que los pacientes con espondilitis anquilosante probablemente recibirán AINE por muchos años, el médico debe vigilar con cuidado el daño renal y gastrointestinal.

Puede ser necesario usar dosis bajas de esteroides (v.gr., prednisona 5 a 10 mg por día) para controlar la inflamación en algunos pacientes con enfermedad muy activa, aunque este medicamento debe usarse lo menos posible porque promueve la osteoporosis. La inyección de esteroides de depósito en las articulaciones periféricas afectadas también es útil.

La sulfasalazina, 2 a 3 g al día en dos dosis divididas, ha demostrado en varios estudios controlados con placebo ser eficaz a largo plazo para la espondilitis anquilosante, así como para otras espondiloartropatías.⁴⁶ La molécula responsable de su eficacia es la sulfapiridina, más que el salicilato; sin embargo, no es claro si la eficacia se debe a las propiedades antimicrobianas o de otro tipo del fármaco.⁴⁷ Otros agentes de acción prolongada usados para tratar la artritis reumatoide, incluyendo las sales de oro, la penicilamina y la hidroxicloroquina, no son eficaces en la espondilitis anquilosante. El metotrexate requiere de más estudios. En alguna ocasión se usó con éxito radioterapia aplicada a la

columna, que no se recomienda ya por el riesgo de neoplasias subsecuentes.

Todos los pacientes con espondilitis anquilosante deben ser informados sobre la posibilidad de deformación espinal y como prevenirlas. Debe enfatizarse la necesidad de una buena postura. Se recomienda también usar un colchón firme y evitar al máximo el uso de almohadas. Debe prescribirse un programa de ejercicio para extensión de la columna y de rangos de movimiento para las articulaciones periféricas, junto con hidroterapia. La natación es una forma muy eficaz de lograr estos objetivos.

Algunos pacientes que desarrollan afección de cadera, una causa importante de incapacidad, se benefician mucho de la colocación de una prótesis. En algunos centros médicos pueden realizarse osteotomías en cuña para la xifosis espinal severa. El tratamiento de las fracturas espinales es motivo de controversia. El embarazo no parece afectar en forma significativa la espondilitis anquilosante.

El pronóstico de los pacientes individuales suele ser difícil de establecer. Se ha asociado peor pronóstico con la edad temprana de inicio y la afección de cadera.⁴⁸ La evolución de la enfermedad en sus primeros 10 años parece predecir su curso y evolución funcional futuros. A pesar de que sea una enfermedad duradera y severa, la espondilitis anquilosante con frecuencia no afecta la capacidad laboral del paciente.⁴⁹ La mortalidad por la enfermedad es poco frecuente, pero puede deberse a complicaciones cardíacas, neurológicas o amiloidosis.

Síndrome de Reiter (artritis reactiva)

El síndrome de Reiter, denominado en la actualidad con frecuencia artritis reactiva, fue descrito en forma original como una triada consistente en uretritis no gonocócica, conjuntivitis y artritis. En la actualidad se sabe que la mayoría de los pacientes presentan solo artritis y no evidencia clínica de uretritis o conjuntivitis.⁵⁰ El concepto de artritis reactiva surgió de observaciones de que la enfermedad se presentaba después de ciertas infecciones enterales (forma epidémica o posentérica) y de adquisición sexual (forma endémica o posvenérea)^{14,15} [*ver adelante*, Patogenia, Factores ambientales] pero los cultivos bacterianos eran negativos. Posteriormente se encontró que ciertos antígenos bacterianos, si no los microorganismos viables, existen en las articulaciones de los pacientes afectados²⁷ [*ver adelante*, Patología]. En forma semejante a la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva puede complicarse con sacroilitis, espondilitis, uveítis y lesiones cardíacas, y también se asocia en forma estrecha con el HLA-B27 [*ver tabla 2*].

EPIDEMIOLOGIA

Es probable que la artritis reactiva tenga distribución mundial, pero la mayoría de los estudios clínicos provienen de Europa y de los Estados Unidos. La prevalencia de la enfermedad es difícil de definir porque cambia con el tiempo, dependiendo del comportamiento sexual y de la prevalencia de patógenos enterales en las diferentes poblaciones.⁵¹ En Rochester, Minnesota se calculó una incidencia de 0.035 por ciento en varones menores de 50 años de 1950 a 1980;⁵² sin embargo se han reportado tasas 10 a 20

veces más alta entre varones homosexuales⁵³ y en ciertos nativos americanos con frecuencias de HLA-B27 alto (30 a 40 porciento) y exposición endémica a patógenos enterales y virales.

La artritis reactiva, quizá en su forma posvenérea, es la causa más común de artritis inflamatoria en varones jóvenes.⁵⁰ La enfermedad se detecta en mujeres con mucho menos frecuencia y por motivos no claros porque la relación entre hombres y mujeres afectados después de una epidemia de gastroenteritis típicamente es de 1:1 y, en general, llega a ser de 1 a 2 porciento en las personas infectadas con cualquiera de los patógenos desencadenantes.¹⁴

Se encuentra HLA-B27 en el 63 a 75 porciento de los pacientes con ambas formas de artritis reactiva, y este marcador confiere un riesgo relativo de alrededor de 37. De las personas con HLA-B27 que se infectan con una bacteria causal, alrededor del 20 porciento desarrolla una artritis reactiva.

DIAGNOSTICO

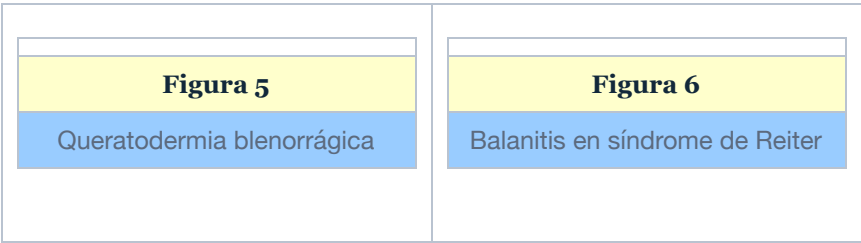
Cuadro clínico

La artritis reactiva se desarrolla típicamente 10 a 30 días después de un episodio de gastroenteritis o exposición sexual a un patógeno venéreo; sin embargo algunos pacientes niegan este antecedente. Los episodios de uretritis o conjuntivitis pueden haber sido muy leves y temporales o pasar desapercibidos. Por lo tanto, la detección de cualquier patrón de afección musculoesquelética, así como de varias otras manifestaciones cutáneas, es importante para establecer el diagnóstico correcto.

La artritis suele ser oligoarticular y asimétrica, afectando en forma predominante las articulaciones de las extremidades inferiores, con más frecuencia las rodillas, tobillos y pies. Con frecuencia ocurre edema doloroso de todo el dedo (dactilitis o dedo en salchicha). El dolor en el tobillo por tendinitis aquilea, fascitis plantar o ambas, refleja los sitios más comunes de entesis, sin embargo también es frecuente el dolor enteropático en otros sitios. El 60 porciento de los pacientes refiere lumbalgia y el 20 porciento desarrolla sacroilitis radiográfica. Ocurre espondilitis ascendente en el 10 a 12 porciento de los pacientes.

En más del 50 porciento de los pacientes se encuentran alteraciones mucocutáneas, por lo general en etapas tempranas de la enfermedad. La queratodermia blenorragica es una erupción papuloescamosa de la piel que inicia en las plantas o palmas en forma de excrecencias no dolorosas ni pruriginosas que recuerdan conchas de moluscos [*ver figura 5*]. Con el tiempo las lesiones evolucionan para formar placas descamativas que pueden coalescer en una dermatitis exfoliativa más generalizada. La queratodermia blenorragica es clínica e histopatológicamente igual que la psoriasis pustular. Una erupción descamativa semejante y circunscrita al glande en el varón se denomina balanitis circinada. La balanitis circinada en el varón no circuncidado se caracteriza por úlceras poco profundas que pueden pasar desapercibidas a menos que se retraiga el prepucio [*ver figura 6*]. Por último, pueden encontrarse úlceras orales no dolorosas semejantes en la lengua o el paladar. Las uñas pueden ser hiperqueratósicas, gruesas y deformes, pero no existe el puntilleo característico de la psoriasis [*ver figura 6*]. Es importante buscar

todas estas lesiones, que con frecuencia son asintomáticas pero muy discriminativas y que pueden permitir establecer el diagnóstico.



Algunos pacientes sufren fiebre de bajo grado o alta al inicio de la enfermedad, con malestar o incluso postración y pérdida significativa de peso. Ocurre uveítis anterior en alrededor del 20 por ciento de los casos, que es más bilateral que en la espondilitis anquilosante. En la fase aguda o en los pacientes con evolución crónica puede presentarse bradiarritmia cardiaca, insuficiencia aórtica o ambas.⁴³ Los enfermos con artritis reactiva que son HLA-B27 positivos tienen más riesgo de desarrollar sacroilitis y espondilitis, así como uveítis, lesión cardiaca y sufrir una evolución prolongada.

La artritis reactiva se ha descrito con frecuencia en pacientes con infección por VIH, y la enfermedad articular y cutánea puede ser más severa de lo habitual en estas personas.⁵⁴ En la actualidad se cree que esta asociación se debe a la adquisición sexual de patógenos enterales y venéreos comunes a ambas enfermedades.⁵³

Evaluación de laboratorio

Las pruebas de pacientes con artritis reactiva suelen mostrar leucocitosis moderada, trombocitosis y anemia, junto con elevación de la velocidad de sedimentación globular, que refleja inflamación sistémica. El examen de líquido sinovial muestra cambios inflamatorios con pobre coágulo de mucina y leucocitosis, pero contrario a la artritis séptica, el nivel de glucosa no es bajo y los cultivos bacterianos son negativos. Se ha usado la RCP del líquido sinovial o de biopsias de tejidos para detectar con éxito ADN o ARN específico bacteriano en laboratorios de investigación, y pronto se contará con esta prueba en la clínica.⁵⁵ Deben determinarse cultivos o sondas moleculares para *C. trachomatis* en los pacientes con exposición venérea, síntomas genitourinarios o ambos. Al mismo tiempo deben realizarse estudios en busca de gonorrea, sífilis y VIH. En los pacientes con síntomas gastrointestinales previos los coprocultivos en busca del organismo desencadenante suelen ser negativos para el momento en que comienzan los síntomas articulares. Las pruebas serológicas para *Salmonella* y otros patógenos enterales no suelen ser confiables, aunque pueden ser útiles en algunos casos.

Datos radiográficos

Las radiografías no tienen valor diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, después de varios meses de síntomas articulares o entesopáticos persistentes, pueden mostrar periostitis

y anquilosis ósea características. Los pacientes con dolor crónico en el talón pueden tener una reacción perióstica difusa o formación de espolones en el tendón de Aquiles o en las inserciones del tendón plantar. Pueden observarse cambios radiográficos semejantes a lo largo de los huesos metatarsianos o de las falanges en los pies y puede existir fusión ósea a través de las articulaciones. La sacroilitis, cuando está presente, suele ser más unilateral que bilateral y pueden observarse grandes sindesmofitos asimétricos en la columna lumbar.⁴⁰

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

La artritis reactiva tiene un curso autolimitado en la mayoría de los pacientes, durando 4 a 12 meses, aunque pueden persistir algunos síntomas musculoesqueléticos residuales por años.⁵⁶ Alrededor del 15 al 30 por ciento de los pacientes sufren incapacidad permanente. Las recaídas no son raras y no es claro si resultan de infección repetida u otros mecanismos endógenos. Los mismos AINE usados en la espondilitis anquilosante [*ver antes*, Espondilitis anquilosante, Tratamiento y pronóstico] suelen ser eficaces para disminuir los síntomas articulares inflamatorios. Algunos pacientes con enfermedad muy activa pueden requerir cursos cortos de esteroides sistémicos en dosis bajas o inyecciones intrarticulares de esteroides.

El tratamiento temprano de las infecciones genitourinarias con antibióticos apropiados (tetraciclinas o eritromicina) ha demostrado reducir la posibilidad de artritis reactiva subsecuente;⁵⁷ sin embargo, incluso el uso temprano de antibióticos en pacientes con gastroenteritis no parece prevenir la artritis reactiva.⁵⁸ Un estudio ciego controlado con placebo de tetraciclina en artritis reactiva demostró que la duración de la enfermedad se acortaba solo en los pacientes que tenían enfermedad inducida por *Chlamydia*.⁵⁹ Otro estudio de 3 meses de duración de ciprofloxacina en la artritis reactiva crónica fue sugestivo pero no definitivo de eficacia.⁶⁰ La sulfasalazina, en dosis semejantes a las empleadas en espondilitis anquilosante, también ha demostrado ser eficaz en todas las espondiloartropatías en estudios controlados.⁴⁶ Aún debe probarse si cualquiera de estos antibióticos cambia la historia natural de la enfermedad. Por último, los pacientes con enfermedad activa persistente a pesar de los AINE y los antibióticos pueden responder a agentes inmunosupresores como metotrexate o azatioprina; sin embargo, los pacientes VIH positivos no debe recibir estos medicamentos.⁵⁴ Es importante el tratamiento físico para mantener la movilidad articular y prevenir la incapacidad.

Artritis psoriásica

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de psoriasis cutánea se ha calculado en 2 por ciento en la mayoría de las poblaciones caucásicas, y parece ser menor en Africa y Asia. Aparece artropatía inflamatoria atribuible a psoriasis en el 5 a 7 por ciento de los pacientes con enfermedad cutánea, en especial en los que tienen afección de las uñas. La psoriasis es muy familiar y existe evidencia intensa de que esta compleja enfermedad genética se asocia con varios alelos HLA y otros loci no asociados al HLA^{4,7} [*ver adelante*, Patogenia]. El HLA-B27

se asocia solo en forma débil con psoriasis, y ocurre artritis psoriásica periférica en solo el 50 por ciento de las personas que tienen espondilitis psoriásica. Los factores ambientales desencadenantes posibles son la infección estreptocócica y el traumatismo físico. Las mujeres desarrollan artritis psoriásica un poco más frecuente que los varones. Con frecuencia la psoriasis aparece por primera vez en la infancia y la artritis psoriásica en la juventud o edad media, aunque existen muchas excepciones. La artritis puede aparecer antes de la psoriasis hasta en el 40 por ciento de los niños y el 15 por ciento de los adultos. Aunque la incidencia de psoriasis y artritis psoriásica en las personas VIH positivo es semejante a la de las personas no infectadas, se ha observado exacerbación grave de la enfermedad tanto cutánea como articular en pacientes con VIH, en especial al disminuir el número de células T CD4⁺.

DIAGNOSTICO

Cuadro clínico

En general, existe poca relación entre la severidad articular y cutánea. De hecho, en ocasiones solo se encuentran lesiones cutáneas de psoriasis buscando en forma cuidadosa en el cráneo, ombligo o regiones glúteas y el puntilleo ungueal u otros cambios pueden ser las únicas claves que apoyen el diagnóstico de artritis psoriásica. Se han descrito varios patrones clínicos de afección articular, que con frecuencia se superponen:⁶¹

1. La oligoartritis asimétrica de articulaciones tanto grandes como pequeñas es la forma más común de artritis psoriásica. El encontrar afección de interfalángicas distales y dedos en salchicha en manos o pies son signos muy sugestivos. Con frecuencia se observa discrepancia entre los datos físicos y los síntomas objetivos y articulaciones muy afectadas pueden estar asintomáticas, a diferencia de la concordancia observada en la artritis reumatoide.
2. Puede existir poliartritis simétrica parecida a la artritis reumatoide, aunque el factor reumatoide debe ser negativo. Es lógico que exista duda en este grupo de la clasificación porque la psoriasis y la artritis reumatoide son dos enfermedades relativamente comunes que pueden ocurrir juntas por casualidad.
3. La artritis mutilante es la forma más destructiva de artritis psoriásica, ocurriendo en alrededor del 5 por ciento de los casos. Son característicos la resorción y telescopiaje de los dedos y los pacientes afectados suelen tener afección concomitante de la columna.
4. Ocurre espondilitis psoriásica en el 20 por ciento de los pacientes con artropatía psoriásica, con frecuencia con sacroilitis unilateral y sindesmofitos asimétricos grandes semejantes al patrón observado en pacientes con artritis reactiva.
5. Puede ocurrir afección dominante o exclusiva en las interfalángicas distales con cambios ungueales de psoriasis.

Datos de laboratorio

Es posible encontrar elevación en la velocidad de sedimentación globular, anemia e hiperuricemia. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos. El líquido sinovial muestra cambios inflamatorios inespecíficos.

Datos radiográficos

Un cambio característico es elafilamiento de los extremos distales de las falanges, que da a las articulaciones una imagen de lápiz en copa y que es característica de artritis psoriásica. La periostitis, que causa irregularidad alrededor de las articulaciones, las erosiones óseas y la fusión articular en ausencia de osteopenia son también comunes y constituyen datos diagnósticos útiles.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

Los AINE semejantes a los usados para la espondilitis anquilosante [*ver antes*, Espondilitis anquilosante, Tratamiento y pronóstico] son la base del tratamiento de la artritis en la mayoría de los pacientes, pero no tienen efecto sobre la enfermedad cutánea, que puede requerir de un enfoque dermatológico independiente. La sulfasalazina, el metotrexate o la ciclosporina pueden ser benéficos tanto para la afección articular como cutánea en la enfermedad resistente a AINE o severa y progresiva.⁶² El oro, la d-penicilamina y la hidroxiclороquina no son agentes útiles.

La artritis psoriásica suele tener un curso más benigno que la artritis reumatoide. La mayoría de los pacientes con artritis psoriásica tienen una función razonable, a pesar de deformidades impresionantes.

Artritis enteropática

Los principales patrones clínicos de la artritis asociada con enfermedad inflamatoria del intestino son la artritis periférica y la espondilitis.

ARTRITIS PERIFERICA

Alrededor del 20 por ciento de los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa desarrollan una artritis periférica aguda.⁶³ El edema simétrico, con grandes derrames en rodillas, tobillos o muñecas es el patrón articular más común. La patogenia de la artritis se desconoce, pero la enfermedad ocurre durante periodos de inflamación activa del intestino y puede ser el primer signo de recidiva intestinal. El HLA-B27 no está aumentado en frecuencia. Pueden ocurrir manifestaciones extra e intraintestinales en forma simultánea, e incluir fiebre, uveítis anterior aguda, úlceras orales dolorosas, eritema nodoso (en la enfermedad de Crohn) y pioderma gangrenoso (en la colitis ulcerativa). El tratamiento de la artritis debe dirigirse al control de la enfermedad inflamatoria del intestino. La artritis rara vez causa deformidades.

Alrededor del 10 por ciento de los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino desarrollan sacroilitis, que puede progresar a anquilosis espinal total clínica y radiográficamente indistinguible de la espondilitis anquilosante.⁶³ No existe correlación de la espondilitis con la actividad de la enfermedad intestinal. Se encuentra HLA-B27 en alrededor del 50 por ciento de estos casos. El tratamiento es muy parecido al de la espondilitis anquilosante [*ver antes*, Espondilitis anquilosante, Tratamiento y pronóstico]. A pesar de la enfermedad intestinal, los AINE suelen ser bien tolerados.

Espondiloartropatías indiferenciadas

Inevitablemente, muchos pacientes no tienen las manifestaciones típicas descritas antes y los síntomas y signos no permiten clasificarlos. Ejemplos serían un paciente con sacroilitis unilateral, un dedo en salchicha y uveítis, un paciente con artritis reactiva típica que desarrolla artritis psoriásica y un paciente con espondilitis anquilosante típica que años más tarde desarrolla enfermedad de Crohn. Estos pacientes suelen tener lo que se llama una espondiloartropatía indiferenciada. Los criterios del Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatías¹ hacen que la clasificación de los pacientes con espondiloartropatías sea más definitiva. Sin embargo, queda un número de pacientes con formas frustradas que no completan los criterios nuevos, pero que aún caen dentro del espectro de las espondiloartropatías. Estas entidades, que se asocian en forma intensa con el HLA-B27, son los síndromes inflamatorios de dolor lumbar y torácico (en los que las radiografías son normales), la dactilitis crónica, la fascitis plantar o tendinitis aquílea crónicas, la psoriasis pustular, la balanitis circinada, la uveítis anterior aguda y la enfermedad cardíaca espondilítica sin evidencia de artritis. En pacientes con sospecha de tener una forma limitada de espondiloartropatía, la tipificación del HLA-B27 puede ser útil para apoyar el diagnóstico.

Espondiloartropatía juvenil

Hasta hace poco se usaba en forma inadecuada el término de artritis reumatoide juvenil para describir todas las formas de artritis crónica en la infancia. El uso de una evaluación clínica cuidadosa, de anticuerpos y la tipificación del HLA han revelado un grupo heterogéneo de padecimientos en los que solo una pequeña proporción de niños afectados realmente tiene la misma enfermedad que los adultos con artritis reumatoide.

La espondiloartropatía juvenil típicamente comienza a finales de la infancia o en la adolescencia, sobre todo en niños y se manifiesta por oligoartropatía de extremidades inferiores y entesopatía.³⁴ Los síntomas espinales son raros al inicio pero suelen aparecer años más tarde. Se ha descrito anquilosis ósea de los huesos del tarso en algunos de estos pacientes.³⁴ No es rara la uveítis anterior. Estos pacientes son seronegativos para el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares, pero positivos para el HLA-B27. Con menos frecuencia la poliartritis crónica puede ser la manifestación inicial, con fusión importante de la columna cervical, más que afección de la columna lumbar.

Los subtipos de artritis juvenil incluyen los siguientes:⁶¹

1. Oligoartritis que aparece en la niñez temprana, más frecuente en niñas, asociada con anticuerpos antinucleares, riesgo alto de iridociclitis crónica y ceguera y HLA-DR5, HLA-DR8 o HLA-DR6, así como HLA-DP2, pero no HLA-B27.
2. Poliartritis que aparece en la niñez temprana, más frecuente en niñas, seronegativa para factor reumatoide y anticuerpos antinucleares y asociada con HLA-CD8 y HLA-DP3 pero no HLA-B27.
3. Poliartritis asociada con factor reumatoide y HLA-DR4 (pero no HLA-B27), que probablemente represente la verdadera artritis reumatoide juvenil.
4. Enfermedad de Still, caracterizada por fiebre en picos altos, erupción evanescente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y poliartritis, que es seronegativa y HLA-B27 negativa.

Otras artropatías

ARTRITIS ASOCIADA A ACNE

Puede ocurrir una oligoartritis inflamatoria rara en pacientes con formas severas de acné, incluyendo acné conglobata, acné fulminante, hidradenitis supurativa y celulitis disecante del cuero cabelludo.⁶⁵ Estos pacientes desarrollan fiebre e inflamación articular, síntomas que recuerdan los de la artritis séptica, pero los cultivos de las articulaciones son estériles. Se ha descrito sacroilitis en algunos pacientes.

SAPHO es el acrónimo para un síndrome que incluye sinovitis, acné severo, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y osteítis, y que puede ser una forma de espondiloartritis.⁶⁶ Estas artritis pueden representar formas de artritis reactiva y suelen ser HLA-B27 negativas. El tratamiento con antibiótico es de poco o ningún beneficio, pero algunos pacientes responden a AINE o esteroides en dosis bajas. Se ha reportado que la extirpación quirúrgica de la piel afectada, cuando es posible, resuelve la artritis.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno multisistémico raro que suele afectar hombres (la relación entre hombres y mujeres afectados es de 9:1). Los pacientes pueden presentar artralgias o episodios temporales de poliartritis simétrica no deformante. Se ha reportado sacroilitis en algunos casos y la frecuencia de HLA-B27 puede estar aumentada.⁶⁷ Los pacientes suelen tener síntomas gastrointestinales, incluyendo diarrea, esteatorrea y pérdida importante de peso. Otras claves para el diagnóstico son hiperpigmentación de la piel, serositis (derrame pleural), linfadenopatía, uveítis, afección al sistema nervioso central (parálisis ocular o encefalopatía), leucocitosis y trombocitosis. El diagnóstico tradicionalmente se basa en pequeñas biopsias intestinales que muestran depósitos por tinción periódica

de Schiff o la demostración de organismos bacilares en forma de bastones que se encuentran dentro de macrófagos intestinales en el estudio por microscopía electrónica. El organismo causal, aunque no se ha cultivado, se ha identificado por secuencia de ARN como un actinomiceto gram positivo denominado *Tropheryma whippelii*. El diagnóstico puede hacerse con base en los resultados de PCR de ADN de los tejidos afectados o de muestras de sangre.⁶⁸ El tratamiento a largo plazo con tetraciclinas suele causar remisión completa.

Bibliografía

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218, 1991
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41:58, 1998
3. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins. *Arthritis Rheum* 40:1823, 1997 [PMID 9336417]
4. Arnett FC, Chakraborty R: Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum* 40:1746, 1997 [PMID 9336405]
5. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al: A genome-wide screen for susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41:588, 1998 [PMID 9550467]
6. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, et al: The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41:460, 1998 [PMID 9506574]
7. Gladman DD, Farewell VT: The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 38:845, 1995 [PMID 7779129]
8. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al: Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 63:1099, 1990 [PMID 2257626]
9. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 180:2359, 1994

10. Marker-Hermann E, Meyer zum Buschenfelde KH, Wildner G: HLA-B27-derived peptides as autoantigens for T lymphocytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 40:2047, 1997 [PMID 9365095]
11. Scofield RH, Warren WL, Koelsch G, et al: A hypothesis for the HLA-B27 immune dysregulation in spondyloarthropathy: contributions from enteric organisms, B27 structure, peptides bound by B27, and convergent evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:9330, 1993
12. Laitio P, Virtala M, Salmi M, et al: HLA-B27 modulates intracellular survival of *Salmonella enteritidis* in human monocytic cells. *Eur J Immunol* 27:1331, 1997 [PMID 9209481]
13. Virtala M, Kirkveskari J, Granfors K: HLA-B27 modulates the survival of *Salmonella enteritidis* in transfected L cells, possibly by impaired nitric oxide production. *Infect Immun* 65:4236, 1997 [PMID 9317032]
14. Maki-Ikola O, Granfors K: *Salmonella*-triggered reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 21:265, 1992 [PMID 1475635]
15. Keat A: Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *N Engl J Med* 309:1606, 1983
16. Wollenhaupt J, Kolbus F, Weissbrodt H, et al: Manifestations of *Chlamydia*-induced arthritis in patients with silent versus symptomatic urogenital chlamydial infection. *Clin Exp Rheumatol* 13:453, 1995 [PMID 7586776]
17. Vittecoq O, Schaefferbeke T, Favre S, et al: Molecular diagnosis of *Ureaplasma urealyticum* in an immunocompetent patient with destructive reactive polyarthritis. *Arthritis Rheum* 40:2084, 1997 [PMID 9365099]
18. Braun J, Laitko S, Treharne J, et al: *Chlamydia pneumoniae*: a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 53:100, 1994
19. Wollenhaupt HJ, Krech T, Schneider C, et al: Specific serum IgA-antibodies in chlamydial-induced arthritis. *Z Rheumatol* 88:86, 1989
20. Maki-Ikola O, Viljanen MD, Tiitinen S, et al: Antibodies to arthritis-associated microbes in inflammatory joint diseases. *Rheumatol Int* 10:231, 1991 [PMID 2041980]
21. Sieper J, Braun J, Brandt J, et al: Pathogenetic role of *Chlamydia*, *Yersinia* and *Borrelia* in undifferentiated oligoarthritis. *J Rheumatol* 19:1236, 1992 [PMID 1404159]
22. Maki-Ikola O, Lehtinen K, Nissila M, et al: IgM, IgA and IgG class serum antibodies against *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* lipopolysaccharides in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 33:1025, 1994 [PMID 7981989]

23. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, et al: Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta 2 microglobulin transgenic rats. J Clin Invest 98:945, 1996 [PMID 8770866]
24. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, et al: Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology: a prospective study. J Rheumatol 18:1542, 1991 [PMID 1765980]
25. Braun J, Bollow M, Neure L, et al: Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 38:499, 1995 [PMID 7718003]
26. Cunnane G, Bresnihan B: Immunohistologic analysis of peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 41:180, 1998 [PMID 9433885]
27. Granfors K: Do bacterial antigens cause reactive arthritis? Rheum Dis Clin North Am 18:37, 1992
28. Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR, et al: Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. J Rheumatol 25:734, 1998 [PMID 9558178]
29. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases: II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. J Rheumatol 24:1101, 1997
30. Gran JT, Husby G: The epidemiology of ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 22:319, 1993
31. van der Linden SM, Valkenburg HA, deJongh 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 27:241, 1984 [PMID 6608352]
32. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, et al: HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. Tissue Antigens 49:116, 1997 [PMID 9062966]
33. Kennedy GL, Will R, Calin A: Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance, and age at onset. J Rheumatol 20:1900, 1993
34. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J: Juvenile-onset spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 23:569, 1997 [PMID 9287378]

35. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27:361, 1984 [PMID 6231933]
36. Calin A, Porta J, Fries JF, et al: Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 237:2613, 1977 [PMID 140252]
37. Khan MA, Khan MK: Diagnostic value of HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Intern Med* 96:70, 1982 [PMID 7053711]
38. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al: Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 15:1109, 1988
39. Ahlstrom H, Feltelius N, Nyman R, et al: Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation. *Arthritis Rheum* 33:1763, 1990 [PMID 2260998]
40. McEwen C, DiTata D, Lingg C, et al: Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease: a comparative study. *Arthritis Rheum* 14:291, 1971 [PMID 5562018]
41. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Semin Arthritis Rheum* 7:153, 1978
42. Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, et al: Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 40:358, 1998
43. Bergfeldt L: HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 127:621, 1997
44. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, et al: Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 24:912, 1997 [PMID 9150081]
45. Murray GC, Persellin RH: Cervical fracture complicating ankylosing spondylitis: a report of eight cases and review of the literature. *Am J Med* 70:1033, 1981 [PMID 7015850]
46. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al: Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 38:618, 1995 [PMID 7748217]
47. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, et al: Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? *Arthritis Rheum* 39:1400, 1996
48. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al: Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 21:1883, 1994 [PMID 7837155]

49. Roussou E, Kennedy LG, Garrett S, et al: Socioeconomic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity. *J Rheumatol* 24:908, 1997
50. Arnett FC, McClusky OE, Schacter BZ, et al: Incomplete Reiter's syndrome: discriminating features and HL-A W27 in diagnosis. *Ann Intern Med* 84:8, 1976 [PMID 946058]
51. Iliopoulos A, Karras D, Ioakimidis D, et al: Change in the epidemiology of Reiter's syndrome (reactive arthritis) in the post-AIDS era: an analysis of cases appearing in the Greek army. *J Rheumatol* 22:252, 1995 [PMID 7738947]
52. Michet CJ, Machado BV, Ballard DJ, et al: Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980. *Arthritis Rheum* 31:428, 1988 [PMID 3358804]
53. Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC: Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome: data from three large cohort studies. *Rheum Dis Clin North Am* 18:267, 1992
54. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, et al: The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med* 106:19, 1987 [PMID 3789575]
55. Bulbul FR, Schumacher HR, Kieber-Emmons T, et al: Molecular detection of bacterial DNA in venereal-associated arthritis. *Arthritis Rheum* 39:950, 1996
56. Thomson GT, DeRubeis DA, Hodge MA, et al: Post-*Salmonella* reactive arthritis: late clinical sequelae in a point source cohort. *Am J Med* 98:13, 1995 [PMID 7825614]
57. Bardin T, Enel C, Cornelis F, et al: Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 35:190, 1992 [PMID 1734908]
58. Loch H, Kihlstrom E, Lindstrom FD: Reactive arthritis after *Salmonella* among medical doctors: study of an outbreak. *J Rheumatol* 20:845, 1993 [PMID 8336310]
59. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al: Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia* arthritis. *Arthritis Rheum* 34:6, 1991 [PMID 1670621]
60. Toivanen A, Yli-Kertula T, Luukkainen R, et al: Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 11:301, 1993 [PMID 8353985]
61. Moll JMH, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 3:55, 1973

62. Gladman D: Psoriatic arthritis: recent advances in pathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 18:247, 1992
63. Gravallesse EM, Kantrowitz FG: Arthritis manifestations of inflammatory bowel disease: clinical review. *Am J Gastroenterol* 83:703, 1988 [PMID 3289378]
64. Grom AA, Giannini EH, Glass DN: Juvenile rheumatoid arthritis and the trimolecular complex (HLA, T cell receptor, and antigen): differences from rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:601, 1994 [PMID 7514410]
65. Olafsson S, Khan MA: Musculoskeletal features of acne, hidradenitis suppurativa, and dissecting cellulitis of the scalp. *Rheum Dis Clin North Am* 18:215, 1992 [PMID 1532858]
66. Khan M-F, Chamot A-M: SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:225, 1992
67. Dobbins WO III: HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheum* 30:102, 1987
68. Lowsky R, Archer GL, Fyles G, et al: Diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *N Engl J Med* 331:1343, 1994 [PMID 7523949]

Figuras

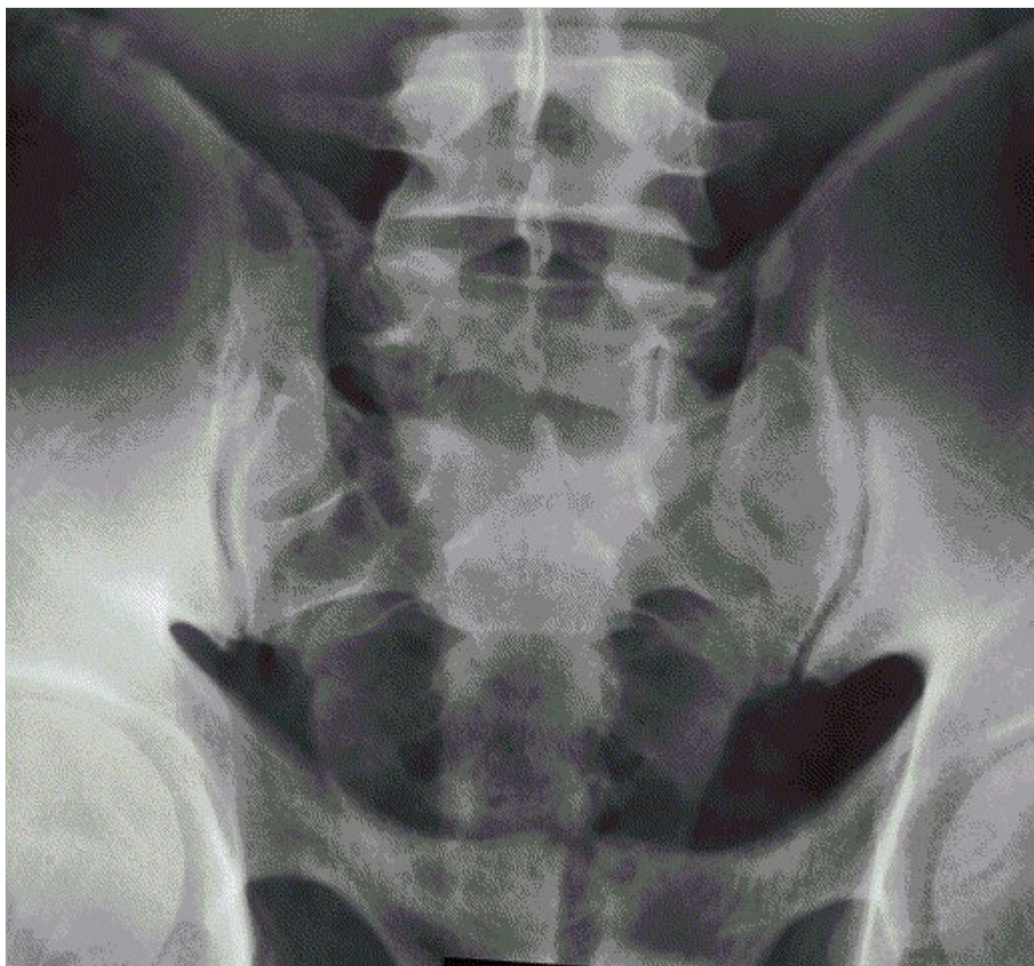


Figura 1a Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroilicas (grado IV).



Figura 1b Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroilicas (grado IV).



Figura 1c Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroilicas (grado IV).



Figura 1d Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroilicas (grado IV).



Figura 2 Espondilitis anquilosante temprana La concavidad normal de los cuerpos vertebrales se pierde desde las etapas tempranas de la espondilitis anquilosante, lo que causa que las vértebras tengan un contorno cuadrado.



Figura 3 Progresión radiográfica de la espondilitis anquilosante La progresión de la espondilitis anquilosante se demuestra por la osificación de las fibras anteriores del anillo fibroso (sindesmofitos).



Figura 4 Espina de bambú clásica Los pacientes con espondilitis anquilosante severa desarrollan la imagen típica de espina de bambú, que puede observarse en esta radiografía.



Figura 5 Queratoderma blenorragica Queratoderma blenorragica típica localizada en la planta del pie de un paciente con artritis reactiva.



Figura 6 Balanitis en síndrome de Reiter. Ulceras superficiales de la balanitis circinada en el pene de este paciente no circuncidado con artritis reactiva. Obsérvese también la distrofia ungueal.

IV LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

DR. DWIGHT R. ROBINSON

El lupus eritematoso generalizado (LEG) tiene grandes variaciones en cuanto a manifestaciones clínicas, modo de presentación y evolución. La evolución de este padecimiento inflamatorio crónico y multisistémico puede variar de benigna a mortal. No existe curación, pero el tratamiento médico disminuye con frecuencia los síntomas del LEG.

La incidencia no se conoce con precisión. En dos grandes estudios se encontró una incidencia anual de alrededor de siete casos por 100,000 personas.¹ Un noventa por ciento de los casos de LEG se presentan en mujeres; las mujeres de raza negra se ven afectadas con mayor frecuencia que las de raza blanca. Los primeros síntomas suelen aparecer entre los 15 y 25 años de edad.

Manifestaciones clínicas

Un cuadro clínico de fiebre, erupción y artritis en una mujer joven deberá hacer sospechar la posibilidad de LEG. La forma de presentación también puede ser la de una anemia hemolítica aguda, una púrpura trombocitopénica o pericarditis. Es usual la remisión, que puede estar seguida por un intervalo libre de síntomas de varios años de duración. Es factible la recurrencia a largo plazo, manifestada como una serie de formas clínicas. La gravedad varía, desde una enfermedad aguda que afecta de manera simultánea varios sistemas orgánicos hasta una enfermedad leve con una morbilidad insignificante. La evolución es impredecible; es probable que la afección renal o del sistema nervioso central sea un signo de mal pronóstico.¹⁻⁴

Existen varios factores que pueden precipitar las exacerbaciones, incluyendo el estrés físico o emocional, la luz solar, cirugías, embarazos y ciertos medicamentos. La enfermedad puede recurrir sin causa aparente.

FIEBRE E INFECCIONES

Se presenta fiebre en la mayoría de los pacientes con LEG. Esta suele ser leve, pero puede ser severa durante las llamadas crisis lúpicas. Con frecuencia se observa evidencia de afección multisistémica acompañando a la hipertermia severa en estas crisis, pero también puede ser la fiebre la única manifestación.¹⁻⁴ La fiebre causada por el LEG debe distinguirse de la ocasionada por una infección añadida. Los pacientes con lupus activo tienen mayor predisposición a sufrir infecciones, sobre todo

causadas por organismos oportunistas, y las infecciones son una causa muy importante de morbimortalidad en estos pacientes.⁵ Aunque las altas dosis de medicamentos inmunosupresores que se emplean en el lupus pueden favorecer las infecciones, un estudio encontró que la frecuencia de infecciones graves, como neumonía y septicemia, se asoció con la actividad del lupus, pero no con el uso de dosis moderadas de esteroides.⁶ El tratamiento habitual con inmunosupresores, como dosis bajas o moderadas de prednisona (20 mg al día), rara vez contribuye a la mayor propensión a infecciones. Los pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores tienen una mayor incidencia de herpes zoster (con una incidencia de 21 por ciento en un estudio), pero esta infección pocas veces se disemina.³ Los calosfríos, la leucocitosis neutrofílica y los niveles normales de anticuerpos anti-ADN se asocian más con fiebre causada por infección bacteriana que con la fiebre propia de la actividad del LEG.

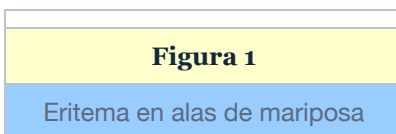
TRASTORNOS MUSCULOESQUELETICOS

Ocurre artritis no deformante, una de las manifestaciones más frecuentes del LEG, en alrededor del 90 por ciento de los pacientes. Se manifiesta como artralgias, edema y derrame articular y rigidez matinal. La artritis es simétrica y poliarticular, y afecta con más frecuencia a las manos, muñecas, codos, rodillas y tobillos. Los episodios de artritis suelen ser intermitentes, durando horas a meses y con periodo de remisión variables.¹⁻⁴ La artritis semejante a la de la artritis reumatoide, que ocasiona erosiones óseas, es poco frecuente y se asocia con pruebas positivas de factor reumatoide en el suero. Los pacientes con esta forma de artritis tienen menos posibilidad de desarrollar nefritis lúpica que los que no tienen artritis o en los que la artritis es no deformante.⁷ También ocurre artropatía de Jaccoud, y se asocia con anticuerpos contra ribonucleoproteína U1. Esta enfermedad articular consiste en desviación cubital y deformidades de los dedos en cuello de cisne, que difieren de las mismas deformidades de la artritis reumatoide porque no ocasionan pérdida del cartílago articular ni erosiones óseas.⁷⁻⁸

Puede desarrollarse tendinitis. Los tendones de Aquiles, rotuliano y de la mano rara vez se rompen, y cuando esto ocurre, suele tratarse de pacientes que reciben esteroides.¹ Otra forma de afección esquelética es la osteonecrosis o necrosis avascular, la cual puede ser asintomática u ocasionar dolor de gran intensidad. Las grandes articulaciones, por lo general más de una al mismo tiempo, son las afectadas con más frecuencia, sobre todo las de las caderas y rodillas. La osteonecrosis es una complicación conocida del tratamiento con esteroides, pero también puede presentarse como parte del proceso patológico del LEG.⁹

El análisis del líquido sinovial muestra evidencia de inflamación leve, a pesar del aspecto de las articulaciones en el examen físico. La cuenta de leucocitos suele ser menor a 3,000/mm³, a diferencia de la cuenta celular elevada en la artritis reumatoide. El líquido es viscoso y contiene un buen precipitado de mucina. La concentración de glucosa es parecida a la sérica. El estudio histológico sinovial muestra evidencias de inflamación discreta, a diferencia de la intensa reacción inflamatoria que caracteriza a la artritis reumatoide. Los únicos datos histológicos en el LEG suelen ser la infiltración articular leve por linfocitos y células plasmáticas y cierto edema y necrosis fibrinoide.¹

Las lesiones en piel son frecuentes, y con frecuencia un dato diagnóstico importante.^{1-5,9} Lo más típico es la presencia de eritema en la cara, sobre la región nasal y malar. El eritema "en alas de mariposa" puede ser la primera manifestación de la enfermedad [ver figura 1]. El lupus cutáneo agudo ocurre también en otros sitios, en especial en zonas de exposición al sol. El lupus cutáneo subagudo consiste en una erupción eritematosa y papuloescamosa, que puede ser anular. El lupus cutáneo crónico, que en ocasiones se denomina lupus discoide (LD), puede ocurrir en ausencia de LEG [ver adelante, Lupus discoide]. Consiste en áreas de atrofia con despigmentación central y mayor pigmentación en los bordes junto con telangiectasias, descamación variable y dilatación y taponamiento de los folículos pilosos. Todas las lesiones cutáneas del lupus son precipitadas o exacerbadas por la exposición a la luz solar. Uno a dos tercios de los pacientes con lupus tienen fotosensibilidad, y en estos pacientes los síntomas sistémicos o las erupciones cutáneas pueden exacerbarse después de la exposición al sol. La mayoría de los pacientes con fotosensibilidad tienen anticuerpos anti-Ro en el suero. No se conocen los mecanismos de la fotosensibilidad, pero las evidencias sugieren lesión celular inducida por luz ultravioleta, que causa transferencia de antígenos intracelulares a las superficies celulares, en donde pueden inducir una respuesta autoinmune.⁵ Son lesiones cutáneas menos específicas del lupus un eritema en parches, con o sin descamación, que aparece en las extremidades, tronco y cara, y parches eritematosos alrededor de las yemas de los dedos, palmas y áreas periungueales, por lo general acompañadas de telangiectasias en los bordes de las uñas de los dedos.



Ocurre alopecia, que se caracteriza por adelgazamiento difuso del cabello en el cuero cabelludo normal, pero también puede presentarse eritema crónico, cicatrización y atrofia del cuero cabelludo. En ausencia de cambios crónicos en la piel cabelluda, la pérdida de cabello, a pesar de que puede ser muy extensa, es reversible.¹ La alopecia se asocia con otras manifestaciones cutáneas y con fenómeno de Raynaud, y su presencia se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad. La alopecia no se asocia con afección de otros órganos o estructuras específicos, como articulaciones, riñones o sistema nervioso central.¹⁰

Pueden observarse ulceraciones de la boca o labios, como áreas pequeñas eritematosas, con edema y dolorosas. La púrpura se asocia con trombocitopenia, pero puede ocurrir aún cuando las plaquetas sean normales como resultado de vasculitis de pequeños vasos.

Aunque las recaídas de la enfermedad sistémica en los pacientes con lupus pueden acompañarse del desarrollo de erupciones cutáneas, los pacientes con enfermedad cutánea no tienen más riesgo de desarrollar afección renal o neurológica que los pacientes sin estas manifestaciones. Las lesiones cutáneas del LEG responden a antimaláricos en la mayoría de los casos. Otros agentes, como dapsona,

azatioprina y retinoides, pueden ser benéficos en los pacientes resistentes al tratamiento antimalárico.⁵

DISFUNCION RENAL

Los pacientes con LEG presentan de manera usual algún grado de afección renal. El examen general de orina puede mostrar proteinuria, piuria, hematuria y cilindros granulares o de eritrocitos. La afección renal más severa puede ocasionar hipoalbuminemia, otras características del síndrome nefrótico o disminución en la filtración glomerular, lo que origina retención de productos nitrogenados, alteraciones electrolíticas y acidosis.^{1,-4,11}

La lesión más benigna de la nefritis lúpica es la de cambios mesangiales mínimos, probablemente presente en la mayoría o en la totalidad de los pacientes lúpicos [ver tabla 1], aunque esta lesión no tiene una morbilidad significativa. La forma proliferativa focal de la lesión renal [ver figura 2] también es benigna y con frecuencia se resuelve. La glomerulonefritis membranosa [ver figura 3] se acompaña de manera característica de uno o todos los elementos que constituyen el síndrome nefrótico. Las remisiones son comunes, de la misma manera que las recaídas, y puede desarrollarse una insuficiencia renal lentamente progresiva. La nefritis proliferativa difusa [ver figura 4] constituye la forma más grave de afección renal, y con frecuencia está asociada con algún grado de insuficiencia renal e hipertensión. Sin embargo, el tipo de patología renal cambia con el paso del tiempo en más de la mitad de los pacientes con enfermedad renal comprobada, un hecho que limita el valor pronóstico que pudiera tener la biopsia renal.

Figura 2 Glomerulonefritis proliferativa focal	Figura 3 Glomerulonefritis membranosa	Figura 4 Glomerulonefritis proliferativa difusa

Tabla 1 Hallazgos patológicos en la nefritis lúpica

	<i>Microscopía de luz</i>	<i>Microscopía electrónica</i>	<i>Inmunofluorescencia</i>	<i>Manifestaciones clínicas características</i>
Nefritis lúpica mesangial	Ensanchamiento mesangial leve o ausente, hiper celularidad, mesangial	Depósitos mesangiales densos	Tinción de IgG, C3 y en ocasiones de IgA e IgM en las regiones mesangiales	Sin anormalidades o solamente proteinuria y hematuria mínimas
Nefritis proliferativa focal	Proliferación segmentaria de los penachos glomerulares Algún grado de esclerosis glomerular, ensanchamiento mesangial, pequeñas medias lunas epiteliales	Depósitos densos mesangiales subepiteliales, subendoteliales y en la membrana basal	Depósitos granulares de IgG y C3 en las regiones mesangiales y las paredes capilares glomerulares	Proteinuria y hematuria
Nefritis lúpica membranosa	Engrosamiento uniforme de las asas capilares periféricas en el glomérulo Proliferación moderada y esclerosis de las células mesangiales Ausencia de medias lunas epiteliales	Depósitos densos subepiteliales y mesangiales	IgG, C3 y en algunas ocasiones IgM en depósitos granulares finos que recubren las paredes capilares	Proteinuria, síndrome nefrótico; en ocasiones hematuria, hipertensión
Nefritis proliferativa difusa	Cambios proliferativos que afectan a la mayoría o a todos los glomérulos Medias lunas epiteliales o esclerosis Posible vasculitis necrosante	Depósitos densos extensos	Tinción granular difusa para IgG, IgM y C3	Proteinuria, hematuria insuficiencia renal; con frecuencia síndrome nefrótico, hipertensión

El análisis de las biopsias renales utilizando varios criterios ha originado índices de actividad y cronicidad de la enfermedad renal [ver tabla 2]. Las calificaciones altas del índice de cronicidad (lesiones crónicas, irreversibles) predicen mayor riesgo de insuficiencia renal, sobre todo en personas jóvenes, mientras que las pruebas de función renal anormal y calificaciones altas en el índice de actividad (lesiones activas e individuales) pueden no predecir una mala evolución porque las lesiones pueden ser reversibles.

Tabla 2 Sistema de clasificación de la patología renal	
Índice de actividad	Índice de cronicidad
• Alteraciones glomerulares • Proliferación celular • Necrosis fibrinoide, cariorrexis • Medias lunas celulares • Trombos hialinos, asas de alambre • Infiltración leucocitaria	• Alteraciones glomerulares • Esclerosis glomerular • Medias lunas fibrosas
• Alteraciones tubulointersticiales • Infiltración de células mononucleares	• Alteraciones tubulointersticiales • Fibrosis intersticial • Atrofia tubular

Nota: cada hallazgo se califica en 3 puntos, la necrosis fibrinoide y las medias lunas celulares se multiplican por un factor 2; el índice máximo de actividad es de 24 y el índice máximo de cronicidad es de 12

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

En alrededor de la mitad de los pacientes con lupus existe alguna alteración del sistema nervioso central.^{1-4,11} Incluyendo diversos cambios psicológicos y neurológicos [ver tabla 3]. Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden aparecer en cualquier momento, pero casi siempre lo hacen pronto, durante el primer año de evolución. Por lo general se asocian con evidencia de actividad en otros órganos y sistemas. La depresión reactiva es muy frecuente. Puede ocurrir una psicosis funcional con trastornos del pensamiento y del ánimo característicos de la esquizofrenia, pero es más común el síndrome orgánico cerebral, que ocurre en hasta el 20 por ciento de los pacientes con lupus. Este incluye varios grados de pérdida de memoria, desorientación y deterioro intelectual, y puede ocurrir en ausencia de otros síntomas neurológicos o de actividad sistémica. En algunos pacientes se presenta deterioro lento y progresivo, que causa demencia incapacitante. La psicosis puede ser una complicación del tratamiento

con esteroides, aunque también se ha establecido que los problemas psicológicos son una manifestación frecuente del LEG. Además, estas psicosis se asocian con crisis convulsivas y otras evidencias de alteración neurológica. Con frecuencia las crisis convulsivas son de tipo gran mal, aunque se han descrito crisis focales.

Tabla 3 Principales manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso generalizado	
Trastorno	Prevalencia (%)
Disfunción cerebral difusa	
• Síndrome orgánico cerebral	20
• Psicosis	10
Disfunción cerebral focal	
• Crisis convulsivas (de todos tipos)	15
• Accidentes cerebrovasculares	5
• Mielitis transversa	1
Trastornos del movimiento	
• Corea	3
Neuropatía periférica	
• Sensorimotora simétrica	10

Los cambios neurológicos incluyen signos de afección de la vía piramidal. Estas alteraciones, junto con la parálisis espástica, se deben en ocasiones a un accidente cerebrovascular típico. Las alteraciones de pares craneales afectan con frecuencia al séptimo par (manifestada como parálisis facial) y los nervios motores extraoculares (que ocasionan ptosis o diplopia). Las neuropatías periféricas son poco comunes y pueden manifestarse como deficiencias sensitivas o mixtas (sensitivas y motoras). En raras ocasiones puede haber afección múltiple y asimétrica de nervios periféricos, manifestada por un cuadro de mononeuritis múltiple, igual al que ocurre en muchas vasculitis necrosantes. Otras alteraciones neurológicas poco frecuentes incluyen ataxia, corea, escotomas, meningitis aséptica y lesiones de la médula espinal.

Las manifestaciones en el sistema nervioso central son típicamente pasajeras. La psicosis, las convulsiones, la hemiplegia, la diplopia y otros hallazgos, con frecuencia ceden de manera notable y rápida, excepto en el caso poco usual en el que hay una complicación irreversible, como una hemorragia

intracerebral grave. Es difícil determinar si el tratamiento con esteroides u otros medicamentos influyen en el pronóstico de la afección a nivel del SNC.

Las pruebas neurológicas revelan pocos cambios que no se hayan ya detectado en el examen físico. Incluso ante alteraciones neurológicas francas, la punción lumbar puede ser normal o demostrar sólo aumento en la concentración de proteínas y pleocitosis leve. El aumento sérico en la concentración de autoanticuerpos contra la proteína ribosomal P se considera específico de LEG y se asocia con depresión grave y psicosis, pero los niveles aumentados de estos anticuerpos no se asocian con enfermedad neurológica no psiquiátrica.¹²

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) pueden demostrar alteraciones asociadas con las manifestaciones neuropsiquiátricas del LEG. Los pacientes con enfermedad difusa del sistema nervioso central, como psicosis, crisis convulsivas generalizadas y disfunción cognoscitiva, tienen áreas de mayor intensidad de señales, que se distribuyen en forma simétrica, en la sustancia blanca subcortical. Estas alteraciones son reversibles. Por el contrario, los enfermos con alteraciones focales tienen áreas de atrofia de distribución asimétrica y aumento en la intensidad de señales en regiones que corresponden a los vasos cerebrales principales. Estos trastornos no son reversibles y se asocian con aumento en los niveles de anticuerpos antifosfolípido [*ver adelante*, Síndrome de anticuerpos antifosfolípido].¹¹

Los enfermos con LEG que no tienen enfermedad neuropsiquiátrica grave pueden tener disfunción cognoscitiva menos grave que se manifiesta por pérdida de la memoria, cefalea y disminución en la capacidad de trabajo e interacción social. Las pruebas neuropsicológicas de un grupo de pacientes con LEG demostraron un pobre desempeño de tareas complejas de atención y de actividades que requieren capacidad visoespacial. Esta disfunción cognoscitiva fue independiente de la actividad de la enfermedad, del uso de esteroides y de otras patologías neuropsiquiátricas.¹³

La patología de la afección en el SNC se caracteriza por la escasez de hallazgos histológicos, a pesar de la presencia de manifestaciones clínicas muy notables, excepto en el caso de infarto cerebral secundario a oclusión trombótica o embólica de un vaso importante. El hallazgo más frecuente consiste en un infiltrado celular inflamatorio perivascular leve; es poco usual la presencia de una verdadera vasculitis necrosante en el cerebro. Son comunes los microinfartos, con frecuencia múltiples. Además, puede ocurrir lesión y disfunción neuronal por la presencia de anticuerpos antineurona. Estos se encuentran hasta en el 75 por ciento de los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos del lupus y pueden existir también en el 25 por ciento de los enfermos sin trastornos neuropsiquiátricos. Existen anticuerpos contra la proteína Ribosomal en la mayoría de los pacientes con psicosis o depresión.^{11,13}

AFECCION CARDIACA

La pericarditis, que se manifiesta por dolor y frote torácicos, es la manifestación cardiaca más frecuente.^{1-4,11} Pueden ocurrir derrames pequeños, pero el tamponade es muy poco frecuente. La miocarditis es mucho menos común que la pericarditis. La miocarditis puede simular una cardiomiopatía, ocasionando

arritmias ventriculares e insuficiencia cardiaca congestiva. Se observa una gran prevalencia de anticuerpos anti-Ro en los pacientes con miocarditis y alteraciones de la conducción cardiaca.¹⁴ La endocarditis de Libman-Sacks, una endocarditis no infecciosa que se caracteriza por vegetaciones verrucosas pequeñas cerca de los anillos de las válvulas cardiacas, se presenta con frecuencia. Estas lesiones suelen ser asintomáticas, pero en algunas ocasiones se complican por tromboembolias, endocarditis infecciosa o disfunción valvular. Se encuentra cardiopatía valvular en el 18 por ciento de los pacientes con LEG, la mayoría de los cuales tienen anticuerpos antifosfolípido.¹⁵ La coronariopatía aterosclerótica es una complicación importante en el LEG, y puede causar hasta el tercio de los fallecimientos en este grupo de pacientes. Las causas de enfermedad coronaria incluyen hiperlipidemia, que es agravada por el tratamiento con esteroides, y la hipertensión, que puede ser secundaria a la nefropatía lúpica. La vasculitis coronaria puede causar oclusión de estas arterias, pero es una causa mucho menos frecuente de infarto al miocardio que la aterosclerosis.⁵

AFECCION PULMONAR

El dolor torácico pleurítico, otra manifestación común, puede ser de intensidad leve o intensa y estar acompañado de frotos y derrames pleurales.¹⁻⁴ El análisis del líquido pleural suele revelar la presencia de un exudado que contiene concentraciones de proteínas mayores de 3 g/dl; también pueden observarse trasudados. La cuenta de leucocitos mononucleares puede elevarse hasta varios miles de células por mm³. Los niveles de glucosa en líquido pleural suelen ser similares a los de sangre; en comparación, en la artritis reumatoide los niveles de glucosa en el líquido pleural están reducidos.

La afección del parénquima pulmonar en LEG puede ser aguda o crónica.^{11,16} Se han descrito tres síndromes agudos. El más común, la neumonitis lúpica aguda, se caracteriza por fiebre de inicio súbito, disnea, hipoxemia e infiltrados alveolares en parches en la radiografía de tórax. El segundo en frecuencia es la hemorragia alveolar, semejante clínicamente a la neumonitis aguda pero con hemorragia en el pulmón, lo que causa disminución en la concentración del hematocrito. Ambos síndromes progresan con rapidez a insuficiencia respiratoria y muerte. El tratamiento con pulsos de metilprednisolona parece ser benéfico, con adición de azatioprina o ciclofosfamida en casos resistentes, aunque no se han realizado estudios controlados. El síndrome menos frecuente de los tres es la hipoxemia aguda reversible, que ocurre en pacientes muy graves con LEG. Se ha postulado que los componentes activados del complemento pueden activar neutrófilos, secuestrándolos en la vasculatura pulmonar. La prednisona es eficaz en pacientes con hipoxemia aguda reversible.

La enfermedad pulmonar crónica ocurre en el lupus eritematoso generalizado como una enfermedad pulmonar intersticial o como hipertensión pulmonar. La enfermedad pulmonar intersticial puede consistir en alveolitis inflamatoria, que responde a tratamiento inmunosupresor, o a fibrosis intersticial, que no lo hace. La evaluación del pulmón afectado por tomografía computada de alta resolución puede ayudar a distinguir entre la alveolitis inflamatoria y la fibrosis intersticial.

La hipertensión pulmonar se asocia con alta incidencia de fenómeno de Raynaud, anticuerpos

antirribonucleoproteína, factor reumatoide y anticuerpos antifosfolípido. No se conoce un tratamiento eficaz y el pronóstico es malo.

La hipertensión pulmonar en los pacientes con LEG es semejante a la hipertensión pulmonar primaria.^{11,16} Los pacientes sufren disnea de ejercicio y en ocasiones dolor torácico. Por lo general las radiografías de tórax son normales y no existe evidencia de embolia pulmonar, a pesar de que suelen existir anticuerpos antifosfolípido en estos pacientes.¹²

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Son frecuentes la anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal, por lo general sin causa aparente. La vasculitis mesentérica puede ocasionar infartos intestinales y perforación. En algunos pacientes se presenta pancreatitis asociada con el tratamiento esteroide. La enteropatía perdedora de proteínas, que responde al tratamiento con esteroides, puede ser una complicación del LEG.¹⁸

ENFERMEDAD HEPATICA

De manera ocasional se aprecian en el LEG hepatomegalia y alteraciones mínimas en las pruebas de función hepática, pero esto suele tener poca importancia clínica. Las biopsias de hígado muestran solamente cambios mínimos, inespecíficos.¹ Es rara la hepatitis crónica¹⁻³ En algunos pacientes con cirrosis biliar primaria se ha publicado la coexistencia con LEG.

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido consiste en un estado de hipercoagulabilidad que ocurre en asociación con autoanticuerpos contra fosfolípidos.^{19,20} Los anticuerpos antifosfolípido no se unen directamente a los fosfolípidos aniónicos, sino que se fijan a epítopes en varias proteínas plasmáticas, incluyendo la α -glucoproteína I, que forma un complejo con los fosfolípidos. La formación de complejos entre la α -glucoproteína I y los fosfolípidos causa un cambio conformacional que expone un epítipo antes escondido al cual se unen los anticuerpos antifosfolípidos. Los complejos formados entre fosfolípidos y varios factores de la coagulación, incluyendo la protrombina, la proteína C y la proteína S, pueden fijar también anticuerpos antifosfolípido, pero se desconoce aún el mecanismo por el que se presenta la coagulopatía en este síndrome.^{8,21}

Existen anticuerpos antifosfolípido en alrededor de la tercera parte de los pacientes con LEG. Estos anticuerpos pueden desarrollarse también en pacientes con otras enfermedades del tejido conjuntivo, así como con padecimientos infecciosos como sífilis, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedad de Lyme. También pueden presentarse después del tratamiento con ciertos medicamentos, sobre todo fenotiacinas, procainamida, hidralacina y fenitoína. Sin embargo, los anticuerpos antifosfolípido asociados con infecciones y tratamiento farmacológico existen en bajas concentraciones y no suelen causar enfermedad clínica significativa.

Varias manifestaciones clínicas se asocian con el síndrome de anticuerpos antifosfolípido [*ver tabla 4*].^{8,19} El síndrome primario ocurre en pacientes sin LEG y el secundario en pacientes con evidencia clínica de LEG. Los pacientes con la forma primaria pueden tener otros datos, como livedo reticulares y trombocitopenia crónica [*ver tabla 4*]. Las complicaciones tromboembólicas se presentan en pacientes con el síndrome primario o con asociación con LEG. Las trombosis, la muerte fetal y la trombocitopenia son las manifestaciones más frecuentes. Las trombosis pueden afectar los lechos vasculares arterial o venoso, y tienden a recurrir después del tratamiento.²² Las trombosis venosas afectan a las extremidades o a los sistemas renal, porta o mesentérico. Con frecuencia las trombosis venosas periféricas ocasionan embolia pulmonar. Las trombosis arteriales, que afectan sobre todo la circulación cerebral pueden causar infartos cerebrales, isquemia cerebral transitoria, isquemia ocular, encefalopatía y demencia por infartos múltiples. Pueden ocurrir trombosis arteriales en múltiples órganos, que suelen ser fatales. Puede ser difícil distinguir la oclusión vascular secundaria a vasculitis en el LEG activo de la vasculopatía no inflamatoria asociada con el síndrome de anticuerpo antifosfolípido. La distinción puede ser importante porque la vasculitis se trata con fármacos inmunosupresores y la coagulopatía del síndrome antifosfolípido con anticoagulantes.⁵ Las alteraciones neurológicas incluyen cefalea migrañosa y mielitis transversa. El livedo reticularis, un patrón visible, irregular y lineal de venas cutáneas dilatadas, es frecuente. Puede existir necrosis cutánea, así como síndrome de Sneddon (que consiste en la triada de livedo reticularis, enfermedad cerebrovascular e hipertensión lábil). La muerte fetal recurrente, que es hasta dos veces más frecuente en las pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido que en la población general, ocurre en el segundo trimestre, y se piensa que se debe a insuficiencia placentaria. Las placentas afectadas muestran vasculopatía y trombosis. En raros casos existe anemia hemolítica con Coombs positivo.

Tabla 4 Manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Oclusión arterial

- Gangrena de la extremidad
- Infarto cerebrovascular
- Infarto del miocardio
- Otros infartos viscerales
- Oclusión aórtica

Oclusión venosa

- Oclusión venosa periférica
- Oclusión venosa visceral (v.gr., síndrome de Budd-Chiari, oclusión de la vena porta)

Pérdida fetal recurrente

Trombocitopenia

Anemia hemolítica coombs positiva

Livedo reticularis

Alteraciones neurológicas

- Corea
- Síndrome semejante a esclerosis múltiple
- Ataques de isquemia transitoria

Enfermedad valvular cardíaca

Oclusión arterial multisistémica súbita

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido contribuye a la enfermedad cardíaca en el LEG. La enfermedad valvular en pacientes con LEG difiere de la que se presenta en pacientes con síndrome primario de anticuerpos antifosfolípido. Los pacientes con LEG tienen engrosamiento de las valvas de las válvulas mitral y aórtica y vegetaciones, así como estenosis e insuficiencia valvular, mientras que los pacientes con el síndrome primario tienen engrosamiento valvular sin vegetaciones e insuficiencia valvular en ausencia de estenosis.¹⁵ Las trombosis coronarias causadas por el síndrome de anticuerpos antifosfolípido pueden ocasionar infartos del miocardio.

El diagnóstico de síndrome antifosfolípido se hace por la presencia de anticuerpos antifosfolípido asociada a una trombosis arterial, venosa o una pérdida fetal. Los anticuerpos antifosfolípido se determinan por la presencia de títulos altos de anticuerpos de IgG o IgM medidos por ensayo inmunoenzimático (ELISA) o por pruebas positivas para el anticoagulante lúpico, utilizando el tiempo parcial de tromboplastina activado, el tiempo de coagulación de caolín o el tiempo de veneno viperino de Russell. Otras pruebas comerciales no disponibles pueden ser inespecíficas.⁵

El tratamiento óptimo de las complicaciones del síndrome de anticuerpos antifosfolípido aún no se ha establecido porque las manifestaciones de este padecimiento varían en gravedad desde complicaciones vasculares fatales hasta leves o ausentes. Los pacientes que sufren un evento trombotico importante tienen gran riesgo de recurrencia y por lo general deben ser tratados con warfarina a largo plazo.⁵ Al parecer se requieren dosis altas de warfarina o heparina, y las dosis bajas de aspirina o anticoagulantes son insuficientes para prevenir las complicaciones. Se han usado esteroides para el tratamiento de la trombosis fulminante, trombocitopenia y muerte fetal recurrente con resultados diversos, pero aún no se ha establecido con claridad cuál es el papel de los esteroides en el tratamiento de este síndrome. En estudios no controlados se ha encontrado que la heparina y la gama-globulina intravenosa son benéficas durante el embarazo.

EMBARAZO

La fertilidad en las pacientes con LEG es normal. Aunque las pacientes con LEG activo pueden tener exacerbaciones durante el embarazo, varios estudios que compararon la frecuencia de estos episodios en pacientes embarazadas con la frecuencia en pacientes controles no embarazadas han concluido que no existe aumento en la frecuencia de exacerbaciones como consecuencia del embarazo en las pacientes con lupus. Las pacientes con nefritis lúpica con frecuencia sufren exacerbación del daño renal durante el embarazo, pero es difícil determinar si ésta es causada por toxemia o por el LEG.⁵ En forma semejante, ocurren trombocitopenia, artralgias e hipocomplementemia durante el embarazo normal así como durante las exacerbaciones del LEG. Las pacientes con LEG embarazadas pueden sufrir un cuadro de hipertensión, edema y proteinuria de inicio súbito, que es indistinguible de la hipertensión inducida por el embarazo y que es independiente de la presencia de anticuerpos antifosfolípido. La muerte fetal del segundo trimestre se asocia con la presencia de anticuerpos antifosfolípido o con la hipertensión inducida por el embarazo.

El síndrome de lupus neonatal consiste en lesiones lúpicas cutáneas pasajeras y, con menor frecuencia, en trombocitopenia transitoria, anemia y afección hepática. La manifestación más grave del lupus neonatal es el bloqueo cardiaco congénito, que suele ser completo y permanente; el bloqueo cardiaco congénito puede ser responsable de algunas muertes en el periodo neonatal. Las madres y los productos afectados casi siempre presentan autoanticuerpos contra ribonucleoproteínas, por lo general anti-Ro (también llamados SS-A) y con menor frecuencia, anti-La (también conocidos como SS-B) o ambos [*ver adelante*, Datos de laboratorio, Anticuerpos antinucleares]. El lupus neonatal ocurre en una minoría de

pacientes con estos anticuerpos, y el bloqueo congénito cardíaco se presenta en menos del tres por ciento de los niños afectados. Sin embargo, en una madre con un niño afectado, el riesgo de lupus neonatal en un segundo producto aumenta a alrededor del 25 por ciento, y el de bloqueo cardíaco es de ocho a 16 por ciento. Ocurre bloqueo cardíaco congénito en una pequeña proporción de niños cuyas madres tienen anticuerpos contra el componente de 52 kd del antígeno Ro y contra el componente de 48 kd del antígeno La.

El pronóstico a largo plazo en los niños que sobreviven el periodo neonatal es bueno; sin embargo, los niños con bloqueo cardíaco requieren colocación de marcapaso permanente.²³ Aunque sólo cerca de la mitad de las madres de los niños afectados presentan síntomas leves de enfermedad autoinmune en el momento del parto, casi todas estas madres manifestarán finalmente síntomas leves.²⁴

OTRAS ALTERACIONES

Puede desarrollarse miopatía, caracterizada por debilidad de los músculos proximales y aumento de la concentración sérica de creatina cinasa. El aumento en la concentración de creatina cinasa y los cambios patológicos del músculo pueden ser idénticos a los observados en la polimiositis, pero en ocasiones predomina la degeneración vacuolar de las fibras musculares.¹

Con frecuencia aparece linfadenopatía generalizada y se encuentra esplenomegalia en alrededor del 20 por ciento de los pacientes. A menudo se encuentran en el bazo las lesiones características en "aros de cebolla", las cuales consisten en capas concéntricas de tejido fibroso perivascular.¹

En unos cuantos pacientes puede desarrollarse síndrome de Sjögren, que afecta a las glándulas salivales y lacrimales y se asocia con queratoconjuntivitis seca. Este síndrome es menos común en el LEG que en la artritis reumatoide y se ha visto en pacientes con LEG y artritis erosiva no deformante.¹

Datos de laboratorio

Es frecuente la presencia de anemia, que puede ser el resultado de hemólisis, enfermedad crónica o una combinación de ambas. También es común la leucopenia, pocas veces severa: la cuenta total de leucocitos suele estar por arriba de 2,000/mm³. La cuenta diferencial usualmente es normal, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Felty. Es frecuente la presencia de trombocitopenia, pero ésta tiene significado clínico sólo cuando la cuenta plaquetaria se reduce por debajo de 50,000/mm³. Los anticuerpos contra proteínas de superficie de las plaquetas, por lo general las glucoproteínas IIb y IIIa, causan fagocitosis de las plaquetas cubiertas por anticuerpos por los macrófagos del sistema retículoendotelial. Las cuentas plaquetarias menores a 20 x 10⁹/L se tratan con esteroides. Puede presentarse trombocitopenia grave acompañada de púrpura y otras manifestaciones hemoragíparas, que requieren tratamiento agresivo. La trombocitopenia leve puede adquirir mayor importancia en presencia del anticoagulante lúpico o inhibidor de LEG. Este último compuesto raramente origina hemorragias clínicas a menos que coexista con otros defectos hemostáticos. Los anticoagulantes

circulantes pueden ocasionar prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina. Sin embargo, en ocasiones los resultados de estas pruebas estándar de la coagulación son normales y se requieren procedimientos especiales de laboratorio para detectar la presencia de anticoagulantes circulantes en los pacientes con LEG.¹

Los pacientes con anticoagulantes circulantes suelen tener una prueba biológica para la sífilis con resultados falsos positivos. Las pruebas serológicas falsas positivas para la sífilis se presentan en alrededor de un 25 por ciento de los pacientes con LEG. Tales reacciones son el resultado de la formación de anticuerpos que reaccionan contra el material antigénico que se emplea en las pruebas serológicas para la sífilis (Wasserman, Hinton, Kahn, y pruebas similares). Puede distinguirse a las reacciones falsas positivas de las verdaderamente positivas por la ausencia de una reacción de anticuerpos contra un antígeno específico de treponema (en una prueba de absorción de anticuerpo fluorescente de treponema).¹

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Entre los numerosos autoanticuerpos que aparecen en el LEG algunos de los más característicos son los anticuerpos antinucleares (AAN) [ver figura 5].²⁵

Figura 5a Patrón tincional de anticuerpos antinucleares	Figura 5b Patrón tincional de anticuerpos antinucleares	Figura 5c Patrón tincional de anticuerpos antinucleares

Más de un 90 por ciento de los pacientes con LEG tienen pruebas de anticuerpos antinucleares positivas. Sin embargo, la prueba también es positiva en muchas otras enfermedades y en algunos pacientes ancianos sin enfermedad aparente. Aunque la presencia de una prueba repetidamente negativa hace que el diagnóstico de LEG sea poco probable, de un cinco a un 10 por ciento de los pacientes en quienes el diagnóstico está bien establecido tendrán pruebas negativas. La mayoría de los pacientes con AAN negativos tienen anticuerpos circulantes contra los antígenos citoplasmáticos Ro y La y contra el ADN de cadena simple. Tales pacientes suelen tener una dermatitis fotosensitiva, incidencia baja de afección renal y del sistema nervioso central, y buen pronóstico.²⁶

El factor celular del lupus eritematoso (LE), un anticuerpo contra la desoxirribonucleoproteína, reacciona con el núcleo dañado de la célula para formar un cuerpo de hematoxilina, una masa homogénea de material nuclear que tiene apariencia histológica característica. Los leucocitos polimorfonucleares que fagocitan estos cuerpos de hematoxilina se denominan células LE. Los cuerpos de hematoxilina también pueden detectarse en cortes de tejidos. El uso de la prueba de células LE en

sangre periférica se ha sustituido en gran parte por otras pruebas de anticuerpos antinucleares.

En los trastornos autoinmunes se han descrito anticuerpos contra muchos determinantes antigénicos situados en el núcleo celular y se han observado patrones típicos de respuesta de anticuerpos en algunos trastornos. Se han caracterizado varios anticuerpos antinucleares, pero estos anticuerpos están dirigidos contra un número limitado de epítopes antigénicos potenciales en el núcleo. Estos epítopes se encuentran en tres estructuras nucleares diferentes: la cromatina, la pequeña ribonucleoproteína nuclear (snRNP) y la partícula Ro. La cromatina, un componente principal del núcleo celular, consiste de ADN y de histonas. Se encuentran anticuerpos contra el ADN y las histonas en el LEG pero también se observan en otras enfermedades autoinmunes. Los anticuerpos antinucleares pueden dirigirse contra el ADN desnaturalizado de una sola cadena y contra el ADN nativo de doble cadena, siendo este último más específico para LEG. En los pacientes con LEG se observan anticuerpos contra una o más histonas; las respuestas más potentes se dirigen contra las histonas H1 y H2B. Los individuos con anticuerpos contra el ADN suelen tener también anticuerpos contra histonas.²⁵

Las células contienen ARN en cuatro formas: ARN mensajero, ARN ribosomal, ARN de transferencia y un grupo heterogéneo de moléculas pequeñas de ARN. Cada una de estas moléculas de ARN se relaciona con proteínas específicas para formar ribonucleoproteínas. Debido a que las ribonucleoproteínas son solubles en amortiguadores acuosos, también se les conoce como antígenos nucleares extraíbles (ANE). Se pueden identificar diversas ribonucleoproteínas mediante autoanticuerpos, pero los anticuerpos predominantes en el LEG son anti-U₁RNP, anti-Sm y anti-Ro. Todos estos anticuerpos reconocen determinantes situados en las snRNP. Los anticuerpos anti-Sm son específicos de LEG. Los pacientes con anticuerpos anti-Sm casi siempre tienen también anticuerpos anti-U₁RNP, pero no sucede a la inversa. Los títulos elevados de anticuerpos anti-R₁RNP se relacionan con la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.²⁵

La proteína La se une a muchas especies de snRNP y porta un epítipo identificable por los anticuerpos anti-La. Los anticuerpos anti-La se acompañan casi siempre de anticuerpos anti-Ro, aunque pueden ocurrir anticuerpos anti-Ro sin la presencia de anticuerpos anti-La. Ni los anticuerpos anti-Ro ni anti-La son específicos de LEG. Estos anticuerpos se observan a menudo en el síndrome de Sjögren y en otros trastornos autoinmunes.²⁵

COMPLEMENTO

La disminución en los niveles séricos del complemento (C) ha sido citada como prueba de un aumento en el consumo de sus componentes durante la formación de complejos inmunes y de daño tisular.¹⁻⁴ Aunque una parte de la disminución en los niveles séricos de los componentes del complemento puede deberse a disminución en la síntesis más que a aumento en el consumo, el consumo del complemento está incrementado en el LEG. En particular el C3 y las inmunoglobulinas pueden observarse con técnicas de inmunofluorescencia como masas localizadas en el glomérulo renal y otros tejidos dañados.² Asimismo,

se ha detectado properdina en los glomérulos de pacientes lúpicos, lo que indica que hay participación de la vía alterna en la activación del complemento.

La activación de la vía clásica del complemento puede demostrarse clínicamente por la presencia de una reducción en el nivel total de complemento hemolítico (CH₅₀). De manera alterna, la activación de complemento puede determinarse por medio de la medición inmunoquímica del componente C3. El método de hemólisis requiere de niveles funcionantes de todos los componentes del complemento. Sin embargo, debido a que puede haber exceso de varios componentes en los pacientes lúpicos, pueden ocurrir reducciones en algunos componentes (por ejemplo, una reducción del nivel de C3 hasta la mitad), sin que esto cause una alteración en el ensayo por hemólisis. Una amplia variedad de enfermedades que ocasionan inflamación y necrosis tisular causan elevaciones en los niveles séricos de varios componentes del complemento y de otras proteínas plasmáticas que son reactantes de fase aguda. Unas cuantas enfermedades, incluyendo al LEG, ciertas formas de glomerulonefritis y la enfermedad del suero aguda, están asociadas con niveles reducidos de los componentes del complemento en suero.²⁷

Los componentes séricos del complemento no siempre están reducidos en el LEG activo. En un estudio se encontró que los pacientes con LEG y enfermedad extrarrenal activa tenían niveles más elevados de CH₅₀, C4 y C3 y niveles más bajos de complejos inmunes circulantes que los pacientes con enfermedad renal activa. Los anticuerpos anti-ADN no sirvieron para distinguir entre estos dos grupos.²⁷

Se han descrito varias familias con deficiencia hereditaria del componente C2. Los miembros de la familia que son homocigotos tienen niveles no detectables o muy bajos, mientras que los individuos heterocigotos tienen alrededor de la mitad del nivel normal. Se ha encontrado que alrededor de una tercera parte de los individuos homocigotos con deficiencia de C2 tienen LEG o un síndrome similar que podría representar una expresión parcial de la enfermedad. Asimismo, se encontró que aún los heterocigotos para deficiencia de C2 tenían un aumento en la incidencia de LEG. Sin embargo, parece poco probable que se presente una anormalidad significativa en la función del complemento por la disminución en el 50 por ciento en el nivel de C2 que se observa en los individuos heterocigotos, sobre todo porque se considera que la cantidad normal de C2 en suero es mayor que la necesaria para que haya actividad hemolítica del complemento. Es probable que el gen para C2 esté en desequilibrio de unión con un gen de la respuesta inmune. Se considera que esta deficiencia de unión está relacionada con las funciones inmunológicas anormales observadas en el LEG.²⁸

PRUEBA DE LA BANDA DEL LUPUS

La prueba de banda de lupus emplea técnicas de inmunofluorescencia para detectar inmunoglobulinas y componentes del complemento en la unión dermoepidérmica. En alrededor de 80 por ciento de los pacientes con LEG activo y en 30 a 40 por ciento de aquellos con enfermedad inactiva se observa la banda de lupus en la piel que no tiene lesiones. Todas las muestras tomadas de piel con lesiones lúpicas dan resultados positivos, pero el hecho de encontrar una prueba positiva ya sea sobre piel con o sin lesiones no es completamente específico para LEG.¹⁻⁴

En las lesiones activas de la piel de pacientes con LEG y lupus discorde se ha detectado el complejo terminal del complemento o complejo de ataque a la membrana, compuesto de C5b, C6, C7, C8 y C9. La ausencia de este complejo en la piel no afectada sugiere que se trata de un mediador de las lesiones inflamatorias de la piel.

Patogenia

El LEG parece ser un trastorno de la regulación inmunológica que ocasiona pérdida de tolerancia; esto da como resultado reacciones autoinmunes contra antígenos del huésped que originan inflamación y daño a la vasculatura y otros tejidos.²⁹ La alteración en la inmunidad puede originarse por varios mecanismos; por ejemplo, una deficiencia en las células T, como la disminución en la actividad de las células T supresoras, podría ocasionar una expresión excesiva de las células B. La etiología es aún desconocida, pero el candidato más viable es un agente infeccioso, probablemente viral, que desorganice a la población celular de linfocitos T supresores. Los pacientes con LEG tienen datos de disminución en la inmunidad celular. Pueden alterarse las pruebas de hipersensibilidad tardía en la piel y observarse disminución en la función de las células T in vitro; se ha demostrado la presencia de anticuerpos antilinfocitos en estos pacientes, anormalidad que podría estar relacionada con la linfocitopenia y la hipofunción de las células T.

Sin embargo, este cuadro se ha hecho cada vez más complicado. Las mediciones utilizando anticuerpos monoclonales no han demostrado deficiencia en las células T supresoras en todos los pacientes. En lugar de eso, se ha demostrado que la relación de células T cooperadoras y supresoras presenta amplias variaciones entre los pacientes con LEG cuando se compara con las proporciones que se encuentran en una población control de sujetos normales. Además, en algunos individuos con LEG se ha identificado una deficiencia en un subgrupo específico de células T cooperadoras (también llamadas células T CD4⁺). Se reconocen dos subgrupos de células T CD4⁺ con funciones diferentes: los subgrupos 4B4 y 2H4. El subgrupo 4B4 responde a antígenos solubles e induce a los linfocitos B para que secreten inmunoglobulinas. El subgrupo 2H4 (denominado con anterioridad subgrupo de la artritis reumatoide juvenil por la presencia de anticuerpos contra este subgrupo en pacientes con este tipo de artritis) induce a las células T CD8⁺ a expresar funciones de células T supresoras, incluyendo la supresión de la síntesis de anticuerpos. Los pacientes con LEG y afección renal activa presentan un menor número de células T CD4⁺ 2H4, observación que se ha relacionado con una función deficiente de las células T supresoras en estos pacientes.³⁰

Los estudios inmunológicos han enfatizado el papel de la apoptosis, un mecanismo fisiológico de muerte celular, en el mantenimiento de la tolerancia. Los defectos en los genes responsables de la regulación de la apoptosis causan enfermedad autoinmune en animales de experimentación. Se ha postulado que la expresión exagerada del gen sintetasa de ácidos grasos (*fas*) causa inhibición de apoptosis de linfocitos autoreactivos en el LEG, pero esta hipótesis no se ha comprobado aún.³⁰

Varias observaciones indican que las hormonas sexuales influyen en forma importante en la patogenia del LEG. Apoyan este concepto la frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino, los efectos adversos de los estrógenos en hombres y mujeres con la enfermedad y los efectos benéficos de los andrógenos en el lupus murino. Los niveles de varios andrógenos activos están disminuidos en las mujeres con LEG, sobre todo en aquellas con enfermedad activa, tal vez como consecuencia de alteraciones en el metabolismo hormonal.

La incidencia de la enfermedad en los familiares en primer grado de los pacientes con lupus es de uno por ciento, aproximadamente. El porcentaje de familiares en primer grado que tienen una prueba de anticuerpos antinucleares positiva es más alto; en general, algunos estudios han comunicado una incidencia que varía de un cuatro a un 14 por ciento. Sin embargo, el incremento en la frecuencia de las pruebas de anticuerpos antinucleares positivas en familiares no consanguíneos y consanguíneos sugiere que podría haber factores ambientales que tuvieran alguna relación con la enfermedad. La concordancia de LEG en gemelos monocigotos es de alrededor de 30 por ciento, mayor que en gemelos dicigotos, en los que la incidencia es semejante a la de otros familiares en primer grado. Estas observaciones indican que hay factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad para padecer LEG, pero que el factor ambiental también contribuye a la enfermedad. Otro hecho más que apoya la presencia de un factor genético en el LEG son las asociaciones de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-DR3 con el LEG espontáneo y de HLA-DR4 con el LEG inducido por hidralacina.³¹

Una hipótesis plausible acerca de la patogenia del LEG incorpora varios factores.²⁹ Existen datos que apoyan la existencia de una predisposición genética para la enfermedad, misma que produce activación excesiva de las células B; este fenómeno puede ser el resultado de uno o varios mecanismos, incluyendo un defecto intrínseco en las células B, un defecto en las células T cooperadoras que origine una estimulación anormal de las células B o un defecto en las células T supresoras que ocasione una falla para controlar la proliferación de las células B. La activación de las células B puede originarse por factores exógenos o endógenos, incluyendo agentes químicos, medicamentos y antígenos virales o bacterianos. Las manifestaciones individuales de la enfermedad pueden estar determinadas por factores genéticos o de otro tipo que favorezcan la activación de clases específicas de las células productoras de autoanticuerpos.

En el LEG que se presenta en humanos se ha considerado que los complejos inmunes circulantes son responsables de las lesiones tisulares en muchos de los sistemas. El antígeno que se ha implicado con mayor frecuencia es el ADN nativo, que puede encontrarse, junto con componentes del complemento e inmunoglobulinas, en los riñones afectados. La eliminación de los complejos inmunes circulantes se facilita por su unión a los receptores CR1, que se localizan en cerca del 90 por ciento en los eritrocitos. Estos receptores funcionan en parte para transportar a los complejos inmunes circulantes al sistema reticuloendotelial, donde son degradados. La cantidad de receptores CR1 en los eritrocitos es un rasgo hereditario, y los individuos de la población normal pueden tener un número elevado, intermedio o bajo de estos receptores. Los estudios de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (FRLP) de ADN indican que la herencia de los receptores del complemento CR1 es similar en pacientes con LEG y en

controles sanos. Por lo tanto, los niveles reducidos de receptores CR1 en pacientes con LEG no depende de predisposición genética.³²

Tratamiento

El tratamiento del LEG es controversial. Debido a que la enfermedad tiene una evolución muy variable y los patrones sintomáticos difieren mucho entre los distintos pacientes, es difícil valorar la respuesta al tratamiento. Debido a la ausencia de estudios cuidadosamente controlados, las recomendaciones para el tratamiento deben, por desgracia, basarse en criterios poco objetivos.¹⁻⁴

En pacientes con datos de LEG activo está indicado el reposo en cama.¹⁻⁴ El estrés físico y emocional afectan de manera adversa la evolución de la enfermedad; deberán evitarse situaciones de estrés como cirugías, infecciones y embarazo.

También debe evitarse la exposición a la luz del sol, ya que alrededor de la tercera parte de los pacientes con LEG son fotosensibles.¹ La luz solar provoca exacerbaciones tanto de las manifestaciones sistémicas como de las cutáneas. Cuando no es posible evitar la exposición al sol, los pacientes deben usar pantallas solares que contengan ácido aminobenzoico (PABA) con grado elevado de factor protector (FP). Estas preparaciones contienen éster de PABA y benzofenonas, u otras combinaciones de agentes que bloquean tanto el espectro del eritema como el de longitud de onda larga de la luz ultravioleta.

Ni el uso de anticonceptivos orales ni el tratamiento sustitutivo con estrógenos es dañino en las pacientes con LEG. Por otro lado, en un estudio se asoció el tratamiento estrogénico posmenopáusico con un riesgo de alrededor del doble en el desarrollo de LEG.³³ Por lo general deben evitarse los estrógenos en pacientes con síndrome antifosfolípido, aunque esto no ha sido evaluado con certeza en estudios clínicos.

SALICILATOS

El tratamiento antiinflamatorio con dosis completas de aspirina está indicado en muchos pacientes que tienen LEG activo, especialmente en individuos con fiebre, artritis, pleuritis o pericarditis. La aspirina deberá tomarse en dosis ligeramente por debajo del umbral de toxicidad. El empleo de preparaciones con capa entérica o con amortiguadores puede reducir la frecuente aparición de los efectos colaterales gastrointestinales que tiene la aspirina; ingerir este medicamento con los alimentos también puede ser de ayuda. La dosis diaria total es variable y los adultos jóvenes pueden requerir hasta 6 g por día. La mayoría de los pacientes adultos requerirán entre 3.6 y 4.8 g por día, pero los pacientes mayores de 65 años de edad con frecuencia requieren dosis menores. Los efectos colaterales, aparte de la gastritis, son raros. Algunos pacientes con LEG activo pueden desarrollar datos de hepatitis inducida por aspirina. Sus manifestaciones suelen limitarse a una elevación en los niveles séricos de aminotransferasas y, en algunas ocasiones, de la fosfatasa alcalina, que disminuyen rápidamente una vez que se suspenden los salicilatos. Los efectos antiplaquetarios de la aspirina pocas veces tienen importancia clínica, a menos que existan otras alteraciones de la coagulación. Probablemente debe evitarse el empleo de salicilatos en

el caso de trombocitopenia severa y en pacientes con enfermedad renal.

MEDICAMENTOS ANTIPALUDICOS

Se ha demostrado que la cloroquina y la hidroxicloroquina son útiles para el control de algunas de las manifestaciones del LEG, en especial la erupción cutánea y quizá las artralgias y artritis. Un estudio bien controlado demostró que en el LEG leve o inactivo el tratamiento de mantenimiento con hidroxicloroquina es eficaz para reducir la frecuencia de exacerbaciones de actividad.^{12,34} Estos medicamentos se administran en dosis de 200 a 500 mg, con las que los efectos adversos son poco frecuentes. Pueden ocurrir efectos gastrointestinales colaterales. La agudeza visual puede disminuir por ciclopegia o depósitos corneales, y este efecto es reversible. El efecto adverso más grave es la retinopatía irreversible, que puede causar ceguera. El riesgo de esta complicación es mínimo, sobre todo si el tratamiento no se prolonga más de un año. Puede presentarse miopatía del músculo esquelético, cardiomiopatía y neuropatía periférica con el uso por tiempo prolongado de cloroquina e hidroxicloroquina.

ESTEROIDES Y MEDICAMENTOS CITOTOXICOS

Los esteroides suprimen en forma dramática muchas manifestaciones del LEG. A pesar de su uso diseminado en este padecimiento, sus efectos sobre la supervivencia son desconocidos, y no son claras sus indicaciones de uso. Los pacientes que tienen manifestaciones que no son graves, como artralgias, erupción cutánea, fatiga, fiebre discreta y dolor pleurítico, pueden ser tratados en forma conservadora con reposo, salicilatos y un antipalúdico. Por lo general, es mejor evitar la toxicidad potencial de los esteroides en estos casos. Las manifestaciones más importantes, como anemia hemolítica severa o trombocitopenia, constituyen indicación para tratamiento esteroide. La ciclofosfamida intravenosa, administrada una vez por mes, es eficaz para tratar la trombocitopenia que no puede manejarse en forma satisfactoria por medio de esteroides, danazol o esplenectomía.³⁵

Una crisis lúpica con fiebre elevada, postración y otros síntomas, puede también requerir de esteroides. La fiebre, artritis, erupciones de la piel, pleuritis, pericarditis y otras manifestaciones pueden responder de manera notable. Sin embargo, puede ser difícil reducir la dosis sin precipitar una recaída. Es entonces cuando los pacientes tendrán que enfrentarse a la toxicidad del uso prolongado de estos fármacos. En el LEG y otros padecimientos reumatológicos, los intentos para reducir la toxicidad empleando dosis en días alternos con frecuencia han sido poco satisfactorios, debido a que los síntomas frecuentemente recurren en los días en que no se administra el medicamento. El uso de pulsos de esteroides por vía intravenosa puede asociarse con menor riesgo de osteonecrosis que la administración diaria por vía oral.⁵

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL

El tratamiento de la enfermedad renal lúpica también es motivo de controversia. No ha habido un estudio con control satisfactorio que compare a los pacientes tratados con esteroides con los pacientes

que no reciben tratamiento. No se ha demostrado que los esteroides alteren la evolución final o el desenlace de la glomerulonefritis en el LEG. No obstante, parece razonable administrar un tratamiento limitado con prednisona en los pacientes con glomerulonefritis membranosa o proliferativa difusa.¹¹ El riesgo de que aparezcan complicaciones graves con el tratamiento a largo plazo indica que es poco prudente administrar una dosis mayor de 40 a 60 mg diarios de prednisona en dosis divididas durante más de tres meses. Después de este esquema inicial de tratamiento de tres meses, deberá reducirse la dosis de manera gradual durante periodo de varias semanas hasta llegar a niveles de 10 a 15 mg por día.

La administración de prednisona en dosis leves a moderadas es adecuada para la enfermedad mesangial o proliferativa focal leve. Sin embargo, no es claro si este tratamiento es necesario porque solo el 10 a 15 por ciento de los casos progresa a enfermedad más seria, y no se ha demostrado que el tratamiento con prednisona evite la progresión de la enfermedad.⁹ La glomerulonefritis focal severa o difusa, demostrada por biopsia, se trata en forma más agresiva porque los estudios controlados han demostrado una mejor evolución de la enfermedad renal (aunque no existe un efecto demostrado en la mortalidad) en los pacientes tratados con ciclofosfamida. Con base en la histología renal, la prednisona se administra en dosis de 1 mg/kg/día durante dos meses y después disminuye hasta una dosis baja de mantenimiento, junto con ciclofosfamida y otro agente inmunosupresor (por lo general azatioprina). La ciclofosfamida es mejor tolerada si se administra en pulsos intravenosos mensuales en lugar de en dosis diaria por vía oral. Se ha recomendado un esquema de seis meses de pulsos mensuales seguido de un pulso cada tres meses durante un año después de la remisión de la enfermedad renal, pero no se sabe si este esquema es el óptimo. Al parecer, el tratamiento en pulsos se asocia con menor riesgo de cáncer de vejiga que la administración oral a largo plazo, pero se ha reportado esterilidad en alrededor de una cuarta parte de las pacientes que han recibido este tratamiento.¹¹ La gravedad de los cambios histológicos crónicos en la biopsia renal correlaciona con el desarrollo de insuficiencia renal. Así mismo, los pacientes con cambios de grado intermedio respondieron mejor al tratamiento inmunosupresor; al parecer los enfermos con cambios crónicos leves no requieren tratamiento y los que presentaron los cambios más graves no respondieron a éste.¹¹

Se ha reportado que la radiación linfóide total mejoró la evolución de la nefritis lúpica en un estudio de 15 pacientes que habían sido refractarios al tratamiento previo con esteroides y citotóxicos.³⁶ No se observaron efectos colaterales graves entre los pacientes del estudio, pero un reporte subsecuente describió complicaciones fatales y ningún beneficio clínico en otros dos pacientes con LEG rebelde a tratamiento que fueron también tratados con radiación linfóide total.³⁷ Por lo tanto, aún debe establecerse cuál es el papel de este método terapéutico en el LEG. Un estudio aleatorio y controlado demostró que la plasmaféresis, aunada al régimen de esteroides y ciclofosfamida, no mejora la evolución en la nefritis lúpica grave.³⁸

En la actualidad la enfermedad renal terminal (ERT) en el LEG se trata en forma eficaz con hemodiálisis por tiempo prolongado y trasplante. Los pacientes con ERT y LEG y los pacientes con ERT causada por otras enfermedades tienen una capacidad semejante para tolerar la diálisis peritoneal o la hemodiálisis, así como igual supervivencia y supervivencia del injerto después de un trasplante. La actividad global de

la enfermedad se mitiga durante la diálisis y después del trasplante, aunque no se conoce aún el motivo de esta mejoría.^{39,40} A pesar de la disminución gradual del tratamiento inmunosupresor, algunos pacientes se recuperaron de la insuficiencia renal y fueron capaces de suspender el tratamiento dialítico. Las muertes fueron poco frecuentes y por lo general se asociaron con tratamiento esteroide a dosis altas. La recurrencia de la nefritis lúpica después del trasplante es rara. La evolución clínica a largo plazo de los pacientes con ERT causada por LEG es semejante a la de los pacientes con nefropatía terminal por otras causas.^{39,40}

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL SNC

La justificación para decidir el tratamiento de las complicaciones neurológicas del lupus eritematoso es aún más endeble. Muchas complicaciones aparentemente serias del SNC se resuelven de manera espontánea, haciendo que la evaluación del tratamiento sea difícil. Aunque no existen estudios controlados, la enfermedad neuropsiquiátrica en el LEG puede responder a la prednisona. Cuando no existe mejoría con el tratamiento convencional de prednisona por vía oral, puede emplearse pulsos de metilprednisolona o de ciclofosfamida para los casos graves.¹¹

Pronóstico

El pronóstico para un paciente con LEG es difícil de determinar. La insuficiencia renal, la proteinuria grave y la anemia son signos pronósticos de gravedad. La mortalidad es más elevada en pacientes que pertenecen a un estrato socioeconómico bajo, pero el aumento en la mortalidad no muestra una predilección independiente para personas de una raza u origen étnico en particular.

Las causas más frecuentes de muerte son la enfermedad renal activa (frecuentemente acompañada de afección en otros sistemas) y las infecciones. Sin embargo, el pronóstico del LEG parece estar mejorando, y más de un 80 por ciento de los pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, la forma más grave de afección renal, sobreviven más de cinco años.¹ Los factores que se asocian con progresión hacia la insuficiencia renal irreversible son: menor edad, sexo masculino, elevación de la creatinina sérica y cambios histológicos de esclerosis glomerular e intersticial, además de atrofia tubular, en la biopsia renal.¹³ Las muertes ocasionadas por complicaciones a nivel de SNC y por infarto del miocardio son poco frecuentes. La aparición de enfermedades neoplásicas malignas es rara.

Lupus eritematoso generalizado inducido por medicamentos

Muchos pacientes han desarrollado manifestaciones clínicas y de laboratorio de LEG en relación con ciertos medicamentos. En algunos de ellos el medicamento parece dar lugar a un complejo sintomático idéntico al del LEG, mientras que en otros puede desarrollarse una forma incompleta. Los criterios que se han propuesto para el LEG inducido por medicamentos son: (1) criterios clínicos similares a los propuestos para el diagnóstico de LEG de aparición espontánea, (2) administración del medicamento antes del inicio de los síntomas, usualmente de manera continua, por periodos que varían de tres

semanas a dos años, y (3) signos clínicos y síntomas que desaparecen rápidamente después de suspender el medicamento. Los signos clínicos suelen comenzar a resolverse en término de días, aunque algunos datos de laboratorio pueden tardar meses o aún años en normalizarse.

Una amplia variedad de agentes terapéuticos ha sido relacionada con el síndrome de lupus inducido por medicamentos [*ver tabla 5*].

Tabla 5 Medicamentos asociados con el lupus eritematoso generalizado

<i>Grado del riesgo</i>	<i>Medicamento</i>
Elevado	Antihipertensivos • Hidralacina
	Antiarrítmicos • Procainamida • Practolol (bloqueador adrenérgico beta)
	Agentes quelantes • D-Penicilamina
Moderado	Medicamentos antituberculosos • Isoniacida
	Anticonvulsivos • Hidantoínas: fenitoína, mefenitoína • Oxazolidendionas: trimetadiona • Succinimidas: etosuximida
Bajo	Medicamentos antitiroideos • Derivados de la tiourea • Medicamentos psicotrópicos • Derivados de las fenotiacinas
No definido	Anticonceptivos orales • Combinaciones de estrógenos y progestágenos Sulfonamidas

El cuadro clínico es similar al de la enfermedad que se presenta de manera espontánea, y la diferencia consiste en que el lupus relacionado con medicamentos es de menor intensidad y las complicaciones

renales son menos frecuentes. El LEG inducido por medicamentos es más frecuente en mujeres que en hombres. Los pacientes tienden a ser de edad media y mayores, probablemente debido a que muchos de los medicamentos implicados se emplean con mayor frecuencia en personas en estos grupos de edad.

Se desconoce la incidencia de síndromes de LEG en pacientes expuestos a medicamentos, pero la forma totalmente desarrollada probablemente está presente en el uno por ciento o menos, aún entre aquellas personas expuestas a medicamentos de alto riesgo como la hidralacina y la procainamida. Otros pacientes desarrollan síntomas limitados o aislados, como artralgias, que pueden ser manifestaciones del LEG. Se desarrollan pruebas de anticuerpos antinucleares positivas, usualmente no acompañadas por síntomas de LEG, en más del 50 por ciento de los pacientes expuestos a medicamentos de alto riesgo. Los anticuerpos contra ADN nativo, presentes en 50 por ciento o más de los pacientes con LEG espontáneo, generalmente no se encuentran en pacientes con LEG inducido por medicamentos; las pruebas de estos anticuerpos son de ayuda para hacer esta distinción.

La frecuencia de las manifestaciones del LEG en pacientes que toman medicamentos como la hidralacina o la procainamida hace poco probable que la acción de estos medicamentos sea únicamente la de desenmascarar una diátesis de fondo. Sin embargo, los factores del huésped pueden ser importantes, y los individuos que desarrollan el síndrome completo pueden tener una predisposición innata. La propensión para padecer el síndrome de LEG relacionado con medicamentos como hidralacina o procainamida está relacionada con el fenotipo de acetilador que tenga el paciente. Estos dos medicamentos son metabolizados por medio del sistema hepático de N-acetiltransferasa. Los pacientes que genéticamente son acetiladores lentos metabolizan los medicamentos más lentamente que los pacientes que son acetiladores rápidos. Durante el tratamiento con hidralacina o con procainamida los acetiladores lentos desarrollan positividad para anticuerpos antinucleares de manera más temprana y el síndrome de LEG con mayor frecuencia que los acetiladores rápidos.

Lupus discoide

El lupus discoide crónico es una forma limitada de lupus eritematoso caracterizada por inflamación superficial de la piel. La lesión típica aparece como una lesión elevada, papular y eritematosa, y después se vuelve atrófica, hiperpigmentada o despigmentada. Los estadios posteriores están asociados con pérdida del cabello, escamas y taponamiento folicular, telangiectasias y atrofia. Las lesiones suelen distribuirse como placas irregulares sobre la cara, piel cabelluda, parte superior de los brazos o pecho. La luz solar con frecuencia agrava esta situación.

La mayoría de los pacientes con lupus discoide tienen resultados normales de las pruebas serológicas y no tiene evidencia de afección a nivel sistémico; sin embargo, una minoría no predecible desarrollará la enfermedad generalizada. Las lesiones discoides también se observan con frecuencia en el lupus generalizado.¹

Los esteroides, tópicos o en forma de inyección intralesional, o los antipalúdicos orales suelen ser

eficaces en el lupus discoide.

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Se han descrito pacientes que tienen características clínicas que sugieren la presencia de varias enfermedades reumáticas y que no pueden ser colocados con facilidad en alguna de las categorías diagnósticas. Tales pacientes tienen características que sugieren lupus generalizado, esclerodermia y polimiositis, lo que justifica la definición de una enfermedad reumática distinta: la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC). La presencia de títulos elevados de anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo también distingue a estos pacientes de los que padecen otras enfermedades reumatológicas.^{41,42}

Las características clínicas de la EMTC son diversas.^{41,42} El rango de edad en el que se presenta es de los 5 a los 80 años y un 80 por ciento de los pacientes son mujeres. Casi todos los pacientes tienen artralgiyas y alrededor de dos terceras partes de ellos tienen una artritis que se parece a la artritis reumatoide, aunque no suele ser deformante. Se desarrolla inflamación de los dedos debida a un incremento en la colágena de la piel y a edema que puede progresar a los cambios crónicos de la esclerodermia con telangiectasias; estos efectos suelen estar limitados a las manos. Pueden existir erupciones similares a las que se observan en el LEG o en la polimiositis. La disfunción esofágica consiste en una disminución en la amplitud de la presión del esfínter inferior y de la peristalsis en los dos tercios inferiores del esófago, aunque en la mayoría de los pacientes estos hallazgos no están relacionados con síntomas.

También es común encontrar datos de enfermedad pulmonar, como disminución en la capacidad de difusión, por lo general asintomáticos. De manera ocasional, una enfermedad más diseminada puede ocasionar disnea de esfuerzo asociada con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, enfermedad pleural y, en algunas ocasiones, hipertensión pulmonar. Puede observarse pericarditis.

La miositis consiste en una miopatía proximal con hipersensibilidad y debilidad, elevación de los niveles de las enzimas musculares, electromiografías anormales y cambios patológicos observados en la biopsia de músculo. Todos estos cambios son similares a los que se observan en la polimiositis.

La presencia de enfermedad renal es poco común, y cuando está presente, a menudo es leve. Las biopsias de riñón han mostrado cambios mesangiales, nefritis focal y una nefritis membranosa difusa. Las tinciones con inmunofluorescencia han identificado depósitos granulares de IgG, C3 y C4 en la membrana basal glomerular.

La afección del sistema nervioso central no es muy frecuente. La neuralgia del trigémino es la complicación neurológica más común. Otros problemas raros incluyen confusión transitoria, infarto cerebral, meningitis aséptica y convulsiones. La meningitis aséptica en la EMTC responde a los esteroides. También pueden ocurrir neuropatía periférica y psicosis.

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes consisten en velocidad de sedimentación elevada, leucopenia e hipergamaglobulinemia difusa. En raras ocasiones existe anemia hemolítica importante con prueba de Coombs positiva y trombocitopenia. Las pruebas de factor reumatoide son positivas en alrededor de la mitad de los pacientes.

En los pacientes con EMTC las pruebas de anticuerpos antinucleares representan los estudios diagnósticos más útiles. Suelen encontrarse títulos elevados de anticuerpos antinucleares fluorescentes con patrón moteado [*ver figura 5*], que tienden a permanecer constantes sin importar la actividad de la enfermedad. El dato más característico es un resultado fuertemente positivo para anticuerpos contra antígenos RNP (*ver antes*, Datos de laboratorio, Anticuerpos antinucleares). El suero que contiene anticuerpos contra el antígeno RNPU₁ sólo es muy característico en la EMTC. Sin embargo, los anticuerpos anti-RNPU₁ no son totalmente específicos de la EMTC.

La evolución de la EMTC es variable, y en algunos pacientes crónica. Las características compatibles con LEG, esclerodermia y polimiositis pueden aparecer de manera simultánea o ir apareciendo en término de muchos meses o años. El tratamiento con esteroides ha tenido al parecer un éxito razonable, aunque hasta la fecha no han habido estudios controlados. Los síntomas leves pueden responder a los medicamentos antiinflamatorios no esteroides. Las alteraciones en la función pulmonar y esofágica mejoran con el tratamiento con esteroides.

Aunque por lo general la enfermedad tiene un curso benigno con buen pronóstico, pueden ocurrir complicaciones graves con consecuencias incluso fatales. La afección pulmonar es común y la hipertensión pulmonar puede ser refractaria al tratamiento. Puede ocurrir afección renal, por glomerulonefritis por complejos inmunes o por una vasculopatía semejante a la de la esclerodermia, en alrededor del 25 por ciento de los pacientes, en ocasiones con insuficiencia renal secundaria.

Paniculitis nodular sistémica

La paniculitis nodular sistémica, también llamada enfermedad de Weber-Christian, se caracteriza por la presencia de ataques recurrentes de grupos de nódulos subcutáneos, rojos, dolorosos, hipersensibles, que se localizan con mayor frecuencia en las piernas y nalgas.⁴³ Los brotes están acompañados por fiebre, leucocitosis y eosinofilia. Los ataques son autolimitados y tienen una duración de dos a tres semanas. Pueden quedar como secuelas áreas pigmentadas, ligeramente deprimidas. En la enfermedad grave puede estar afectada cualquier parte del cuerpo excepto la cara; pueden desarrollarse sitios de afección extracutánea, como el mesenterio. En una variante de esta enfermedad las lesiones pueden sufrir licuefacción y drenar un material blanco, viscoso, compuesto por tejido adiposo necrótico. La localización de los nódulos inflamatorios en áreas periarticulares origina una aparente artritis aguda en una o más articulaciones, pero no existen estudios del líquido o tejido sinovial.

Los estudios de las lesiones subcutáneas muestran un infiltrado de neutrófilos y eosinófilos acompañado de cambios leucocitoclásticos y grados variables de necrosis de células grasas; las células grasas

necróticas están rodeadas por histiocitos, células espumosas y células gigantes.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La paniculitis relacionada con LEG también se manifiesta por nódulos inflamatorios subcutáneos que pueden evolucionar hasta formar lesiones crónicas deprimidas con drenaje de grasa necrótica. Las características histológicas de la paniculitis lúpica incluyen un infiltrado linfocítico subcutáneo, vasculitis y depósitos de complejos inmunes en las paredes de los vasos. La paniculitis nodular generalizada y el eritema nodoso difieren en sus características clínicas e histológicas. La paniculitis nodular generalizada puede distinguirse de la vasculitis nodular en que las lesiones de esta última consisten en nódulos subcutáneos, firmes, crónicos y ligeramente hipersensibles, que aparecen con más frecuencia en la parte posterior de las piernas. Estos nódulos tienden a evolucionar hasta formar ulceraciones y cicatrices.

La paniculitis nodular generalizada puede acompañarse de pancreatitis o adenocarcinoma de páncreas. En este caso las lesiones subcutáneas pueden asociarse con poliserositis y artritis.

Ocasionalmente se emplean los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y los esteroides como tratamiento para la paniculitis nodular generalizada, pero no se ha comprobado la eficacia de estos medicamentos.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de las glándulas exócrinas que se relaciona con frecuencia con otros trastornos autoinmunes.^{44,45} Más del 90 por ciento de los pacientes son mujeres mayores de 50 años, aunque el síndrome puede ocurrir en niños y adultos jóvenes. Se calcula que en los Estados Unidos entre dos y tres millones de individuos presentan la enfermedad. Sin embargo, la prevalencia exacta se desconoce porque los síntomas del síndrome pueden ser sutiles y por lo tanto pasan desapercibidos. Aproximadamente el 10 al 15 por ciento de los pacientes con artritis reumatoide y un menor número de individuos con otras enfermedades reumáticas (v.gr., lupus eritematoso generalizado y esclerodermia) presentan datos clínicos de síndrome de Sjögren; otros pacientes con trastornos reumáticos se mantienen asintomáticos y la evidencia de síndrome de Sjögren sólo es aparente mediante examen histológico.

La etiología del síndrome de Sjögren es desconocida. Existen algunas evidencias de que puede existir una infección por un retrovirus de tipo A. Al parecer esta infección es la responsable del defecto en las señales intracelulares que se observan en las células T CD4⁺ que predominan en los tejidos afectados de los pacientes con esta enfermedad.⁴⁶

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes están relacionadas con el síndrome sicca, que consiste en

queratoconjuntivitis seca (resequedad en los ojos) causada por afección de las glándulas lacrimales y por xerostomía (resequedad en la boca) producida por afección de las glándulas salivales.^{44,45} Los síntomas del síndrome pueden desarrollarse en forma lenta e insidiosa o con rapidez. Cuando el comienzo es rápido, la enfermedad se acompaña de parotiditis episódica. La queratoconjuntivitis produce sensación de cuerpo extraño en los ojos, acúmulo variable de secreciones espesas cerca del canto interno de los párpados, menor lagrimeo, ojos rojos y fotofobia. Una película de secreciones espesas sobre la córnea puede interferir con la visión, y la sequedad excesiva puede producir ulceración corneal y pérdida grave de la vista.

La insuficiencia en la salivación produce dificultad en la masticación. La deglución de los alimentos requiere la ingestión frecuente de agua u otros líquidos al comer. Pueden desarrollarse caries dentales severas y ruptura de reparaciones dentales. Con menor frecuencia la sequedad de las vías respiratorias superiores y del árbol traqueobronquial puede causar epistaxis, disfonía, bronquitis o neumonía. En cerca de la mitad de los pacientes ocurre crecimiento de las glándulas parótidas.

La presencia de queratoconjuntivitis seca se establece con certeza por medio de examen con lámpara de hendidura después de teñir la córnea con colorante rosa de bengala, demostrándose queratitis filamentosa y áreas de epitelio corneal denudado. También es útil la prueba de Schirmer, que mide la capacidad de las lágrimas para humedecer una tira de papel filtro cuando se coloca un extremo de este papel dentro del párpado inferior.

Los pacientes con síndrome de Sjögren pueden presentar muchas otras manifestaciones. Se ha descrito la resequedad de la piel y de las mucosas de los genitales. La afección de órganos no exócrinos puede ocasionar tiroiditis autoinmune, neuropatía craneana y periférica y miositis. Otras alteraciones atribuibles al síndrome de Sjögren incluyen el desarrollo de pancreatitis aguda y crónica, de cirrosis biliar con anticuerpos antimitocondriales y diversos trastornos tubulares renales que incluyen la acidosis tubular renal, la diabetes insípida nefrogénica o el síndrome de Fanconi completo. La glomerulonefritis es poco frecuente. En un estudio se encontraron alteraciones neuropsiquiátricas en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, sin que hubiera una enfermedad reumática asociada.⁴⁷ Las manifestaciones psiquiátricas incluyen depresión y trastornos de la personalidad sin deterioro funcional serio. Las principales anomalías neurológicas son defectos cognoscitivos leves, descargas electroencefalográficas focales y neuropatías por atrapamiento. La elevada frecuencia de afección neurológica sutil indica que las manifestaciones psiquiátricas son de origen orgánico. Estas observaciones difieren de las alteraciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso generalizado; en este último las manifestaciones más comunes son la psicosis y las crisis convulsivas. En un estudio, las alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes con síndrome de Sjögren se parecían con frecuencia a las que se observan en pacientes con esclerosis múltiple.⁴⁸ En los individuos con síndrome de Sjögren también ocurren con mayor frecuencia reacciones de hipersensibilidad a diversos medicamentos.

Ocurre artritis reumatoide asociada, por lo general del tipo clásico, en cerca de la mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren. En otros casos se desarrolla una artritis inflamatoria no erosiva, leve, de

predominio en las rodillas y los codos. La poliomiositis, el LEG y la esclerodermia pueden asociarse con el síndrome de Sjögren. El fenómeno de Raynaud ocurre solo o acompañado de otras enfermedades reumáticas. Los síndrome vasculíticos asociados pueden afectar vasos de mediano calibre, como en la poliarteritis nodosa, o vasos de pequeño calibre, en ocasiones con hiperglobulinemia o crioglobulinemia.

DATOS PATOLOGICOS

Las glándulas salivales mayores y menores, las glándulas lacrimales y otras glándulas exócrinas del aparato respiratorio, del aparato digestivo y de la vagina son infiltradas con células B, T y células plasmáticas, con predominio de linfocitos T CD4⁺. Existe atrofia del tejido acinar secretorio glandular y de algunas de las células que revisten los conductos salivales. La proliferación de las células epimioepiteliales en los conductos produce agrupamientos característicos denominados islotes epimioepiteliales. La arquitectura lobular por lo general no se encuentra muy distorsionada, a menos de que ocurran cambios de pseudolinfoma o de linfoma maligno.

ALTERACIONES DE LABORATORIO

Puede medirse la velocidad de flujo salival para establecer si el paciente presenta síndrome de Sjögren. Se coloca jugo de limón en la lengua para estimular el flujo de saliva; a continuación se recolecta la saliva desde el orificio del conducto parotídeo en recipientes especiales. En el síndrome de Sjögren se encuentran velocidades de flujo menores de 0.5 ml por minuto. Las alteraciones de las glándulas salivales principales también pueden establecerse mediante sialografía secretora. En esta técnica se obtienen radiografías de los conductos parotídeos después de inyectar cantidades pequeñas de medio de contraste radiopaco en el orificio de los conductos parotídeos. Los datos patológicos incluyen distorsión del patrón de arborización normal de los conductos y vaciamiento reducido del medio de contraste a partir de los conductos. De manera alternativa, la función salival puede calcularse mediante gamagrafía, que mide la captación y liberación de un radioisótopo como el pertecnectato de tecnecio-99m después de la estimulación de las glándulas salivales.

Los síntomas de queratoconjuntivitis seca y xerostomía suelen sugerir el diagnóstico de síndrome de Sjögren, que puede establecerse en la mayoría de los casos por medio de tinción de la córnea con rosa de bengala y gamagrafía salival. El diagnóstico definitivo del síndrome se realiza por medio de una biopsia del labio inferior, con estudio histológico de las glándulas salivales menores. Este procedimiento cuantifica el infiltrado linfocitario y la distorsión de la arquitectura de las glándulas salivales menores. Sin embargo, si tanto la tinción con rosa de bengala como la gamagrafía salival dan resultados positivos, puede realizarse diagnóstico de síndrome de Sjögren sin necesidad de biopsia de labio.⁴⁹

La velocidad de sedimentación globular suele encontrarse elevada y la hipergamaglobulinemia es común. Existe factor reumatoide positivo, que es un anticuerpo contra IgG, en más del 90 por ciento de los pacientes con síndrome de Sjögren. Un alto porcentaje de los factores reumatoides de estos pacientes comparten una característica estructural común que a menudo no está presente en los factores

reumatoides observados en pacientes con otras enfermedades. Los anticuerpos monoclonales identifican un idiotipo de reacción cruzada común sobre el segmento variable de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas tipo *k* en los factores reumatoides en el síndrome de Sjögren. Además, las células B que originan las células productoras de esta clase de factores reumatoides, se acumulan de manera selectiva en las lesiones de las glándulas salivales, pero no se encuentran en los tejidos sinoviales ni en la sangre. Es posible que la presencia de este idiotipo identifique clonas de células B que poseen una frecuencia aumentada de transformación neoplásica, y esta observación tal vez explique la asociación de linfoma no-Hodgkin con el síndrome de Sjögren.

El 70 por ciento de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares, que suelen mostrar un patrón homogéneo o moteado en la inmunofluorescencia. En la mayoría de los casos se encuentran anticuerpos contra el antígeno nucleoproteico SS-B, también conocido como La, y aproximadamente en la mitad de los pacientes se detectan anticuerpos contra el antígeno SS-A, también llamado Ro. Cuando el síndrome de Sjögren se asocia con artritis reumatoide, los anticuerpos anti-SS-A y SS-B se observan en menos del 10 por ciento de los pacientes. Se han identificado otros autoanticuerpos, pero cada uno se encuentra presente sólo en una minoría de los pacientes, lo que ilustra la naturaleza general (inespecífica de un órgano en particular) de la autoinmunidad en el síndrome de Sjögren. Estos incluyen anticuerpos contra las células parietales gástricas, tiroides, músculo liso, células pancreáticas y mitocondrias. Pueden detectarse anticuerpos contra antígenos del epitelio de los conductos salivales en pacientes con síndrome de Sjögren, pero por lo general sólo en asociación con artritis reumatoide.

Las evidencias de una base genética para la predisposición a la enfermedad consisten en una mayor prevalencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR3 y el supertipo MT2 del sistema HLA (DRw52). El síndrome de Sjögren primario (i.e., en el que no existe ninguna otra enfermedad asociada) se relaciona en forma muy estrecha con el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR3, según estudios realizados en poblaciones caucásicas. Las evidencias indican que el alelo HLA-DR3 no sólo se encuentra en desequilibrio de unión, sino que constituye en sí un factor importante de susceptibilidad para la enfermedad.⁵⁰ El síndrome de Sjögren en el sexo masculino también se relaciona con un aumento en la prevalencia MT2, pero con una prevalencia normal de DR3. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren son similares en hombres y mujeres, pero en el sexo masculino existe menor incidencia de pruebas positivas para factor reumatoide y de anticuerpos contra SS-A.

TRATAMIENTO

Por lo general el síndrome de Sjögren debe tratarse de manera conservadora.^{44,45} Las preparaciones de lágrimas artificiales suelen ser eficaces para la queratoconjuntivitis seca. Otras complicaciones, como la ulceración corneal, requieren atención oftalmológica intensiva. Los agentes mucolíticos pueden ser necesarios para la eliminación de las secreciones espesas y pegajosas, y los antibióticos están indicados en caso de infección local. La xerostomía por lo general se trata aumentando la cantidad y la frecuencia de líquidos orales, aunque en ocasiones son de utilidad las preparaciones de saliva artificial. La candidiasis oral puede requerir la aplicación tópica de nistatina. Es importante la higiene dental

cuidadosa, incluyendo el enjuague bucal escrupuloso, el cepillado dental, los programas de control de placas, las aplicaciones de fluoruro y la reducción de la ingestión de sacarosa. Las soluciones nasales salinas y el aumento en la humedad pueden ser de utilidad. Las otras enfermedades reumáticas asociadas deberán tratarse de la misma forma que cuando no coexisten con el síndrome de Sjögren. Los esteroides y los medicamentos citotóxicos no suelen estar indicados en el síndrome de Sjögren no complicado.

SINDROME DE LINFOCITOSIS INFILTRATIVA DIFUSA

En los pacientes con infección por VIH ocurre un síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa muy semejante al síndrome de Sjögren. Los pacientes con este trastorno sufren crecimiento parotídeo bilateral, xerostomía y, con menos frecuencia, queratoconjuntivitis seca, además de una gran prevalencia de infiltración con linfocitos CD8 en tejidos extraglandulares.⁵¹ Esta infiltración suele causar insuficiencia respiratoria por neumonitis intersticial linfocítica; con menos frecuencia los síntomas se relacionan con la presencia de infiltrados en el sistema nervioso central y en el tubo digestivo. El síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa asociado con infección por VIH difiere también del síndrome de Sjögren en que en pocas ocasiones se encuentran anticuerpos antinucleares o factores reumatoides positivos. Además, se relaciona en forma intensa con la presencia de HLA-DR5 en los enfermos de raza negra.

El síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa puede distinguirse del síndrome de Sjögren por medio del estudio de una muestra de biopsia de glándula salival del labio. Los estudios inmunohistoquímicos de este tejido pueden detectar diferencias entre los antígenos de superficie en los linfocitos y células epiteliales de estos dos padecimientos.

El tratamiento de la neumonitis infiltrativa linfocítica con medicamentos inmunosupresores ha sido eficaz y bien tolerado, mientras que el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Reiter, en pacientes con infección por VIH se ha asociado con infecciones oportunistas graves.

LINFOMA ASOCIADO CON SINDROME DE SJÖGREN

En el síndrome de Sjögren la infiltración linfoide de los tejidos salivales es constante. El desarrollo de linfoma debe sospecharse cuando la proliferación linfoide se vuelve extrema, provocando crecimiento firme y prominente de las glándulas salivales. Asimismo, puede desarrollarse hiperplasia linfoide en sitios extrasalivales, incluyendo los ganglios linfáticos regionales próximos a la cabeza y cuello, al igual que los que se encuentran en regiones distantes. La infiltración de linfocitos en otros órganos, como riñones o pulmones, puede alterar la función de dichos órganos. La proliferación linfoide excesiva, también conocida como pseudolinfoma, tiene un aspecto histológico pleomórfico, con distorsión de la arquitectura de los ganglios linfáticos. Puede desarrollarse un linfoma maligno franco, independientemente de que exista pseudolinfoma. En un estudio se calculó que el riesgo de linfoma maligno en pacientes con síndrome de Sjögren fue 44 veces mayor de lo normal. Las neoplasias por lo

general son linfomas no-Hodgkin de la estirpe de las células B y a menudo producen IgMk.⁵³

Los trastornos linfoproliferativos que se asocian con el síndrome de Sjögren pueden requerir tratamiento agresivo. El pseudolinfoma suele responder en forma satisfactoria a dosis bajas de esteroides y ciclofosfamida, pero el linfoma maligno evidente requiere el uso de esquemas terapéuticos más agresivos.

Bibliografía

1. Wallace DJ, Hahn BH, Quismorio FP Jr, et al: Dubois' Lupus Erythematosus, 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993
2. Rothfield NF: Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 911
3. Gladman DD, Urowitz MB: Systemic lupus erythematosus. Rheumatology. Klippel JH, Dieppe PA, Eds. Mosby-Year Book Europe, London, 1994
4. Schur PH: Clinical features of SLE. Textbook of Rheumatology, 4th ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 1017
5. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, et al: Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. II: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. Ann Intern Med 123:42, 1995
6. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD: Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. J Rheumatol 18:1180, 1991
7. Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J: Arthritis and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 18:223, 1991

8. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, et al: Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 17:777, 1990
9. Mills JA: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 330:1871, 1994
10. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Amit M, et al: Alopecia in systemic lupus erythematosus: relation to disease manifestations. *J Rheumatol* 18:1185, 1991
11. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, et al: Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. I: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 122:940, 1995
12. Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, et al: Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 90:54, 1991
13. Ginsburg KS, Wright EA, Larson MG, et al: A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35:776, 1992
14. Logar D, Kveder T, Rozman B, et al: Possible association between antiRo antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 49:627, 1990
15. Galve E, Ordi J, Barquinero J, et al: Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 116:293, 1992
16. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr: A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 20:48, 1990
17. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al: Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 17:1292, 1990
18. Tsutsumi A, Sugiyama T, Matsumura R, et al: Protein losing enteropathy associated with collagen diseases. *Ann Rheum Dis* 50:178, 1991

19. Harris EN, Khamashta MA, Hughes GRV: Antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993
20. Matsuura E, Igarashi Y, Yashuda T, et al: Anticardiolipin antibodies recognize ??-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J Exp Med* 179:457, 1994
21. Harris EN: The antiphospholipid syndrome: diagnosis, management, and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 13:39, 1995
22. Rosove MH, Brewer PMC: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 117:303, 1992
23. Provost TT, Watson R, Gammon WR, et al: The neonatal lupus syndrome associated with U1RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med* 316:1135, 1987
24. McCune AB, Weston WL, Lee LA: Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 106:518, 1987
25. Tan EM: Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993
26. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M: Serological findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 60:87, 1981
27. Lloyd W, Schur PH: Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)* 60:208, 1981
28. Glass D, Raum D, Gibson D, et al: Inherited deficiency of the second component of complement: rheumatic disease associations. *J Clin Invest* 58:853, 1976

29. Woods VL: Systemic lupus erythematosus and related syndromes. Textbook of Rheumatology, 4th ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993
30. Morimoto C, Schollossman SF: Antilymphocyte antibodies and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 30:225, 1987
31. Russell AS: Genetic factors in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 10:255, 1981
32. Moldenhauer F, David J, Fielder AHL, et al: Inherited deficiency of erythrocyte complement receptor type 1 does not cause susceptibility to systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 30:961, 1987
33. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, et al: Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 122:430, 1995
34. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group: A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 324:150, 1991
35. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, et al: Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 112:674, 1990
36. Strober S, Farinas MC, Field EH, et al: Lupus nephritis after total lymphoid irradiation: persistent improvement and reduction of steroid therapy. Ann Intern Med 107:689, 1987
37. Ben-Chetrit E, Gross DJ, Braverman A, et al: Total lymphoid irradiation in refractory systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 105:58, 1986
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan S-P, et al: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. N Engl J Med 326:1373, 1992

39. Nossent HC, Swaak TJG, Berden JHM, et al: Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. *Ann Intern Med* 114:183, 1991
40. Cheigh JS, Hong K, Stenzel KH, et al: Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis* 16:189, 1990
41. Bennett RM: Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. *Textbook of Rheumatology*, Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1985, p 1115
42. Reichlin M: Introduction to systemic rheumatic diseases: nosology and overlap syndromes. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 10th ed. McCarty DJ, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1985, p 907
43. De Moragas JM: Panniculitis. *Dermatology in General Medicine*, 2nd ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1979, p 784
44. Whaley K, Alspaugh MA: Sjögren's syndrome. *Textbook of Rheumatology*. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1985, p 956
45. Talal N: Sjögren's syndrome and connective tissue disease with other immunologic disorders. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 10th ed. McCarty DJ, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1985, p 1037
46. Flescher E, Dauphinée MJ, Fossum D, et al: Signal transduction in Sjögren's syndrome T cells. *Arthritis Rheum* 35:1068, 1992
47. Malinow KL, Molina R, Gordon B, et al: Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 103:344, 1985
48. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, et al: Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 104:323, 1986

49. Coll J, Porta M, Rubiés-Prat J, et al: Sjögren's syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic tests. *Ann Rheum Dis* 51:607, 1992
50. Foster H, Stephenson A, Walker D, et al: Linkage studies of HLA and primary Sjögren's syndrome in multicase families. *Arthritis Rheum* 36:473, 1993
51. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al: A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 112:3, 1990
52. Coll J, Tomás S, Corominas JM, et al: Sicca syndrome associated with human immunodeficiency virus infection: an immunohistochemical study. *Arthritis Rheum* 36:875, 1993
53. Zulman J, Jaffe R, Talal N: Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 229:1215, 1978

Figuras



Figura 1 Eritema en alas de mariposa La erupción típica en "alas de mariposa" del lupus generalizado se caracteriza por eritema de las áreas nasal y malaras adyacentes.

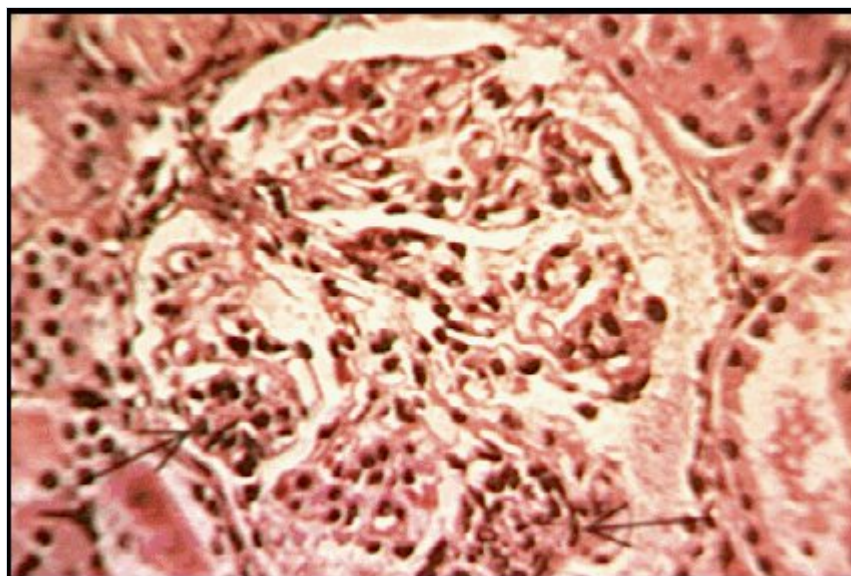


Figura 2 Glomerulonefritis proliferativa focal Se observa glomerulonefritis proliferativa focal caracterizada por hiper celularidad y obliteración capilar de dos penachos glomerulares. El resto del glomérulo parece normal o muestra cambios patológicos mínimos.

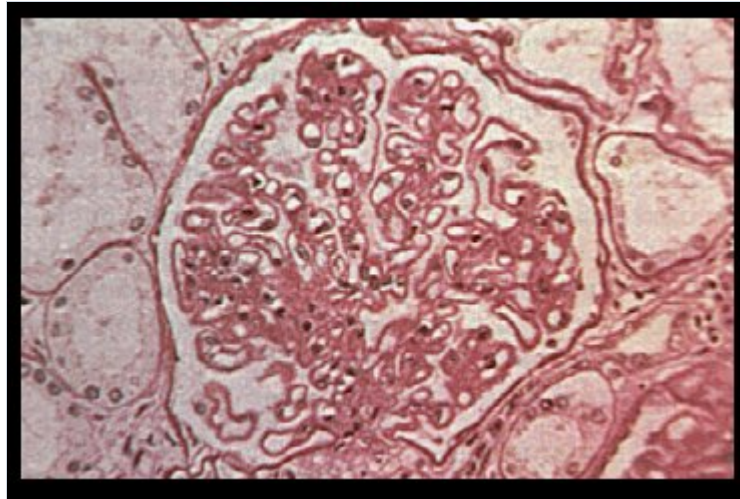


Figura 3 Glomerulonefritis membranosa La glomerulonefritis membranosa ocasiona un engrosamiento difuso y disseminado de la membrana basal, que se conoce como lesión en "asa de alambre".

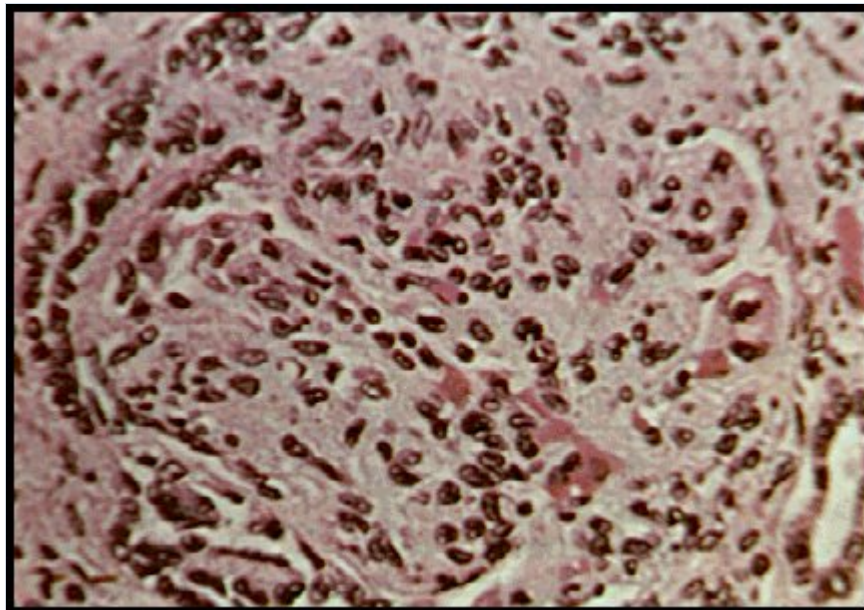


Figura 4 Glomerulonefritis proliferativa difusa En la glomerulonefritis proliferativa difusa la arquitectura del glomérulo está obliterada y la hiper celularidad es notable. Las áreas más intensamente eosinofílicas probablemente representan depósitos de fibrina. En esta forma de nefritis están afectados la mayor parte de los glomérulos, de ahí el término de difusa. Además, la pérdida de la estructura de todo el glomérulo, como se aprecia en esta microfotografía, es más común en la glomerulonefritis difusa que en la focal.

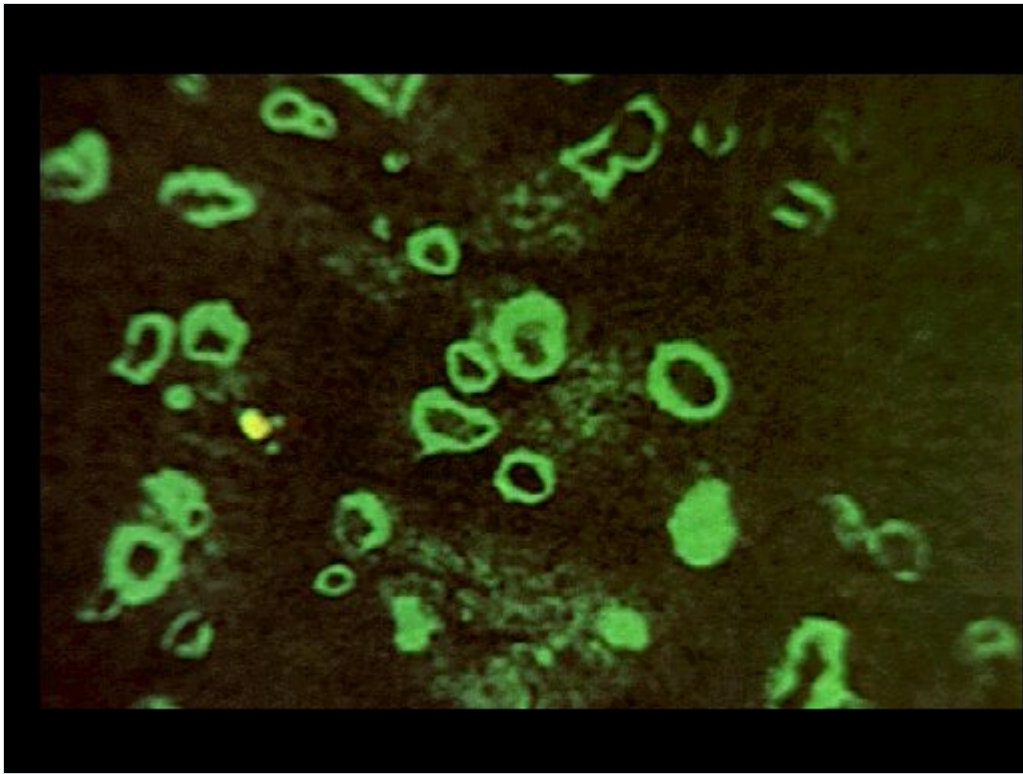


Figura 5a Patrón tincional de anticuerpos antinucleares La prueba de anticuerpos antinucleares estándar puede emplearse para demostrar anticuerpos en el suero de pacientes con lupus eritematoso generalizado. Pueden observarse varios patrones de tinción fluorescente después de la reacción del suero con los núcleos de rata. El patrón periférico (a) con frecuencia se relaciona con pacientes que tienen lupus eritematoso generalizado activo, mientras que el patrón difuso (b) puede verse en pacientes con otras enfermedades reumatológicas, en individuos con enfermedades no reumatológicas y ocasionalmente en personas normales, particularmente en ancianos. El patrón moteado (c) tampoco es específico y se observa en pacientes con otros padecimientos reumatológicos o con enfermedades no reumatológicas o en individuos ancianos normales. En pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo se encuentran títulos elevados de autoanticuerpos con patrón moteado.

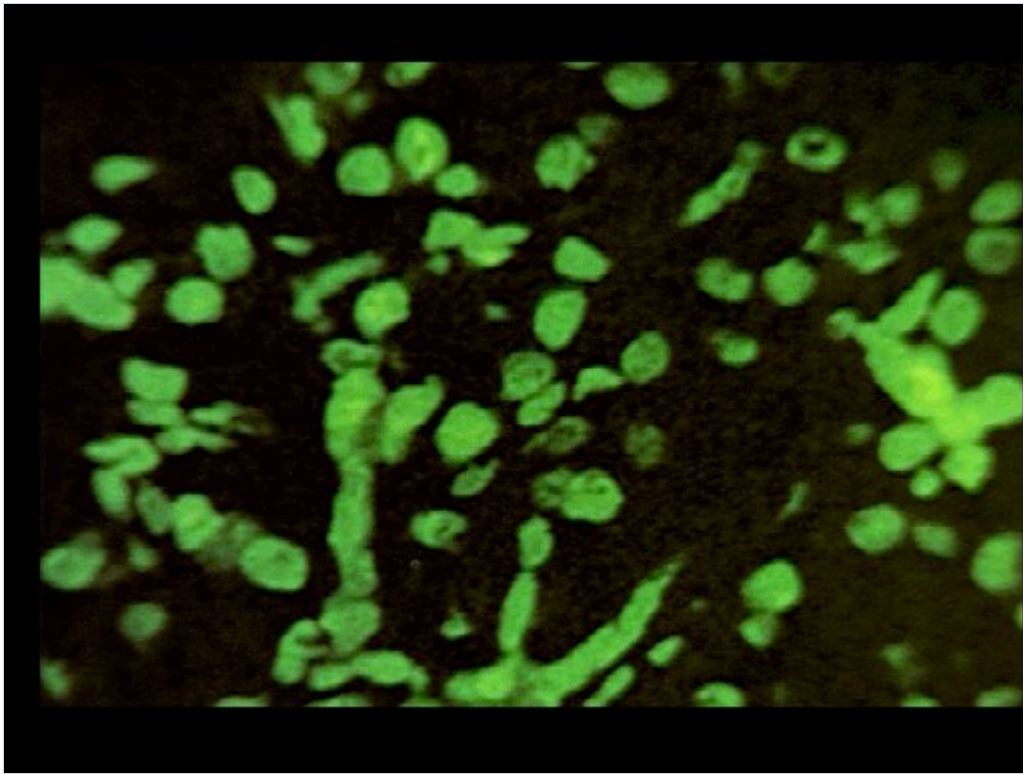


Figura 5b Patrón tincional de anticuerpos antinucleares La prueba de anticuerpos antinucleares estándar puede emplearse para demostrar anticuerpos en el suero de pacientes con lupus eritematoso generalizado. Pueden observarse varios patrones de tinción fluorescente después de la reacción del suero con los núcleos de rata. El patrón periférico (a) con frecuencia se relaciona con pacientes que tienen lupus eritematoso generalizado activo, mientras que el patrón difuso (b) puede verse en pacientes con otras enfermedades reumatológicas, en individuos con enfermedades no reumatológicas y ocasionalmente en personas normales, particularmente en ancianos. El patrón moteado (c) tampoco es específico y se observa en pacientes con otros padecimientos reumatológicos o con enfermedades no reumatológicas o en individuos ancianos normales. En pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo se encuentran títulos elevados de autoanticuerpos con patrón moteado.

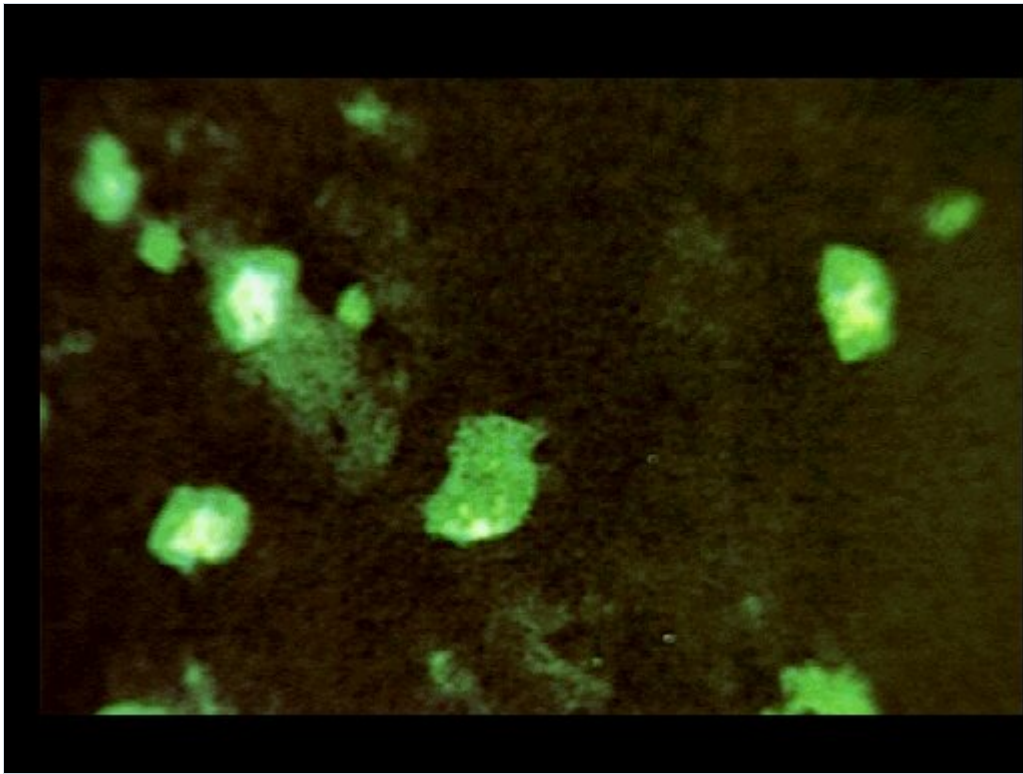


Figura 5c Patrón tincional de anticuerpos antinucleares La prueba de anticuerpos antinucleares estándar puede emplearse para demostrar anticuerpos en el suero de pacientes con lupus eritematoso generalizado. Pueden observarse varios patrones de tinción fluorescente después de la reacción del suero con los núcleos de rata. El patrón periférico (a) con frecuencia se relaciona con pacientes que tienen lupus eritematoso generalizado activo, mientras que el patrón difuso (b) puede verse en pacientes con otras enfermedades reumatológicas, en individuos con enfermedades no reumatológicas y ocasionalmente en personas normales, particularmente en ancianos. El patrón moteado (c) tampoco es específico y se observa en pacientes con otros padecimientos reumatológicos o con enfermedades no reumatológicas o en individuos ancianos normales. En pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo se encuentran títulos elevados de autoanticuerpos con patrón moteado.

V ESCLERODERMIA Y PADECIMIENTOS RELACIONADOS

DR. DWIGHT R. ROBINSON

Esclerodermia

La esclerodermia, o esclerosis sistémica, se caracteriza por el depósito de tejido conjuntivo fibroso en la piel y, a menudo, en muchos otros sistemas orgánicos. Se puede acompañar de lesiones vasculares, en especial en la piel, pulmones y riñones. La evolución es variable, aunque por lo general progresa lentamente; no se conoce ningún tratamiento que altere el curso de la enfermedad. La esclerodermia se puede presentar de forma localizada y ser en apariencia compatible con una vida normal; sin embargo, la afección generalizada puede ser mortal.

PATOGENIA

La etiología y los mecanismos responsables de la esclerodermia se desconocen. Al parecer existe proliferación anormal del tejido conjuntivo fibroso, incluyendo de las fibras de colágena, en los tejidos afectados.¹ Se observa una cantidad anormal de colágena, pero que parece ser cualitativamente normal, y no existe evidencia de trastornos en otras proteínas o polisacáridos del tejido conjuntivo. Los fibroblastos obtenidos de la piel afectada y que proliferan en cultivos celulares bajo ciertas condiciones experimentales tienden a producir más colágena que los fibroblastos de piel normal. Estas observaciones sugieren que la regulación de la síntesis de colágena por los fibroblastos está alterada en la esclerodermia. Aún más, los fibroblastos de la dermis con esclerodermia producen más cadenas α de colágena tipo V (A y B) que los fibroblastos de dermis normal.

Otros estudios experimentales han llevado a la conclusión de que pueden existir trastornos de la inmunidad celular en la esclerodermia. Las células T de pacientes con esta enfermedad muestran cierta hipersensibilidad a la colágena y a los extractos de piel in vitro. Sin embargo, esta hipersensibilidad podría ser secundaria, más que un fenómeno primario.

La importancia del fenómeno vascular en la esclerodermia (fenómeno de Raynaud, hipertensión pulmonar, afección esclerodermatosa del riñón y alteraciones capilares en la dermis) muestran la importancia de los cambios patológicos vasculares en esta enfermedad. La producción excesiva de cadenas α de colágena tipo V (A y B) sugiere un defecto en las células de origen vascular, apoyando el concepto de que los trastornos vasculares pueden ser de gran importancia en la esclerodermia.

La esclerodermia se clasifica como difusa o limitada con base en su extensión cutánea y afección a órganos internos. La forma difusa se caracteriza por engrosamiento y fibrosis de la piel en la porción proximal de las extremidades y el tronco; es frecuente que se afecten el corazón, los pulmones, los riñones y el tubo digestivo por debajo del esófago. La esclerodermia limitada se manifiesta por afección cutánea de cara y manos, y la lesión visceral es mucho menos frecuente. La forma limitada tiene mejor pronóstico que la difusa, con excepción de los casos en que existe hipertensión pulmonar [ver tabla 1].

Tabla 1 Clasificación de la esclerodermia	
Forma	Síndromes
Esclerodermia difusa (esclerosis sistémica)	Afección cutánea difusa Afección cutánea limitada (síndrome CREST) Manifestaciones agregadas de enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Esclerodermia localizada	Morfea: placas únicas o múltiples o lesiones generalizadas Esclerodermia lineal

La esclerodermia ocurre también en una forma localizada en la que la enfermedad se limita a la piel, el tejido subcutáneo y el músculo, no se asocia con fenómeno de Raynaud, ni con acroesclerosis o afección visceral. Existen dos formas localizadas de esclerodermia: la morfea, que se manifiesta por placas de induración cutánea de tamaño variable, y la esclerodermia lineal, que se caracteriza por bandas de induración en la piel sobre la cara o una extremidad aislada. La esclerodermia lineal puede asociarse con atrofia muscular y afección del hueso subyacente. Suele afectar niños o adultos jóvenes y causar deterioro importante del crecimiento en la parte afectada. En la morfea las lesiones pueden persistir durante meses o años, seguido de mejoría o resolución [ver tabla 1].²⁻⁴

Piel

En las fases tempranas de la enfermedad la piel se engrosa y manifiesta un edema difuso de grado leve, sin fovea. Posteriormente puede atrofiarse y al mismo tiempo perder sus anexos (i.e., pelo, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). La piel también pierde sus pliegues y aparece acartonada, estirada y unida a las estructuras subyacentes. A menudo la afección cutánea es más prominente en las manos y en los dedos de las manos (esclerodactilia); con frecuencia también se afecta la cara. El estiramiento de la

piel facial produce una disminución de las líneas cutáneas, así como disminución del tamaño de la boca, que adquiere un aspecto protrusivo. La induración de la piel llega a limitar la movilidad, en especial en los dedos de las manos, lo cual también puede ocasionar el desarrollo de contracturas en flexión [ver figura 1].^{3, 4} Con frecuencia la afección es más difusa, con induración de la piel de todo el organismo.

Figura 1
Efectos de la esclerodermia prolongada en manos

Otras alteraciones cutáneas pueden acompañar estos cambios. Las telangiectasias son frecuentes y llegan a ser muy numerosas; se caracterizan por áreas rojas, aplanadas, de uno a varios milímetros de diámetro, que están bien delimitadas de la piel adyacente [ver figura 2]. A menudo son más prominentes en la cara, manos y mucosa oral. La calcinosis, el depósito de cristales de hidroxapatita en tejidos subcutáneos, puede estar limitada o diseminada ampliamente y, por lo general, se localiza alrededor de las cápsulas articulares. La ulceración cutánea sobre los depósitos de calcio produce la salida de un material blanquecino con una consistencia parecida a la pasta de dientes. Puede observarse hiperpigmentación melánica difusa sobre toda la superficie de la piel; a menudo, también se observan áreas de vitiligo.

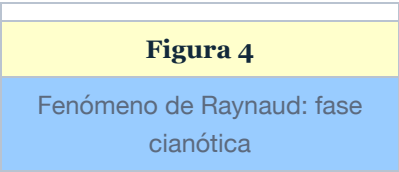
Figura 2
Telangiectasias: variante CREST

Desde el punto de vista patológico la afección cutánea se caracteriza por aumento de los haces de colágena en la dermis y tejidos subcutáneos, causando pérdida de las estructuras accesorias y calcificación en algunos sitios [ver figura 3]. El examen del lecho vascular puede revelar cambios en las paredes de las arterias y las arteriolas, incluyendo fibrosis de la íntima y la media y estenosis de la luz de los vasos. Aunque ocurre obstrucción de las arterias de gran calibre, ésta es mucho menos frecuente que la de las arterias pequeñas.⁵ Estas lesiones vasculares parecen corresponder a las áreas de isquemia en la punta de los dedos, aunque también se llegan a desarrollar cambios semejantes en los vasos de otros órganos.

Figura 3
Calcinosis en articulaciones

Los cambios patológicos en el sistema vascular, en especial en las extremidades, son frecuentes y por lo

general se manifiestan en forma de fenómeno de Raynaud. Esta entidad consiste en episodios intermitentes de vasoespismo de las pequeñas arterias, casi siempre en los dedos de las manos. El fenómeno se caracteriza por un cambio en tres fases de la coloración de los dedos de las manos, comenzando típicamente con palidez, seguido de cianosis y, al final, de coloración rojiza causada por hiperemia reactiva [ver figura 4]. Por lo general los episodios son desencadenados o exacerbados por el frío y mitigados al calentar la parte afectada; sin embargo, en casos severos puede resultar menos aparente la relación con la temperatura ambiente. La isquemia prolongada puede producir dolor intenso en las puntas de los dedos, ulceración e incluso gangrena.^{3, 4}



Sistema musculoesquelético

En la esclerodermia puede ocurrir una artritis inflamatoria leve que en general tiene una distribución simétrica y semeja a una forma leve de artritis reumatoide.^{3, 4} Las erosiones óseas yuxtarticulares son frecuentes, en especial sobre las articulaciones interfalángicas distales, pero el grado de destrucción casi siempre es menor al observado en la artritis reumatoide.⁶ A menudo se desarrollan contracturas en flexión de los dedos de las manos, que se relacionan más con fibrosis de los tendones y cápsulas articulares. Un hallazgo característico es la presencia de frotos de fricción y crepitación, apreciados mediante palpación o auscultación sobre los tendones y bursas y que se relacionan con los cambios fibróticos de los tejidos subyacentes. La fibrosis de éstas y otras estructuras del tejido conjuntivo puede contribuir a las contracturas fibrosas, sobre todo en las manos.

Otra complicación ósea es la osteólisis acra, que consiste en la resorción de las falanges terminales y tejidos blandos adyacentes con el consiguiente acortamiento de las puntas de los dedos [ver figura 5]. El mecanismo de este proceso, que puede ocurrir sin ulceración, es poco claro.



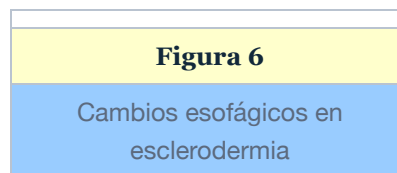
En el músculo esquelético puede desarrollarse una miopatía parecida a la polimiositis, que se manifiesta sobre todo por debilidad y atrofia de los grupos musculares proximales, en especial en la cintura pélvica y

escapular. La lesión histológica de fondo, las elevaciones de las enzimas musculares séricas y los cambios electromiográficos son parecidos a los encontrados en la polimiositis, con frecuencia se observa fibrosis intersticial. La miopatía puede mejorar con esteroides. Se considera que los pacientes que tienen signos de esclerodermia, polimiositis y lupus eritematoso generalizado (LEG) tienen enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Tubo digestivo

Muchas zonas del tubo digestivo pueden afectarse en la esclerodermia.^{3,4} El síndrome de Sjögren, que causa xeroftalmia y xerostomía, se presenta en una tercera parte de los pacientes con esclerodermia y suele asociarse con anticuerpos séricos contra los antígenos SS-A y SS-B (también denominados Ro y La, respectivamente).

Pueden ocurrir hipomotilidad y dilatación del esófago, del intestino delgado y del colon cuando el tejido conjuntivo fibrótico reemplaza las capas de músculo liso. En estos casos no existe relación con disfunción de la innervación autonómica. Se presenta hipomotilidad del esófago, demostrable por cinefluoroscopia y estudios manométricos, en más del 90 por ciento de los casos, muchos de ellos asintomáticos [ver figura 6]. La ausencia de ondas peristálticas normales en los dos tercios inferiores del esófago puede causar disfagia, la insuficiencia del esfínter gastroesofágico provoca esofagitis por reflujo y, en ocasiones, estenosis.



La función gástrica por lo general está conservada, pero la hipomotilidad del intestino delgado y grueso produce retardo del tránsito intestinal, dilatación, constipación o incluso obstrucción con grandes asas de intestino dilatadas. La presencia de malabsorción de grasas, que produce diarrea acuosa, se ha atribuido a proliferación en el intestino. El gas disecante dentro de la pared intestinal (neumomatosis intestinal) puede filtrarse hacia la cavidad peritoneal, simulando una perforación de víscera hueca. Se pueden desarrollar divertículos en colon, de boca amplia, característicos y patognomónicos de esclerodermia.

Pulmones

La esclerodermia se relaciona con una elevada incidencia de hipertensión pulmonar, aún en sujetos sin otros síntomas cardiopulmonares.^{3,4} En estos individuos ocurre fibrosis de la íntima en las paredes de las arterias pulmonares. También se puede detectar una fibrosis pulmonar intersticial difusa, relacionada con estertores inspiratorios en las bases pulmonares, con síntomas o sin síntomas respiratorios. Sin

embargo, la hipertensión pulmonar y la fibrosis intersticial difusa pueden ocurrir de modo independiente. Estas alteraciones pueden progresar a la insuficiencia pulmonar y al cor pulmonale. A pesar de que las manifestaciones pulmonares suelen ser crónicas, algunos pacientes desarrollan hipertensión pulmonar aguda e insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva. En ocasiones, los enfermos con fibrosis pulmonar debida a esclerodermia tienen carcinoma de células alveolares, el cual también se relaciona con otras enfermedades que producen fibrosis pulmonar.

Corazón

La lesión cardíaca típica de la esclerodermia se caracteriza por remplazo extenso del músculo cardíaco con tejido fibroso, provocando arritmias, trastornos de la conducción e insuficiencia cardíaca congestiva.^{3,4} Ocurre disfunción miocárdica menos extensa en la mayoría de los pacientes con esclerodermia difusa. La fibrosis miocárdica se asocia con necrosis y contractura en banda, que es posible que sean causadas por lesión por reperfusión. También se ha sugerido que se presenta un trastorno vasoespástico reversible de las arterias coronarias de pequeño calibre, al que se ha denominado fenómeno de Raynaud miocárdico. En la mayoría de los pacientes con esclerodermia ocurren defectos reversibles inducidos por el ejercicio o defectos fijos que pueden observarse con el gamagrama con talio. Debido a que los angiogramas son normales, estos trastornos indican enfermedad de vasos intramiocárdicos de muy pequeño calibre.

Otras causas de insuficiencia cardíaca incluyen cor pulmonale e hipertensión secundaria a las manifestaciones renales. La pericarditis no es rara y se puede acompañar de dolor, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco. Los pequeños derrames pericárdicos detectados mediante ecocardiografía tienen poca importancia clínica, pero los derrames grandes pueden indicar afección seria en otros órganos y tener un pronóstico desfavorable. La ecocardiografía puede proporcionar evidencias de hipertensión pulmonar, aunque esta alteración puede aparecer cuando los criterios ecocardiográficos están ausentes. Rara vez la esclerodermia afecta los grandes vasos, causando enfermedad oclusiva e insuficiencia arterial periférica.

Riñón

La proteinuria leve crónica y la hipertensión leve son efectos comunes de la esclerodermia. La complicación renal más importante es la hipertensión maligna, la cual produce insuficiencia renal oligúrica de rápida evolución, que a menudo es mortal. Desde el punto de vista patológico, se caracteriza por nefroesclerosis maligna, incluyendo necrosis de las paredes arteriales y áreas de infarto renal.^{3, 4}

Otros órganos y sistemas

No es frecuente la afección de otros órganos en la esclerodermia difusa; sin embargo, existen varios informes de cirrosis biliar, en especial asociada con la variante CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) de la esclerodermia.

Algunos pacientes pueden no tener una o más de las manifestaciones características del síndrome.^{3,4}

Aunque el sistema nervioso central no se afecta, puede ocurrir neuropatía periférica. La forma más común es la neuropatía de una o más de las tres ramas del trigémino, unilateral o bilateral, manifestada por dolor e hipoestesias progresivas. La neuralgia del trigémino a menudo se relaciona con miositis, títulos altos de anticuerpos a la ribonucleoproteína y otras características de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Se han postulado como causas, lesiones vasculares y atrapamiento del nervio por tejido conjuntivo, pero el mecanismo exacto sigue siendo desconocido.

Las consecuencias hematológicas de la esclerodermia son raras. La anemia microangiopática es poco frecuente y no se ha dilucidado el mecanismo de producción.^{3, 4}

ALTERACIONES DE LABORATORIO

En cerca del 95 por ciento de los enfermos con esclerodermia se encuentran resultados positivos para anticuerpos antinucleares [*ver tabla 1*].⁷ Este alto grado de sensibilidad se basa en el uso de líneas celulares de carcinoma epitelial humano (HEp-2) en lugar de los sustratos convencionales como los cortes de riñón de ratón.

Algunos anticuerpos dirigidos contra ciertos antígenos son específicos de la esclerodermia, y cada tipo de anticuerpo se asocia con un patrón clínico particular de la enfermedad. Los anticuerpos específicos están dirigidos contra la topoisomerasa I, proteínas del centrómero, polimerasas ARN o componentes nucleares [*ver tabla 2*]. Los anticuerpos contra topoisomerasa I (Scl-70) y contra polimerasas ARN (por lo general polimerasa III) se observan en pacientes con esclerodermia difusa.^{7,8} Los anticuerpos anticentrómero se asocian con esclerodermia limitada o síndrome de CREST y los anticuerpos contra ribonucleoproteína nuclear (RNPN) se asocian con esclerodermia difusa y limitada. Los anticuerpos contra PM-1 y Ku son poco frecuentes. La presencia de estos anticuerpos suele asociarse con manifestaciones clínicas mixtas de polimiositis y esclerodermia. Alrededor de la mitad de los pacientes con esclerodermia localizada tienen anticuerpos contra histonas [*ver tabla 2*].⁹

Tabla 2 Anticuerpos antinucleares en esclerodermia

<i>Patrón inmunofluorescente de tinción de los anticuerpos antinucleares</i>	<i>Antígenos</i>	<i>Patrón clínico</i>	<i>Frecuencia aproximada(%)</i>	<i>Especificidad</i>
Nucleolar	Ribonucleoproteínas nucleares (RNPn)	Esclerodermia difusa o limitada	50	Moderada
	Polimerasas ARNI,II y III	Esclerodermia difusa	23	Alta
	Proteínas nucleares PM-1(PM-Scl), Ku	Sobreposición esclero polimiositis	<5	Alta, para esclerodermia y polimiositis
Centrómero (moteado grueso)*	Proteínas del centrómero(CENP-A, CENP-B y CENP-C)	Por lo general esclerodermia limitada o síndrome de CREST	50 (de los pacientes con síndrome de CREST)	Alta
Difuso (moteado fino)	Topoisomerasa I(Scl-70)	Esclerodermia difusa	20-23	Alta
Homogéneo	Histonas (principalmente H1 y H3)	Esclerodermia localizada	50 (de los pacientes con esclerodermia localizada)	Moderada

* Requiere de líneas celulares de carcinoma epitelial humano (Hep-2).

Pueden aparecer diversas alteraciones parecidas a las encontradas en otras enfermedades del tejido conjuntivo. Puede ocurrir hiperglobulinemia leve, que casi siempre representa un aumento difuso en la IgG.³ En cerca de una cuarta parte de los casos se encuentran títulos bajos de actividad del factor reumatoide. Se han descrito alteraciones capilares en la dermis de los pliegues del lecho ungueal utilizando microscopía in vivo. Estos cambios son comunes en la esclerodermia y en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, pero rara vez se encuentran en pacientes con LEG, enfermedad de Raynaud o en individuos normales.

EVOLUCION CLINICA

Los pacientes con esclerodermia localizada tienen un buen pronóstico para la vida, debido a que las formas localizadas rara vez se relacionan con afección visceral.^{3, 4} El síndrome de CREST provoca afección limitada de la piel, con frecuencia sólo de las manos y la cara; el pronóstico para los pacientes con este síndrome en general es favorable, a menos que exista afección visceral. No obstante, incluso la variante limitada del síndrome de CREST tiende a tener un curso sin remisiones y lentamente progresivo.

Las manifestaciones y evolución de la esclerodermia difusa son muy variables, por lo que su velocidad de progresión es difícil de predecir. Con excepción de algunos de los cambios esclerodermatosos en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, el padecimiento rara vez remite completamente. Muchos enfermos siguen un curso indolente, con pocos cambios durante varios años; sin embargo, la progresión puede ser más rápida. La afección de vísceras como el corazón, el pulmón o en particular el riñón, indican un mal pronóstico. Dos características de la esclerodermia, la inflamación activa (manifestada por incremento de la velocidad de sedimentación globular) y la evidencia de enfermedad cardiopulmonar, renal o ambas, al año del diagnóstico, indican mal pronóstico.¹⁰ La supervivencia a cinco años para los pacientes con esclerodermia difusa es de alrededor del 50 por ciento.

TRATAMIENTO

Por desgracia, ningún tratamiento para la esclerodermia ha demostrado ser eficaz.^{3, 4} La evaluación de los agentes terapéuticos propuestos se basa en los cambios en la textura o rigidez de la piel, pero estos indicadores son muy difíciles de cuantificar. Las determinaciones más objetivas, como las pruebas de función respiratoria en los pacientes con afección pulmonar, por lo general no son modificadas por ningún tratamiento farmacológico.

En general se acepta que los esteroides no tienen lugar en el tratamiento de la esclerodermia, ni los inmunosupresores o los medicamentos citotóxicos son eficaces.

Se ha reportado que la penicilamina es eficaz en el tratamiento del engrosamiento cutáneo y la fibrosis pulmonar, pero no ha sido estudiada en trabajos bien controlados. Los estudios controlados sobre el uso de colchicina no han confirmado los resultados alentadores de los primeros estudios no controlados. Los estudios no controlados realizados con inmunosupresores sugieren cierto beneficio de la azatioprina y el fluorouracilo (5-FU), pero un estudio controlado con clorambucil no demostró éxito. La ciclosporina causa citotoxicidad renal. Los resultados de los estudios preliminares con interferón gama y plasmaféresis no han sido alentadores. El tratamiento antiplaquetario con dipiridamol y aspirina no fue eficaz en un estudio controlado.

Aunque no se ha demostrado que ningún tratamiento modifique la evolución de la esclerodermia, el tratamiento de sostén parece ser útil para algunos aspectos del padecimiento. La evolución de la enfermedad puede alterarse en el caso de la crisis renal, que era antes la principal causa de muerte en pacientes con esclerodermia. El tratamiento de esta complicación grave con inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina (ECA) y otros antihipertensivos potentes parece controlar la hipertensión y detener el deterioro de la función renal. Sin embargo, este tratamiento es más útil si se inicia antes de que los niveles de creatinina sérica excedan 3 mg/dl. En algunos pacientes continúa la progresión a insuficiencia renal a pesar del buen control de la presión arterial, requiriéndose diálisis y quizá trasplante renal.¹¹

La fibrosis pulmonar es común en la esclerodermia y en la actualidad es la primera causa de muerte. Los estudios preliminares han demostrado que en pacientes con fibrosis pulmonar y alveolitis incipientes, la progresión puede detenerse por el tratamiento a largo plazo a base de ciclofosfamida por vía oral (1 a 2 mg/kg/día) y dosis bajas de prednisona (< 10 mg/día).¹² La hipertensión pulmonar es una manifestación seria de esclerodermia y por lo general es difícil controlarla con vasodilatadores u otros agentes.

El fenómeno de Raynaud debe manejarse evitando la exposición al frío, y esto se aplica no solo a las extremidades sino a todo el organismo. Debe suspenderse el tabaquismo. El tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio de acción prolongada o de antagonistas adrenérgicos α_1 , como el prazosín, puede ser benéfico. Las ulceraciones isquémicas en los dedos pueden ser difíciles de tratar y en ocasiones progresan a gangrena. Se ha reportado que los vasodilatadores experimentales, incluyendo la ketanserina, antagonista serotoninérgico, y el iloprost, análogo de prostaciclina, pueden ser útiles.^{13,14} La simpatectomía suele tener poco efecto sobre el fenómeno de Raynaud crónico y estable, y no se ha demostrado que influya en la evolución de la esclerodermia. Por lo tanto, el procedimiento debe reservarse para las crisis isquémicas.

La esofagitis, el reflujo esofágico y la estenosis se tratan por medio de elevación de la cabecera de la cama del paciente y administrando antiácidos, antagonistas de los receptores H_2 u omeprazol. La motilidad esofágica puede aumentarse con el uso de metoclopramida. Cuando existe estenosis esofágica pueden requerirse dilataciones. Los estudios con seguimiento a corto plazo han demostrado que el análogo de somatostatina ocreótido y el agente procinético cisaprida, mejoran la motilidad intestinal y reducen la proliferación bacteriana en los pacientes con esclerodermia, pero no se conoce la eficacia a largo plazo de estos agentes.^{2,3,15,16} En ocasiones el síndrome de malabsorción puede responder a antibióticos de amplio espectro.

Fascitis eosinofílica

La fascitis eosinofílica^{3,4} puede semejar en un principio a la esclerodermia. Se caracteriza por la presencia de dolor, tumefacción y sensibilidad en las extremidades, seguidos por induración de la piel y tejidos subcutáneos. También puede haber cierta limitación de la motilidad articular, pero no se observan el fenómeno de Raynaud ni otras manifestaciones de la esclerodermia.

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyen eosinofilia, que puede llegar a ser considerable, elevación de la velocidad de sedimentación e hiperglobulinemia. Los anticuerpos antinucleares y los resultados del factor reumatoide son negativos.

Las biopsias de las áreas afectadas muestran inflamación y engrosamiento desde la aponeurosis profunda a los tejidos subcutáneos. La piel tiene un aspecto normal, pero la aponeurosis profunda subyacente está infiltrada por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y, algunas veces, eosinófilos.

La fascitis eosinofílica parece ser autolimitada o responde satisfactoriamente al tratamiento con dosis bajas de corticosteroides. La etiología sigue siendo desconocida, pero se han publicado varios casos posteriores a ejercicios muscular intenso.

Síndrome de mialgias y eosinofilia

En 1989 se describió e identificó un nuevo síndrome que consiste en eosinofilia y mialgias relacionadas con la ingestión de L-triptófano.^{3, 4, 17-21} Este síndrome se caracteriza por la presencia de mialgias severas e incapacitantes y fatiga durante varias semanas. También pueden presentarse disnea y tos. La afección cutánea consiste en eritema variables y edema, así como cambios a la esclerodermia, por lo general sin las manifestaciones viscerales de la misma. Se pueden presentar infiltrados pulmonares intersticiales, hipoxia, hipertensión pulmonar y neumonitis por hipersensibilidad. La polineuropatía descrita toma la forma de una mononeuritis múltiple.

No existen pruebas de laboratorio diagnósticas. Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades en los EUA mencionan tres criterios diagnósticos en su definición: una cuenta de eosinófilos mayor de 1,000 células/mm³, mialgia incapacitante o severa y la exclusión de otras causas posibles de los dos primeros criterios. La cuenta de eosinófilos puede llegar a 30,000/mm³. Los niveles de aminotransferasas y aldolasa pueden estar aumentados, reflejando daño hepático, y en ocasiones aumenta también la creatinina sérica, lo que indica afección muscular. Las biopsias revelan infiltrados inflamatorios que consisten en linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos, acompañados de fibrosis de la dermis, tejido subcutáneo, fascia y músculo. También pueden observarse infiltrados inflamatorios del hígado.

Se han descrito alteraciones en el metabolismo del triptófano. El síndrome de mialgias y eosinofilia puede ser el resultado de un trastorno del metabolismo del L-triptófano, que origina cantidades excesivas de este metabolito en personas susceptibles. También es posible que un contaminante tóxico añadido a las preparaciones de L-triptófano contribuya a la manifestación de la enfermedad.

Los resultados de un estudio epidemiológico indican que la epidemia fue causada por un contaminante o por alteración en un subgrupo del producto de un fabricante en Japón. La *Food and Drug Administration* de los EUA ha prohibido la distribución y venta de suplementos dietéticos a base de L-triptófano.

Enfermedades del tejido conjuntivo asociadas con cirugía estética

Dos procedimientos quirúrgicos estéticos se han asociado con el desarrollo subsecuente de enfermedades reumáticas: los implantes de mama de silicón y los implantes dérmicos de colágena.²² Algunas mujeres que fueron sometidas a mamoplastía de aumento con implantes de silicón han desarrollado manifestaciones de una enfermedad del tejido conjuntivo, sobre todo esclerodermia y menos, lupus eritematoso generalizado o artritis reumatoide. El hallazgo reumático más frecuente es la sinovitis leve y asimétrica. Se han detectado anticuerpos contra componentes nucleares por medio de técnicas de Western blot con más frecuencia en las pacientes sometidas a mamoplastía de aumento que en las poblaciones control.^{23,24}

Se ha reportado polimiositis o dermatomiositis en varios pacientes que han recibido implantes de colágena bovina. En un estudio, la mayoría de los pacientes con miositis sufrieron reacciones de hipersensibilidad tardía a la colágena bovina y aumento en las concentraciones de anticuerpos contra colágena. Se ha encontrado que la incidencia de miositis es más alta en pacientes tratadas con colágena que en la población control.²⁵

Estos reportes sugieren, aunque no demuestran, que existe una relación causal entre los implantes de silicón o colágena y las enfermedades del tejido conjuntivo. Se requieren de estudios epidemiológicos más detallados para determinar si existe esta relación causal.²²

Bibliografía

1. LeRoy EC: Pathogenesis of systemic sclerosis. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology, 12th ed., Vol 2. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1293
2. Falanga V, Medsger TA Jr, Reichlin M, et al: Linear scleroderma: clinical spectrum, prognosis, and laboratory abnormalities. Ann Intern Med 104:849, 1986
3. Medsger TA Jr: Systemic sclerosis (scleroderma), localized forms of scleroderma, and calcinosis. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology, 12th ed., Vol 2. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1253
4. Seibold JR: Scleroderma. Textbook of Rheumatology, 4th ed., Vol 2. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 113

5. Youssef P, Englert H, Bertouch J: Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. *Ann Rheum Dis* 52:464, 1993
6. Baron M, Lee P, Keystone EC: The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 41:147, 1982
7. Craft J, Hardin JA: Antinuclear antibodies. *Textbook of Rheumatology*, 4th ed., Vol 2. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 164
8. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr: Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 119:1005, 1993
9. Sato S, Ihn H, Soma Y, et al: Antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 36:1137, 1993
10. Bulpitt KJ, Clements PJ, Lachenbruch PA, et al: Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 118:602, 1993
11. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al: Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 113:352, 1990
12. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al: Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 20:838, 1993
13. Seibold JR, Jageneau AHM: Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin, a selective antagonist of the serotonin₂ (5-HT₂) receptor. *Arthritis Rheum* 27:139, 1984
14. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, et al: Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 19:1407, 1992

15. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C: Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 325:1461, 1991
16. Toskes PP: Hope for the treatment of intestinal scleroderma. *N Engl J Med* 325:1508, 1991
17. Kilbourne EM, Swygert LA, Philen RM, et al: Interim guidance of the eosinophilia-myalgia syndrome (editorial). *Ann Intern Med* 112:85, 1990
18. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al: Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 322:869, 1990
19. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, et al: Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 322:874, 1990
20. Slutsker L, Hoesly FC, Miller L, et al: Eosinophilia-myalgia syndrome associated with exposure to tryptophan from a single manufacturer. *JAMA* 264:213, 1990
21. Freundlich B: Eosinophilia-myalgia syndrome. *Textbook of Rheumatology*, 4th ed., Vol 2. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 1150
22. Hochberg MC: Cosmetic surgical procedures and connective tissue disease: the Cleopatra syndrome revisited. *Ann Intern Med* 118:981, 1993
23. Bridges AJ, Conley C, Wang G, et al: A clinical and immunologic evaluation of women with silicone breast implants and symptoms of rheumatic disease. *Ann Intern Med* 118:929, 1993
24. Spiera H, Kerr LD: Scleroderma following silicone implantation: acumulative experience of 11 cases. *J Rheumatol* 20:958, 1993
25. Cukier J, Beauchamp RA, Spindler JS, et al: Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med* 118:920, 1993

Figuras



Figura 1 Efectos de la esclerodermia prolongada en manos La afección severa de las manos en un paciente con esclerodermia incluye contracturas en flexión de los dedos de las manos relacionadas con fibrosis de la piel y tejidos subcutáneos. En este paciente ha aparecido hiperpigmentación y algunas áreas con pérdida de melanina (vitiligo). Las partes distales de las falanges terminales de algunos dedos han sufrido resorción o acortamiento. Este proceso, denominado autoamputación, por lo general tiene lugar sin ulceración de la punta de los dedos; el mecanismo se desconoce.



Figura 2 Telangiectasias: variante CREST Se aprecian telangiectasias en las manos, cara y lengua en un enfermo con la variante CREST de la esclerodermia. Los pulgares están vendados debido a las ulceraciones crónicas relacionadas con el fenómeno de Raynaud.



Figura 3 Calcinosis en articulaciones En la esclerodermia se puede encontrar calcinosis extensa (depósito de cristales de hidroxipatita), en el tejido conjuntivo y alrededor de las articulaciones. Cuando es extensa, la cianosis se relaciona con pérdida parcial de la motilidad de la articulación.



Figura 4 Fenómeno de Raynaud: fase cianótica La patología vascular suele manifestarse con fenómeno de Raynaud en los pacientes con esclerodermia. La fase cianótica de este fenómeno suele afectar los dos tercios distales del segundo y tercer dedos de ambas manos.



Figura 5a Progresión radiológica de la esclerodermia En un periodo de ocho años, las radiografías tomadas de la mano de un paciente con esclerodermia demuestran resorción progresiva de la porción terminal de los dedos. La placa inicial (a) muestra pérdida de la porción esférica terminal de la falange distal del pulgar y un depósito calcificado pequeño en la porción terminal del mismo dedo. Después de ocho años se aprecian cambios dramáticos (b). Existe pérdida casi total de la falange distal del pulgar y pérdida parcial de las falanges distales del resto de los dedos. Además, toda la falange distal del tercer dedo se ha perdido junto con parte de la falange media del mismo dedo. La pérdida de la falange media es menos frecuente que la de la falange distal. En la placa tardía se observa osteopenia discreta, quizá relacionada a osteoporosis por desuso, y se ha formado un depósito calcificado en el borde cubital de la muñeca. El aparente angostamiento de los espacios articulares interfalángicos puede asociarse con contracturas en flexión de los dedos, que son causados por engrosamiento fibroso del tejido conjuntivo de la mano.



Figura 5b Progresión radiológica de la esclerodermia En un periodo de ocho años, las radiografías tomadas de la mano de un paciente con esclerodermia demuestran resorción progresiva de la porción terminal de los dedos. La placa inicial (a) muestra pérdida de la porción esférica terminal de la falange distal del pulgar y un depósito calcificado pequeño en la porción terminal del mismo dedo. Después de ocho años se aprecian cambios dramáticos (b). Existe pérdida casi total de la falange distal del pulgar y pérdida parcial de las falanges distales del resto de los dedos. Además, toda la falange distal del tercer dedo se ha perdido junto con parte de la falange media del mismo dedo. La pérdida de la falange media es menos frecuente que la de la falange distal. En la placa tardía se observa osteopenia discreta, quizá relacionada a osteoporosis por desuso, y se ha formado un depósito calcificado en el borde cubital de la muñeca. El aparente angostamiento de los espacios articulares interfalángicos puede asociarse con contracturas en flexión de los dedos, que son causados por engrosamiento fibroso del tejido conjuntivo de la mano.

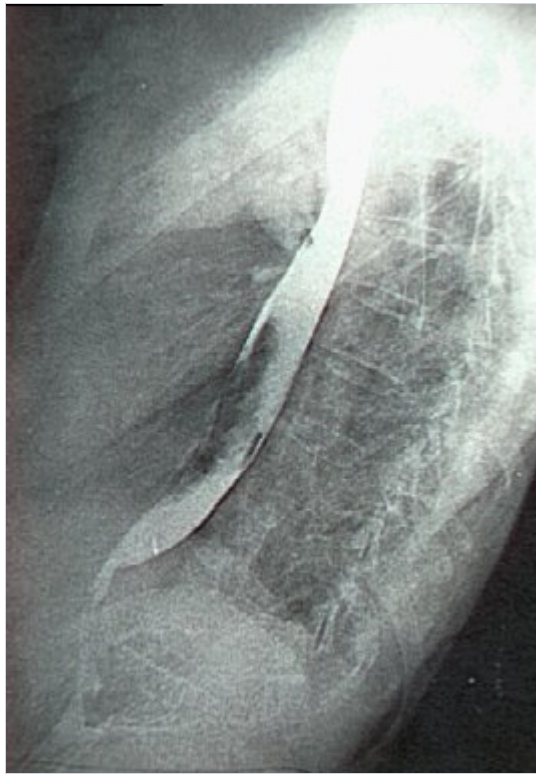


Figura 6 Cambios esofágicos en esclerodermia La hipomotilidad del esófago en la esclerodermia, demostrada por la ausencia de ondas peristálticas en la columna de bario, con frecuencia se diagnóstica estando el paciente asintomático, pero se puede relacionar con disfagia e insuficiencia de la unión esofagogástrica, dando lugar a esofagitis por reflujo.

Miopatías inflamatorias idiopáticas

VI MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPATICAS

DR. DWIGHT R. ROBINSON

Miositis

La polimiositis es una enfermedad de etiología desconocida que afecta de manera primaria al músculo esquelético. La dermatomiositis es una forma frecuente de polimiositis en la que una erupción cutánea acompaña a la miopatía. La polimiositis y la dermatomiositis (en ocasiones conocidas como miositis) son parte de un grupo de síndromes conocidos como miopatías inflamatorias idiopáticas, que tienen como característica en común debilidad y cambios inflamatorios patológicos en el músculo esquelético. Por lo general, las miopatías inflamatorias idiopáticas son enfermedades graves que tienen respuesta variable al tratamiento.

La polimiositis y la dermatomiositis pueden asociarse con otras enfermedades reumatológicas y con neoplasias malignas. En los Estados Unidos se calcula que la polimiositis y la dermatomiositis tienen una incidencia anual de 2 a 10 casos por millón de personas. La enfermedad es dos veces más frecuente en mujeres que en varones, y las mujeres afroamericanas tienen la incidencia más alta.¹⁻³

CLASIFICACION

Se han propuesto varios sistemas de clasificación para la miositis, que en general se basan en las características comunes de inflamación del músculo esquelético y la debilidad.¹⁻⁴ En el sistema de clasificación más útil [*ver tabla 1*], la polimiositis se caracteriza por la ausencia de las características encontradas en las otras formas de miositis. La dermatomiositis se distingue de la polimiositis porque afecta también a la piel. Los pacientes con otras enfermedades reumáticas inflamatorias (v.gr., artritis reumatoide, esclerodermia o lupus eritematoso generalizado [LEG]) pueden desarrollar también debilidad muscular proximal semejante a la observada en la polimiositis. En estos casos la miositis suele ser leve y responde bien al tratamiento.

Tabla 1 Clasificación de las miositis

Categoría clinicopatológica	Características
Polimiositis	No existen las características de otras formas de miositis
Dermatomiositis	Además de la miopatía existe un eritema característico
Miopatía con otra enfermedad reumática	El paciente tiene otras enfermedades reumáticas, por lo general artritis reumatoide, esclerodermia o lupus eritematoso sistémico
Miositis relacionada con neoplasias malignas	La enfermedad neoplásica asociada se desarrolla en 2 años después del diagnóstico de la miositis
Miositis juvenil	La miositis ocurre en la infancia
Miositis por cuerpos de inclusión	Se detectan inclusiones características en la biopsia muscular
Formas diversas de miositis	
Granulomatosa	Se detectan granulomas en la biopsia de músculo, puede ocurrir en sarcoidosis
Eosinofílica	Se detectan eosinófilos en la biopsia muscular, puede ser parte de un síndrome hipereosinofílico o fascitis eosinofílica
Vasculítica	Se detecta vasculitis en la biopsia muscular, puede ser parte de un síndrome de vasculitis
Ocular	La miositis se limita a los músculos extraoculares
Focal	Ocorre afección focal de una o más de una extremidad
Miositis osificante	Se presenta remplazo óseo limitado o generalizado del músculo esquelético

Miositis y neoplasias

Se ha demostrado en forma clara una relación entre dermatomiositis y neoplasias. Los investigadores concluyeron que la dermatomiositis se asocia con cáncer y es una entidad paraneoplásica con base en un meta análisis que mostró aumento en el riesgo de cáncer tanto antes como después del diagnóstico de la dermatomiositis. También la polimiositis se ha asociado con cáncer, pero el mayor riesgo se asoció solo después del diagnóstico de la miopatía, lo que es compatible o con un sesgo de selección o con una susceptibilidad común de los individuos a la polimiositis y al cáncer.⁵ La mayoría de los pacientes que tienen una neoplasia subyacente son ancianos, aunque en ocasiones se desarrollan neoplasias en personas jóvenes con dermatomiositis. Los cánceres más comunes son de mama, pulmón, tubo digestivo

y útero. El cáncer de ovario puede ser más frecuente en mujeres con polimiositis. El tratamiento exitoso de la neoplasia puede causar remisión o mejoría de la miopatía, la curación es rara. Con más frecuencia ocurre mejoría temporal de la miositis después del tratamiento de la enfermedad maligna y de la administración de esteroides.

Miositis juvenil

El patrón de debilidad muscular en la miositis juvenil es semejante al de los adultos, aunque la forma juvenil tiene algunas características clínicas propias. Los niños se afectan con doble frecuencia que las niñas y alrededor del 90 por ciento de los pacientes tienen afección cutánea.⁶ Existe incidencia alta de vasculitis, que afecta principalmente la piel y el tubo digestivo, causando ulceración mucosa, perforación y malabsorción, que puede causar absorción no confiable de la prednisona por vía oral. Se presenta calcinosis en alrededor de la tercera parte de todos los pacientes jóvenes, que puede ser uno de los datos más incapacitantes. La calcinosis se asocia con excreción aumentada de proteínas que contienen ácido gama-carboxiglutámico, sustancias que pueden promover la calcificación en los tejidos blandos. Estas proteínas están formadas por la carboxilación catalizada por la vitamina K de residuos de ácido glutámico en las proteínas, pero los anticoagulantes como la warfarina no son útiles contra la calcinosis.¹⁻
² El tratamiento con prednisona o, en casos resistentes a prednisona, methotrexate, parece reducir la morbimortalidad global de los pacientes con miositis juvenil, incluyendo los que tienen calcinosis y vasculitis.

Miositis por cuerpos de inclusión

La miositis por cuerpos de inclusión es una forma de polimiositis que se define por datos patológicos consistentes en vacuolas marginales (que pueden contener depósitos amiloides) y cuerpos de inclusión intranucleares y citoplasmáticos, además de un cuadro clínico característico.⁷ Existen otros datos patológicos de polimiositis, incluyendo las fibras musculares degenerativas y regenerativas, pero casi no existen infiltrados inflamatorios. La miositis por cuerpos de inclusión suele presentarse en ancianos y tiene un inicio lento y progresivo con niveles de enzimas musculares relativamente bajas, afección asimétrica con debilidad importante en las muñecas, músculos flexores de los dedos y extensores de la rodilla y con mala respuesta al tratamiento inmunosupresor. En ocasiones las biopsias musculares de los pacientes

Con el cuadro clínico típico no tienen inclusiones y solo las biopsias posteriores las revelan. Algunos investigadores han sugerido que los pacientes que tienen polimiositis con mala respuesta al tratamiento en realidad pueden tener miositis por cuerpos de inclusión. Aunque algunos estudios han reportado que la fuerza puede estabilizarse con el mismo tratamiento usado en la polimiositis y la dermatomiositis, la mejoría no es frecuente.^{1-3,8}

Aunque la etiología de las miopatías inflamatorias es desconocida y la patogenia no está bien caracterizada, es probable que pueda participar una lesión autoinmune. Se ha reportado cierta evidencia de etiología viral, pero el estudio cuidadoso de genomas virales en las biopsias musculares por medio de reacción en cadena de la polimerasa ha dado resultados negativos.⁹ En la actualidad no existen evidencias definitivas de que los virus tengan un papel etiológico en las miopatías inflamatorias. La patología muscular proporciona evidencia de eventos de tipo inmunológico e indica diferencias en la inmunopatología en los distintos síndromes miopáticos. Se encuentran infiltrados de células T CD8+, principalmente de tipo citotóxico, en la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión, las células B parecen tener un papel menos importante. Las miofibrillas expresan cantidades aumentadas de antígenos de clase I del complejo principal de histocompatibilidad, lo que al parecer aumenta la citotoxicidad mediada por células T y al microscopio electrónico se aprecian células T fijadas a las miofibrillas. Estos datos parecen indicar que las células T citotóxicas reconocen moléculas antigénicas en la superficie de las fibrillas musculares. Por otro lado, en la dermatomiositis el daño microvascular causa degeneración de las fibras musculares en la periferia de los fascículos. Los estudios de inmunofluorescencia muestran depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las paredes capilares. La infiltración de linfocitos en el músculo está compuesta principalmente de células B en localización perivascular, y casi todas las células T son CD4⁺. Estos datos sugieren un proceso de inflamación mediado por complejos inmunes o anticuerpos como mecanismo primario en la dermatomiositis.¹⁰ Estas diferencias en los infiltrados linfocíticos apoyan el concepto de que la polimiositis y la dermatomiositis son entidades diferentes.

Reacciones autoinmunes

Se encuentran autoanticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos en hasta el 90 por ciento de los pacientes con una miopatía inflamatoria, que son útiles para distinguir estas enfermedades de otras miopatías. Sin embargo, aunque se han descrito muchos autoanticuerpos diferentes, muchos no son específicos de miositis. Dentro de los inespecíficos, los anticuerpos contra ribonucleoproteína nuclear (nRNP) se observan en el 10 a 15 por ciento de los pacientes con miositis, pero la mayoría de estos tienen datos de LEG o esclerodermia. En forma semejante, varias reacciones serológicas se observan en los casos de síndrome de sobreposición de miositis y esclerodermia, incluyendo anticuerpos contra nRNP, Ro (también llamado SS-A), PM-1 (también llamado PM-Scl), Scl-70, Sm, ADN y La (también denominado SS-B).

Además de estos autoanticuerpos inespecíficos, existen varios autoanticuerpos que se encuentran solo en los pacientes con miositis se asocian con datos característicos de la enfermedad. Estos autoanticuerpos específicos de miositis tienen la propiedad en común de reaccionar con antígenos nucleares y citoplásmicos en moléculas asociadas con aspectos de la síntesis proteica. Se han definido tres grupos de autoanticuerpos, contra la aminoacil-ARN de transferencia (ARNt) sintetasa, contra la partícula de reconocimiento de señales (SRP, por sus siglas en inglés) y contra el antígeno nuclear Mi-2. Cada uno de estos grupos se asocia con un síndrome clínico de miositis específico.

Anticuerpos contra la aminoacil-ARNt sintetasa Cada aminoacil ARNt-sintetasa cataliza el acomplamiento de un aminoácido a su ARNt específico. Una vez formado, el aminoacil-ARNt puede donar, bajo dirección del ARN mensajero (ARNm) su aminoácido a las cadenas polipépticas que van formándose en los ribosomas. En los pacientes con polimiositis o dermatomiositis ocurren autoanticuerpos contra cinco de las 20 aminoacil-ARNt sintetetas, la mayoría de los pacientes tienen autoanticuerpos contra la histidil-ARNt sintetasa, también llamados anticuerpos anti-Jo-1. Aunque suele disponerse de pruebas para detectar los anticuerpos anti-histidil sintetasa, las pruebas específicas para detectar otros autoanticuerpos específicos de miositis solo están disponibles en centros especializados.

Los pacientes con cualquiera de los autoanticuerpos contra las aminoacil-ARNt sintetetas tienen características clínicas que se denominan en forma colectiva como el síndrome antisintetasa. Estos pacientes con frecuencia tienen miositis (90 por ciento), artritis (90 por ciento), enfermedad pulmonar intersticial (ILD, 80 por ciento), fiebre (80 por ciento) y una erupción acompañada por hiperqueratosis de las manos (las llamadas manos del mecánico, 70 por ciento) y fenómeno de Raynaud (60 por ciento).¹¹ La enfermedad suele ser severa, con inicio en la primavera y responde solo en forma parcial al tratamiento. El síndrome antisintetasa causa alrededor del 20 a 25 por ciento de los casos de pacientes con miositis.

Anticuerpos anti-SRP La SRP es un complejo de varias proteínas citoplásmicas

que facilitan la traslocación de los nuevos polipéptidos recién sintetizados a través del retículo endoplásmico. Los pacientes con autoanticuerpos contra la SRP tienen miositis severa con mialgias y afección cardíaca. La enfermedad suele iniciar en el otoño. Menos del 5 por ciento de los pacientes tienen miositis de este tipo, que ocurre con más frecuencia en mujeres afroamericanas, responde mal al tratamiento y tiene mal pronóstico.

Anticuerpos anti-Mi-2 El antígeno reconocido por estos autoanticuerpos es una proteína nuclear cuya función se desconoce. Los pacientes con anticuerpos anti-Mi-2 tienen dermatomiositis con una erupción cutánea prominente que se distribuye en hombros, porción superior del tórax y parte alta de la espalda (el llamado signo del mantón), pápulas de Gottron y engrosamiento periungueal. Cinco a 10 por ciento de estos pacientes con miositis tienen esta forma de enfermedad, que tiene buena respuesta al tratamiento y buen pronóstico.

DIAGNOSTICO

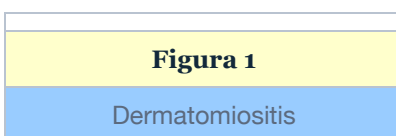
Manifestaciones clínicas

Debilidad muscular La debilidad afecta a los músculos estriados voluntarios y con una mayor frecuencia a los grupos musculares proximales que a los distales. Los síntomas se relacionan con debilidad de las cinturas escapular y del hombro (v.gr., dificultad para levantarse de la silla, para subir escaleras y para alcanzar cosas que están por encima de la cabeza). Con frecuencia están afectados los

flexores del cuello y, en casos graves, los músculos distales. La parálisis de los músculos faríngeos produce disfagia, voz nasal y aspiración de los materiales ingeridos. La participación de otros músculos inervados por los pares craneales es menos obvia; la paresia de los músculos extraoculares es rara. Los músculos intercostales, diafragmáticos y del tronco pueden afectarse, produciendo insuficiencia ventilatoria, aunque la debilidad del diafragma se asocia con deficiencia de maltasa ácida, más que con miositis.¹²

La gravedad y rapidez de la debilidad muscular varía, pero la enfermedad suele progresar de manera gradual en un periodo de semanas a meses. La evolución fulminante de la enfermedad es poco frecuente: en términos de unos días a semanas aparece miolisis aguda con mioglobinuria, debilidad generalizada grave e insuficiencia respiratoria. En otros pacientes la debilidad muscular puede progresar gradualmente en el plazo de varios años. Se ha descrito la mejoría espontánea de la miositis, pero es probable que esto ocurra con poca frecuencia.¹⁻³

Cambios en la piel La erupción característica de la dermatomiositis es eritematosa, con o sin la presencia de escamas y atrofia. Se presenta en cara, cuello, parte superior del tórax y sobre las superficies extensoras de las articulaciones, como las de las manos y codos. Puede aparecer edema periorbitario y también puede encontrarse eritema en heliotropo, que consiste en una coloración violácea o lila, principalmente de los párpados. Ocasionalmente, la erupción puede ser más diseminada o adoptar formas diferentes [*ver figura 1*]. También ocurren eritema y telangiectasias en las áreas periungueales. La vasculitis cutánea puede producir nódulos dolorosos, infartos y ulceraciones en los dedos y otras áreas. Esta vasculitis cutánea se ha asociado con neoplasias subyacentes.¹³



Los cambios cutáneos típicos de la dermatomiositis pueden ocurrir incluso en ausencia de evidencia clínica de afección muscular, y en este caso se denomina a la enfermedad dermatomiositis amiopática.¹⁴ Sin embargo, un estudio demostró que las técnicas de imagen por resonancia magnética (IRM) pueden revelar cambios que indican una alteración metabólica después del ejercicio en pacientes con este trastorno.¹⁵

Afección pulmonar Ocurre afección pulmonar en casi el 50 por ciento de los pacientes que tienen miositis. La neumonía es la forma más común de enfermedad pulmonar en estos pacientes. Puede desarrollarse neumonía por aspiración por una combinación de disfunción de los músculos faríngeos y tos ineficaz causada por debilidad de los músculos respiratorios. El uso de medicamentos inmunosupresores puede ocasionar neumonía por organismos oportunistas y reacciones pulmonares reversibles asociadas al tratamiento con metotrexate y ciclofosfamida.

Se presenta enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en hasta el 30 por ciento de los pacientes. Esta puede ser leve a severa y de evolución lenta o rápidamente progresiva. El padecimiento puede ser asintomático o causar síntomas consistentes en disnea progresiva al ejercicio y tos no productiva asociados con estertores crepitantes basales. Las pruebas de función respiratoria revelan hipoxemia, reducción del volumen pulmonar y menor capacidad de difusión. Suele encontrarse una de tres formas histológicas de EPI: neumonía intersticial, daño alveolar difuso o bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada. La EPI ocurre con o sin afección cutánea. No existe correlación entre el desarrollo de la EPI y la gravedad de la afección muscular, y la EPI puede preceder o ser subsecuente al inicio de la debilidad muscular.¹⁻³ La EPI se asocia con alta mortalidad y poca respuesta al tratamiento de la miositis, pero se ha reportado que el tratamiento con esteroides en bolo o ciclofosfamida en bolos o diario puede ser útil.¹⁻³

Alteraciones cardíacas La afección cardíaca es más frecuente de lo que se detectaba en el pasado. Se manifiesta por (1) alteraciones de la conducción con grados variables de bloqueo cardíaco, incluyendo bloqueos de rama y cambios en el segmento ST-T, (2) taquiarritmias auriculares y ventriculares y síndrome del seno enfermo, y (3) miocarditis o fibrosis miocárdica que causa insuficiencia cardíaca. Las pruebas diagnósticas sensibles, incluyendo el ecocardiograma, el monitor Holter, la gammagrafía perfusoria y los estudios de ventanas y reservorios sanguíneos, indican afección cardíaca en la mayoría de los pacientes con miositis.

Otras manifestaciones En ocasiones los pacientes tienen fenómeno de Raynaud y artralgias. Puede ocurrir artritis leve, inflamatoria y simétrica que afecta las manos, muñecas y rodillas. Además, en ocasiones se desarrollan deformidades articulares por subluxación, sin las erosiones yuxtarticulares óseas típicas de la artritis reumatoide. La disfagia puede ser causada por afección de los músculos esqueléticos de la faringe o del músculo liso esofágico, alterando la nutrición. Los pacientes adultos con miositis rara vez tienen afección del tubo digestivo bajo.¹⁻³

Pruebas de laboratorio

Enzimas musculares La necrosis del músculo ocasiona la liberación hacia el suero de varias enzimas intracelulares. Los niveles de estas enzimas son de utilidad en el diagnóstico y como indicadores de la eficacia del tratamiento. Las enzimas cuantificadas con mayor frecuencia son la creatinina cinasa (CK), las transaminasas, la aldolasa y la dehidrogenasa láctica. La CK constituye el indicador más específico de lesión muscular, debido a que su presencia se encuentra limitada al tejido muscular y nervioso. La determinación de las isoenzimas de CK puede ayudar a valorar la importancia de las elevaciones de esta enzima. La CK ocurre en tres formas que difieren en los distintos tejidos. Dos formas de CK son homodímeros de subunidades M o B, y una es un heterodímero M y B. La MM predomina en el músculo esquelético y su elevación indica daño a este tejido. La MB se encuentra principalmente en el músculo cardíaco, en donde constituye el 20 a 25 por ciento de la CK cardíaca total, aunque también existe MB en el músculo esquelético en regeneración. La BB se localiza principalmente en el sistema nervioso central y el músculo liso. La elevación en los niveles séricos de aldolasa, una aminotransferasa, o dehidrogenasa

láctica no es específica de las lesiones musculares porque estas enzimas existen en muchos tejidos.

El grado de elevación de los niveles séricos de las enzimas musculares revela el grado de afectación del músculo y la rapidez de su destrucción. Por lo tanto, el comienzo agudo de la miopatía puede estar relacionado con valores séricos elevados de enzimas musculares, mientras que en la enfermedad de progresión lenta los niveles séricos pueden ser normales o ligeramente elevados, aun cuando la debilidad muscular sea severa. Sin embargo, todos los pacientes con polimiositis muestran niveles séricos elevados de una o más enzimas musculares en algún momento de la evolución de la enfermedad; de ahí que ante la ausencia de esta elevación, el diagnóstico deberá hacerse con precaución. Tales enzimas también son de ayuda para valorar la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.¹⁻³

La Academia Americana de Dermatología ha publicado guías sobre las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis.¹⁶

Electromiografía e IRM En la mayoría de los pacientes la electromiografía muestra potenciales de unidad motora polifásicos y de baja amplitud, lo que indica falta de sincronía en la contracción entre las fibras musculares dentro de la unidad motora. Este hallazgo se correlaciona con la distribución normalmente irregular de la generación muscular que se observa en el examen histopatológico. La presencia de fibrilaciones y de irritabilidad durante la inserción son evidencia de irritabilidad de la membrana. Esos hallazgos son característicos de la polimiositis, pero también pueden presentarse en otros procesos miopáticos.

La IRM proporciona una manera no invasiva de evaluar grandes volúmenes de masa muscular, evitando los errores que pueden ocurrir al tomar la muestra en una biopsia muscular.¹⁵ Detecta la atrofia con sustitución grasa del músculo afectado y las áreas de inflamación. La IRM es una técnica con buena relación costo eficacia para aumentar la exactitud de la biopsia muscular en pacientes con sospecha de polimiositis.^{17,18}

Histopatología Aunque las características histológicas de la polimiositis varían, los principales cambios incluyen datos de degeneración de las fibras y pérdida de estriaciones cruzadas, cambios hialinos y granulares, núcleos picnóticos y fragmentación celular [ver figura 2]. Con frecuencia estos cambios son irregulares, y las fibras necróticas pueden estar diseminadas entre fibras normales. La regeneración de las fibras musculares es característica, como se demuestra por los cambios basófilos en el citoplasma y los numerosos núcleos grandes. Los cambios inflamatorios en el músculo consisten en infiltración de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos con edema intersticial, pero estos cambios no siempre se observan, especialmente en casos crónicos. La miositis juvenil se acompaña de lesiones vasculares características en los músculos y la piel. Esta vasculopatía incluye infiltración por células inflamatorias, cambios proliferativos y degenerativos de las células endoteliales e inclusiones celulares.¹⁻³

Figura 2
Histología en la polimiositis

Criterios diagnósticos

La presencia de cuatro criterios diagnósticos mayores establece el diagnóstico de polimiositis [ver tabla 2]; el diagnóstico es de probabilidad si se cumplen tres criterios. El diagnóstico de miositis por cuerpos de inclusión se establece por los resultados de microscopía de luz y electrónica de las biopsias musculares. Debe realizarse biopsia muscular en todos los pacientes adultos antes de iniciar el tratamiento. Pueden requerirse varias biopsias si la primera no es diagnóstica y se emplearán tinciones especiales para buscar miositis por cuerpos de inclusión y miopatías mitocondriales y metabólicas.^{2,12} La IRM puede ser una guía útil para elegir el sitio de biopsia muscular.

Tabla 2 Criterios diagnósticos de polimiositis
• Datos clínicos característicos, debilidad muscular proximal • Biopsia muscular que revela un infiltrado inflamatorio y degeneración de miofibrillas • Elevación de las enzimas musculares • Cambios electromiográficos miopáticos
Nota: ver referencias 1-3

Diagnóstico diferencial

Deben excluirse ciertas enfermedades similares a la polimiositis [ver tabla 3]. Las miopatías metabólicas se analizan en detalle en otra sección. La sarcoidosis puede producir una miopatía granulomatosa. Una miopatía de tipo inflamatorio similar a la polimiositis se presenta en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Además, la zidovudina (AZT), usada con frecuencia para tratar pacientes con SIDA, puede causar miopatía por disfunción mitocondrial.¹⁹ Varios fármacos, incluyendo colchicina y cloroquina, producen cambios miopáticos, generalmente reversibles cuando se suspende el medicamento. La intoxicación con cocaína puede causar mioglobinuria, insuficiencia renal y hepática, coagulación intravascular diseminada y muerte.¹⁻³

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de la polimiositis¹⁻³

<i>Categoría</i>	<i>Ejemplo</i>
Enfermedades neurológicas	Enfermedades desmielizantes Miastenia gravis
Enfermedades musculares	Distrofia muscular
Otras enfermedades reumatológicas	Polimialgia reumática Artritis reumatoide
Enfermedades endócrinas	Síndrome de Cushing (endógeno o iatrogénico) Tirotoxicosis Mixedema
Enfermedades metabólicas	Deficiencia de carnitina Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa Enfermedades por almacenamiento de glucógeno Tipo II (enfermedad de Pompe): deficiencia de alfa-1, 4 glucosidasa; deficiencia de maltasa ácida Tipo III (enfermedad de Cori): deficiencia de amilo 1,6 glucosidasa Tipo V (enfermedad de McArdle): deficiencia de miofosforilasa Tipo VII: deficiencia de fosfofructocinasa Hipocalemia Encefalopatías mitocondriales Deficiencia de mioadenilato deaminasa Osteomalacia; hipofosfatemia Mioglobulinuria paroxística (idiopática) Parálisis periódica
Reacciones a medicamentos	Alcohol Cloroquina Clofibrato Cocaína Ipecacuana Penicilamina Ranitidina Zidovudina (también conocida como AZT)
Infecciones	Piomiositis Toxoplasmosis Triquinosis Viral: influenza, coxsackievirus, adenovirus, echovirus, VIH
Otras enfermedades	Sarcoidosis

TRATAMIENTO

Los lineamientos para el tratamiento de las miopatías inflamatorias idiopáticas no se han establecido del todo por varios motivos. Los padecimientos son poco frecuentes, lo que dificulta acumular un número suficiente de pacientes para realizar estudios aleatorios y controlados. Además, ciertas formas de la enfermedad tienen curso lento y prolongado, por lo que requieren periodos largos de observación. Por último, no existe una clasificación aceptada de modo uniforme de esta enfermedad, por lo que las comparaciones de tratamientos administrados a grupos diferentes de pacientes en diferentes momentos y lugares puede no ser válida.⁴ Como ejemplos, en el pasado la polimiositis y la dermatomiositis se incluían en la misma categoría y la miositis por cuerpos de inclusión no se había definido. En la actualidad es claro que las diferentes formas de estas enfermedades varían en su pronóstico y respuesta al tratamiento.

Esteroides

Los corticoides son los fármacos de elección para el tratamiento inicial de la miositis, aunque nunca se ha realizado un estudio rigurosamente controlado para comprobar su eficacia. Aunque en ocasiones los pacientes mejoran con dosis bajas de esteroides, o incluso sin ellos, la mayoría de los pacientes requiere dosis altas de esteroides por periodos de tiempo relativamente prolongados. El tratamiento debe iniciarse con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día dividida en varias dosis. Un enfoque estándar consiste en mantener esta dosis durante 3 meses o hasta que los niveles séricos de enzimas musculares se normalicen o exista mejoría clínica. Después del periodo inicial, la prednisona puede administrarse en una sola dosis diaria matutina para minimizar la toxicidad y reducirse gradualmente 20 a 25 por ciento cada mes. Con este esquema se alcanza una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg diarios en alrededor de 6 a 8 meses. Se considera que no existe respuesta al tratamiento esteroideo si no ocurre mejoría después de los tres meses iniciales.

Un esquema alternativo de tratamiento consiste en 60 a 80 mg de prednisona al día en una dosis durante 3 a 4 semanas, con reducción posterior en 12 semanas hasta alcanzar 80 a 100 mg cada tercer día. Al disminuir la dosis 5 o 10 mg cada 3 o 4 semanas se alcanza una dosis de mantenimiento de 20 a 25 mg cada tercer día. Se considera que el tratamiento fracasó si no existe mejoría después de 4 meses de tratamiento.²⁰

Por último, varios reportes han sugerido que los pulsos intravenosos de metilprednisolona tienen ventajas sobre la prednisona oral diaria. Las dosis varían de 0.5 a 1.0 g/día por 1 a 3 días, repetidos en intervalos de 1 a 4 semanas. Aunque los resultados no están demostrados, los pacientes tratados con este esquema tuvieron mayor frecuencia y rapidez para lograr la remisión, con menos toxicidad por esteroides, que los pacientes tratados con esteroide oral diario.⁹

Agentes inmunosupresores

La adición de otro agente inmunosupresor generalmente se reserva para los pacientes que han recibido el tratamiento con prednisona descrito antes y no tienen una respuesta satisfactoria. Varios factores han hecho que algunos investigadores modifiquen este esquema. El tratamiento intensivo con esteroides se asocia en forma invariable con efectos adversos, algunos de los cuales son severos. Estos incluyen apariencia cushinoide, fracturas por compresión, necrosis avascular, cataratas e infecciones. Hasta el 40 por ciento de los pacientes tienen enfermedad resistente a los esteroides, en especial los que tienen debilidad de más de 9 meses antes de iniciar el tratamiento. Aunque no son concluyentes, las evidencias actuales apoyan que la evolución puede mejorar agregando un segundo agente, por lo general metotrexate o azatioprina, junto con el inicio del esteroide. Esto puede estar indicado específicamente en pacientes con deterioro rápido, dificultad en la deglución o EPI.

Los agentes usados con más frecuencia en los pacientes que son resistentes al tratamiento esteroideo son el metotrexate y la azatioprina. El metotrexate puede administrarse por vía oral en dosis inicial es de 7.5 a 10 mg a la semana, que se aumenta en forma gradual hasta 25 mg por semana. En forma alternativa, el metotrexate puede administrarse por vía intravenosa en dosis de 15 mg por semana y aumentarse a 60 mg por semana. Al aumentar la dosis de metotrexate se disminuye la de prednisona. La reducción en las enzimas musculares indica que ocurrirá mejoría en la fuerza muscular. Por lo general ambos esquemas de tratamiento con metotrexate son bien tolerados por los pacientes con miositis. Los reportes han sugerido que el metotrexate puede disminuir los requerimientos de esteroides y beneficiar a los pacientes con más rapidez que la azatioprina. La toxicidad es semejante a la de los pacientes con artritis reumatoide que reciben este medicamento. Puede ocurrir enfermedad hepática en pacientes con miositis tratados con metotrexate, y estos pacientes deben ser vigilados con pruebas diferentes a los niveles de aminotransferasa, incluyendo gama-glutamiltanspeptidasa, porque los niveles de aminotransferasas pueden reflejar el daño muscular. El metotrexate puede mejorar la EPI, pero también causa toxicidad pulmonar y está relativamente contraindicado en pacientes con miositis y EPI. En algunos pacientes con miositis tratados con metotrexate, linfomas asociados al virus Epstein-Barr sufrieron remisión al suspender el metotrexate.^{2,3}

En un estudio prospectivo, controlado y doble ciego, la azatioprina demostró ser eficaz en los pacientes con miositis. Además, los pacientes que fueron tratados con una combinación de prednisona y azatioprina tuvieron mejor evolución funcional y requirieron menos prednisona que los enfermos que fueron tratados solo con prednisona. Se ha reportado que la azatioprina es eficaz en pacientes con miositis, pero se requiere tratamiento por lo menos durante 6 meses para que ocurra la mejoría. Este fármaco debe iniciarse con dosis de 25 a 50 mg/día aumentando después a un máximo de 200 mg diarios para minimizar la toxicidad gastrointestinal. Sus efectos tóxicos consistieron en alteraciones gastrointestinales, supresión de la médula ósea, desarrollo de infecciones y quizá de neoplasias. En los pacientes en los que el tratamiento con esteroides y metotrexate o azatioprina ha fracasado, la combinación de metotrexate y azatioprina parece promisorio y se recomienda en lugar de los agentes

alquilantes más tóxicos.^{2,3}

Se han usado varios otros agentes y tratamientos para la miositis resistente a esteroides. Debido a su toxicidad, los agentes alquilantes se usan con poca frecuencia. Se ha administrado ciclofosfamida tanto en pulsos intravenosos como por vía oral diaria, pero las evidencias respecto a la eficacia de ambos modos de administración son controversiales. Se ha reportado cierto éxito en pacientes con EPI asociada y en niños con miositis y vasculitis. También se ha empleado el clorambucil en algunos enfermos que no respondieron a los esquemas habituales de tratamiento.^{2,3}

La ciclosporina parece tener algún papel en el tratamiento de las miopatías inflamatorias; sin embargo, es importante balancear los beneficios potenciales de este fármaco contra los riesgos de toxicidad.²¹ Los efectos tóxicos incluyen hipertensión y daño renal, así como una miopatía relacionada a hipomagnesemia. Estudios no controlados con ciclosporina han reportado mejoría en pacientes con polimiositis y dermatomiositis del adulto y juvenil, mientras que otros estudios no han encontrado buenos resultados. Un estudio preliminar de tacrolimus en pacientes con polimiositis refractaria ha sido alentador.²²

La globulina inmune intravenosa parece ser útil en pacientes tanto con dermatomiositis como con polimiositis. Un estudio controlado de globulina inmune IV en pacientes con dermatomiositis demostró eficacia cuando se administró a una dosis de 1 g/kg/día por 2 días, repetida cada 24 días por 3 meses.²³ Los reportes han descrito beneficios en los pacientes con polimiositis o dermatomiositis juvenil;²⁴ sin embargo, en un estudio controlado de globulina inmune IV en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión no se estableció la eficacia de este tratamiento, quizá por el tamaño pequeño de la muestra.²⁵ Se requieren estudios adecuados a largo plazo, incluyendo la relación costo-beneficio, antes de recomendar la globulina inmune IM como tratamiento de elección.²⁶

En un estudio controlado la plasmaféresis no fue eficaz en pacientes con miositis crónica, aunque reportes anecdóticos han descrito éxito en los pacientes con afección aguda.^{2,3}

La fisioterapia tiene un papel muy importante en la rehabilitación de los pacientes con miositis. Durante la fase de enfermedad inflamatoria activa se requieren ejercicios pasivos de rango de movimiento para evitar contracturas. Una vez que se ha controlado el componente inflamatorio de la enfermedad, los ejercicios activos de resistencia son útiles para recobrar la fuerza muscular.^{1-3,27}

PRONOSTICO

La supervivencia de los pacientes con polimiositis ha mejorado en los últimos años y puede ser de casi 75 por ciento 8 años después del diagnóstico. La supervivencia más corta se asoció con edad mayor de 45 años en el momento del diagnóstico, afección cardíaca, pulmonar, disfagia y, en algunas series, enfermedades malignas. La polimiositis juvenil suele tener un buen pronóstico. No obstante, la morbimortalidad sigue siendo importante en todos los grupos de edad, ya sea secundaria a la

enfermedad por sí misma o a las complicaciones derivadas del tratamiento. En la actualidad, la mortalidad general es cercana al 20 por ciento durante un periodo de 5 años. En varias series, sólo una minoría de las causas de muerte se atribuyeron a enfermedad maligna. Las remisiones completas y permanentes son poco frecuentes. En un estudio se observó que los pacientes que provenían de un medio ambiente rural parecían tener una enfermedad de menor gravedad y respuestas al tratamiento más completas que los pacientes de un medio ambiente urbano. Una posible explicación para este hallazgo es que los investigadores en centros médicos urbanos grandes seleccionan pacientes con enfermedad más severa que la observada en pacientes de otras áreas.¹⁻³

Enfermedades asociadas con mioglobinuria

Muchas enfermedades que producen lesiones del músculo esquelético, incluyendo enfermedades graves consideradas en el diagnóstico diferencial de la polimiositis, se caracterizan por mioglobinuria [*ver tabla 4*]. La mioglobinuria es la excreción urinaria de mioglobina, una proteína que transporta el oxígeno dentro de células del músculo esquelético. Las lesiones graves del músculo esquelético pueden producir rabdomiolisis, desintegración del tejido muscular que se manifiesta por mioglobinemia y mioglobinuria. Los episodios graves de mioglobinuria pueden inducir insuficiencia renal aguda.

Tabla 4 Enfermedades asociadas con mioglobulinuria

Mioglobulinuria paroxística (idiopática) Poliomiositis y dermatomiositis • Traumatismos • Lesiones por aplastamiento • Isquemia muscular masiva • Ejercicio muscular intenso Enfermedades metabólicas • Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa • Cetoacidosis diabética • Enfermedades por almacenamiento de glucágeno ◦ Tipo V (deficiencia de miofosforilasa) ◦ TipoVII (deficiencia de fosfofructocinasa) • Parálisis periódica • Hipocalemia • Hipercalemia	Deficiencia de ubiquinona (coenzima Q₁₀) Infecciones • Infección por adenovirus • Infección por virus de • Epstein-Barr • Infección por virus herpes • simple • Influenza Exposición a toxinas • Alcoholismo • Intoxicación por barbitúricos • Intoxicación por monóxido de carbono • Abuso de cocaína • Enfermedad de Haff • Inyección de toxina de <i>Enhydrina schistosa</i> (serpiente marina). • Hipertermia maligna relacionada con anestésicos • Síndrome neuroléptico maligno

La formación idiopática de mioglobulinuria, también denominada mioglobulinuria paroxística, se caracteriza por episodios agudos de dolores musculares, hipersensibilidad y debilidad que duran 2 a 3 días o más. Los paroxismos suelen ser precipitados por el ejercicio; la enfermedad puede aparecer durante la niñez o en etapas posteriores de la vida. Raramente se desarrolla debilidad muscular crónica y la insuficiencia renal aguda que aparece durante un episodio agudo puede ser mortal. El síndrome idiopático probablemente representa un grupo de enfermedades que no se ha caracterizado completamente; algunas de ellas son claramente familiares. En algunos pacientes que se habían considerado como portadores de mioglobulinuria idiopática se han identificado deficiencias enzimáticas. Se considera que algunos defectos metabólicos, como la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa y las deficiencias enzimáticas que producen las glucogenosis son la causa de algunos casos de mioglobulinuria.

El diagnóstico de mioglobinuria se basa en la siguiente tríada: prueba de la ortotoluidina u otras pruebas para detección de sangre en orina positivas en ausencia de eritrocitos; cilindros pigmentados en el sedimento urinario y elevación de la CK y otras enzimas musculares en suero. La rabdomiolisis puede elevar el nivel sérico de CK más de 100 veces. También deben emplearse pruebas específicas para identificar de manera definitiva al pigmento urinario como mioglobina. El tratamiento está dirigido hacia la causa primaria de la mioglobinuria, cuando ésta existe. Además, se recomienda reposo absoluto, líquidos y alcalinización.¹⁻³

Reconocimientos

Figura 2 Fotografías cortesía del Dr. E. P. Richardson, Departamento de Neuropatología, Massachusetts General Hospital, Boston.

Bibliografía

1. Medsger TA, Oddis CV: Inflammatory muscle disease: clinical features. Rheumatology. Klippel JH, Dieppe PA, Brooks P, et al, Eds. Mosby, St. Louis, 1994, p 6.12.1
2. Miller FW: Inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related conditions. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 13th ed. Koopman WJ, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, p 1407
3. Wortmann RL: Inflammatory diseases of muscle. Textbook of Rheumatology, 5th ed. Kelley WN, Ruddy S, Harris ED Jr, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1997, p 177
4. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, et al: Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 9:527, 1997 [PMID 9375282]
5. Zantos A, Zhang Y, Felson D: The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 21:1855, 1994
6. Pachman LM: Inflammatory myopathy in children. Rheum Dis Clin North Am 20:919, 1994

7. Calabrese LH, CHou SM: Inclusion body myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:955, 1994 [PMID 7855331]
8. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al: Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 40:581, 1996 [PMID 8871577]
9. Leff RL, Love LA, Miller FW, et al: Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. *Lancet* 339:1192, 1992 [PMID 1349938]
10. Hohlfeld R, Engel AG, Goebels N, et al: Cellular immune mechanisms in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 9:520, 1997 [PMID 9375281]
11. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 70:360, 1991 [PMID 1659647]
12. Adams EM, Plotz PH: The treatment of myositis: how to approach resistant disease. *Rheum Dis Clin North Am* 21:179, 1995 [PMID 7732167]
13. Callen JP: Relationship of cancer to inflammatory muscle diseases: dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:943, 1994
14. Stonecipher MR, Jorizzo JL, White WL, et al: Cutaneous changes of dermatomyositis in patients with normal muscle enzymes: dermatomyositis sine myositis? *J Am Acad Dermatol* 28:951, 1993
15. Park JH, Olsen NJ, King L Jr, et al: Use of magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 38:68, 1995 [PMID 7818575]
16. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for dermatomyositis. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 34:824, 1996

17. Schweitzer ME, Fort J: Cost-effectiveness of MR imaging in evaluating polymyositis. *AJR Am J Roentgenol* 165:1469, 1995 [PMID 7484589]
18. Olsen NJ, Park JH: Inflammatory myopathies: issues in diagnosis and management. *Arthritis Care Res* 10:200, 1997 [PMID 9335632]
19. Peters BS, Winer J, Landon DN, et al: Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS. *Q J Med* 86:5, 1993 [PMID 8438050]
20. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al: Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 94:379, 1993 [PMID 8386437]
21. Langford CA, Klippel JH, Balow JE, et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 1: rheumatologic and renal diseases. *Ann Intern Med* 128:1021, 1998
22. Villalba L, Adams M: Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Curr Opin Rheumatol* 8:544, 1996 [PMID 9018458]
23. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 329:1993, 1993 [PMID 8247075]
24. Dalakas MC: Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 126:721, 1997
25. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al: Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 48:712, 1997 [PMID 9065553]
26. van der Meche FG, van Doorn PA: The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 20:136, 1997 [PMID 9040650]

27. Escalante A, Miller L, Beardmore TD: Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 20:1340, 1993 [PMID 8230016]

Figuras



Figura 1 Dermatomiositis La erupción cutánea en un paciente con dermatomiositis consiste en lesiones rojo oscuro, eritematosas, papulares, localizadas sobre las áreas nasal y frontal y eritema color lila, o en heliotropo, en el párpado superior y la región orbitaria.

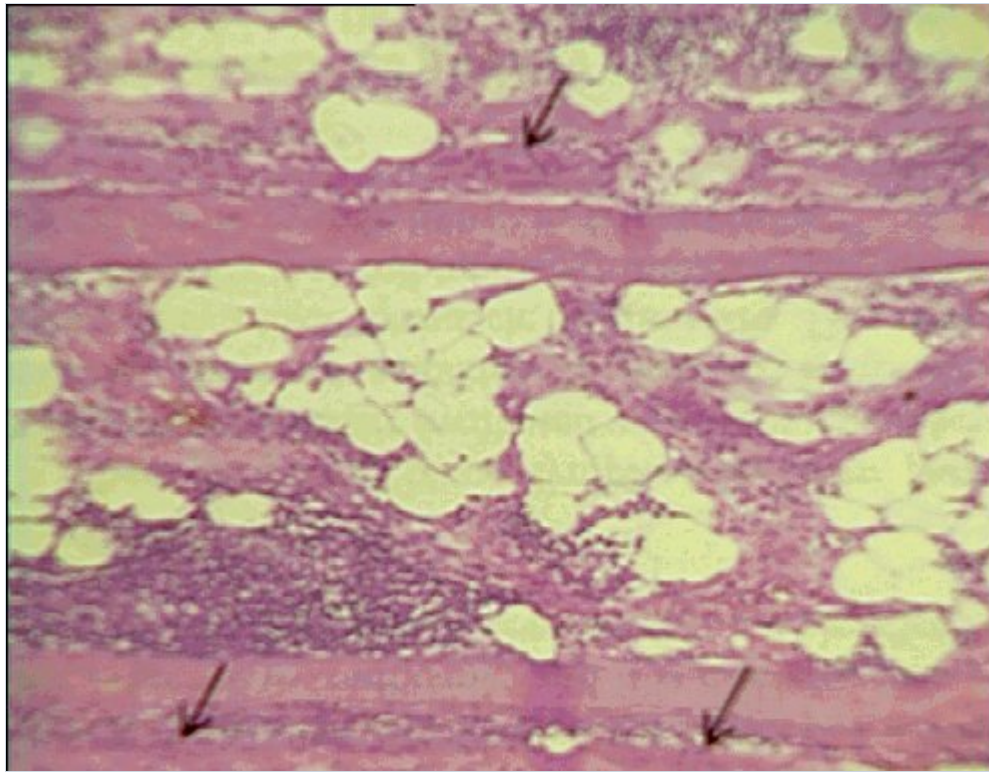


Figura 2 Histología en la polimiositis En la polimiositis pueden aparecer alteraciones patológicas extensas en el músculo afectado. Estos cambios incluyen disminución en el número de fibras de músculo estriado y la pérdida de estrías cruzadas en el resto de las fibras. Algunas fibras muestran aumento en el número de núcleos redondeados y de tinciones basofílicas (flechas), lo cual sugiere un intento de regeneración. También existe intensa infiltración del músculo por células inflamatorias mononucleares, con predominio de linfocitos y células plasmáticas.

VIII VASCULITIS SISTEMICAS

DR. EDWARD D. HARRIS. JR.

Clasificación y diagnóstico

En todos los sistemas y órganos del cuerpo existen vasos sanguíneos con calibre y funciones diferentes. Por ello no es sorprendente que los síndromes clínicos que producen inflamación en los vasos sanguíneos, o vasculitis, puedan ser tan variados en su cuadro clínico y en su evolución.

El primer reto en el tratamiento de las vasculitis sistémicas es hacer el diagnóstico correcto. La inflamación vascular puede presentarse sin signos o síntomas específicos de un lecho vascular en particular. Los hallazgos sistémicos son inespecíficos y pueden sugerir alguna de las formas de enfermedad difusa del tejido conjuntivo, una neoplasia maligna o una infección. Si el paciente presenta estos hallazgos y se puede descartar una infección sistémica o una enfermedad maligna, se debe recurrir a la toma de una biopsia a ciegas o a los estudios por imágenes para hacer el diagnóstico.

La asociación entre autoinmunidad y enzimas lisosómicas ha sido útil para diagnosticar vasculitis. En las vasculitis se han encontrado dos de los principales tipos de anticuerpos citoplásmicos antineutrófilo (ANCA, por sus siglas en inglés, n. del t.): los c-ANCA, que están dirigidos contra la proteasa serina de los gránulos de los neutrófilos (proteínasa 3) y que se detectan por inmunofluorescencia citoplásmica, y los p-ANCA, que se dirigen sobre todo contra la mieloperoxidasa (MPO) y que se detectan por tinción perinuclear.¹ Los datos sugieren que cuando las citocinas inflamatorias activan a los neutrófilos, estas proteasas migran a la superficie celular,² y esta transmigración puede facilitar la activación adicional de neutrófilos y el daño tisular subsecuente. Los resultados positivos de c-ANCA tienen una sensibilidad del 85 por ciento para la granulomatosis de Wegener. Los resultados positivos a MPO de p-ANCA se asocian sobre todo con poliarteritis nodosa microscópica, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss o glomerulonefritis idiopática con medias lunas. Por el contrario, en la enfermedad hepática o intestinal inflamatoria, los resultados positivos de p-ANCA suelen ser negativos para MPO.³ Las pruebas c-ANCA o MPO positiva p-ANCA positivas indican un 96 por ciento de probabilidad de que un paciente tenga una forma de vasculitis, mientras que los resultados negativos de estas pruebas se asocian con más de 90 por ciento de probabilidad de que el paciente no tenga vasculitis.

Además, cualquier enfermedad que produzca una lesión aguda de las células endoteliales es probable que produzca aumentos en los niveles del factor VIII-factor de Von Willebrand en la sangre (FvW); estos factores se elevan en la vasculitis, especialmente en la arteritis de células gigantes (ACG) y en la

polimialgia reumática (PMR).⁴ La especificidad de la determinación del factor VIII-FvW debe investigarse más antes de poder determinar la utilidad de esta prueba.

La primera decisión que debe tomar el médico cuando diagnostica un padecimiento primario de los vasos sanguíneos es si se trata una trombosis, de vasculitis o de ambos. Desde el punto de vista clínico, la trombosis puede semejar vasculitis y vice versa. Por ejemplo, el síndrome antifosfolípido (SAF), descrito por primera vez en 1983,⁵ puede enmascararse como una vasculitis. Las características del SAF incluyen trombosis venosas profundas, episodios cerebrovasculares e isquemia cerebral transitoria, lívido reticularis, hipertensión pulmonar, abortos recurrentes y, con menos frecuencia, hipertensión lábil, trombosis de la vena renal, migraña, epilepsia, mielopatía transversa, trombocitopenia, valculopatía cardíaca (por lo general de la válvula mitral) e isquemia ocular.⁶ Aunque el SAF fue descrito en un principio en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), se ha encontrado un síndrome primario en pacientes sin LES. Un pequeño subgrupo de pacientes con SAF desarrollan colapso multisistémico con trombocitopenia, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, ictericia y muerte causada por trombosis generalizada. Los anticuerpos AF están dirigidos contra la cardiolipina, un fosfolípido con carga negativa, en presencia de β_2 -glucoproteína, que puede considerarse como un cofactor.⁶

Un motivo importante para diferenciar el SAF de las vasculitis es el tratamiento diferente en ambas enfermedades. Los esteroides, con frecuencia útiles en las vasculitis, rara vez están indicados en el SAF. Para este síndrome son tratamientos aceptados la aspirina en dosis bajas (75 mg/día) y la anticoagulación a largo plazo.⁷ Sin embargo, pueden encontrarse manifestaciones tanto de vasculitis como trombosis inapropiadas en la misma enfermedad, y el LES es un ejemplo frecuente.

Se han propuesto muchas clasificaciones para las vasculitis.⁸ La más reciente, propuesta por una conferencia de consenso internacional,⁹ es de especial utilidad porque estandariza la nomenclatura de las vasculitis. (*ver tabla 1* para la lista de los síndromes de vasculitis.) El cambio más notable en la nueva clasificación es que elimina el término de angeítis por hipersensibilidad, que se usaba antes para abarcar a todas las vasculitis que afectan a los vasos cutáneos. Además, esta clasificación refleja el reconocimiento de que algunas formas de vasculitis afectan vasos con diámetro muy diferente. Por ejemplo, aunque la angeítis leucocitoclástica cutánea no daña vasos mayores que la arteriola, la granulomatosis de Wegener puede afectar vasos que varían en tamaño desde capilares hasta arterias pequeñas.

***Tabla 1* Diagnóstico y clasificación de las enfermedades vasculares**

Alteraciones degenerativas, metabólicas o tumorales de la pared arterial

Aterosclerosis

- Enfermedad arterial coronaria
- Enfermedad vascular periférica
- síndromes ateroembólicos

Síndrome de Marfan

Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV

Pseudoxantoma elástico

Mixoma auricular (con manifestaciones sistémicas y embólicas)

Formación de trombos intravasculares con y sin enfermedad vascular primaria

Trombosis venosa

- Idiopática
- Relacionada con estasis
- Relacionada con lesión vascular
- Síndromes asociados a anticuerpos anticardiolipina
- Causas metabólicas (i.e., homocistinuria)
- Trastornos adquiridos o hereditarios de la coagulación

Reactividad y espasmo vascular

Eclampsia

Espasmo arterial coronario

Migraña

Enfermedad de Raynaud

Ergotismo

Síndromes de vasculitis primaria

ENFERMEDADES DE ARTERIAS GRANDES Y DE MEDIANO CALIBRE

Arteritis de Takayasu

Arteritis de células gigantes

- Arteritis temporal
- Polimialgia reumática
- Angeítis granulomatosa visceral diseminada*

Poliarteritis asociada con

- Hepatitis crónica B o C
- Fiebre familiar del Mediterráneo
- Leucemia de células peludas
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Crioglobulinemia mixta
- Otitis media
- Artritis reumatoide
- Síndrome de Sjögren
- Abuso de anfetaminas

Vasculitis granulomatosa

- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss (angeítis y granulomatosis alérgica)
- Angeítis aislada del sistema nervioso central
- Enfermedades linfoproliferativas angiocéntricas
 - Angeítis linfocítica benigna (grado I)
 - Granulomatosis linfomatoide (grado II)
 - Reticulosis polimórfica (grado III)
 - Linfoma angiocéntrico (grado IV)

Enfermedad de Behcet

Síndrome de Cogan

Enfermedad de Kawasaki (síndrome mucocutáneo y ganglionar)

ENFERMEDADES PREDOMINANTEMENTE DE PEQUEÑOS VASOS

Poliangeítis microscópica

- Purpura de Henoch-Schönlein
- Síndrome de Goodpasture
- Vasculitis urticariana hipocomplementémica
- Vasculitis crioglobulinémica
- Angeítis leucocitoclástica cutánea

• Angeítis limitada al sistema nervioso central*	• Angeítis asociada con otros síndromes específicos ◦ Vasculitis inducida por drogas ◦ Lupus eritematoso sistémico ◦ Artritis reumatoide ◦ Neoplasias ◦ Enfermedad de Lyme ◦ Infección por VIH ◦ Cirrosis biliar primaria ◦ Hepatitis crónica activa
Aortitis • Infecciosa (luética) • Aortitis de la espondilitis anquilosante ENFERMEDADES DE VASOS DE MEDIANO Y PEQUEÑO CALIBRE Poliarteritis nodosa (periarteritis) • Primaria	• Vasculitis subcutánea y dérmica ◦ Eritema nodoso ◦ Paniculitis

* También puede clasificarse como vasculitis granulomatosa.

Etiología de las vasculitis

Sólo en los síndromes propiamente infecciosos se puede demostrar la etiología, aunque incluso en estos casos la fisiopatología raramente está bien definida. Por ejemplo, la neuropatía vasculítica asociada con la enfermedad de Lyme puede ser producida tanto por la invasión directa de la pared arterial por el agente etiológico *Borrelia burgdorferi*, como por el depósito de complejos inmunes.

Se conoce poco acerca de las causas de las vasculitis que afectan los grandes vasos. Hay algunos que relacionan a la ACG con la inmunidad celular contra componentes del tejido conjuntivo. Las infecciones por micoplasmas, herpes zoster o citomegalovirus han sido algunas veces ligadas a la angeítis aislada del SNC. Los virus se han señalado frecuentemente como causa primaria de la poliarteritis nodosa. La asociación con el virus de la hepatitis B o C es la más firme.^{10,11} Existen evidencias de infección por un virus linfotrópico en la enfermedad de Kawasaki. Las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes con esta enfermedad presentan actividad de polimerasa retroviral.¹²

Un conjunto de síndromes vasculíticos se han relacionado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹³ Los hallazgos histológicos en varios de estos síndromes son similares a los observados en los procesos inmunoproliferativos angiocéntricos, caracterizados por una densa infiltración de las paredes vasculares por células T CD8⁺ y células plasmáticas.

Sin embargo, en la mayoría de estos síndromes se identifica un mecanismo de tipo inmune, generado en respuesta a uno o más factores, como la causa inmediata de la inflamación vascular. Se han descrito en los últimos 20 años varios ejemplos de este fenómeno. Un estudio demostró la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) e IgM en las paredes arteriales de un paciente con poliarteritis nodosa,¹⁰ y se calcula que el 10 por ciento de los casos de poliarteritis son secundarios a una respuesta de

tipo inmune al AgHB_s, aunque esto bien puede ser exagerado. En la vasculitis asociada con cáncer se han demostrado complejos inmunes formados por anticuerpos y antígenos tumorales.¹⁴ Se ha implicado a anticuerpos de IgG dirigidos contra la fracción C1q del complemento en la patogenia de la vasculitis urticariana hipocomplementémica.

Se han identificado anticuerpos dirigidos contra antígenos de células endoteliales en muchos tipos de vasculitis, incluyendo granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa microscópica, enfermedad de Kawasaki y vasculitis reumatoidea.¹⁶ La investigación al respecto se ha centrado en el daño a las células endoteliales como causa principal de la vasculitis. Las citocinas y los anticuerpos pueden actuar sobre estas células de muchas maneras. Por ejemplo, la interleucina-1 (IL-1) es liberada por los macrófagos, células endoteliales y otras células. Además de sus otros efectos, la IL-1 puede inducir la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, permitiendo a los neutrófilos que se adhieran a estas células. El factor- α de necrosis tumoral ejerce la misma acción. La IL-8, producida en respuesta a la inflamación cerca de los vasos, ayuda a los neutrófilos a invadir las paredes vasculares. Por último, la unión de los ANCA a los neutrófilos puede originar degranulación neutrofílica y toxicidad de las células endoteliales (ver antes).¹⁶

Síndromes clínicos y su tratamiento

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu, también conocida como enfermedad sin pulsos, afecta principalmente a mujeres orientales jóvenes. En el grupo (de cohorte) más grande estudiado en Estados Unidos (60 pacientes), el 97 por ciento fueron mujeres, y la edad promedio de inicio fue 25 años.¹⁷ Los síntomas inespecíficos son frecuentes, pero los síntomas específicos se relacionan con el lecho vascular afectado. Los vasos afectados con más frecuencia fueron las arterias cubital, radial, braquial, carótida y axilar. Se encontraron soplos arteriales y reducción de los pulsos.¹⁷

En el estudio de cohorte de 60 pacientes de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA (NIH), los datos clínicos iniciales se clasificaron como vasculares, del SNC, musculoesqueléticos, sistémicos y cardíacos.¹⁷ Los síntomas y signos vasculares más frecuentes fueron claudicación (en el 35 por ciento), debilidad o ausencia de pulso (22 por ciento), soplo carotídeo (20 por ciento), hipertensión (18 por ciento) y carotodinia (17 por ciento). Los datos del SNC incluyeron sensación de cabeza ligera y mareo asociados con estenosis de la arteria vertebral (18 por ciento), aberraciones en la visión (nueve por ciento) y episodios cerebrovasculares (tres por ciento). Las alteraciones musculoesqueléticas incluyeron dolor articular, en la pared torácica y mialgias. Entre los síntomas generales se observó malestar (20 por ciento) y fiebre (18 por ciento). Existió insuficiencia aórtica al inicio de la arteritis en el ocho por ciento de los pacientes. La velocidad de sedimentación globular (VSG), única prueba de laboratorio útil, estuvo elevada en el 75 por ciento de los pacientes. De los pacientes de la serie de los NIH, el 65 por ciento tuvo lesiones aórticas en la angiografía,¹⁷ detectándose lesiones estenóticas largas en todos los vasos afectados, incluyendo los del árbol pulmonar.

En la fase activa, la arteritis de Takayasu se caracteriza por engrosamiento e inflamación de la íntima sin degeneración fibrinoide de la media. Por el contrario, la ACG que afecta la aorta u otras arterias grandes ocasiona focos de necrosis de la media rodeados con células gigantes, y la afección de la íntima es mínima.¹⁸

Alrededor del 50 por ciento de todos los pacientes con arteritis de Takayasu que son tratados con 1 mg/kg/día de prednisona oral por tres meses presentan remisión. Pueden agregarse medicamentos citotóxicos (ciclofosfamida o azatioprina, 1 mg/kg/día o methotrexate, 0.15 a 0.35 mg/kg/semana) si la prednisona no induce remisión. El methotrexate tiene menos efectos adversos y la dosis puede aumentarse hasta 25 mg/semana. Aunque estos agentes pueden inducir remisión en la mayoría de los pacientes, muchos enfermos sufren por lo menos una recaída. Como en el caso de todas las vasculitis tratadas con medicamentos inmunosupresores, la infección es la complicación más común y grave del tratamiento. Aunque la muerte no es frecuente en estos pacientes jóvenes, puede ocurrir por insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular, ruptura aneurismática o insuficiencia renal.

Los bloqueadores de los canales del calcio o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ayudar a aliviar los síntomas hipertensivos asociados con arteritis de Takayasu.¹⁰ Sin embargo, a pesar de estas medidas, el padecimiento tiende a recurrir y el pronóstico es malo.²⁰

Para manejar la hipertensión, al igual que en otros procesos que afectan a vasos más pequeños, es importante prescribir medicamentos que disminuyan la reactividad e inflamación vascular. Debido a que el vasoespasmo y la agregación plaquetaria pueden ocasionar síntomas isquémicos, los bloqueadores de los canales del calcio y los inhibidores de la agregación plaquetaria pueden ser benéficos cuando se combinan con esteroides.

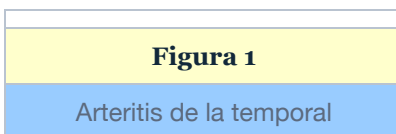
ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES

El diagnóstico de ACG es histopatológico; los síndromes clínicos con los que se asocia con más frecuencia son la arteritis temporal y la PMR.

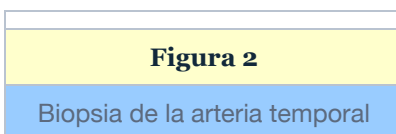
Arteritis temporal

En la arteritis temporal están afectadas las arterias de diferentes calibres de la cabeza y el cuello, y sólo en raras ocasiones arterias de cualquier otra localización; el paciente se presenta habitualmente con cefalea, hipersensibilidad del cuero cabelludo o claudicación mandibular [*ver figura 1*]. Una forma de presentación menos frecuente es la neuritis óptica isquémica, secundaria a una arteritis oclusiva de las ramas de la arteria oftálmica, que produce una pérdida súbita unilateral de la visión. Los síntomas generales son fiebre, malestar general, fatiga y pérdida de peso. Las ramas superficiales de las arterias temporales con frecuencia están doloridas, engrosadas y/o se pierde el pulso. Los estudios de laboratorio

muestran una VSG de Westergren mayor de 60 mm/h y anemia normocrómica microcítica; o normocítica. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son negativos. La enfermedad es poco frecuente en personas menores de 50 años.²¹



Los hallazgos histopatológicos, que suelen observarse en las biopsias de las ramas superficiales de la arteria temporal, son característicos [*ver figura 2*] y consisten en fragmentación de la lámina elástica interna, marcada proliferación de la íntima con infiltrado histiocítico y formación de células gigantes. La vasculitis necrosante aguda y los cambios de tipo fibrinoide son frecuentes. Aunque estos cambios se han identificado con mayor frecuencia en la arteritis temporal, se han relacionado a otras manifestaciones clínicas como demencia, hepatopatía, vasculitis coronaria e infarto intestinal o de la vesícula biliar.



La arteritis temporal es, hasta cierto punto, una enfermedad autolimitada. Los pacientes que responden al tratamiento con esteroides suelen cursar sin evidencia de enfermedad durante varios años, después de disminuir lentamente los fármacos y eventualmente suspenderlos. Otros pacientes presentan recaídas, que con frecuencia van precedidas de aumento en la velocidad de eritrosedimentación y disminución en la concentración de hemoglobina.

La biopsia de las ramas de la arteria temporal es un procedimiento simple y seguro cuando se realiza por cirujanos con experiencia. Se deben obtener segmentos largos (3 a 4 cm) de las biopsias de los segmentos arteriales y, debido a que son comunes las lesiones en parches, deben examinarse múltiples cortes.²² En la práctica, si la probabilidad de la enfermedad es alta o moderada, está indicado iniciar el tratamiento con esteroides (60 a 80 mg de prednisona al día dividido en varias dosis), incluso antes de realizar la biopsia. Esta medida tiene por objeto evitar la pérdida visual. Sin embargo, es extraordinariamente raro que un paciente con síndrome de arteritis temporal sin síntomas visuales presente pérdida de la visión, incluso si el tratamiento se retrasa.

En una serie de 535 casos consecutivos de pacientes con biopsia de la arteria temporal, el porcentaje de pacientes con resultados positivos fue semejante (31 y 35 por ciento) en los pacientes no tratados y en los tratados con esteroides (15 mg/día) hasta una semana antes de la biopsia.²³ Por lo tanto, si existen signos clínicos de arteritis temporal, es razonable realizar una biopsia de la arteria, incluso si ya se comenzó el tratamiento esteroideo. Por otro lado, en un estudio de la Clínica Mayo, solo el nueve por ciento de todos

los pacientes con resultados negativos en la biopsia que fueron seguidos por un promedio de seis años requirieron tratamiento con esteroides.²²

Las dosis altas de esteroides deben disminuirse después de varias semanas de tratamiento, sobre todo si se observa una mejoría inmediata. Es necesario realizar seguimiento de estos pacientes para vigilar la aparición de síntomas y la VSG. En algunos pacientes los esteroides pueden disminuirse y suspenderse después de seis meses; otros pacientes requerirán tratamiento de sostén con dosis que aceleran la osteopenia, producen cataratas y potencian la hiperglucemia, la hipertensión y la enfermedad vascular ateromatosa.

Polimialgia reumática

La polimialgia reumática (PMR) es un síndrome clínico y no un diagnóstico patológico. En alguna ocasión se consideró que la PMR era secundaria a la arteritis de células gigantes, aunque sólo el 20 por ciento de las biopsias a ciegas de arterias temporales eran positivas. Sin embargo, en la actualidad suele admitirse que la polimialgia reumática es un síndrome que puede ser una manifestación de muchos procesos patológicos, incluyendo artritis reumatoide, cáncer y ACG.²¹

La PMR suele afectar a personas mayores de 50 años de edad, y las mujeres la padecen con el doble de frecuencia que los varones. Puede presentarse de forma aguda o insidiosa, produciendo dolor y rigidez en la musculatura proximal. También existe fatiga, depresión, pérdida de peso y fiebre. La incidencia de artropatía periférica en la polimialgia reumática no se ha determinado,²⁴ y es aún motivo de controversia. La PMR es una enfermedad que afecta a las arterias de grande y mediano calibre y que se asocia con otros padecimientos, como la ACG y la artritis reumatoide. La prevalencia de la PMR puede igualar a la de la artritis reumatoide en individuos mayores de 50 años. Estas dos enfermedades con frecuencia se superponen en sus hallazgos clínicos y de laboratorio, y la clasificación representa en ocasiones un problema.²⁵

Los signos y síntomas son inespecíficos. En el diagnóstico diferencial se incluye a la artritis reumatoide, la polimiositis, la enfermedad maligna oculta, las enfermedades infecciosas, los síndromes de dolor miofascial y las alteraciones funcionales. Los datos objetivos son pocos. En un estudio se encontró que la VSG estaba muy elevada en el 99 por ciento de los pacientes, los niveles de hemoglobina disminuidos en el 47 por ciento, los niveles de α_2 -globulina estaban alterados en el 33 por ciento, los niveles de aspartato aminotransferasa estaban aumentados en el 23 por ciento y los niveles de fosfatasa alcalina elevados en el 10 por ciento.²⁶ También es frecuente el aumento de fibrinógeno y las cifras normales de creatina cinasa (CK) y aldolasa. Una respuesta notable al tratamiento con esteroides (en 24 a 48 horas) confirma el diagnóstico, aunque este hallazgo no es específico.

Se desconoce la patogenia de la enfermedad. Los cambios histológicos están limitados a los vasos con lámina elástica íntegra. La microscopía electrónica muestra fragmentación de la lámina con acúmulo de mononucleares. Puede existir una lesión mediada por células y la arteritis podría representar una

reacción inmunológica contra la membrana elástica dañada por el efecto de la edad avanzada.²¹

Debido a que la PMR y la ACG parecen ser parte del espectro de una misma enfermedad, el tratamiento debe dirigirse al alivio sintomático y a evitar la catastrófica pérdida de la visión. Un régimen terapéutico inicial con dosis bajas de prednisona (6 a 10 mg/día) o el empleo de agentes no esteroides pueden controlar la rigidez matutina y el dolor. En ausencia de síntomas oculares, la polimialgia reumática puede tratarse con dosis máximas de fármacos antiinflamatorios no esteroides. Se puede administrar prednisona (10 a 15 mg diarios) para lograr una respuesta terapéutica más rápida, pero la toxicidad del uso prolongado de dosis superiores a 7.5 mg/día es elevada. Normalmente puede alcanzarse una dosis de mantenimiento baja en el plazo de unas semanas. Es importante evaluar de nuevo al paciente si aparecen síntomas oculares o de otro tipo; en este caso deberá aumentarse la dosis de esteroides. Algunos pacientes requieren de dosis bajas de esteroides de por vida; en otros pueden suspenderse después de dos a cuatro años de tratamiento.²⁶

POLIARTERITIS NODOSA

La poliarteritis nodosa es una enfermedad multisistémica caracterizada por inflamación aguda y necrosis fibrinoide de las arterias de mediano y pequeño calibre. Por definición, excluye la afección de vasos más pequeños, los denominados microscópicos, como las arteriolas, capilares y vénulas. El término periarteritis nodosa se refería a los nódulos subcutáneos y viscerales que en ocasiones se observan a lo largo de las arterias afectadas. Aunque la etiología de la poliarteritis nodosa es desconocida, sus asociaciones patogénicas incluyen la antigenemia por hepatitis B (un estudio demostró una asociación del 30 por ciento²⁷), la enfermedad del suero, reacciones alérgicas a medicamentos y a otras toxinas, abuso de anfetaminas e infección por VIH.

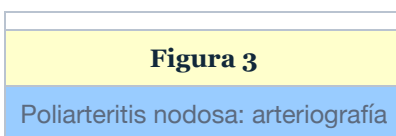
La poliarteritis nodosa es tres veces más frecuente en varones que en mujeres. Normalmente se presenta entre los 20 y los 60 años de edad, aunque puede hacerlo a cualquier edad. Entre sus manifestaciones clínicas se incluyen fiebre, malestar general, debilidad, anorexia, pérdida de peso, mialgias y artralgias. Otras posibles complicaciones son glomerulonefritis, hipertensión, infarto del miocardio (debido a arteritis de las coronarias), pericarditis, neuropatías periféricas (mononeuritis múltiple), convulsiones, hemiplejía, hemoptisis, asma, arteritis mesentérica y erupciones.²⁸

La afección renal, la causa más frecuente de muerte, se presenta en alrededor de un 75 por ciento de los pacientes. Puede manifestarse como una arteritis de los vasos de mediano calibre, que produce hematuria, proteinuria, hipertensión y azoemia. De nuevo, por definición, no existe glomerulonefritis en la poliarteritis nodosa.

La participación de las arterias abdominales también produce complicaciones graves. Es una serie, cinco de 16 pacientes desarrollaron crisis abdominales relacionadas con la enfermedad, que requirieron de intervención quirúrgica. Los cinco pacientes afectados tenían datos de arteritis mesentérica con segmentos isquémicos que ocasionaron infarto y perforación.²⁹

Sólo recientemente se ha observado la vasculitis asociada con infección por VIH. En un estudio, cuatro de 14 casos de vasculitis asociada a infección por VIH pudieron describirse como similares a poliarteritis, y se observó un infiltrado inflamatorio agudo en vasos de mediano y pequeño calibre de músculos, nervios y piel.¹³

El diagnóstico de poliarteritis nodosa depende de la evidencia histológica de vasculitis; un músculo con dolor a la palpación u otro órgano clínicamente afectado pueden servir como sitio para la toma de biopsia. La biopsia del músculo o de nervio es la prueba más específica para observar la vasculitis necrosante,³⁰ aunque es relativamente poco sensible. La arteriografía visceral selectiva (v. gr., de las arterias renales o celiacas) puede demostrar la presencia de los aneurismas característicos de la poliarteritis nodosa [ver figura 3]. Los cambios en las pruebas de laboratorio no son específicos. Suele haber aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG); también pueden encontrarse anemia, leucocitosis o eosinofilia.



La poliarteritis nodosa es relativamente rara, con una frecuencia de aproximadamente seis casos por 100,000 habitantes en la población general.²⁸ Por lo menos se han comunicado 13 casos de poliarteritis nodosa en pacientes con fiebre familiar del Mediterráneo, lo que sugiere una incidencia mucho mayor en este subgrupo de población.³¹ La edad promedio de inicio de la enfermedad en este grupo es de 20.8 años, mucho menor que en la población general (45 años). En otros aspectos, la poliarteritis nodosa en pacientes con fiebre familiar del Mediterráneo no difiere significativamente de la observada en la población general.

La actitud terapéutica ante un paciente con poliarteritis nodosa clásica o con alguna de las vasculitis alérgicas relacionadas es empírico e incluye los siguientes pasos:²⁸ (1) identificación y eliminación del antígeno, por ejemplo, un agente infeccioso o un medicamento, (2) tratamiento de una enfermedad primaria subyacente, como una neoplasia, (3) en síndromes en los cuales no exista evidencia de enfermedad grave diseminada o sistémica o en pacientes con reacciones medicamentosas por hipersensibilidad debe administrarse prednisona (1 mg/kg/día), (4) intentos continuos para disminuir la dosis de prednisona, y (5) ciclofosfamida en dosis bajas (1 a 2 mg/kg/día), con o sin esteroides, en los pacientes con vasculitis necrosante diseminada o enfermos que no respondan al tratamiento esteroideo.

VASCULITIS GRANULOMATOSAS

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener se caracteriza por la formación de granulomas necrosantes en las proximidades de los vasos inflamados.²⁸ Los órganos más afectados son la mucosa nasal, los senos paranasales, el aparato respiratorio, el parénquima pulmonar y los riñones. Los pacientes pueden presentarse con pansinusitis recurrente o una enfermedad renal caracterizada por hematuria, piuria y azoemia. Los síntomas inespecíficos de este proceso incluyen fiebre, poliartralgias y poliartritis. También pueden aparecer nódulos necróticos en la piel. El diagnóstico se sospecha por la presentación clínica y los cambios radiológicos en los senos paranasales y el tejido pulmonar, y se confirma mediante el estudio histológico.

Como se mencionó antes, las pruebas para detectar c-ANCA tienen un alto grado de especificidad y sensibilidad para la granulomatosis de Wegener.³² Prácticamente, la única fuente de falsos positivos son otras formas de vasculitis. Es importante la forma de realizar esta prueba, ya que se requiere una gran experiencia para interpretar el estudio de inmunofluorescencia indirecta. Se dispone de pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas que utilizan antígenos altamente purificados.^{32,33}

En la granulomatosis de Wegener no tratada, la muerte, casi siempre por enfermedad renal, suele ocurrir semanas o meses después del inicio de la enfermedad. Sin embargo, los avances terapéuticos han mejorado notablemente las posibilidades de vida. Los esteroides prolongan la supervivencia media algunos meses. Se ha logrado una respuesta aún mejor con la ciclofosfamida, que constituye el tratamiento de elección.³⁴ En pacientes con una evolución relativamente estable (función renal anormal pero sin insuficiencia renal fulminante) se administra ciclofosfamida por vía oral (1 a 2 mg/kg/día) durante dos semanas. Si el tratamiento tiene éxito, se ajusta la dosis para mantener el recuento leucocitario por encima de 3,000/mm.^{3 35,36} Si no existe una respuesta favorable, debe incrementarse la dosis en 25 mg cada dos semanas, hasta que haya respuesta o se presente leucopenia. En los pacientes en los que la enfermedad ponga en peligro la vida se administra ciclofosfamida (4 mg/kg/día) durante tres días, continuando después con el régimen ya mencionado. En pacientes con enfermedad grave se añaden dosis altas de prednisona (60 mg/día), que se disminuye en forma gradual en algunas semanas hasta administrarla en días alternos. Posteriormente pueden suspenderse los esteroides y mantener al paciente sólo con el agente citotóxico. En muchos pacientes la enfermedad remite, permitiendo suspender el tratamiento en el plazo de 12 a 18 meses. El tratamiento con pulsos de ciclofosfamida es una alternativa en la enfermedad agresiva.³⁷ También se ha demostrado que el trimetoprim-sulfametoxazol es útil en la granulomatosis de Wegener limitada a algunos órganos y con una severidad moderada.³⁸

Síndrome de Churg-Strauss: Anguitis y granulomatosis alérgica

El síndrome de Churg-Strauss se caracteriza por eosinofilia y vasculitis sistémica que se presenta en pacientes con asma y rinitis alérgica. La afección pulmonar fulminante puede ser mortal en pacientes con este síndrome, aunque las lesiones iniciales pueden variar desde infiltrados parenquimatosos no segmentarios a enfermedad intersticial difusa. Los esteroides constituyen el tratamiento principal, aunque se ha demostrado que la ciclofosfamida (750 mg), administrada en pulsos por vía intravenosa, puede ser eficaz en pacientes con enfermedad que pone en peligro la vida y es resistente a los

esteroides.³⁷

Angeítis limitada al sistema nervioso central

La angeítis limitada al SNC, difícil de diagnosticar por estar limitados los cambios histopatológicos a la vasculatura intracraneal, puede ser progresiva y poner en peligro la vida del paciente. Consiste en un proceso granulomatoso vascular con cambios histopatológicos semejantes a los encontrados en la granulomatosis de Wegener y que afecta a los vasos de gran calibre que surgen de las arterias carótidas o basilar. Los síntomas y signos pueden variar desde una disfunción global, similar a una encefalitis, hasta alteraciones más localizadas que simulan un accidente cerebrovascular. Aunque la angiografía con contraste es el procedimiento que define las características de los vasos relacionados con vasculitis, los estudios actuales con imágenes por resonancia magnética sugieren que esta modalidad puede ser útil en el diagnóstico. El tratamiento se limita a la administración de esteroides en dosis altas; no se han comunicado ensayos con fármacos citotóxicos, como la ciclofosfamida.²⁸

Granulomatosis linfomatoide

La granulomatosis linfomatoide es una forma poco frecuente de vasculitis,³⁹ caracterizada por infiltración destructiva de varios tejidos, especialmente los pulmones, por células linfocitoides y plasmocitoides atípicas. El infiltrado es visible en la angiografía. Los granulomas y la necrosis son menos característicos que en la granulomatosis de Wegener, pero el tratamiento es el mismo para ambas enfermedades; la forma más agresiva de esta enfermedad es considerado como un linfoma angiocéntrico y debe tratarse como tal.

ENFERMEDAD DE BEHCET

Esta enfermedad se describió en 1937 como un síndrome crónico con recaídas, caracterizado por ulceración oral, úlceras genitales dolorosas y uveítis. Es una forma característica de vasculitis⁴⁰ y se asocia a manifestaciones como sinovitis, vasculitis cutánea similar al eritema nodoso, meningoencefalitis, flebitis, aneurismas de grandes arterias y úlceras intestinales. En Japón, la prevalencia de la enfermedad de Behçet es de uno por 1,000 individuos; en los Estados Unidos es menor de uno por 15,000. En Japón la prevalencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B5 es tres veces superior en los pacientes con esta enfermedad, pero esto no se ha observado en los Estados Unidos. Desde el punto de histopatológico la enfermedad se caracteriza por un importante infiltrado perivascular no necrosante de linfocitos y monocitos.

El tratamiento con esteroides tiene sólo una eficacia moderada en la enfermedad de Behçet. Los mejores resultados se han obtenido con la administración oral de clorambucil (0.1 a 0.2 mg/kg/día) y este esquema ha sido eficaz en el tratamiento tanto de la meningoencefalitis como de las manifestaciones mucosas de la enfermedad.⁴¹ Se ha recomendado el tratamiento con ciclosporina (5 mg/kg/día) para la enfermedad ocular.⁴²

SINDROME DE COGAN

El síndrome de Cogan consiste en una queratitis intersticial no luética y enfermedad vestibulo-auditiva. Se presenta en adultos jóvenes y se manifiesta por dolor ocular, fotofobia, vértigo e hipoacusia progresiva. El tratamiento consiste en la administración de dosis altas de esteroides (60 a 100 mg de prednisona al día); la dosis exacta se determina según la respuesta terapéutica a través de pruebas auditivas y de la visión.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

En 1967 Kawasaki describió un nuevo síndrome clínico en niños japoneses.⁴³ Los rasgos cardinales de la enfermedad de Kawasaki (también llamada síndrome mucocutáneo con adenopatías) son fiebre, inyección conjuntival, labios secos y enrojecidos, eritema en palmas y plantas, edema indurado de las zonas distales de las extremidades, descamación de las puntas de los dedos, eritema cutáneo del tórax y linfadenopatía cervical. En algunos aspectos la enfermedad se parece a la escarlatina o al síndrome de Steven-Johnson. También se pueden presentar complicaciones cardiovasculares importantes, como miocarditis, pericarditis, soplos, aneurismas arteriales coronarios, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia vascular periférica y gangrena. Otras complicaciones son hidropesía de la vesícula, hepatitis, obstrucción del intestino delgado, anemia, artritis, meningitis aséptica, uveítis, piuria y meatitis. La enfermedad suele ser autolimitada, pero en algunos casos ha ocurrido la muerte por trombosis coronaria durante la etapa aguda de la enfermedad o varios meses después de una aparente recuperación completa. La tasa de mortalidad es del uno al dos por ciento.

No hay datos de que la enfermedad se transmita de persona a persona. En las células mononucleares de sangre periférica se ha encontrado actividad de transcriptasa inversa, que se ha podido transmitir a células T en cultivos.¹³ Estos hallazgos, junto con la linfocitopenia de células T y la marcada activación de las células B, apoyan la posibilidad de que el síndrome sea causado por un retrovirus.⁴⁴ Se ha relacionado la fase aguda del síndrome de Kawasaki con la presencia de anticuerpos citotóxicos contra las células endoteliales.⁴⁵

Un estudio multicéntrico aleatorio ha mostrado que un esquema de gamaglobulina administrada por vía intravenosa en dosis elevadas, junto con ácido acetilsalicílico, es eficaz para reducir la prevalencia de las alteraciones en la circulación coronaria y la severidad de las manifestaciones inflamatorias sistémicas.⁴⁶ Se administran 400 mg/kg/día de gamaglobulina durante dos horas por cuatro días consecutivos y 100 mg/kg de ácido acetilsalicílico diariamente, divididos en cuatro dosis, durante 14 días de la enfermedad, posteriormente se reduce la dosis a 3 a 5 mg/kg/día en una sola dosis. Este tratamiento debe administrarse en las etapas tempranas de la enfermedad y parece ser el tratamiento más eficaz. Se recomienda a los médicos que informen los casos de este síndrome a sus departamentos de salud locales y estatales.

La manifestación más frecuente de la este tipo de angeítis es la púrpura palpable de las extremidades inferiores y las áreas en declive, que se relaciona con reacciones idiosincráticas por fármacos. Sin embargo, muchas y diferentes situaciones pueden precipitar los mismos cambios patológicos tanto en la piel como en múltiples órganos. Las lesiones papulares, no blanquecinas, aparecen en grupos, suelen abrirse al cuarto día y al evolucionar cambian de color rojo-púrpura a café, aplanándose y diseminándose. La afección glomerular puede producir insuficiencia renal, las lesiones intestinales causan hemorragias gastrointestinales. Cuando se afecta el parénquima pulmonar pueden observarse infiltrados difusos o nodulares, y la afección neurológica se manifiesta por cefalea, diplopia y síntomas orgánicos cerebrales.

En ocasiones se han observado pacientes que tienen una forma crónica y recurrente de poliangeítis microscópica en ausencia de enfermedad generalizada o de un suceso precipitante obvio. Los pacientes con esta enfermedad no muestran progresión hacia una afección generalizada durante el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, este proceso no suele responder a los esteroides ni a la ciclofosfamida y, por lo tanto, deberá evitarse el uso de regímenes inmunosupresores tóxicos en estos pacientes.⁴⁷ El tratamiento de las lesiones de las extremidades inferiores es difícil.

Púrpura de Henoch-Schönlein

La púrpura de Henoch-Schönlein afecta primariamente a las arteriolas pequeñas y a las capilares en los niños. Los órganos más afectados son la piel, las grandes articulaciones, los riñones y el aparato gastrointestinal. Se ha observado un depósito simultáneo de inmunoglobulinas (predominantemente IgA), componentes del complemento y fibrina en las paredes de los vasos cutáneos afectados, en el mesangio glomerular y en el tubo digestivo.⁴⁸ La púrpura de Henoch-Schönlein con frecuencia es benigna, pero en pacientes con participación renal puede desarrollarse insuficiencia renal. Aunque suele ser suficiente el tratamiento sintomático, la enfermedad renal asociada se trata generalmente con esteroides (40 a 60 mg/día en adultos).

Síndrome de Goodpasture

Este síndrome se caracteriza por una marcada capilaritis pulmonar, púrpura palpable y glomerulitis. Se asocia con la presencia de anticuerpos circulantes contra los componentes de la colágena tipo IV de las membranas basales vasculares. Las pruebas de estos anticuerpos y para los ANCA pueden ayudar a diferenciar esta alteración de la granulomatosis de Wegener.^{1,3}

Vasculitis urticariana hipocomplementémica

La vasculitis urticariana hipocomplementémica (VUH) es un síndrome poco frecuente que se caracteriza por urticaria recurrente y angioedema. Las lesiones urticarianas muestran una vasculitis

leucocitoclástica. También puede presentarse conjuntivitis, uveítis, glomerulonefritis, dolor abdominal, artritis o artralgias. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica parece acentuarse en los fumadores con este proceso, pero se desconoce la causa.⁴⁹ Hay una considerable superposición clínica con el LES, pero los estudios inmunológicos recientes han establecido importantes diferencias entre estos dos síndromes. La IgG purificada de pacientes con vasculitis urticariana hipocomplementémica tiene una actividad de unión para el primer componente del complemento, C1q.¹⁵ Se ha postulado que la activación de C1 por anticuerpos anti-C1q puede conducir a la activación de la fase fluida de la cascada del complemento, y de esta forma generar los cambios patológicos que se observan clínicamente.

Las lesiones urticarianas se presentan principalmente en la cara, extremidades superiores y tórax. La urticaria puede durar más de 48 horas y desvanecerse sin dejar huellas, a diferencia de la púrpura palpable. En comparación con el LES, no se encuentran anticuerpos antinucleares en el plasma. Los esteroides suelen ser eficaces en el alivio de los signos y síntomas.

Vasculitis crioglobulinémica

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas y complejos inmunes que se precipitan con el frío (4°C) y se disuelven al volver a calentarse. Pueden estar relacionadas con diversas enfermedades y síntomas reumatológicos, como fenómeno de Raynaud, vasculitis, púrpura, artralgias, fiebre y enfermedad renal. Los complejos inmunes pueden en parte ser responsable de la vasculitis asociada. El principal síndrome clínico asociado con crioprecipitados de IgG e IgM se caracteriza por púrpura, artralgias y debilidad, y suele cursar con glomerulonefritis rápidamente progresiva. Dos terceras partes de estos pacientes son positivos para AgHBs o para los anti-HBs cuando se analiza el plasma y los crioprecipitados.⁵⁰ Se ha usado la plasmaféresis en el tratamiento de los casos graves resistentes a los esteroides.

Bibliografía

1. Lesavre P: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies antigen specificity. Am J Kidney Dis 18:159, 1991
2. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 87:4115, 1990 [PMID 2161532]
3. Kallenberg CG, Mulder AH, Tervaert JW: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. Am J Med 93:675, 1992 [PMID 1466365]
4. Persellin ST, Daniels TM, Rings LJ, et al: Factor VIII-von Willebrand factor in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Mayo Clin Proc 60:457, 1985 [PMID 3925247]

5. Hughes GR: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant (editorial). *BMJ* 287:1088, 1983
6. Hughes GR: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 342:341, 1993
7. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al: The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 68:366, 1989 [PMID 2509856]
8. Lie JT: Nomenclature and classification of vasculitis: *plus ça change, plus c'est la même chose* (editorial). *Arthritis Rheum* 37:181, 1994
9. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187, 1994 [PMID 8129773]
10. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C, et al: Association between polyarteritis and Australian antigen. *Lancet* 2:1149, 1970 [PMID 4098431]
11. Quint L, Deny P, Guillemin L, et al: Hepatitis C virus in patients with polyarteritis nodosa: prevalence in 38 patients. *Clin Exp Rheumatol* 9:253, 1991 [PMID 1715249]
12. Burns JC, Geha RS, Schneeberger EE, et al: Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki disease. *Nature* 323:814, 1986 [PMID 2430187]
13. Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B, et al: Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 32:569, 1989 [PMID 2655605]
14. Andrasch RH, Bardana EJ Jr, Porter JM, et al: Digital ischemia and gangrene preceding renal neoplasm: an association with sarcomatoid adenocarcinoma of the kidney. *Arch Intern Med* 136:486, 1976 [PMID 1267558]
15. Wisnieski JJ, Naff GB: Serum IgG antibodies to C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum* 32:1119, 1989 [PMID 2528353]
16. Brasile L, Kremer JM, Clarke JL, et al: Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 87:74, 1989 [PMID 2741984]
17. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al: Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 120:919, 1994
18. Daggett WM Jr, Fallan JT: A 55-year-old man with intermittent claudication of the arms. *N Engl J Med* 305:1519, 1981

19. Grossman E, Morag B, Nussinovitch N, et al: Clinical use of captopril in Takayasu's disease. *Arch Intern Med* 144:95, 1984 [PMID 6140907]
20. Ishikawa K: Natural history and classification of occlusive thromboascleropathy (Takayasu's disease). *Circulation* 57:27, 1978
21. Hunder GG: Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Textbook of Rheumatology*, 3rd ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1989, p 1200
22. Hall S, Persellin S, Lie JT, et al: The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 2:1217, 1983 [PMID 6139569]
23. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al: How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 120:987, 1994
24. Healey LA: Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 13:322, 1984
25. Healey LA: Polymyalgia rheumatica and the American Rheumatism Association criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 26:1417, 1983
26. Chuang T-Y, Hunder GG, Ilstrup DM, et al: Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 97:672, 1982
27. Sargent JS, Lockshin MD, Christian CL, et al: Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long-term observations in nine patients. *Medicine (Baltimore)* 55:1, 1976 [PMID 1628]
28. Conn DL, Hunder GG: Vasculitis and related disorders. *Textbook of Rheumatology*, 3rd ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1989, p 1167
29. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB: Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med* 73:525, 1982 [PMID 6127033]
30. Dahlberg PJ, Lockhart JM, Overholt EL: Diagnostic studies for systemic necrotizing vasculitis. *Arch Intern Med* 149:161, 1989 [PMID 2912404]
31. Glikson M, Galun E, Schlesinger M, et al: Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 16:536, 1989 [PMID 2568489]
32. Nolle B, Specks U, Ludemann J, et al: Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 111:28, 1989 [PMID 2660645]

33. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, et al: Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 64:28, 1989 [PMID 2642995]
34. Haynes BF: Treatment of the granulomatous vasculitides: the spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. Fauci AS, moderator. *Ann Intern Med* 89:671, 1978
35. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98:76, 1983 [PMID 6336643]
36. Fan PT, Davis JA, Somer T, et al: A clinical approach to systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 9:248, 1980 [PMID 6105711]
37. Chow CC, Li EK, Lai FM: Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome): response to 'pulse' intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 48:605, 1989 [PMID 2774702]
38. DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH: Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 60:27, 1985 [PMID 3871238]
39. Lie JT: Classification and immunodiagnosis of vasculitis: a new solution or promises unfulfilled? *J Rheumatol* 15:728, 1988
40. O'Duffy JD: Behcet's disease. *Textbook of Rheumatology*, 3rd ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1989, p 1209
41. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP: Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *Am J Med* 76:75, 1984 [PMID 6691363]
42. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1:1093, 1989 [PMID 2566048]
43. Kawasaki T: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 16:178, 1967
44. Katz P: Treatment of the polyarteritis nodosa group of systemic necrotizing vasculitis: the spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. Fauci AS, moderator. *Ann Intern Med* 89:673, 1978
45. Leung DY, Geha RS, Newburger JW, et al: Two monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp*

Med 164:1958, 1986 [PMID 3491174]

46. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 315:341, 1986 [PMID 2426590]
47. Cupps TR, Springer RM, Fauci AS: Chronic, recurrent small-vessel cutaneous vasculitis: clinical experience in 13 patients. *JAMA* 247:1994, 1982 [PMID 7062504]
48. Touchard G, Maire P, Beauchant M, et al: Vascular IgA and C3 deposition in gastrointestinal tract of patients with Henoch-Schonlein purpura (letter). *Lancet* 1:771, 1983 [PMID 6132119]
49. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al: Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 57: 231, 1982 [PMID 7040825]
50. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, et al: Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 296:1501, 1977 [PMID 865530]

Figuras



Figura 1 Arteritis de la temporal En este paciente con arteritis temporal pueden observarse las ramas dilatadas de la arteria. Los pacientes suelen iniciar con cefalea, dolor a la palpación del cuero cabelludo, claudicación de la mandíbula o, con menos frecuencia, cambios en la visión.



Figura 2 Biopsia de la arteria temporal La ruptura de la lámina elástica interna, la infiltración histiocítica y la formación de células gigantes (flechas), características de la arteritis de células gigantes, pueden observarse en una muestra de biopsia de la arteria temporal. Estos cambios reducen notablemente la luz del vaso.

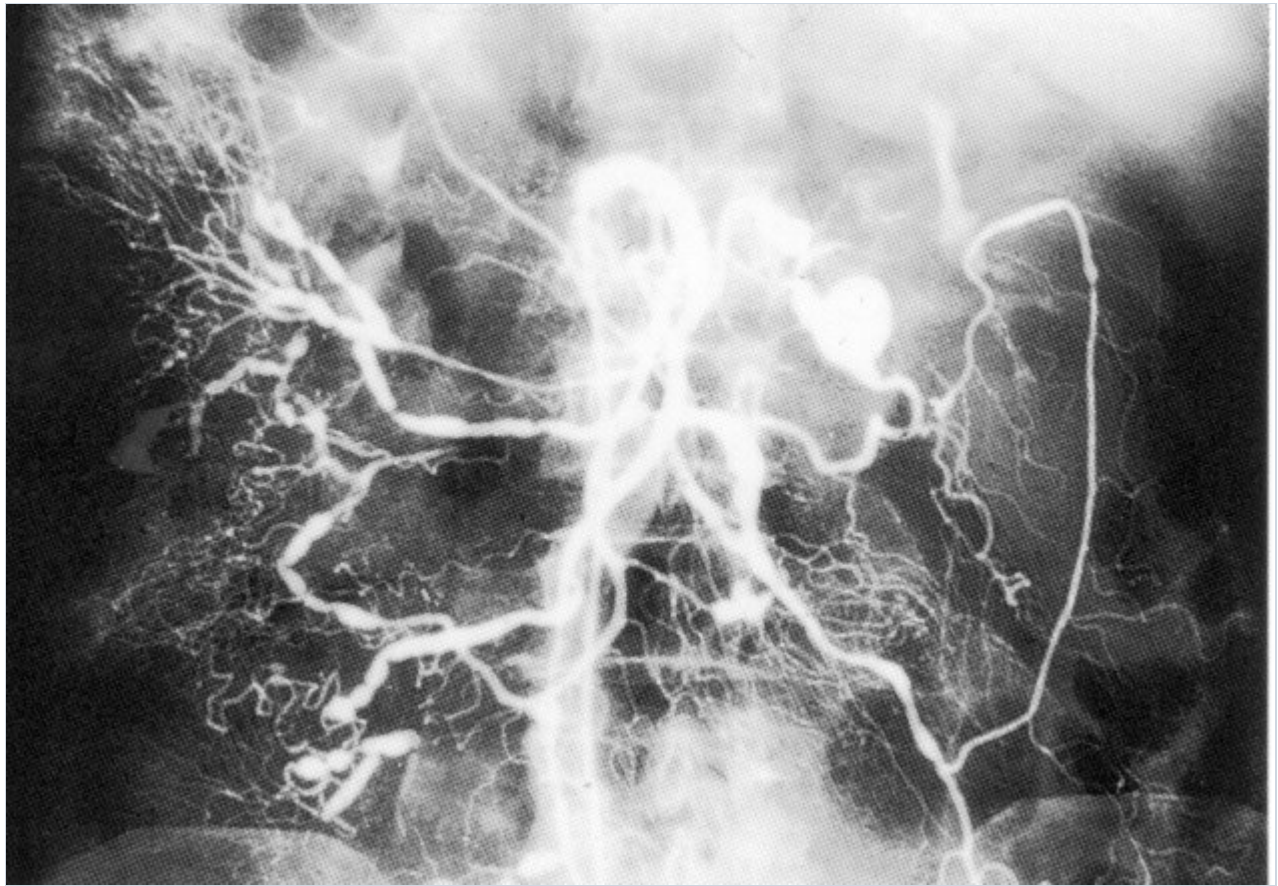


Figura 3 Poliarteritis nodosa: arteriografía En los pacientes con poliarteritis nodosa la arteriografía selectiva (en este caso de la arteria mesentérica superior) puede mostrar los aneurismas característicos de diversas formas y tamaños.

IX ENFERMEDAD ARTICULAR INDUCIDA POR CRISTALES

DR. CRISTOPHER WISE

La presencia de cristales precipitados en la membrana o líquido sinovial puede asociarse con una respuesta inflamatoria que suele manifestarse per se como una artritis aguda, aunque existen otros datos clínicos menos comunes. La identificación de cristales de urato monosódico (UMS) en el líquido sinovial de los pacientes con gota aguda en 1961 por McCarty y Hollander representó el reconocimiento inicial de la artritis asociada con depósito articular de cristales.¹ Esto fue seguido en 1962 por la detección de la llamada pseudogota, que se asocia con cristales de pirofosfato dihidratado de calcio (CPDC).² Desde entonces, se ha aprendido mucho sobre estos dos tipos comunes de artritis. Otros cristales que contienen calcio pueden precipitarse dentro o alrededor de las articulaciones y pueden asociarse con una reacción inflamatoria o un proceso degenerativo. También se han descrito cristales de lípidos en el líquido sinovial, pero no parecen causar inflamación. Las características típicas de la sinovitis inducida por cristales incluyen un inicio rápido, artritis autolimitada y leucocitosis en el líquido sinovial asociada con fagocitosis de los cristales. El diagnóstico definitivo de la artritis inducida por cristales requiere de la identificación de los cristales en el líquido o tejido sinovial.

Gota

DEFINICION Y CLASIFICACION

La gota se define como una artritis asociada con la presencia de cristales de UMS en el líquido o tejido sinovial. El desarrollo de la gota tiende a asociarse con niveles aumentados en forma crónica de ácido úrico sérico. Sin embargo, una minoría sustancial de pacientes con gota aguda tendrá niveles normales de ácido úrico y la hiperuricemia no siempre provoca el desarrollo de gota.^{3,4} La gota con frecuencia se clasifica como primaria o secundaria [ver tabla 1]. La gota asociada con un error congénito del metabolismo o menor excreción renal sin otra enfermedad renal se conoce como primaria, mientras que la asociada con un padecimiento adquirido o uso de algún medicamento se denomina secundaria. Tanto en la gota primaria como en la secundaria la hiperuricemia crónica puede ser el resultado de sobreproducción de ácido úrico causada por aumento en la ingesta, síntesis o metabolismo de purinas, o puede ser resultado de menor excreción renal de uratos.

Tabla 1 Clasificación de la hiperuricemia y la gota

<i>Hiperuricemia y gota primarias sin trastornos asociados</i>	<i>Hiperuricemia y gota secundarias sin trastorno identificable asociado</i>
Menor excreción de ácido Úrico (80-90%) Idiopática Sobreproducción de uratos(10-20%) Idiopática - Deficiencia de HGPRT - Actividad exagerada de PRPP	Menor excreción de ácido úrico - Insuficiencia renal (cualquier causa) - Enfermedad renal poliquística Nefropatía por plomo - Medicamentos - Diuréticos - Salicilatos (dosis bajas) - Pirazinamida - Etambutol - Niacina - Ciclosporina - Didanosina Sobreproducción de uratos - Enfermedades mieloproliferativas Enfermedades linfoproliferativas - Anemias hemolíticas - Policitemia vera - Otras neoplasias - Enfermedades por almacenamiento de glucógeno Mecanismo dual - Obesidad - Consumo de alcohol - Hipoxemia e hipoperfusión tisular

HGPRT-hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa
PRPP-fosforribosilpirofosfato

EPIDEMIOLOGIA

La gota es principalmente una enfermedad de hombres de edad media, pero la prevalencia ha aumentado en forma gradual tanto en hombres como mujeres de edad avanzada. La incidencia anual de la gota en varones en la mayoría de los estudios varía de una a tres por 1,000, pero es mucho menor en las

mujeres.⁵ Por ejemplo, en el estudio de Framingham, la incidencia de gota en 2 años fue de 3.2 por 1,000 hombres contra 0.5 por 1,000 en mujeres.⁶ La prevalencia de gota autorreportada en la población general es de 1.36% en varones y de 0.64% en mujeres, pero en las personas mayores de 65 años alcanza el 4%.⁷ En poblaciones de varones, la prevalencia de la gota alcanza niveles impresionantes hacia la quinta década de la vida. En un estudio de estudiantes de medicina de sexo masculino, la prevalencia de este padecimiento fue de 5.8% en blancos y 10.9% en afroamericanos vigilados durante un promedio de 28 años después de su graduación.⁸ En los pacientes con inicio de la gota después de los 60 años de edad la prevalencia en varones y mujeres es casi igual, y en los que inician después de los 80 años de edad, es mayor en mujeres.^{9,10}

La incidencia y prevalencia de la gota son paralelos a la incidencia y prevalencia de hiperuricemia en la población general. La concentración de urato sérico aumenta en 1 a 2 mg/dl en varones en el momento de la pubertad, pero las mujeres tienen poco cambio en los niveles de uratos hasta después de la menopausia, cuando las concentraciones alcanzan las observadas en los hombres.¹¹ La mayoría de los pacientes con niveles elevados de ácido úrico en suero no tienen gota, pero la hiperuricemia se asocia en forma clara con un mayor riesgo de desarrollo de gota.¹² Por ejemplo, en personas con niveles de urato sérico mayor de 10 mg/dl, la incidencia anual de gota es de 70 por 1,000 y la prevalencia a 5 años es de 30 por ciento, mientras que en personas con niveles menores de 7 mg/dl la incidencia anual es de solo 0.9 por 1,000 y la prevalencia a 5 años es de 0.6 por ciento. Factores adicionales que correlacionan mucho con los niveles de urato sérico y la prevalencia de gota en la población general son la concentración de creatinina en sangre, el peso y la estatura corporal, la presión arterial y la ingesta de alcohol.

PATOGENIA Y ETIOLOGIA

Hiperuricemia

La concentración en plasma de ácido úrico se mantiene a un nivel relativamente constante en los humanos por un balance entre la producción y la excreción. El ácido úrico se sintetiza como un producto final de las purinas de la dieta o por metabolismo de las purinas provenientes de los ácidos nucleicos durante el recambio celular. Una pequeña cantidad de ácido úrico se elimina en forma pasiva por el tubo digestivo. Casi todo el ácido úrico del plasma se filtra en el glomérulo y el 80 por ciento se reabsorbe en el túbulo proximal. Parte de este es secretado después hacia la luz, con una pequeña cantidad de reabsorción distal a este sitio.^{3,11} La hiperuricemia puede deberse a menor excreción renal o mayor producción de ácido úrico. En el 80 a 90 por ciento de los pacientes con gota primaria, la hiperuricemia es causada por menor excreción renal del ácido úrico, a pesar de que la función renal sea por lo demás normal. El defecto en la excreción renal de ácido úrico en pacientes con gota primaria puede atribuirse a menor filtración, mayor reabsorción o menor secreción, aunque no es claro cuál de estos tres mecanismos es más importante. Los pacientes con gota secundaria por daño renal son hiperuricémicos por menor filtración del ácido úrico, aunque también la menor secreción tubular puede participar en algunos enfermos. La hiperuricemia asociada con el tratamiento diurético se explica por depleción de volumen, que causa menor filtración, así como mayor reabsorción tubular.¹³ Un mecanismo renal también

es causa de hiperuricemia en el caso de algunos otros fármacos. El tratamiento con ciclosporina se ha asociado con hiperuricemia y gota en pacientes con trasplante renal y cardíaco. La hiperuricemia y la gota parecen ser el resultado de un efecto combinado de la ciclosporina sobre el flujo sanguíneo renal y la función tubular.^{14,15}

Se observa sobreproducción de ácido úrico, causada por aumento en la síntesis de purinas, en solo el 10 a 20 por ciento de los pacientes con gota primaria. Además, se han identificado cuatro defectos hereditarios específicos de la síntesis de purinas: actividad exagerada de la fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetasa, deficiencia de glucosa-6-fosfatasa y deficiencia de fructosa-1-fosfato aldolasa. El defecto hereditario mejor conocido es la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). La deficiencia completa de esta enzima se asocia con el síndrome de Lesch-Nyhan en niños, y la deficiencia parcial se ha asociado con gota de inicio a edad temprana y nefrolitiasis. La mayoría de las enfermedades que causan hiperuricemia secundaria por sobreproducción de ácido úrico se asocian con aumento en el recambio de ácidos nucleicos. Estas incluyen mieloma múltiple, policitemia, anemia perniciosa, hemoglobinopatías, talasemia, otras anemias hemolíticas, otros padecimientos mielo y linfoproliferativos, y diversas neoplasias. Además, algunos pacientes graves pueden sufrir hiperuricemia por ruptura acelerada del trifosfato de adenosina (ATP).

La gota se considera un trastorno familiar desde épocas de Sir Alfred Garrod, y, en la mayoría de las series, alrededor del 40 por ciento de los pacientes refieren historia familiar de gota.¹¹ Los mecanismos de esta asociación no se conocen, pero la mayoría de los datos disponibles sugieren que los niveles de ácido úrico son controlados por múltiples genes.¹⁶

Precipitación de ácido úrico e inflamación inducida por cristales

El ácido úrico se disocia casi completamente a su forma de anión urato a un pH de 7.4. En concentraciones mayores de 6.5 a 7.0 mg/dl, el urato se precipita en forma de cristales de UMS. Las condiciones locales en los tejidos responsables de la precipitación de los cristales y de su depósito incluyen baja temperatura (como la encontrada en las articulaciones periféricas), bajo nivel de pH en el líquido extracelular y menor unión de uratos a las proteínas del plasma. Otros factores locales que contribuyen a la precipitación y depósito de cristales son los traumatismos y el rápido incremento en la concentración local de urato debido a la movilización de agua de los tejidos periféricos (como ocurre cuando los pies edematosos se elevan durante el sueño).¹⁷

Los factores responsables de la respuesta inflamatoria a los cristales no se conocen del todo.¹¹ Las propiedades flogísticas de los cristales parecen asociarse con su capacidad para fijar inmunoglobulinas y otras proteínas, en especial complemento y lipoproteínas. Estos complejos se unen a receptores de superficie en múltiples tipos celulares, causando su activación y la liberación de citocinas proinflamatorias, factores quimiotácticos y otros mediadores. A esto sigue la llegada de células fagocíticas, en especial neutrófilos. Los cristales son engullidos y la ruptura subsecuente de los lisosomas libera metabolitos del ácido araquidónico, colagenasas y radicales de oxígeno. Se han postulado varios

factores que contribuyen a que los episodios se autolimiten. Estos incluyen la digestión de los cristales por la mieloperoxidasa, el aumento de temperatura y de flujo sanguíneo que causa disolución y eliminación de los cristales de la articulación, y la alteración de las propiedades de los cristales y de las proteínas unidas por el proceso inflamatorio en sí.

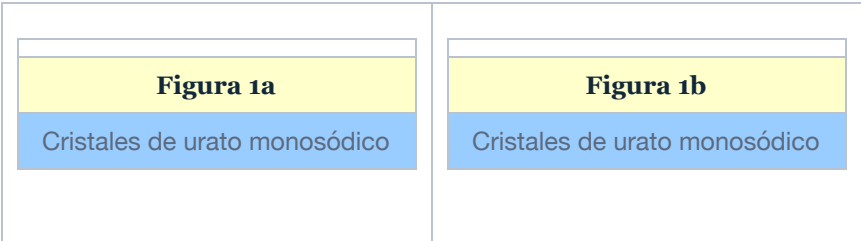
DATOS CLINICOS

Artritis gotosa aguda

La artritis gotosa aguda suele caracterizarse por el inicio súbito y dramático de dolor e inflamación, por lo general en una sola articulación. Esto ocurre con más frecuencia en las articulaciones de las extremidades inferiores y evoluciona en horas a inflamación, calor y dolor intenso al tacto. El proceso suele extenderse más allá del límite articular y puede simular una celulitis. El dolor de la gota suele ser suficientemente severo para que incluso la ligera presión de las sábanas resulte intolerable y sea muy difícil sostener peso. Incluso sin tratamiento, los episodios de gota pueden ceder en algunos días, aunque algunos pueden durar pocas semanas. En las etapas tempranas de la gota las articulaciones afectadas regresan a la normalidad después del episodio agudo.

El ataque inicial de gota es monoarticular en el 85 a 90 por ciento de los pacientes. Por lo menos la mitad de estos episodios ocurre en las primeras articulaciones metatarsofalángicas (una condición denominada podagra), pero pueden afectarse en forma simultánea o en episodios posteriores otras articulaciones del pie. También se afectan con frecuencia los tobillos y rodillas y, en cuadros más avanzados, ocurren ataques en articulaciones de las extremidades superiores, como el codo, la muñeca y las articulaciones pequeñas de las manos. En especial en las mujeres ancianas es común observar afección de las articulaciones pequeñas de los dedos (antes afectadas por osteoartrosis) en etapas relativamente tempranas del padecimiento.¹⁸ Los episodios agudos pueden afectar también las bursas, en especial en el olécranon o el área prepatelar. La gota poliarticular ocurre como primera manifestación en el 10 a 15 por ciento de los pacientes y puede asociarse con fiebre.¹⁹

Casi siempre el líquido sinovial aspirado en la etapa temprana de un episodio agudo contiene cristales típicos en forma de aguja con birrefringencia negativa y que pueden ser extracelulares o localizarse dentro de fagocitos polimorfonucleares [ver figura 1]. La cuenta de leucocitos suele variar de 10,000 a 60,000/mm³, pero puede ser mucho más alta en algunos pacientes.

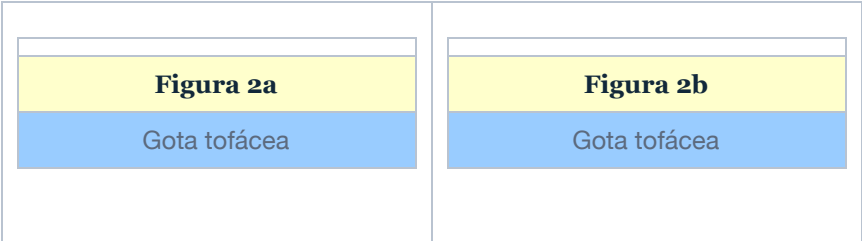


Gota intercrítica

Después de que cede el ataque inicial de gota el curso clínico de la misma puede seguir varios patrones. Una minoría de los pacientes nunca tiene un segundo ataque de gota, y algunos pueden no tener otro ataque sino hasta varios años después. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sufren ataques recurrentes durante los siguientes años. En un estudio realizado antes del uso de agentes hipouricemiantes, el 78 por ciento de los pacientes tuvo un segundo episodio antes de 2 años, y el 93 por ciento en un periodo de 10 años.²⁰ Sin embargo, en muchos pacientes los intervalos asintomáticos fueron progresivamente más cortos al aumentar la frecuencia de los episodios de artritis aguda. En la enfermedad más crónica el edema de los tejidos blandos y el derrame sinovial persisten por periodos más largos después de cada episodio. Por último, después de 10 a 20 años aparece gota tofácea crónica en los pacientes que continúan con ataques recurrentes.

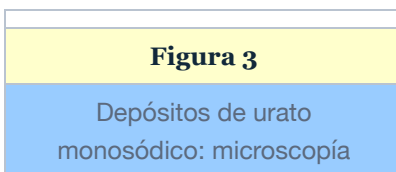
Gota tofácea crónica

La hiperuricemia persistente con ataques cada vez más frecuentes de gota causan eventualmente una distribución más amplia de la afección articular y destrucción crónica causada por el depósito de cantidades masivas de urato dentro y alrededor de las articulaciones [ver figura 2a]. Sin tratamiento para disminuir los niveles de ácido úrico, el intervalo promedio desde el primer ataque de gota y el desarrollo de artritis crónica o tofos es de alrededor de 12 años.²¹ Después de 20 años, el 75 por ciento de los pacientes tienen tofos y los pacientes con los niveles de urato más altos tienen mayor riesgo. Los tofos subcutáneos comienzan a aparecer en los tejidos periarticulares y las bursas, en especial alrededor de rodillas y codos, a lo largo de los tendones de las manos y los pies, y alrededor de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas de las manos. Los depósitos tofáceos suelen ser firmes y móviles, y la piel suprayacente es normal o está delgada y eritematosa. Cuando están cerca de la superficie los depósitos muestran una apariencia característica de yeso, color crema o amarillento. Los tofos se han descrito también en áreas no asociadas con articulaciones, como el pabellón auricular [ver figura 2b] y en localizaciones poco habituales en vísceras, como el miocardio, pericardio, válvulas aórticas y regiones espinales extradurales.



Eventualmente ocurre destrucción del cartílago articular y del hueso subcondral en los pacientes con afección articular crónica [ver figura 3]. Pueden observarse lesiones óseas erosivas en las radiografías, así como lesiones bien definidas en sacabocado en el hueso periarticular, casi siempre asociado con bordes colgantes.²² Estas erosiones tienen 5 mm o más de diámetro, siendo mayores que las observadas

en artritis reumatoide. La mineralización ósea es normal en la gota tofácea crónica, y no suele existir osteopenia yuxtarticular, como en la artritis reumatoide. La distribución de la afección articular destructiva en la gota es asimétrica y en parches.



Condiciones asociadas

Varios otros padecimientos pueden asociarse con gota e hiperuricemia, sea en forma primaria o secundaria. La mejor asociación conocida es con enfermedad renal, que con frecuencia ocurre en pacientes con gota, en especial en los que tienen hipertensión.^{23,24} Es probable que la gota y la hiperuricemia no sean responsables de la enfermedad renal, pero la nefroesclerosis causada por la hipertensión sí parece responsable de la mayor parte de los casos de insuficiencia renal en pacientes con gota. Sin embargo, la presencia de depósitos intrarrenales de urato asociados con una reacción inflamatoria en algunos pacientes sugiere que el urato causa parte de la enfermedad renal que se observa en pacientes con gota tofácea crónica.²⁵

Ocurre litiasis renal en el 10 a 25 por ciento de los pacientes con gota. La mayoría de los cálculos en estos enfermos están compuestos de ácido úrico. Sin embargo, algunos están formados por oxalato de calcio y otros componentes, y se piensa que la hiperuricemia contribuye a la formación de estos cálculos.²⁷ Se ha descrito una forma aguda de nefropatía por uratos asociada con síndrome de lisis tumoral en pacientes con leucemia o linfoma sometidos a quimioterapia.²⁸ Esta condición se asocia con oliguria aguda y aumento en la relación urato a creatinina urinarias (>1.0), y suele tratarse de modo profiláctico con alopurinol e hidratación vigorosa. Se ha observado asociación de gota con enfermedad renal e intoxicación crónica con plomo en algunas poblaciones (gota saturnina).²⁹ En los Estados Unidos la asociación se ha atribuido principalmente a whisky producido en forma ilegal en destilerías con plomo, pero también se ha asociado con exposición laboral a plomo.

La gota se relaciona con mayor incidencia de obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La asociación con la diabetes ha sido variable según los estudios, y respecto a los trastornos de lípidos la asociación es principalmente con hipertrigliceridemia, que a su vez puede relacionarse con la ingesta de alcohol.³⁰ Además, se ha encontrado correlación entre la hiperuricemia y el síndrome de resistencia a la insulina, quizá asociado con la distribución corporal de grasa y los niveles de triglicéridos.^{31,32} La asociación de gota e hiperuricemia con enfermedad cardiovascular parece depender del enlace entre estos trastornos metabólicos y la hipertensión, y la hiperuricemia no se considera como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis prematura.^{33,34}

El consumo de alcohol se ha asociado durante mucho tiempo con episodios de gota en pacientes susceptibles. Además, el consumo intenso y crónico de alcohol promueve la hiperuricemia al interferir con la excreción renal y la mayor producción de urato, y algunas bebidas alcohólicas, en especial la cerveza, sirven como fuente dietética de purina.¹¹ Los pacientes con gota tienen mayor prevalencia de hipotiroidismo, y los niveles de urato disminuyen con la institución del tratamiento hormonal sustitutivo, quizá por un mecanismo renal.³⁵

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de gota puede hacerse con certeza solo por la confirmación de cristales de urato monosódico en el líquido o tejido sinovial. La historia del paciente, el examen físico y los estudios de laboratorio pueden ser muy útiles para el diagnóstico.³⁶ La presentación típica de podagra en el varón de edad media con hiperuricemia conocida puede ser suficiente para realizar el diagnóstico de gota, en especial si existe buena respuesta a la colchicina. Deben buscarse depósitos nodulares en el olécranon y cara dorsal de los dedos, en especial en los pacientes con historia crónica de problemas articulares. Los pacientes con gota pueden tener una concentración normal de urato sérico en el momento del ataque. Sin embargo, con la mayoría de los pacientes la revisión de los registros previos pueden revelar historia de hiperuricemia crónica. Las radiografías rara vez son útiles en el momento del episodio agudo, a menos que hayan ocurrido episodios previos en la misma región y que, después de años de enfermedad, puedan observarse erosiones bien definidas dentro o alrededor de las articulaciones, con el borde colgante característico.

La detección de cristales de urato en forma de aguja y con birrefringencia negativa en el líquido sinovial examinado bajo microscopía de luz polarizada constituye el diagnóstico definitivo. Aunque esta prueba se realiza mejor cuando el líquido se obtiene en un episodio agudo, la aspiración de líquido sinovial de articulaciones afectadas en forma previa o de un nódulo subcutáneo que se sospecha es un tofo puede ser útil.³⁷ El líquido sinovial debe ser examinado por alguien con experiencia en la detección de cristales porque las personas no experimentadas pueden no reconocerlos.

Debe pensarse en otros diagnósticos alternativos en todos los pacientes con sospecha de gota. La artritis aguda puede ser causada por infección, otras artropatías inducidas por cristales u otras enfermedades. En algunos pacientes se requiere tinción de Gram y cultivo del líquido, así como radiografías, para descartar estos padecimientos. La gota puede acompañarse de fiebre, en especial en los episodios poliarticulares, y debe tomarse como posibilidad en los pacientes con sospecha de artritis bacteriana aguda con cultivos negativos.¹⁹ Además, pueden coexistir gota e infección en la misma articulación, lo que dificulta las decisiones terapéuticas. Por lo tanto, es indispensable cultivar el líquido sinovial en cualquier paciente que se sospecha tiene gota asociada con fiebre o líquido sinovial de aspecto purulento. La seudogota [*ver adelante*, Seudogota (Enfermedad por depósito de pirofosfato dihidratado de calcio)] puede causar una monoartritis u oligoartritis semejante a la gota. Las radiografías en estos pacientes pueden mostrar condrocalcinosis y los cristales de PPDC en el líquido sinovial se distinguen con facilidad

de los cristales de urato. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener gota y pseudogota en la misma articulación.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con gota incluyen la terminación del episodio agudo, la prevención de episodios futuros durante el periodo intercrítico, la evaluación de factores asociados y el tratamiento hipouricémico a largo plazo [*ver tabla 2*].³⁸ Cada aspecto del tratamiento debe considerarse en forma independiente y no debe existir confusión entre los esfuerzos por suprimir la inflamación en los episodios agudos y los dedicados a disminuir los niveles de urato en suero, a reducir la frecuencia de los ataques y a prevenir complicaciones futuras.

***Tabla 2* Tratamiento de la gota**

Fase de tratamiento	Procedimiento	Comentarios
Tratamiento del ataque agudo	Administrar fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (indometacina y otros)	Ideal para pacientes sanos sin enfermedad gastrointestinal o renal Usar con precaución por periodos limitados y en dosis bajas en pacientes con condiciones comórbidas y en ancianos
	Administrar esteroides o corticotropina (intrarticular, oral, parenteral)	Preferible en ancianos y en los que tienen padecimientos concomitantes Usar con precaución en diabéticos
	Administrar colchicina oral	Util dos a tres veces por día para los episodios leves, las dosis más altas suelen no tolerarse Usar con precaución en ancianos y pacientes con hepatopatía Rara vez está indicada la preparación intravenosa
Intervalo de seguimiento y evaluación	Administrar profilaxis para episodios recurrentes (colchicina oral o AINE)	Usar en dosis bajas, con precaución, en pacientes con nefropatía
	Determinar la presencia de causas secundarias o que contribuyen	Identificar si existe enfermedad renal subyacente, uso de fármacos concomitantes, problemas dietéticos u otras enfermedades
	Determinar la presencia de condiciones asociadas	Identificar obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes o uso de alcohol
	Identificar al paciente como sobreproductor o hipoexcretor (recolección de orina de 24 horas para urato)	Hipoexcretor: > 700 mg/24 h Sobreexcretor: > 700 mg/24 h Sobreproductor importante: > 1,000 mg/24 h
	Revisar las indicaciones para el tratamiento hipouricémico a largo plazo	Gota tofácea Enfermedad articular erosiva Ataques frecuentes (más de 2-3/año) Hiperuricemia e hiperuricosuria marcada Litiasis renal e hiperuricemia persistente
Tratamiento para la hiperuricemia crónica	Administrar alopurinol	Usar en sobreproductores e hipoexcretores Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal

		Usar con precaución en pacientes con erupciones cutáneas y en los que presentan hipersensibilidad
	Administrar fármacos uricosúricos (probenecid y sulfinpirazona)	Usar en hipoexcretors con función renal normal Contraindicado en pacientes con historia de cálculos renales

Gota aguda

El tratamiento de la gota aguda debe iniciarse lo más pronto posible. Los agentes disponibles para terminar con el episodio agudo incluyen colchicina, antiinflamatorios no esteroides (AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y esteroides. Cada agente tiene un perfil específico de toxicidad, con ventajas y desventajas aplicables a las circunstancias individuales. La salud general del paciente y otros problemas médicos, en especial la enfermedad renal y gastrointestinal, suelen dirigir la elección entre las alternativas. La ACTH y los esteroides se han administrado recientemente en pacientes con múltiples padecimientos por su relativamente bajo perfil de toxicidad.

La colchicina se ha usado por siglos para tratar los ataques agudos de gota. Administrada en dosis orales de 0.6 a 1.2 mg al inicio, seguida de 0.6 mg cada 2 horas, alivia la mayoría de los episodios en 12 a 24 horas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sufren náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea con estas dosis. La colchicina debe administrarse con precaución en ancianos y debe evitarse en enfermos con insuficiencia hepática o renal y pacientes que ya estén en tratamiento con colchicina por tiempo prolongado.³⁹ Se ha usado la colchicina intravenosa para los episodios agudos, pero la posibilidad de supresión de la médula ósea y otros efectos tóxicos sistémicos obligan a restringir la dosis, e incluso en algunos países no está disponible en esta presentación.⁴⁰

Los AINE son útiles en la mayoría de los pacientes con gota aguda y siguen siendo los agentes de elección para los pacientes jóvenes y sanos sin enfermedades concomitantes. La indometacina ha sido el agente más empleado durante años y suele comenzar a proporcionar alivio en horas después de la dosis oral inicial. La mayoría de los AINE son comparables en eficacia, aunque los estudios que comparan a los AINE en la gota aguda son pocos. El uso de todos los AINE está limitado por los riesgos de úlcera gástrica y gastritis, insuficiencia renal aguda, retención de líquidos, interferencia con tratamiento antihipertensivo y, en ancianos, problemas cognitivos. La aspirina suele evitarse por su efecto variable y relacionado con la dosis sobre la excreción de uratos.

Los esteroides se han empleado cada vez más para el tratamiento de la gota aguda en los últimos años.⁴¹ Los esteroides intrarticulares después de la artrocentesis son muy útiles para proporcionar alivio, especialmente en caso de derrames importantes, en los que la aspiración inicial de líquido causa alivio

rápido del dolor y tensión en la articulación afectada. La dosis del esteroide triamcinolona depende del tamaño de la articulación, variando de 5 a 10 mg en las articulaciones pequeñas de las manos o pies a 40 o 60 mg para articulaciones más grandes, como las rodillas. Los esteroides sistémicos pueden ser útiles también en los pacientes en los que no pueden usarse colchicina o AINE o en los pacientes con episodios poliarticulares. Se ha demostrado que tanto la prednisona (iniciando con 40 a 60 mg al día con reducción gradual) y las inyecciones intramusculares de ACTH (40 unidades) o triamcinolona (40 a 60 mg) son tan eficaces como los AINE para el tratamiento de la gota aguda. En la mayoría de los estudios de esteroides sistémicos para gota aguda, solo una pequeña proporción de pacientes requirió repetir el tratamiento por episodios de recurrencia en los primeros días después del tratamiento.

Intervalo de seguimiento y evaluación

Los pacientes persisten con mayor riesgo de otro ataque de gota durante varias semanas después de la resolución del episodio inicial, y debe usarse profilaxis con dosis pequeñas de colchicina o AINE en la mayoría de los casos. La colchicina (0.6 mg una o dos veces al día) previene los episodios en más del 80 por ciento de los pacientes. La profilaxis debe continuarse por 1 o 2 meses después del episodio agudo, por varios meses en los pacientes con historia de ataques frecuentes, y cuando se inicien los fármacos hipouricemiantes.⁴² La dosis de colchicina debe reducirse o la duración del tratamiento acortarse en los pacientes con menor función renal porque se ha reportado mielosupresión y mioneuropatía en los pacientes que usan colchicina en dosis bajas por tiempo prolongado y tienen depuración de creatinina de menos de 50 ml/min.⁴³

Después de un episodio agudo de gota el paciente debe ser vigilado por la posibilidad de ataques recurrentes, investigando causas potenciales de la hiperuricemia. La medición de la excreción de urato en orina de 24 horas ayuda a clasificar a los pacientes como sobreproductores o hipoexcretors, lo que permite identificar el tratamiento óptimo para disminuir los niveles séricos de urato, cuando está indicado.¹ Si la excreción de urato es mayor de 700 mg/día, el alopurinol será el agente más adecuado para disminuir los niveles de urato, al reducir su producción, mientras que si los niveles de excreción son bajos serán útiles los uricosúricos.

Durante este periodo la revisión de la salud general del paciente puede revelar padecimientos concomitantes, uso de fármacos y hábitos que pueden contribuir a la hiperuricemia. En especial, el consumo de alcohol debe analizarse como un factor importante en la hiperuricemia y precipitación de los episodios. La revisión de la dieta del paciente puede revelar ingesta abundante de alimentos ricos en purinas, como carnes rojas, mariscos o algunas leguminosas u otros vegetales. La restricción dietética puede ser un adyuvante útil para algunos pacientes, aunque el contenido de purinas de la dieta suele contribuir en solo alrededor de 1.0 mg/dl a la concentración de urato en sangre.³⁸ Además, el periodo intercrítico es un momento excelente para evaluar obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, que con frecuencia acompañan a la gota y son factores de riesgo importantes y corregibles para la muerte cardiovascular prematura.

Hiperuricemia crónica

En general, los pacientes con hiperuricemia asintomática no deben tratarse con agentes hipouricemiantes. Sin embargo, los pacientes con hiperuricemia marcada (niveles > 10 mg/dl) o hiperuricosuria (> 1,000 mg/24 h) deben ser vigilados con cuidado en busca de manifestaciones de gota o cálculos renales. Debe considerarse el tratamiento farmacológico para disminuir los niveles de urato en los pacientes que han tenido gota demostrada por la presencia de cristales, ataques recurrentes, e hiperuricemia persistente a pesar de los esfuerzos por identificar y corregir los factores contribuyentes. La mayoría de los pacientes que han tenido dos o tres episodios y que tienen tofos o evidencia radiográfica de daño articular deben tratarse con hipouricemiantes si aceptan cumplir un esquema terapéutico a largo plazo. La reducción de los niveles de urato hasta el rango normal (i.e., < 6,0 mg/dl) evita los episodios futuros y permite la resorción de los tofos.³⁸ La colchicina en dosis bajas o los AINE pueden usarse para prevenir los ataques que pueden ocurrir durante varios meses después de iniciado el tratamiento hipouricemiante.⁴⁴

Los agentes que aumentan la excreción renal de urato (agentes uricosúricos) pueden usarse en los pacientes con función renal normal y sin historia de nefrolitiasis que tienen excreción de urato menor de 700 mg/día. El probenecid (1 a 2 g/día) es el agente más empleado, aunque también puede usarse la sulfipirazona (hasta 400 a 800 mg/día). Ambos agentes son de uso limitado en los pacientes con menor función renal y se asocian con riesgo de formación de cálculos renales. El aumento en el volumen urinario y la alcalinización con bicarbonato disminuyen este riesgo. Hasta el 25 por ciento de los pacientes no se controla bien con el tratamiento uricosúrico.

El alopurinol, el único inhibidor de la xantina oxidasa disponible, reduce los niveles de urato en suero en casi todos los pacientes constantes y puede usarse en sobreproductores o hipoexcretors. La dosis estándar es de 300 mg al día en pacientes con función renal normal, aunque algunos pacientes pueden requerir hasta 600 mg para lograr niveles de urato óptimos. La dosis debe reducirse a 200 mg en pacientes con velocidad de filtración glomerular (VFG) menor de 60 ml/min y a 100 mg si la VFG es menor de 30 ml/min. La dosis de algunos otros fármacos, en especial de azatioprina, debe disminuirse en los pacientes que reciben alopurinol porque el segundo inhibe su metabolismo. En alrededor del 2 por ciento de los pacientes que reciben alopurinol se desarrolla una erupción de hipersensibilidad que progresa a una dermatosis exfoliativa severa en un número pequeños de enfermos.⁴⁵ Esta reacción es más frecuente en pacientes que reciben ampicilina o que tienen insuficiencia renal. Algunas erupciones pueden asociarse con un síndrome de vasculitis, hepatitis y enfermedad renal intersticial, con un riesgo de mortalidad del 20 por ciento, según algunas series. Debido a esto, el alopurinol debe suspenderse en cualquier paciente que sufra una erupción cutánea. Este puede reiniciarse en los pacientes si la erupción es leve. Además, los esquemas de desensibilización oral o parenteral han sido útiles en algunos pacientes, pero deben emplearse con precaución.

Seudogota (enfermedad por depósito de pirofosfato dihidratado de calcio)

DEFINICION Y CLASIFICACION

Los cristales de PPDC pueden depositarse dentro y alrededor de las articulaciones y se caracterizan por calcificación del cartílago articular, meniscos, sinovia y otros tejidos periarticulares. McCarty y colaboradores describieron por vez primera los cristales de PPDC en el líquido sinovial de pacientes con episodios que parecían gota en 1962.² Usaron el término pseudogota para esta nueva artropatía, que se caracteriza por calcificaciones intrarticulares (condrocalcinosis), cristales en el líquido sinovial y artropatía aguda. Desde entonces, otras manifestaciones clínicas y procesos patológicos se han asociado con los cristales de PPDC. Por lo tanto, el término enfermedad por cristales de PPDC se usa para incluir las diversas manifestaciones clínicas que son parte de un mismo síndrome clínico general.

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad por depósito de PPDC suele ser un padecimiento de ancianos. La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 70 años.⁴⁶ La prevalencia de la condrocalcinosis articular es muy baja en personas menores de 40 años, pero aumenta con la edad y es bastante común en poblaciones de edad avanzada. Cuando se obtienen múltiples estudios radiológicos, la prevalencia demostrada en la población general es del 10 a 15 por ciento en los pacientes entre 65 y 75 años de edad y de más del 40 por ciento en mayores de 80 años.^{47,48} El depósito de PPDC ocurre en hombres y mujeres en distribución diferente según varios estudios, pero no parece existir un predominio franco de género. Se ha reportado mayor prevalencia de depósito de PPDC en ciertas enfermedades y grupos familiares.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Las bases metabólicas para la formación y depósito de PPDC se conoce menor que las de los cristales de urato. La formación de cristales de PPDC ocurre casi en forma exclusiva en el tejido articular y periarticular, casi siempre cerca de la superficie de los condrocitos.^{46,49} Esta aumenta por los niveles elevados de calcio o pirofosfato (PPi) en los tejidos locales o por factores locales en la matriz del cartílago que promueven la formación de cristales. Un sustrato anormal en la matriz de colágena y proteoglucanos, así como variaciones en el contenido mineral, pueden promover el depósito de cristales. Las elevaciones locales de PPi parecen relacionarse a actividad exagerada de una enzima de la superficie celular (ectoenzima) conocida como pirofosfohidrolasa de trifosfato de nucleósido (NTPPH, por sus siglas en inglés, n. del t.), que cataliza la hidrólisis extracelular del ATP. Además, parte del exceso de la producción de PPi puede tener lugar dentro de la célula por la NTPPH o como un metabolito de los proteoglucanos celulares y la síntesis proteica. Otros factores que pueden contribuir al exceso de PPi y la formación de cristales incluyen menor actividad de pirofosfatasa, detritos celulares, matriz colágena anormal e incluso la influencia local de factores de crecimiento (factor transformador de crecimiento y factor de crecimiento semejante a insulina). Los mecanismos por los que los cristales de PPDC inducen inflamación parecen ser semejantes a los observados en la gota.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y VARIANTES

La mayoría de las articulaciones con condrocalcinosis radiológica están asintomáticas, aunque son más comunes los síntomas articulares sutiles en los pacientes asintomáticos con condrocalcinosis que en los que no la tienen.⁵⁰ Desde el punto de vista clínico el depósito sintomático de PPDC puede tener una de varias formas que tiende a presentarse en forma aguda o crónica, simulando otras artropatías.

Seudogota aguda

Laseudogota aguda es ligeramente más común en varones que en mujeres. Los ataques de esta forma de enfermedad por depósito de PPDC suelen ser agudos, aumentando en intensidad en 12 a 36 horas y durante algunos días a semanas. La mayoría de los episodios agudos deseudogota son menos intensos que los de gota. La articulación más afectada es la rodilla (en la mitad de los pacientes), seguida de la muñeca y el tobillo. En raros casos pueden observarse ataques en la primera articulación metatarsofalángica.⁴⁶ Las articulaciones afectadas previamente se afectan más en los episodios subsecuentes. Los ataques pueden ocurrir en racimos durante periodos cortos y en algunos pacientes los cuadros son poliarticulares. Es común la leucocitosis moderada en el líquido sinovial, y las elevaciones marcadas simulan una artritis séptica en algunos pacientes. Se ha descrito fiebre leve y leucocitosis, pero no con tanta frecuencia como en la gota.⁵¹ Entre los ataques las articulaciones suelen ser asintomáticas hasta que existe osteoartritis concomitante. Como en la gota, los episodios deseudogota parecen ser precipitados en algunos pacientes por eventos estresantes, como cirugía, traumatismos y enfermedades concomitantes.

Artritis crónica semejante a la reumatoide

El 5 a 10 por ciento de los pacientes con enfermedad por depósito de PPDC presentan un proceso poliarticular indolente, simétrico e inflamatorio que recuerda a una artritis reumatoide. En este grupo de pacientes se observa inflamación crónica, rigidez matinal y afección predominante de la muñeca y la rodilla. Debido a la relativamente alta frecuencia de condrocalcinosis incidental y factor reumatoide positivo en los ancianos, puede ser difícil distinguir el depósito de PPDC de la artritis reumatoide. La historia de exacerbaciones agudas en estos pacientes puede sugerir la primera opción, mientras que la presencia de nódulos subcutáneos y los factores reumatoides muy altos favorecen el diagnóstico de artritis reumatoide.

OSTEOARTRITIS Y DEPOSITO DE PPDC

Alrededor de la mitad de los pacientes con depósito de PPDC tienen artropatía degenerativa que afecta múltiples articulaciones, por lo general con un patrón simétrico. Las mujeres predominan en este grupo de pacientes.⁴⁶ Las rodillas son las articulaciones más afectadas, seguidas por las muñecas, articulaciones metacarpofalángicas, caderas, columna y hombros. La osteoartritis asociada con PPDC puede distinguirse de la osteoartritis típica por la presencia de cambios en articulaciones atípicas, como las muñecas, codos y hombros. Algunos pacientes en este grupo pueden no tener condrocalcinosis, pero se

encuentran cristales de PPDC en el líquido sinovial de la mayoría de estos pacientes que no tienen datos radiográficos. Además, las características radiográficas de afección patelofemoral y las erosiones en la corteza femoral son sugestivas de depósito de PPDC.⁵²

Trastornos asociados con enfermedad por depósito de PPDC

La mayoría de los casos de depósito de PPDC son esporádicos. Sin embargo, se han reportados algunos pacientes con formas familiares de la enfermedad y trastornos metabólicos asociados. La mayoría de las formas familiares tienen un patrón de transmisión autosómico dominante, pero muestran diversas presentaciones clínicas.⁵³ Se han reportado asociaciones con varios trastornos endócrinos y metabólicos, muchos de los cuales quizá representen solo una coincidencia por el grupo de edad afectado [ver tabla 3]. Existen asociaciones definitivas entre la enfermedad por depósito de PPDC y la hemocromatosis, el hiperparatiroidismo, la hipofosfatasa y la hipomagnesemia. En 1964 se reportó por primera vez una forma de artritis característica asociada con hemocromatosis.⁵⁴ Esta artropatía es semejante a la osteoartrosis y a la artritis reumatoide y puede ser la manifestación inicial en algunos pacientes. Las articulaciones más afectadas son las metacarpofalángicas (principalmente la segunda y tercera), las muñecas, y las caderas, y los cambios radiológicos consisten en osteofitos en forma de gancho en las cabezas de los metacarpianos. Se ha descrito depósito de PPDC en el 20 a 30 porciento de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, principalmente en ancianos. Se han observado ataques agudos de pseudogota después de la paratiroidectomía, que suelen ser la primera manifestación de depósito de PPDC en estos pacientes.⁵⁵

Tabla 3 Condiciones asociadas con enfermedad por depósito de pirofosfato dihidratado de calcio *

Asociación definitiva	Asociación posible o dudosa
• Hemocromatosis • Hiperparatiroidismo • Hipofosfatasa • Hipomagnesemia	• Gota • Hipocalcemia hipocalciúrica familiar • Acromegalia • Raquitismo hipofosfatémico ligado al X • Articulaciones neuropáticas • Amiloidosis • Traumatismos
Asociación probable	
• Hipotiroidismo	

Ver referencias 45, 49 y 53.
* Como pseudogota o condrocalcinosis radiográfica

DIAGNOSTICO

La aspiración del líquido sinovial y la búsqueda de cristales son indispensables para el diagnóstico. El líquido sinovial en la seudogota suele ser inflamatorio, pero puede ser hemorrágico. La regla es que la cuenta de leucocitos sea de alrededor de 10,000 a 20,000 células /mm³, pero en la articulaciones pequeñas, como en la muñeca, se han observado cuentas muy altas. El líquido sinovial debe examinarse primero bajo microscopía regular porque los cristales de PPDC tienen una birrefringencia positiva débil bajo microscopía polarizada y pueden pasar inadvertidos. Los cristales son romboides o en forma de bastón y pueden ser intra o extracelulares [ver figura 4]. Debido a su birrefringencia débil, los cristales de PPDC pueden no observarse al inicio, de modo que es indispensable que alguien con experiencia examine el líquido.

Figura 4
Cristales de pirofosfato dihidratado de calcio

Los estudios radiográficos de las articulaciones afectadas suelen revelar condrocalcinosis en el cartílago articular. El fibrocartílago de los meniscos de las rodillas [ver figura 5a] o el ligamento triangular de la articulación radiocubital en la muñeca [ver figura 5b] pueden mostrar calcificaciones lineales o puntiformes, y pueden observarse cambios semejantes en la sínfisis del pubis, el hombro, la cadera y los discos intervertebrales. También puede observarse calcificación lineal del cartílago hialino en estas articulaciones. Otros datos pueden incluir angostamiento y esclerosis de las articulaciones radiocarpiana y patelofemoral, erosiones de la cortical femoral en la rodilla y calcificaciones extrarticulares que afectan tendones o ligamentos.

<table border="1"><tr><td>Figura 5a</td></tr><tr><td>Cambios radiográficos en condrocalcinosis</td></tr></table>	Figura 5a	Cambios radiográficos en condrocalcinosis	<table border="1"><tr><td>Figura 5b</td></tr><tr><td>Cambios radiográficos en condrocalcinosis</td></tr></table>	Figura 5b	Cambios radiográficos en condrocalcinosis
Figura 5a					
Cambios radiográficos en condrocalcinosis					
Figura 5b					
Cambios radiográficos en condrocalcinosis					

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con seudogota es semejante al del paciente con gota aguda, y el objetivo principal del mismo es controlar la reacción inflamatoria aguda.⁵⁶ El reposo de la articulación o articulaciones inflamadas y la administración de AINE o de esteroides intrarticulares suelen ser la base

del tratamiento. La aspiración de la articulación suele ser suficiente para aliviar en forma significativa el dolor y la molestia en algunos pacientes. La colchicina es eficaz en los pacientes con pseudogota aguda, pero debe usarse con precaución en pacientes mayores. En dosis bajas, 0.6 mg una o dos veces al día, puede ser útil para prevenir episodios subsecuentes.⁵⁷ En algunos pacientes la ACTH intramuscular o subcutánea (40 unidades) o la triamcinolona intramuscular (60 mg) puede controlar la reacción inflamatoria aguda.⁵⁸ Para los pacientes con dolor e inflamación crónicos la fisioterapia, los analgésicos y los AINE constituyen buenas alternativas de manejo. Debe considerarse la evaluación del paciente buscando alteraciones metabólicas subyacentes, en especial hemocromatosis e hiperparatiroidismo. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento exitoso de estos padecimientos altere el curso clínico o radiográfico de la enfermedad por depósito de PPDC.

Otras formas de artritis asociadas a cristales

DEPOSITO DE FOSFATO BASICO DE CALCIO

Se han identificado un grupo de cristales semejantes a apatita (fosfato básico de calcio) en los líquidos sinoviales y tejidos articulares y periarticulares en diversos trastornos musculoesqueléticos. Estos pueden encontrarse en el 30 a 60 por ciento de los líquidos sinoviales de pacientes con osteoartritis y pueden contribuir al proceso inflamatorio de baja intensidad de la osteoartritis típica.⁵⁹ Se ha descrito una artropatía destructiva severa del hombro y la rodilla que afecta principalmente mujeres ancianas, como el síndrome de hombro-rodilla de Milwaukee.⁶⁰ Este proceso se asocia con degeneración y ruptura del manguito rotador, inestabilidad articular y calcificación periarticular. El líquido sinovial puede ser serosanguíneo contener algunas células, y pueden aparecer cristales de hidroxapatita como acúmulos o pueden observarse como monedas intracelulares, pero no son birrefringentes bajo la luz polarizada. El tratamiento de esta condición es difícil, pero la aspiración articular y las inyecciones de esteroides intrarticulares han sido útiles en algunos pacientes.

Los cristales de fosfato básico de calcio también se asocian con periartritis calcificada aguda que puede afectar el hombro u otras áreas periarticulares. En los pacientes con este problema se encuentran depósitos periarticulares calcificados en el hombro, cerca del trocánter lateral de la cadera, alrededor de las muñecas, dedos o rodillas, en el tobillo o pies. Estos depósitos pueden distinguirse radiográficamente al comienzo de los ataques, pero con frecuencia desaparecen en semanas. Los AINE y los esteroides inyectados en forma local pueden ser útiles para tratar esta condición.

OTROS CRISTALES ENCONTRADOS EN EL LIQUIDO SINOVIAL

Se han descrito otros cristales en el líquido sinovial. Pueden observarse cristales de colesterol en algunos derrames crónicos, y con más frecuencia se asocian con derrames crónicos en bursas reumatoideas.⁶¹ También se han observado otros cristales de lípidos después del traumatismo articular y un tipo de cristal lípido que recuerda a una cruz de Malta y que puede ser el responsable de una reacción inflamatoria aguda en casos raros. Además, se han encontrado cristales de oxalato de calcio en el líquido

sinovial de pacientes con nefropatía terminal.⁶³ El significado patogénico de cada uno de estos tipos de cristales es incierto, por lo que es muy probable que representen un fenómeno secundario incidental.

Bibliografía

1. McCarty DJ, Hollander JL: Identification of urate crystals in gouty synovial fluids. *Ann Intern Med* 54:452, 1961
2. McCarty DJ, Kohn NN, Faires JS: The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritis patients: the "pseudogout syndrome": I. Clinical aspects. *Ann Intern Med* 56:711, 1962
3. Wyngaarden JB, Kelley WN: Gout and Hyperuricemia. Grune & Stratton, New York, 1976
4. Boss GR, Seegmiller JE: Hyperuricemia and gout: classification, complications and management. *N Engl J Med* 300:1459, 1979
5. Roubenoff R: Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 16:539, 1990
6. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al: Gout and coronary artery disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 41:237, 1988
7. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, et al: Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 16:427, 1989
8. Hochberg MC, Thomas J, Thomas DJ, et al: Racial differences in the incidence of gout. *Arthritis Rheum* 38:628, 1995
9. MacFarlane DG, Dieppe PA: Diuretic-induced gout in elderly women. *Br J Rheumatol* 24:155, 1985
10. Ter Borg EJ, Rasker JJ: Gout in the elderly, a separate entity? *Ann Rheum Dis* 46:72, 1987
11. Kelley WN, Wortmann RL: Gout and hyperuricemia. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1997, p 1313
12. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO: Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 82:421, 1987

13. Scott JT, Higgins CS: Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 51:259, 1992
14. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, et al: Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 321:287, 1989
15. Burack DA, Griffith BP, Thompson ME, et al: Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med* 92:141, 1992
16. Morton NE: Genetics of hyperuricemia in families with gout. *Am J Med Genet* 4:103, 1979
17. Simkin PA: The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med* 86:230, 1977
18. Fam AG, Stein J, Rubenstein J: Gouty arthritis in nodal osteoarthritis. *J Rheumatol* 23:684, 1996
19. Hadler NM, Franck WA, Bress NM, et al: Acute polyarticular gout. *Am J Med* 56:715, 1974
20. Gutman AB: Gout. *Textbook of Medicine*. Beeson PB, McDermott W, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1963, p 1255
21. Gutman AB: The past four decades of progress in the knowledge of gout with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum* 16:431, 1973
22. Barthelemy CR, Nakayama DA, Carrera GF, et al: Gouty arthritis: a prospective radiographic evaluation of sixty patients. *Skeletal Radiol* 11:1, 1984
23. Yu T-F, Berger L: Renal disease in primary gout: a study of 253 gout patients with proteinuria. *Semin Arthritis Rheum* 4:293, 1975
24. Yu T-F, Berger L: Impaired renal function in gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 72:95, 1982
25. Tarng D-C, Lin H-Y, Shyong M-L, et al: Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 15:31, 1995
26. Fessel WM: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 67:74, 1979
27. Pak CYC, Barilla DE, Holt K, et al: Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Am J Med* 65:593, 1978
28. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al: Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 68:486, 1980

29. Reynolds PP, Knapp MJ, Baraf HSB, et al: Moonshine and lead: relationship to the pathogenesis of hyperuricemia in gout. *Arthritis Rheum* 26:1057, 1983
30. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al: Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout: influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol* 33:731, 1994
31. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H: Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 78:25, 1994
32. Cigolini M, Targher G, Tonoli M, et al: Hyperuricemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes* 19:92, 1995
33. Myers AR, Epstein FH, Dodge HJ, et al: The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med* 45:520, 1968
34. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al: Original contributions: hyperuricemia as a risk factor of coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 121:11, 1985
35. Erickson AR, Enzenauer RJ, Nordstrom DM, et al: The prevalence of hypothyroidism in gout. *Am J Med* 97:231, 1994
36. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al: Preliminary criteria for the classification of acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 20:895, 1977
37. Agudelo CA, Weinberger A, Schumacher HR, et al: Definitive diagnosis of gout by identification of urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Arthritis Rheum* 22:559, 1979
38. Emmerson BT: The management of gout. *N Engl J Med* 334:445, 1996
39. Roberts WN, Liang MH, Stern SH: Colchicine in acute gout: reassessment of risks and benefits. *JAMA* 257:1920, 1987
40. Wallace SL, Singer JZ: Systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine: guidelines for use (review). *J Rheumatol* 15:495, 1988
41. Fam AG: Current therapy of acute microcrystalline arthritis and the role of corticosteroids. *J Clin Rheumatol* 3:35, 1997
42. Yu T-F: The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout: a reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum* 12:256, 1982

43. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, et al: Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 18:264, 1991
44. Bull PW, Scott JT: Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *J Rheumatol* 16:1246, 1989
45. Ryan LM, McCarty DJ: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed. Koopman WJ, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, p 2103
46. Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 76:47, 1984
47. Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, et al: Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 42:280, 1983
48. Doherty M, Dieppe P: Crystal deposition disease in the elderly. *Clin Rheum Dis* 12:97, 1986
49. Reginato AL, Reginato AM: Diseases associated with deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al, Eds. Philadelphia, WB Saunders Co, 1997, p 1352
50. Ellman MH, Levin B: Chondrocalcinosis in elderly persons. *Arthritis Rheum* 18:43, 1975
51. Bong D, Bennett R: Pseudogout mimicking systemic disease. *JAMA* 246:1438, 1981
52. Resnick D, Williams G, Weisman MH, et al: Rheumatoid arthritis and pseudo rheumatoid arthritis in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Radiology* 140:615, 1981
53. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, et al: Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 22:188, 1992
54. Schumacher HR Jr: Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Rheum* 7:41, 1964
55. Rynes RI, Merzig EG: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and hyperparathyroidism: a controlled, prospective study. *J Rheumatol* 5:460, 1978
56. Agudelo CA: Crystal deposition diseases. *Treatment of the Rheumatic Diseases*. Weisman MH, Weinblatt ME, Eds. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, p 271
57. Alvarellos A, Spilberg I: Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol* 13:804, 1986

58. Roane DW, Harris MD, Carpenter MT, et al: Prospective use of intramuscular triamcinolone acetonide in pseudogout. *J Rheumatol* 24:1168, 1997
59. Halverson PB, McCarty DJ: Patterns of radiographic abnormalities associated with basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee. *Ann Rheum Dis* 45:603, 1986
60. Halverson PB, Carrera GF, McCarty DJ: Milwaukee shoulder syndrome: fifteen additional cases and a description of contributing factors. *Arch Intern Med* 150:677, 1990
61. Wise CM, White RE, Agudelo CA: Synovial fluid lipid abnormalities in various disease states: review and classification. *Semin Arthritis Rheum* 16:222, 1987
62. Trostle DC, Schumacher HR Jr, Medsger TA Jr, et al: Lipid microspherule-associated acute monoarticular arthritis. *Arthritis Rheum* 29:1166, 1986
63. Hoffman GS, Schumacher HR, Paul H, et al: Calcium oxalate microcrystalline-associated arthritis in end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 97:36, 1982

Figuras

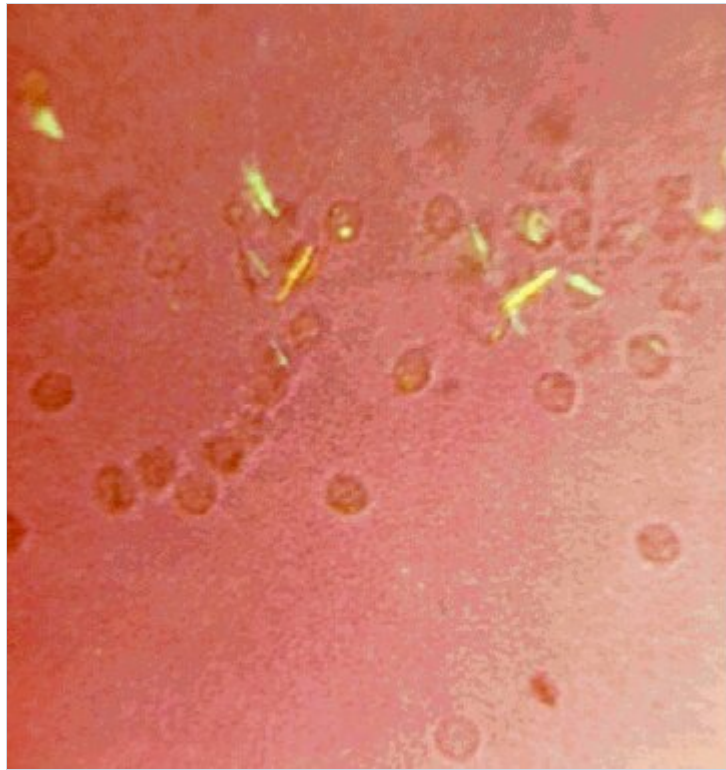


Figura 1a Cristales de urato monosódico La gota puede diagnosticarse por la demostración de cristales de urato monosódico con birrefringencia negativa en el líquido sinovial examinado bajo microscopía de luz polarizada, ya sean libres (a) o dentro de leucocitos polimorfonucleares (b).

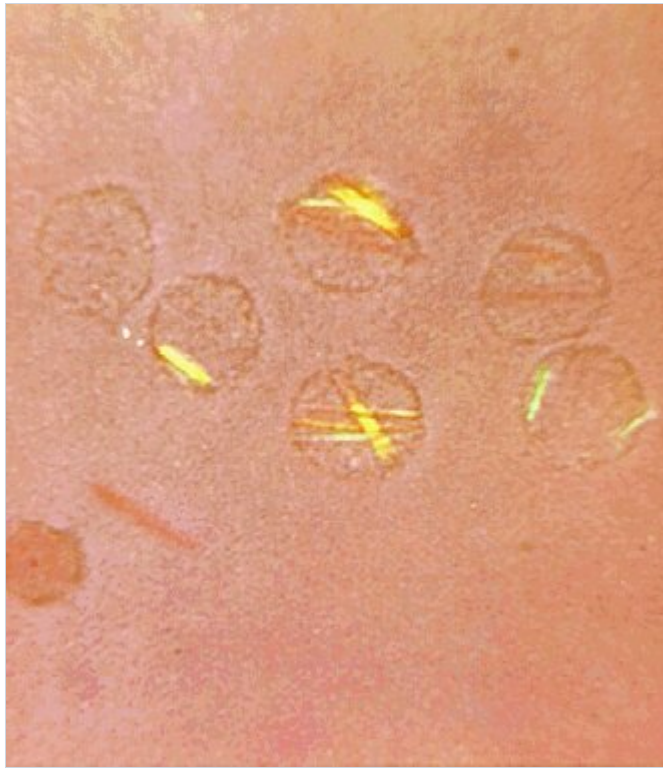


Figura 1b Cristales de urato monosódico La gota puede diagnosticarse por la demostración de cristales de urato monosódico con birrefringencia negativa en el líquido sinovial examinado bajo microscopía de luz polarizada, ya sean libres (a) o dentro de leucocitos polimorfonucleares (b).



Figura 2a Gota tofácea Gota tofácea, con inflamación crónica en y alrededor de las articulaciones de las manos causada por destrucción ósea y depósitos tofáceos en las manos (a). Los tofos también pueden encontrarse en áreas extrarticulares, como el pabellón auricular (b).



Figura 2b Gota tofácea Gota tofácea, con inflamación crónica en y alrededor de las articulaciones de las manos causada por destrucción ósea y depósitos tofáceos en las manos (a). Los tofos también pueden encontrarse en áreas extrarticulares, como el pabellón auricular (b).

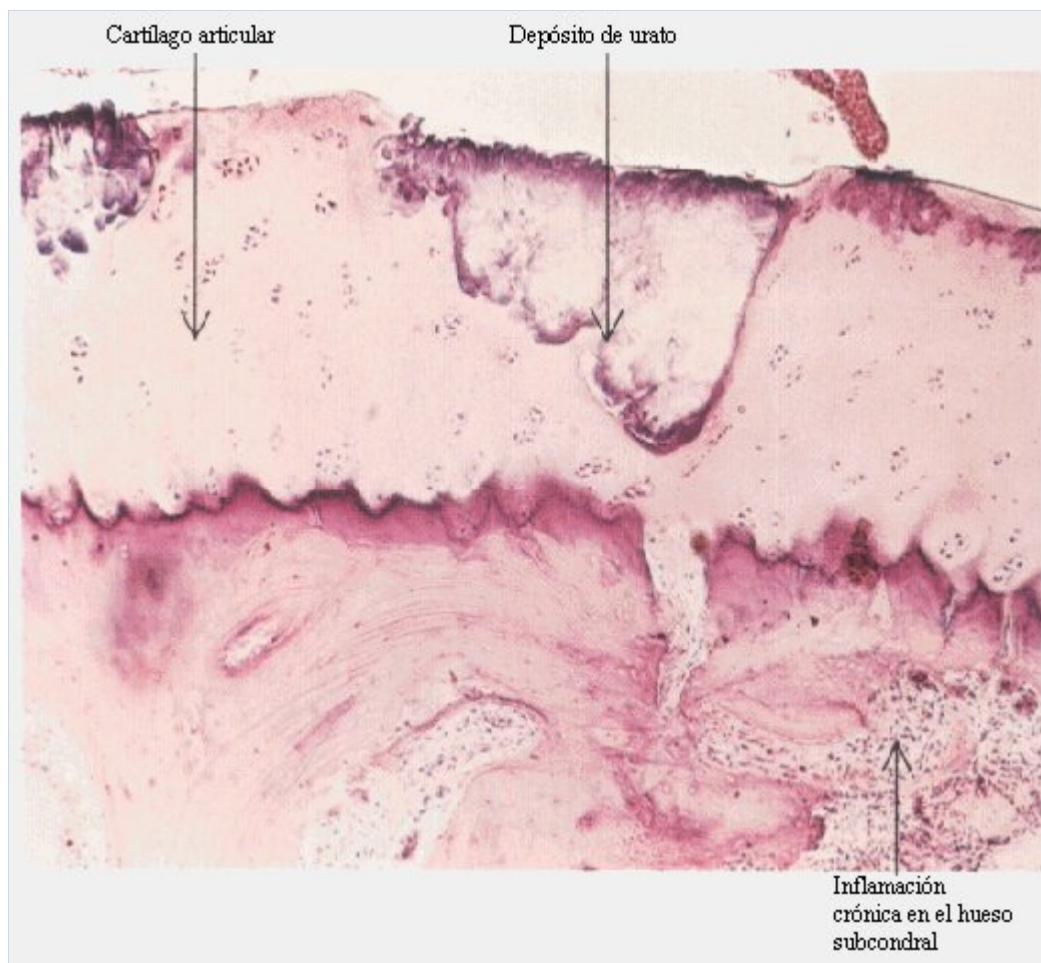


Figura 3 Depósitos de urato monosódico: microscopía Apariencia microscópica de los depósitos de urato monosódico que causan un defecto en el cartílago articular e inflamación crónica en el hueso subcondral.

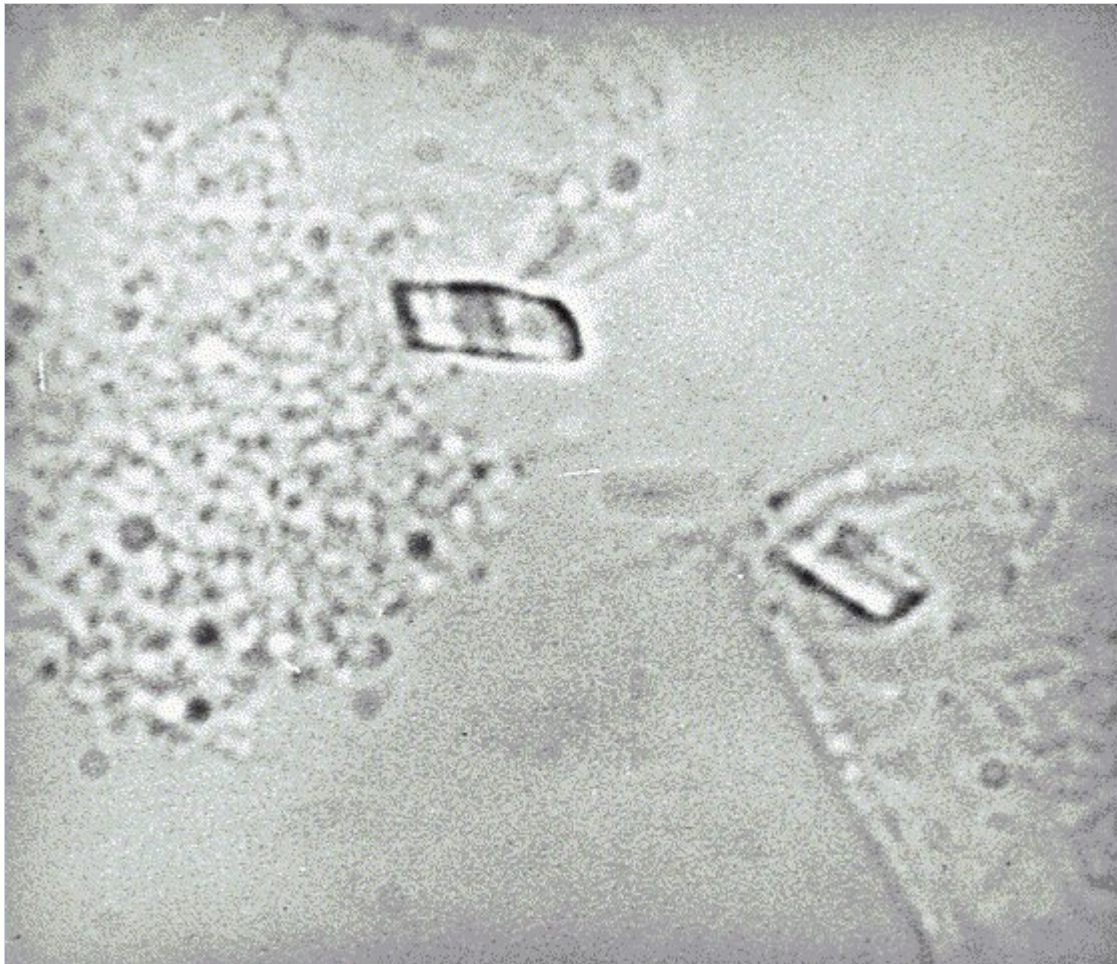


Figura 4 Cristales de pirofosfato dihidratado de calcio Los cristales de pirofosfato dihidratado de calcio típicos de pseudogota son romboides y exhiben birrefringencia débil positiva bajo la luz polarizada.



Figura 5a Cambios radiográficos en condrocalcinosis Radiografía típica de condrocalcinosis observada en enfermedad por depósito de PPDC, con evidencia de calcificación intrarticular en el menisco y cartílago hialino de la rodilla (a) y del cartílago triangular de la muñeca (b).



Figura 5b Cambios radiográficos en condrocalcinosis Radiografía típica de condrocalcinosis observada en enfermedad por depósito de PPDC, con evidencia de calcificación intrarticular en el menisco y cartílago hialino de la rodilla (a) y del cartílago triangular de la muñeca (b).

X OSTEOARTRITIS

DR. DWIGHT R. ROBINSON

La osteoartritis es una enfermedad articular caracterizada por degeneración y pérdida del cartílago articular y alteraciones del hueso subcondral. Aunque es la más común de las enfermedades reumáticas, su patogenia no es bien conocida. La osteoartritis puede ser secundaria a otras enfermedades que causan deformidad articular o traumatismo articular repetido [ver tabla 1], pero en muchos pacientes ninguno de estos factores está presente. La incidencia de osteoartritis aumenta con la edad; sin embargo, la enfermedad no sólo es causada por el envejecimiento de los tejidos articulares. La diferencia entre la osteoartritis y las enfermedades reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide, radica en que la primera se asocia sólo con grados menores de inflamación.

Tabla 1 Causas de osteoartritis secundaria
• Traumatismos: agudos, crónicos o fracturas antiguas que afectan la articulación • Enfermedades reumáticas inflamatorias: artritis reumatoide, artritis séptica, gota • Trastornos esqueléticos hereditarios: displasia congénita de la cadera, luxación de la cabeza el fémur, síndrome uña-rótula, displasia epifisiaria múltiple, enfermedad de Kashin-Beck • Trastornos metabólicos: enfermedad por depósito de cristales (incluyendo depósito de dihidrato de fosfatos de calcio y de fosfato de calcio básico), síndrome hombro/rodilla de Milwaukee, alcaptonuria (ocronosis), hemocramatosis, hemofilia y otros trastornos hemorrágicos, enfermedad de Wilson • Enfermedad de Paget del hueso • Osteonecrosis o necrosis aséptica; enfermedad por descompresión • Artropatía neurotrópica: tabes dorsal, diabetes mellitus, siringomielia, enfermedades desmielizantes, mielomeningocele, lesiones de médula ósea y nervios periféricos, otros trastornos que producen denervación • Múltiples inyecciones de corticosteroides intrarticulares

Los patrones clínicos de la osteoartritis varían con el grupo étnico, pero la enfermedad es común en la mayoría de las poblaciones. En general, la osteoartritis ocurre casi con la misma frecuencia en hombres y mujeres, aunque en cada género predominan patrones diferentes de afectación articular. Por ejemplo, la osteoartritis de las manos y de las rodillas es más común en mujeres, mientras que la osteoartritis de la

cadera es más frecuente en hombres. Entre el 80 y el 95 por ciento de las personas mayores de 40 años de edad tienen manifestaciones de osteoartritis de mostradas por estudios radiológicos, pero un porcentaje considerable de estos pacientes presentan síntomas leves o están asintomáticos. La severidad de los cambios aumenta de manera notable a medida que aumenta la edad. El número de personas que abandonan el trabajo cada año por surgir osteoartritis es mayor del cinco por ciento, y esta frecuencia corresponde al segundo lugar, sólo después de las enfermedades cardiovasculares.^{1,2}

Manifestaciones clínicas

El dolor articular es el síntoma más importante de la osteoartritis. La rigidez articular y la limitación del movimiento también pueden ser notables. Los síntomas a menudo son leves, pero pueden ocasionar incapacidad severa. Los ancianos manifiestan síntomas con mayor frecuencia; los individuos menores de 40 años presentan síntomas con poca frecuencia, a menos que exista antecedente de traumatismo articular u otra causa que haya condicionado la osteoartritis. Suelen estar afectadas una o varias articulaciones. El número de articulaciones afectadas suele ser pequeño comparado con el patrón de la artritis reumatoide. La distribución de las articulaciones afectadas también es característica; algunas articulaciones suelen estar más afectadas que otras. Es raro que se afecten las articulaciones metacarpofalángicas, las muñecas, los codos y los hombros si no existe un traumatismo previo.

En forma característica el dolor tiene aparición insidiosa y progresiva, a menudo durante muchos años. Las exacerbaciones van seguidas de remisión parcial o completa. A menudo el dolor ocurre cuando la articulación está en movimiento y disminuye con el reposo, por lo menos hasta las etapas avanzadas de la enfermedad. Con frecuencia las articulaciones presentan rigidez de corta duración después de los periodos de reposo. La rigidez tiende a ceder después de unos cuantos segundos o minutos de movimiento articular, en comparación con la rigidez matutina relacionada con la artritis reumatoide, la cual puede persistir durante varias horas.

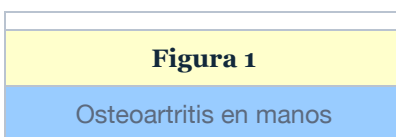
Aunque la enfermedad puede progresar con rapidez, la evolución suele ser lentamente progresiva, con disfunción cada vez mayor durante muchos años. Por fortuna, el deterioro no es inevitable; los síntomas pueden continuar siendo leves o desaparecer durante periodos prolongados. Por lo tanto es difícil determinar el pronóstico.

La exploración de las articulaciones afectadas muestra dolor leve a la palpación, y dolor y crepitación a los movimientos. Se pueden observar derrames articulares y aumento de volumen firme (debido a proliferaciones óseas subyacentes). En la osteoartritis avanzada las deformidades incluyen crecimiento óseo, angulación y limitación de la movilidad. La fusión ósea es rara.^{1,2}

AFECCION ARTICULAR

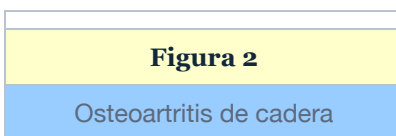
Manos La osteoartritis afecta con frecuencia las articulaciones interfalángicas distales y produce proliferaciones óseas, denominadas nódulos de Heberden [*ver figura 1*]. Con menos frecuencia, la

enfermedad también afecta las articulaciones intel-falángieas proximales (nódulos de Bouehard). En ambos casos el ensanchamiento suele progresar lentamente. La presencia de inflamación agregada puede producir rubor, dolor e hipersensibilidad durante periodos variables de tiempo. En ocasiones se desarrollan quistes mucinosos, sobre todo en la cara dorsal de la articulación interfalángica distal, que pueden resolverse o persistir. Ocurre también cierta limitación de la movilidad, pero que generalmente no limita seriamente la función en las actividades ordinarias. Los nódulos de Heberden y Bouchard, usualmente familiares, aparecen con más frecuencia en mujeres ancianas o de edad media; se desconoce el modo de transmisión hereditaria. La erección de la primera articulación carpometacarplana, en la base del pulgar, es común y puede causar dolor y limitación del movimiento.



Rodillas Las rodillas son otro sitio frecuente de inicio de la enfermedad y, como en otras articulaciones que soportan peso, la afección puede causar incapacidad severa. El dolor y ensanchamiento óseo son comunes, con o sin derrames; la crepitación llega a ser notable. Por lo general, las articulaciones se mantienen estables hasta los estadios avanzados, en que se desarrolla inestabilidad y deformidad, lo que produce angulación en varo. Aunque exista dolor al movimiento, el arco de movimiento puede estar razonablemente conservado. La condromalacia de la rótula, que puede ser una forma de osteoartritis, se presenta en adultos jóvenes y se caracteriza por dolor y crepitación alrededor de la rótula. Los cambios degenerativos del cartílago rotuliano pueden progresar hasta los cambios más avanzados típicos de la osteoartritis. A veces la enfermedad se asocia con luxación lateral recurrente de la rótula, que se puede corregir quirúrgicamente. El síndrome cede en forma espontánea, o bien los cambios pueden progresar y llegar a ser crónicos.

Caderas La osteoartritis de la cadera (*malum coxae senilis*), que puede ser bilateral, es frecuente e incapacitante [*ver figura 2*]. Su aparición a menudo se caracteriza por dolor insidioso en las articulaciones que sostienen peso. El dolor suele aparecer en las regiones lateral o inguinal anterior, aunque se puede irradiar hacia la nalga. También se puede irradiar en dirección anterior, hacia la rodilla y por lo tanto, puede desviar el estudio de la causa del dolor fuera de la cadera. El paciente suele mantener la cadera en rotación externa con cierto grado de flexión y aducción, causando con ello cojera y acortamiento aparente de la extremidad.



Columna vertebral La enfermedad articular degenerativa de la columna vertebral puede afectar las

sincondrosis intervertebrales, causando degeneración del disco intervertebral fibrocartilaginoso y cambios en los cuerpos vertebrales, o puede afectar las articulaciones diartroideas de los arcos vertebrales posteriores (las facetas articulares de la columna vertebral). Pueden estar afectadas ambas clases de articulaciones. Los datos indican que estos dos procesos están relacionados, la degeneración de los discos intervertebrales y la pérdida del espesor del disco producen alteraciones mecánicas de las facetas articulares y osteoartritis subsecuente. Los cambios degenerativos son más importantes en la columna cervical media e inferior, y en la región lumbar inferior.

La degeneración de los discos intervertebrales se puede complicar por protrusión de los núcleos pulposos, por lo general en dirección lateral, lo cual llega a comprimir las raíces nerviosas y causar dolor radicular y debilidad muscular. En los cuerpos vertebrales pueden desarrollarse osteofitos. Cuando se localizan en la parte posterior, los osteofitos del cuerpo vertebral o articulaciones apofisarias pueden comprimir las raíces nerviosas en los agujeros intervertebrales. Los osteofitos de localización anterior tienen pocas consecuencias. La osteoartritis de los grupos articulares de la columna vertebral, tanto intervertebrales como diartroideos, puede causar dolor localizado, espasmo muscular y limitación del movimiento. La fusión de la columna vertebral es poco usual, en comparación con la frecuencia con que ocurre en la espondilitis anquilosante.

Las radiografías pueden mostrar estrechamiento de los espacios intervertebrales, formación de osteofitos y esclerosis de los huesos yuxta articulares, aunque no siempre exista una correlación entre estas alteraciones y los síntomas clínicos. Es probable que la hiperostosis anquilosante, también llamada hiperostosis esquelética intersticial difusa (DISH, por sus siglas en inglés, n. del t.), sea una variedad de osteoartritis de la columna vertebral. Este trastorno se caracteriza por la extensa formación de osteofitos fusionados, usualmente sobre la región torácica, y se relaciona con cierta pérdida de la movilidad de la columna vertebral, pero con poco dolor.^{1,2}

Otras articulaciones La osteoartritis de la primera articulación metatarsofalángica, de la articulación subastragalina y de otras articulaciones del tarso, causa dolor y ensanchamiento óseo. En la articulación acromioclavicular puede producir dolor en el hombro que aumenta con el movimiento, aunque el arco de movilidad suele estar conservado. Las articulaciones temporomandibulares también pueden estar afectadas, produciendo dolor y crepitación a la movilidad de la mandíbula.

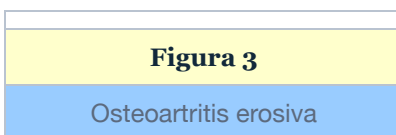
Clasificación

OSTEOARTRITIS PRIMARIA

La osteoartritis se clasifica como primaria, cuando no existe alguna causa predisponente evidente, o como secundaria, cuando la enfermedad es resultado de factores predisponentes anatómicos o metabólicos [ver tabla 1]. Esta distinción no siempre es clara. Muchos investigadores han postulado que una serie de casos de osteoartritis primaria pueden originarse de alteraciones anatómicas sutiles, como los defectos leves en las caras articulares, que someten a las articulaciones a fuerzas anormales. Con

frecuencia se ha analizado el efecto que produce el uso excesivo de las articulaciones en el desarrollo de la osteoartritis. Los estudios indican que el ejercicio atlético, cuando no es excesivo y en ausencia de lesiones severas (v.gr., como las que ocurren con la carrera de fondo o el trote) no predispone a osteoartritis. Los deportes que causan traumatismos, como el fútbol soccer y el fútbol americano, han sido asociados con una mayor frecuencia de osteoartritis. Los estudios epidemiológicos indican que la obesidad y las ocupaciones relacionadas con el trabajo físico pesado son factores de riesgo para el desarrollo de osteoartritis en las rodillas y en la columna vertebral.^{1,2}

En la mayoría de los pacientes con osteoartritis el trastorno está limitado a una articulación o sólo a un pequeño número de articulaciones o regiones articulares (v.gr., las manos o la columna). Se considera que los pacientes con afección de numerosas regiones articulares presentan una variante de osteoartritis denominada osteoartritis generalizada primaria. Es motivo de controversia si esta variante representa una enfermedad independiente; algunos investigadores consideran que no hay una clara distinción entre los pacientes con este complejo sintomático y los pacientes con menos articulaciones afectadas. Otra variante poliarticular de la osteoartritis primaria ha sido denominada artritis erosiva. Este trastorno se caracteriza por poliartritis de las manos y de otras articulaciones y puede parecerse clínica e histológicamente a la artritis reumatoide [ver figura 3]. Aunque las pruebas para detectar factor reumatoide son negativas, puede ser difícil diferenciar esta enfermedad de la artritis reumatoide.^{1,2}



OSTEOARTRITIS SECUNDARIA

La osteoartritis secundaria se asocia con muchas enfermedades primarias, y a menudo se desconoce el mecanismo por el cual el padecimiento primario causa osteoartritis [ver tabla 1]. Los trastornos primarios más comunes incluyen traumatismos y alteraciones articulares, que ocasionan incongruencia articular y, a su vez, lesión del cartílago.

Condrocálcinosis La condrocálcinosis, que consiste en el depósito de cristales de pirofosfato dihidratado de calcio (PFDC) en el cartílago articular, suele acompañarse de osteoartritis.³ Esta enfermedad también ha sido denominada pseudoartritis porque los cambios patológicos en las articulaciones afectadas son parecidos a los de la osteoartritis, aunque la distribución incluye articulaciones a menudo no afectadas en la osteoartritis primaria, como las muñecas, los codos y los hombros.

Los motivos para el depósito de cristales de PFDC no se conocen del todo, pero algunos estudios han demostrado niveles elevados de pirofosfato inorgánico en el cartílago y el líquido sinovial. Estos niveles aumentados pueden deberse a una degradación alterada de pirofosfato como resultado de inhibición de la fosfatasa, como ocurre en la hemocromatosis. También aumenta la producción de pirofosfato. Los

pacientes con enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio idiopática tienen aumento en las concentraciones de la enzima pirofosfohidrolasa de nucleótidos en los condrocitos. Esta enzima puede aumentar la producción de pirofosfato por una mayor hidrólisis de nucleótidos.⁴

Los estudios realizados en la población han revelado asociación entre la osteoartritis y la condrocalsinosis en las rodillas de los ancianos, y han confirmado el aumento notable en la frecuencia de ambas enfermedades con la edad avanzada. Sin embargo, la severidad de la osteoartritis y de la condrocalsinosis no estuvieron muy relacionadas con estos estudios, lo cual lleva a la conclusión de que la condrocalsinosis no es un factor importante en el desarrollo de osteoartritis severa.

El síndrome hombro/rodilla de Milwaukee es una variante de la osteoartritis secundaria.⁵ Las manifestaciones características incluyen daño al hombro y con menos frecuencia a la rodilla, con pérdida del cartílago articular y lisis de la cápsula de la articulación de los ligamentos y tendones vecinos. Están presentes cristales de fosfato de calcio básico y de PFDC en los tejidos articulares y en el líquido sinovial. La cuenta leucocitaria del líquido sinovial es baja (menos de 2,000/mm³). No obstante que la cuenta de leucocitos se encuentra dentro de los límites no inflamatorios, la actividad de la proteasa neutra y de la colagenasa en los líquidos sinoviales es excesiva y probablemente contribuya a la destrucción tisular observada. Los tejidos sinoviales no están infiltrados con células inflamatorias, pero se encuentran hipertérmicos e hiperplásicos.

Artropatía neurotrópica (articulaciones de Charcot) Los trastornos neurológicos que ocasionan pérdida de la función de nervios sensitivos aferentes se acompañan en ocasiones de artropatía destructiva parecida a la osteoartritis severa. Esta artropatía se caracteriza por la fragmentación del cartílago articular y del hueso subcondral, con estructuras móviles, derrames sinoviales, ligamentos inestables y deformidad articular sin inflamación ni dolor intenso. Algunos hallazgos recientes indican que la ausencia de sensibilidad articular normal es insuficiente para producir artropatía neurotrópica, la artropatía se desarrolla cuando la denervación se acompaña de traumatismo o enfermedad articular.^{1,2}

Alcaptonuria La alcaptonuria (ocronosis) es causada por la deficiencia (transmitida en forma recesiva), de la enzima oxidasa del ácido homogentísico, que ocasiona defectos en el metabolismo de la tirosina y acúmulo de ácido homogentísico en los tejidos y la orina. El ácido homogentísico se polimeriza formando un pigmento negro que se deposita en el cartílago articular hialino, el fibrocartilago y otros tejidos conectivos. Los síntomas iniciales, caracterizados por artralgias, dolor lumbar y limitación de movimientos de la columna vertebral, suelen ocurrir en individuos en la tercera década de la vida. Estos síntomas están relacionados con el deterioro de múltiples discos intervertebrales, el deterioro puede observarse en las radiografías como estrechamiento de los espacios de los discos intervertebrales, calcificación característica de los discos y formación de osteofitos vertebrales. El deterioro subsecuente del cartilago articular produce cambios similares a los observados en pacientes con osteoartritis primaria, que a menudo afecta las rodillas, los hombros y las caderas. Hasta ahora no existe tratamiento específico.

Hemocromatosis La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por el acúmulo excesivo de hierro, y se acompaña de deterioro y fibrosis de las articulaciones y de varios órganos, incluyendo el corazón y el hígado. La hemocromatosis puede ser una enfermedad hereditaria e idiopática, o puede ser secundaria a la administración excesiva de hierro, como ocurre con las transfusiones múltiples. La artropatía es más común en la forma idiopática, los síntomas aparecen hasta en la mitad de estos pacientes y suelen presentarse entre los 40 y los 60 años de edad. La patología de la enfermedad articular hemocromatósica es parecida a la osteoartritis primaria, pero la diferencia radica en la afección frecuente de las muñecas y de las articulaciones metacarpofalángicas. La condrocalcinosis con frecuencia acompaña a la hemocromatosis, causando ataques de pseudogota que pueden superponerse a los síntomas crónicos. Los pacientes que tienen hemocromatosis se tratan por medio de la extracción del exceso del hierro mediante flebotomía repetida; sin embargo, este tratamiento no corregirá la enfermedad articular una vez que se ha vuelto sintomática.

Enfermedad de Wilson La enfermedad de Wilson (de generación hepatolenticular), es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre que se asocia con osteopenia, osteomalacia y artropatía. Hasta en la mitad de los pacientes ocurren cambios articulares, y la artropatía es parecida a la de la osteoartritis. La enfermedad suele identificarse en personas de 20 a 40 años de edad y los hallazgos varían desde los cambios radiográficos asintomáticos hasta la disfunción articular severa. En ocasiones aparecen calcificaciones periarticulares, condrocalcinosis y síndrome del túnel del carpo. El tratamiento de la enfermedad de Wilson consiste en la administración de penicilina, trientina o agentes quelantes, se desconoce si el tratamiento modifica la evolución de la artropatía.

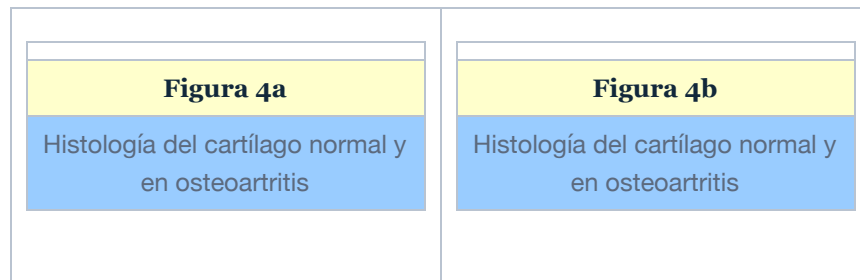
Trastornos endócrinos La acromegalia se asocia con una artropatía que se atribuye a las alteraciones del hueso y el cartílago ocasionadas por los niveles elevados de hormona del crecimiento. En un estudio de pacientes con controles de la misma edad, los pacientes acromegálicos de edad avanzada no tuvieron mayor incidencia de osteoartritis que los sujetos controles. Sin embargo, sí tenían mayor prevalencia de osteoartritis de las articulaciones interfalángicas proximales. Los enfermos con insuficiencia hipofisiaria tuvieron menor prevalencia de osteoartritis que los sujetos controles de la misma edad. Esta menor prevalencia se atribuyó a la deficiencia de hormona del crecimiento.⁶

El mixedema se asocia en ocasiones con osteoartritis, condrocalcinosis y síndrome de túnel del carpo. Se ha sugerido que existe asociación entre la diabetes mellitus y la osteoartritis, aunque la relación directa, si la hay, se desconoce. La diabetes mellitus puede causar artropatía neuropática (articulaciones de Charcot), la diabetes mellitus de aparición en la madurez puede estar asociada con DISH.

Patología y hallazgos de laboratorio

Los cambios patológicos iniciales incluyen edema del cartílago articular cerca de su superficie y pérdida de la metacromasia de todas las áreas, con excepción de las más profundas, indicando pérdida de proteoglicanos [ver figura 4]. El deterioro progresa hacia la fibrilación de la superficie, seguido por dehiscencia a lo largo de los planos de las fibras de colágena orientados tangencialmente cerca de la

superficie. La abrasión condral va seguida por fisuras verticales y pérdida del cartílago. Finalmente, grandes áreas de la articulación llegan a estar denudadas del cartílago articular, exponiendo el hueso subcondral .



El deterioro se acompaña de intentos aberrantes de reparación. La proliferación de los condrocitos adyacentes a las fisuras cartilaginosas origina un patrón esporádico de racimos de células, algunas de ellas necróticas. El crecimiento de hueso en los bordes de las articulaciones produce protuberancias exofíticas, u osteofitos, que son cubiertos con nuevo cartílago hialino. El hueso subcondral también prolifera y se engrosa, especialmente en las áreas denudadas, formando una placa ósea densa y endurecida. Se pueden desarrollar áreas quísticas localizadas en el hueso subcondral, que producen debilidad estructural. Todos estos cambios se acompañan de escasa reacción sinovial, en marcado contraste con los cambios sinoviales lípicos de la artritis reumatoide. En ocasiones existe hipertrofia vellosa de los tejidos sinoviales, pero el estudio histológico suele mostrar principalmente tejido fibroso, con infiltración mínima de células inflamatorias y escasa proliferación de las células de revestimiento sinovial.⁷

El líquido sinovial de los pacientes con osteoartritis no muestra datos de inflamación. Las pruebas de viscosidad y coagulación de la mucina son normales. La cuenta de leucocitos en el líquido sinovial es baja, siempre menor de 3,000/mm³, y predominan las células mononucleares. Los niveles de proteínas, glucosa y complemento también son normales.^{1,2}

Composición del cartílago articular

El cartílago articular hialino contiene más del 70 por ciento de agua y más del 90 por ciento de su peso seco representa colágena y proteoglicanos. Los proteoglicanos son agregados macromoleculares grandes que contienen glucosaminoglicanos y proteínas. Dos glucosaminoglicanos, el sulfato de condroitín (SC) y el sulfato de keratán (SK), se unen por enlaces covalentes a la proteína central para formar monómeros de proteoglicanos. Más de 100 monómeros de proteoglicano están unidos por enlaces no covalentes a una sola molécula de ácido hialurónico que es estabilizada por proteínas de enlace, pequeñas glucoproteínas, para formar el agregado de proteoglicano.

El otro componente estructural principal del cartílago articular es la colágena, de la cual cerca del 90 por ciento es de tipo II y el resto de tipo IX. En el cartílago articular se forma una red por el

entrecruzamiento de la colágena tipo II fibrilar con la colágena tipo IX no fibrilar. Esta red de colágena está entrelazada con agregados de proteoglicanos. Además, un tercer glucosaminoglicano, el sulfato de dermatán, forma pequeños agregados sin ácido hialurónico. Estos agregados están distribuidos sobre todo en la capa superficial del cartílago articular. Los condrocitos, o células del cartílago, están intercalados en esta matriz cartilaginosa, y se unen a la colágena mediante glucoproteínas de la matriz, incluyendo la ancorina II y la condronectina.^{1,2,7}

Las propiedades físicas del cartílago articular dependen de la matriz de colágena y de los agregados de proteoglicanos asociados con grandes cantidades de agua que están unidas a las cadenas de glucosaminoglicanos hidrofílicos. Esta red, con el agua que contiene, ofrece resistencia a las fuerzas de compresión ejercidas a través de las superficies articulares. El cartílago articular responde a la compresión expulsando cierta parte de su agua, que es reabsorbida cuando las fuerzas compresivas ceden.

Patogenia

La osteoartritis se asocia con un mayor contenido de agua en el cartílago articular. Aunque el mecanismo de este aumento es incierto, puede estar relacionado con alteraciones en la red de colágena, que permite la absorción de cantidades excesivas de agua y pérdida subsecuente de proteoglicanos, modificando de esta manera las propiedades mecánicas del cartílago osteoartítico. Las mediciones bioquímicas del cartílago osteoartítico también han de mostrado disminución del sulfato de keratán y ácido hialurónico, y aumento en la relación de condroitín-4- sulfato a condroitín-6-sulfato en los proteoglicanos, en comparación con el cartílago normal. También se ha demostrado la presencia de cantidades elevadas de metaloproteinasas central . Es interesante saber que estudios bioquímicos similares del cartílagos senil normal revelaron cambios que son diferentes a los que se observan en el cartílago osteoartítico. Estos estudios apoyan el concepto de que la osteoartritis, aunque más frecuente en personas de edad avanzada, no es resultado tan sólo del envejecimiento del cartílago.

Las bases bioquímicas de la osteoartritis continúan siendo desconocidas. Aunque han sido descritas alteraciones del cartílago articular, aún no se demuestran los mecanismos de su desarrollo ni su importancia en la fisiopatología de la osteoartritis. Las investigaciones sobre la regulación de la función de los condrocitos y de la síntesis y la degradación de la matriz por citocinas como la interleucina I, proporcionan conocimientos que conducen a tratamientos novedosos. En la actualidad resulta claro que la pérdida importante de cartílago articular no puede reponerse o repararse, quizá porque el patrón normal de la red de fibras de colágena no puede ser regenerada por los condrocitos.^{1,2,7}

Las características del hueso subcondral también pueden influir en la degradación del cartilago. Las evidencias sugieren que la osteoartritis y la osteoporosis están relacionadas en forma inversa, aunque no todos los estudios están de acuerdo con ello. Una posible explicación consiste en que en la osteoartritis el hueso es más denso y por lo tanto rígido, lo que predispone a la lesión del cartílago articular, en forma opuesta a la osteoporosis, en la que el hueso es menos denso y puede proteger al cartílago articular.⁸

Estudios realizados en familias con una forma hereditaria de osteoartritis, la displasia espondiloepifisiaria, indican que los defectos en el gen de la colágena tipo II pueden ser responsables de la osteoartritis prematura. Se ha encontrado una sola mutación de una base en un alelo del gen de la colágena tipo II en una generación; esta sustitución convierte arginina a cisteína en la posición 519 de la cadena polipeptídica. Se observó el gen alterado de la colágena expresado en una articulación osteoartrítica.^{9,10} Estudios realizados en una familia diferente con displasia espondiloepifisiaria mostraron la elección de 36 aminoácidos en la molécula de colágena tipo II. En los estudios indican que alteraciones sutiles de la molécula de colágena tipo II pueden ser la de base del desarrollo de la osteoartritis.⁹

La degradación de los componentes estructurales importantes del cartílago articular, colágena y proteoglicanos, es mediada por enzimas de degradación, incluyendo a la colágena y varias proteasas y catepsinas. El daño a la red de fibras colágenas aumenta la permeabilidad de la red a las otras enzimas de degradación, acelerando la destrucción tisular. A pesar de que se considera a la osteoartritis como una artropatía no inflamatoria, en la mayoría de las articulaciones osteoartríticas hay un componente inflamatorio importante. Los mediadores inflamatorios probablemente sean secretados cuando los macrófagos sinoviales fagocitan partículas derivadas del tejido articular degradado y cristales de PFDC o fosfato de calcio básico. Las reacciones inmunes a los componentes del cartílago también pueden promover la inflamación. Por ejemplo, los factores de las células mononucleares liberados en los exudados inflamatorios pueden estimular la síntesis de mediadores como la colagenasa, proteasa y prostaglandina E₂. Los niveles de las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva o el amiloide sérico A, pueden estar aumentados en los pacientes con osteoartritis, pero en menor grado que en pacientes con artritis reumatoide.¹¹ El componente inflamatorio de la osteoartritis explica los efectos benéficos producidos por medicamentos inflamatorios no esteroideos (AINE).

Tratamiento

No existe tratamiento que retarde o revierta los procesos patológicos en la osteoartritis. Los objetivos del tratamiento son controlar el dolor y otros síntomas, minimizar la incapacidad y educar al paciente sobre la enfermedad y su tratamiento.^{12,13} Las medidas generales incluyen reposo y evitar las actividades intensas que incluyan a las articulaciones afectadas. Los pacientes que participan en programas formales de autoayuda, como el Curso de Autoayuda para Pacientes con Artritis de la *Arthritis Foundation* en EUA, reportan disminución del dolor, menor frecuencia de visitas al médico y mejoría global en la calidad de vida cuando se compara con los pacientes controles. La obesidad predispone a la osteoartritis del compartimiento medial de la rodilla y de la cadera. El control del peso, incluyendo orientación dietética y ejercicio aeróbico, es adecuado, en especial para pacientes candidatos a reemplazo de rodillas o cadera. Los terapeutas físicos evalúan la fuerza muscular, la movilidad y la capacidad para la deambulación, enseñan a los pacientes programas de ejercicio para mantener o mejorar el rango articular de movimiento y la fuerza muscular periarticular y proporcionan equipos que ayudan a mejorar la marcha. En los pacientes con osteoartritis de la rodilla los ejercicios de fortalecimiento del cuádriceps

ayudan a aliviar el dolor y mejorar la función. En dos estudios de pacientes con osteoartritis del compartimiento medial de la rodilla, las plantillas con virones laterales reducen el dolor por periodos de uno a tres años.¹⁴ Para la osteoartritis de la cadera se recomienda el uso adecuado de un bastón del lado contralateral, que reduce las tuerzas de carga sobre la articulación y se asocia con menos dolor y mejor función.

El acetaminofén, en dosis de hasta 4 g/día, es el medicamento inicial de elección para el alivio del dolor. Los analgésicos tópicos, como el metilsalicilato o la capsaicina, un inhibidor natural de un mediador neuropéptido, la sustancia P, reduce el dolor en la osteoartritis de las manos. Si la respuesta es inadecuada deben tratarse analgésicos alternativos, como salicilatos con capa entérica o ibuprofén en dosis bajas (hasta 400 mg q.i.d.) antes de prescribir AINE en dosis habituales¹⁵ [ver tabla 2]. Todos los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas al bloquear las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico y el oxígeno molecular en prostaglandinas. Dos genes humanos codifican diferentes ciclooxigenasas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se sintetiza en forma constitutiva por muchos tipos celulares y tejidos, en donde suele tener funciones protectoras, como la citoprotección en la mucosa gástrica, la agregación plaquetaria en la hemostasia y la vasodilatación en el riñón. La COX-2 se expresa sobre todo en células inflamatorias, en donde las citocinas y factores de crecimiento inducen aumentos de 100 veces el nivel de COX-2. Los AINE [ver tabla 2] inhiben la COX-1 por lo menos tanto como la COX-2. Algunos inhibidores selectivos de COX-2, que actualmente son motivo de estudios clínicos, podrán proporcionar efectos antiinflamatorios significativos con menor toxicidad.¹⁶

***Tabla 2* Antinflamatorios no esteroides útiles en la osteoartritis y otras enfermedades reumáticas**

Medicamento	Nombre comercial en EUA	Dosis habituales*
Aspirina (simple, amortiguada o con capa entérica) Salicilatos (v.gr., sodio, colina o salicilsalicilato)	Muchos	2.4 a 6.0 g diarios en cuatro dosis divididas ⁺
Diclofenato de potasio (liberación lenta)	Cataflam	50 mg t.i.d.
Diclofenaco de sodio	Voltaren	50 mg b.i.d. o t.i.d. o 75 mg b.i.d.
Diflunisal	Dolobid	500 mg b.i.d.
Etodolaco	Lodine	200-300 mg q.i.d. o 400 mg b.i.d. o t.i.d.
Fenoprofen	Nalfon	300-600 mg q.i.d.
Flurbiprofen	Ansaid	200-300 mg en dosis divididas, bi.d., t.i.d. o q.i.d.
Ibuprofen	Advil, Motrin, Nuprin, Rufen, otros	200-800 mg q.i.d.
Indometacina	Indocid	25 mg t.i.d. o q.i.d. o 75 mg b.i.d. (preparación de liberación lenta)
Ketoprofen	Orudis	50 mg q.i.d. o 75 mg t.i.d.
Ketoprofen (liberación controlada)	Oruvail	200 mg una vez al día
Ketorolaco ⁺⁺	Toradol	10 mg V.O. q.i.d.++ o 15-60 mg I.M. c 6 hr
Meclofenamato .	Meclomen	50-100 mg q.i.d
Acido mefenámico	Ponstel	250 mg q.i.d.
Nabumetone	Relafen	1,000-2,000 mg una vez al día
Naproxen	Naprosyn	250-750 mg b.i.d.
Naproxen sódico	Anaprox	275-825 mg b.i.d.
Oxaprozin	Daypro	600-1,200 mg una vez al día
Piroxicam	Feldene	10 o 20 mg una vez al día
Sulindac	Clinoril	150-200 mg b.i.d.
Tolmetin	Tolectín	400-600 mg t.i.d.

* Las dosis recomendadas son para el tratamiento a largo plazo (> 1 semana). Pueden utilizarse dosis más altas de algunos de estos fármacos para el tratamiento a corto plazo (v.gr., en la artritis gotosa aguda). En los ancianos deben utilizarse dosis menores, así como en los pacientes con deterioro de la

función renal o hepática.

⁺ Para lograr el efecto óptimo deben alcanzarse concentraciones sanguíneas de salicilato de 20-30 mg/dl.

⁺⁺ No se recomienda para uso prolongado.

Los efectos tóxicos de los AINE afectan a varios órganos y sistemas [*ver tabla 3*], y suelen ser reversibles después de suspender el medicamento. Debe tenerse especial precaución en pacientes con compromiso circulatorio por la posibilidad de precipitar insuficiencia renal o falla cardíaca congestiva. Puede no ocurrir complicaciones graves como hemorragia gastrointestinal masiva o perforación, en especial en los ancianos. Se ha demostrado que el misoprostol, un análogo de la prostaglandina E, en dosis de 200 µg cuatro veces al día, reduce la incidencia de ulceraciones gastrointestinales en pacientes tratados con AINE. Además, se demostró que, en esta dosis, disminuye las complicaciones graves de la úlcera péptica en pacientes con artritis reumatoide tratados con AINE.¹⁷ Esta dosis de misoprostol pocas veces produce efectos adversos intestinales intolerables, pero al disminuir la frecuencia de la dosis a dos o tres veces al día se reduce la incidencia de úlcera péptica, según observaciones endoscópicas.¹⁸ La hepatitis tóxica es poco frecuente en pacientes que reciben AINE, por lo tanto se justifica la vigilancia de rutina con pruebas de función hepática.

Tabla 3 Efectos colaterales de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides *

<i>Sistema</i>	<i>Síntomas o signos</i>
Digestivo	• Anorexia, náusea, vómito, dispepsia, gastritis erosiva, úlcera péptica • Constipación • Diarrea+ • Hepatotoxicidad
Hematológico	• Disminución de la agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de sangrado • Hemorragias, especialmente en relación con anticoagulantes o deficiencia en factores de la coagulación.
Renal	• Mayor deterioro de la insuficiencia renal durante el estrés circulatorio (v.gr., insuficiencia cardiaca congestiva, sín drome nefrótico) • Retención de líquido y exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva • Hipercalemia • Síndrome nefrótico por nefritis intersticial
Sistema nervioso central	• Cefalea, mareo, tinitus, sordera, vértigo, confusión, nerviosismo, sudoración profusa • Ambliopía tóxica
Pulmonar	• Exacerbación del asma y rinosinusitis en pacientes con hipersensibilidad a la aspirina
Obstétrico	• Parto prolongado • Sangrado posparto y neonatal • Cierre prematuro del conducto arterioso
Dermatológico	• Erupciones alérgicas en la piel

* La toxicidad a la médula ósea, al igual que la agranulocitosis y la anemia aplásica ocurren rara vez. El ejemplo mejor establecido de toxicidad a la médula ósea es el que ocurre con la fenilbutazona y oxifenbutazona. Los salicilatos diferentes a la aspirina carecen de los efectos adversos antiplaquetarios y gástricos observados con la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

+ La diarrea se observa más con el meclofenamato (15% de los pacientes).

Debido a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal masiva en pacientes que reciben anticoagulantes o que tienen trastornos de la coagulación, todos estos medicamentos (excepto los salicilatos no acetilados) están contraindicados en estos pacientes, aún cuando las pruebas de

coagulación permanezcan en el rango terapéutico. Los AINE causan alteraciones en la función plaquetaria como resultado de inhibición de la síntesis de tromboxano plaquetario A_2 . La aspirina, en dosis muy bajas (alrededor de 30 mg/día), causa disfunción irreversible de plaquetas como resultado de inactivación de la cicloxigenasa plaquetaria. El defecto hemostático persiste hasta que las plaquetas acetiladas son reemplazadas por nuevas. Sin embargo, no es necesario que se sustituya toda la población de plaquetas, y la función suele normalizarse dos o tres días después de suspender la aspirina. El defecto plaquetario inducido por otros AINE diferentes a la aspirina se corrige en 24 a 48 horas porque la inhibición de la cicloxigenasa por estos agentes es reversible.¹⁹

Algunas observaciones sugieren que el tratamiento de la osteoartritis de la cadera con AINE puede aumentar la destrucción del hueso subcondral. Estudios experimentales en modelos animales sugieren que estos medicamentos pueden alterar el metabolismo del cartílago articular y acelerar su daño. Se ha demostrado que algunos, aunque no todos, los AINE inhiben in vitro la síntesis de proteoglucanos. Aunque estas observaciones han sido motivo de preocupación, no existen evidencias concluyentes de que el uso de los AINE aceleren la destrucción de los tejidos articulares.¹⁸

Por lo general no se recomienda el uso de esteroides sistémicos, aunque las inyecciones de esteroides intrarticulares alivian el dolor en forma temporal. El número y dosis de las inyecciones de esteroides debe ser limitado porque las inyecciones repetidas de estos agentes pueden lesionar el cartílago articular y otros tejidos articulares.²⁰

Se han dedicado grandes esfuerzos experimentales hacia algunos agentes modificadores de la enfermedad o condroprotectores que puedan reparar o retrasar la destrucción del cartílago articular en la osteoartritis. A la fecha ninguno ha demostrado ser útil en humanos, aunque se han observado algunos efectos promisorios en modelos animales. Varios heparinoides (preparaciones de glucosaminoglicanos con o sin componentes protéicos, incluyendo el Artepanon polisulfato de glucosaminoglicano] y el Rumalon [complejo péptido de glucosaminoglicano] han demostrado efectos promisorios en modelos animales con osteoartritis, y también se han reportado resultados favorables en humanos. Sin embargo, no se han publicado estudios controlados en humanos y algunas de estas preparaciones que derivan de bovinos han sido retiradas del mercado de los Países Europeos por temor a la encefalopatía espongiiforme bovina.²¹ La investigación en el pasado se veía enlentecida por la falta de instrumentos adecuados para medir la lesión del cartílago en la osteoartritis. Las técnicas radiográficas más sensibles y exactas pueden facilitar los estudios futuros.²²

Un enfoque alternativo para el tratamiento modificador de la enfermedad ha sido la viscosuplementación, o reemplazo del hialuronato sinovial, para restablecer la lubricación articular normal. Esto se intenta con inyecciones intrarticulares de preparados de hialuronato. Estudios controlados en países en donde se dispone de hialuronato no han demostrado su eficacia.¹⁴ También se investiga en forma activa el uso de inhibidores de las enzimas proteolíticas responsables de la destrucción del cartílago, como las estromelisinas y las colagenasas. Las tetraciclinas, por su capacidad para quelar el zinc, que es necesario en las enzimas proteolíticas, parecen promisorias en los modelos

animales.¹⁴ Los defectos del cartílago articular de las rodillas causados por traumatismos en las personas jóvenes se han reparado con éxito por injerto de condrocitos autólogos,²³ Aún no se determina si este enfoque promisorio tendrá aplicación clínica.²⁴

La cirugía ortopédica reconstructiva tiene una participación importante en el tratamiento de la osteoartritis.²⁵ El adelanto más notable es el reemplazo articular total. Las prótesis articulares totales de la cadera y rodilla han demostrado resultados satisfactorios indiscutibles, pero con el tiempo puede ocurrir pérdida de los componentes de la prótesis, lo que constituye una causa significativa de fracaso. Por este motivo, en los pacientes jóvenes pueden estar indicados procedimientos alternativos como la osteotomía. La principal indicación para el reemplazo quirúrgico de la articulación es el dolor intratable. Casi siempre se logra el alivio del dolor con el reemplazo articular exitoso. Otros procedimientos útiles incluyen la debridación articular y la extracción de fragmentos sueltos, así como la remoción o reparación de las estructuras dañadas. En ocasiones puede ser de utilidad la artrodesis de las articulaciones dolorosas (v.gr., articulación subastragalina).

Reconocimientos

Figuras 1 y 4 Reproducidas de la Colección de diapositivas clínicas de enfermedades reumáticas producida por la Arthritis Foundation, New York. © 1972. Modificada de 'Structure and Biology of Cartilage and Bone Matrix Noncollagenous Macromolecules,' por D. Heinegard y A. Odelberg, en *FASEB Journal* 3:2042, 1989. Usado con autorización.

Bibliografía

1. Moskowitz RW: Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1735
2. Mankin HJ: Clinical features of osteoarthritis. *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 1374
3. Ryan LM, McCarty DJ: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease; pseudogout; articular chondrocalcinosis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1835

4. Terkeltaub R, Rosenbach M, Fong F, et al: Causal link between nucleotide pyrophosphohydrolase overactivity and increased intracellular inorganic pyrophosphate generation demonstrated by transfection of cultured fibroblasts and osteoblasts with plasma cell membrane glycoprotein-1: relevance to calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum* 37:934, 1994
5. Halverson PB, McCarty DJ: Basic calcium phosphate (apatite, octacalcium phosphate, tricalcium phosphate) crystal deposition diseases. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1857
6. Bagge E, Edén S, Rosén T, et al: The prevalence of radiographic osteoarthritis is low in elderly patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 129:296, 1993
7. Hough AJ Jr: Pathology of osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1699
8. Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV; et al: The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: The Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 53:158, 1994
9. Ala-Kokko L, Baldwin CT, Moskowitz RW, et al: Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6565, 1990
10. Eyre DR, Weis MA, Moskowitz RW: Cartilage expression of a type II collagen mutation in an inherited form of osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *J Clin Invest* 87:357, 1991
11. Sipe JD: Acute-phase proteins in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 25:75, 1995
12. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part I. Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 38:1535, 1995
13. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 38:1541, 1995

14. Mandell BF, Lipani J: Refractory osteoarthritis: differential diagnosis and therapy. *Rheum Dis Clin North Am* 21:163, 1995
15. Jobanputra P, Nuki G: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. *Current Opin Rheumatol* 6:433, 1994
16. Vane JR, Botting RM: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 44:1, 1995
17. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 123:241, 1995
18. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 123:344, 1995
19. Furst DE, Paulus HE: Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 567
20. Schnitzer TJ: Management of osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1761
21. Brandt KD: Toward pharmacologic modification of joint damage in osteoarthritis (editorial). *Ann Intern Med* 122:874, 1995
22. Buckland-Wright JC, MacFarlane DG, Lynch JA, et al: Quantitative microfocal radiography detects changes in OA knee joint space width in patients in placebo controlled trial of NSAID therapy. *J Rheumatol* 22:937, 1995
23. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331:889, 1994

24. Mankin HJ.: Chondrocyte transplantation-one answer to an old question (editorial). N Engl J Med 331:940, 1994
25. Sledge CB: Reconstructive surgery in rheumatic diseases: introduction to surgical management. Textbook of Rheumatology, 4th ed. Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 1745

Figuras

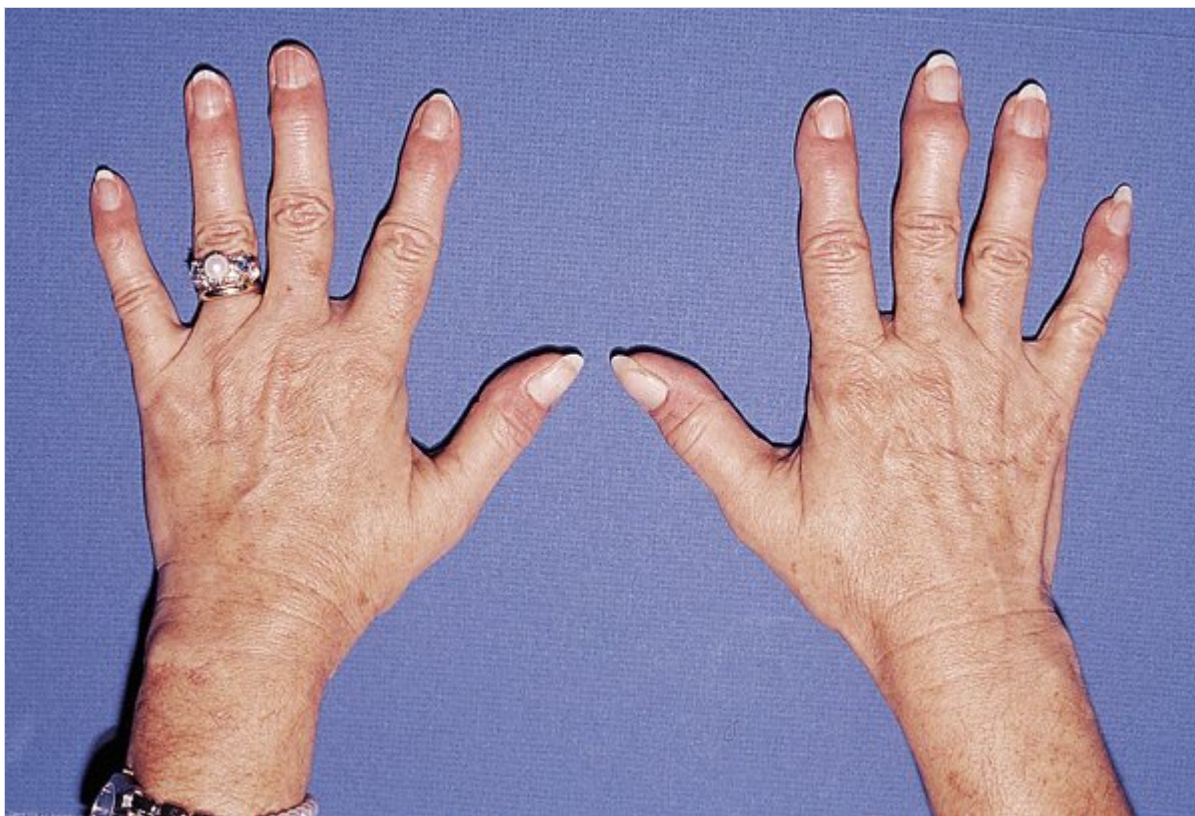


Figura 1 Osteoartritis en manos Las manos de un paciente con osteoartritis muestran ensanchamiento y cierta deformidad de las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y una alteración similar, principalmente de la tercera y cuarta articulaciones interfalángicas proximales (nódulos de Bouchard). Ambas clases de nódulos, especialmente los nódulos de Heberden, son manifestaciones comunes de la osteoartritis.



Figura 2 Osteoartritis de cadera La cadera es un sitio común de afección en la osteoartritis. El estrechamiento del espacio articular es más notable en la cara lateral de la articulación, indicando pérdida del cartílago articular. La mayor radiodensidad del hueso en el acetábulo y cabeza femoral adyacente alrededor del área de estrechamiento articular severo indica endurecimiento, o engrosamiento, del hueso subcondral en respuesta a la destrucción del cartílago articular. Los osteofitos pueden observarse al proyectarse desde las caras superior e inferior del acetábulo. Es frecuente que también se demuestren áreas de radiolucidez aislada en el hueso subcondral, aunque no son importantes en esta radiografía.

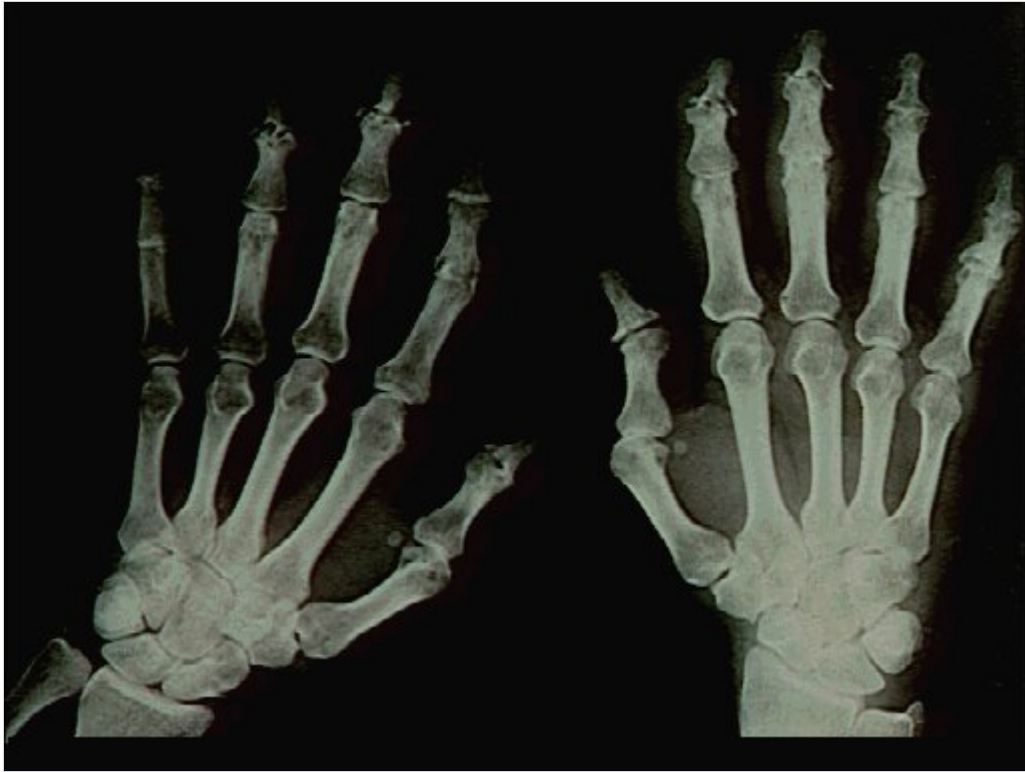


Figura 3 Osteoartritis erosiva Los cambios severos que afectan todas las articulaciones interfalángicas distales y algunas de las articulaciones interfalángicas proximales (habitualmente respetando las muñecas y articulaciones metacarpofalángicas) son característicos del subgrupo de la osteoartritis erosiva. Los osteofitos están presentes en los bordes de las articulaciones afectadas. Otras características de esta variante de la enfermedad son la erosión ósea muy delimitada (adyacente a varias de las articulaciones interfalángicas distales) y la fusión ósea de las articulaciones (articulación interfalángica proximal del segundo dedo de la mano izquierda).

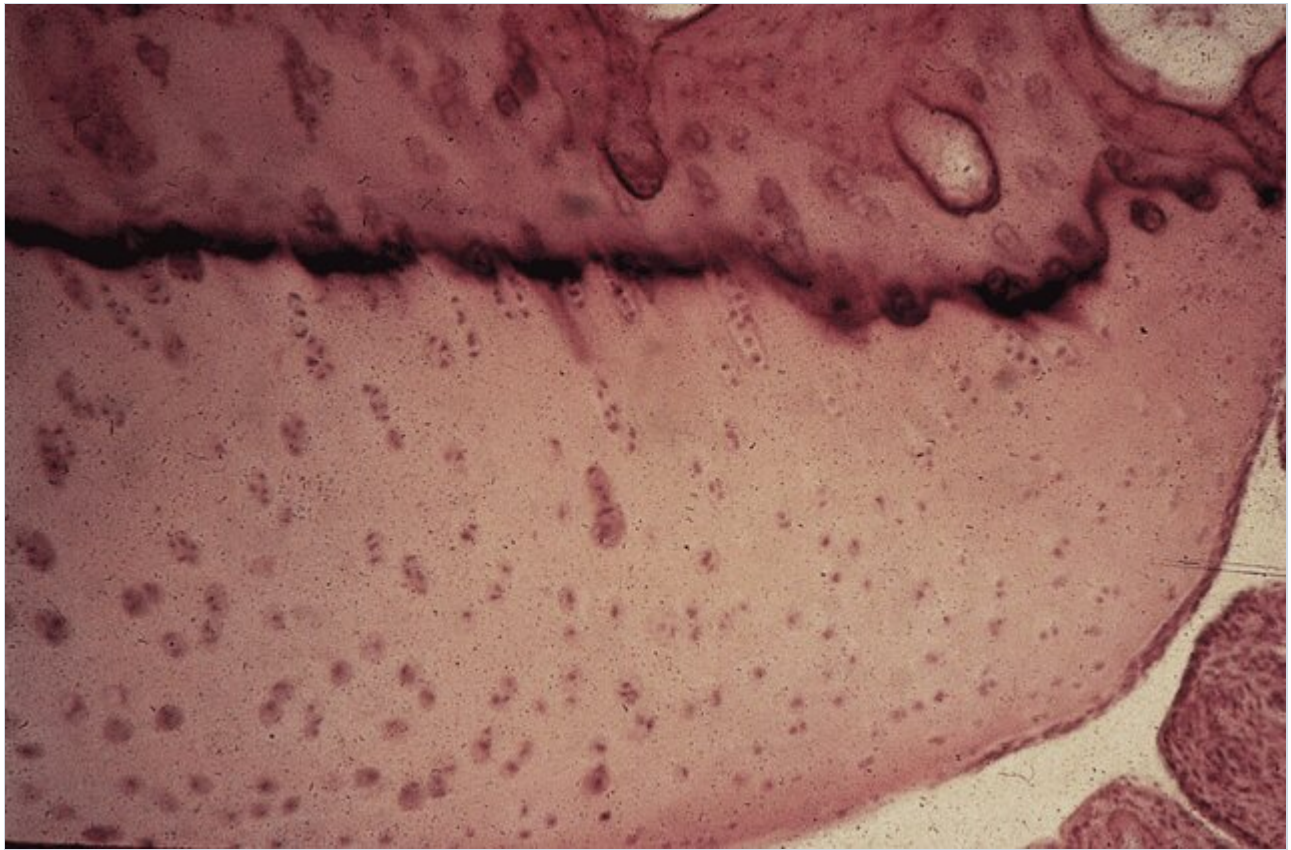


Figura 4a Histología del cartílago normal y en osteoartritis La zona inferior del cartílago articular normal de la cadera (a) teñida de rojo con safranina O, indica un contenido de proteoglicano normal. La capa superficial del cartílago articular (lámina brillante) contiene menos proteoglicanos y aparece azul cuando se trata con la misma tinción. El cartílago osteoarthrítico en un estudio relativamente temprano (b) muestra pérdida extensa de proteoglicanos, que se demuestra por una tinción menos intensa, e hiper celularidad cuando es tratada con tinciones de safranina O, verde rápido y hierro hematoxilina.

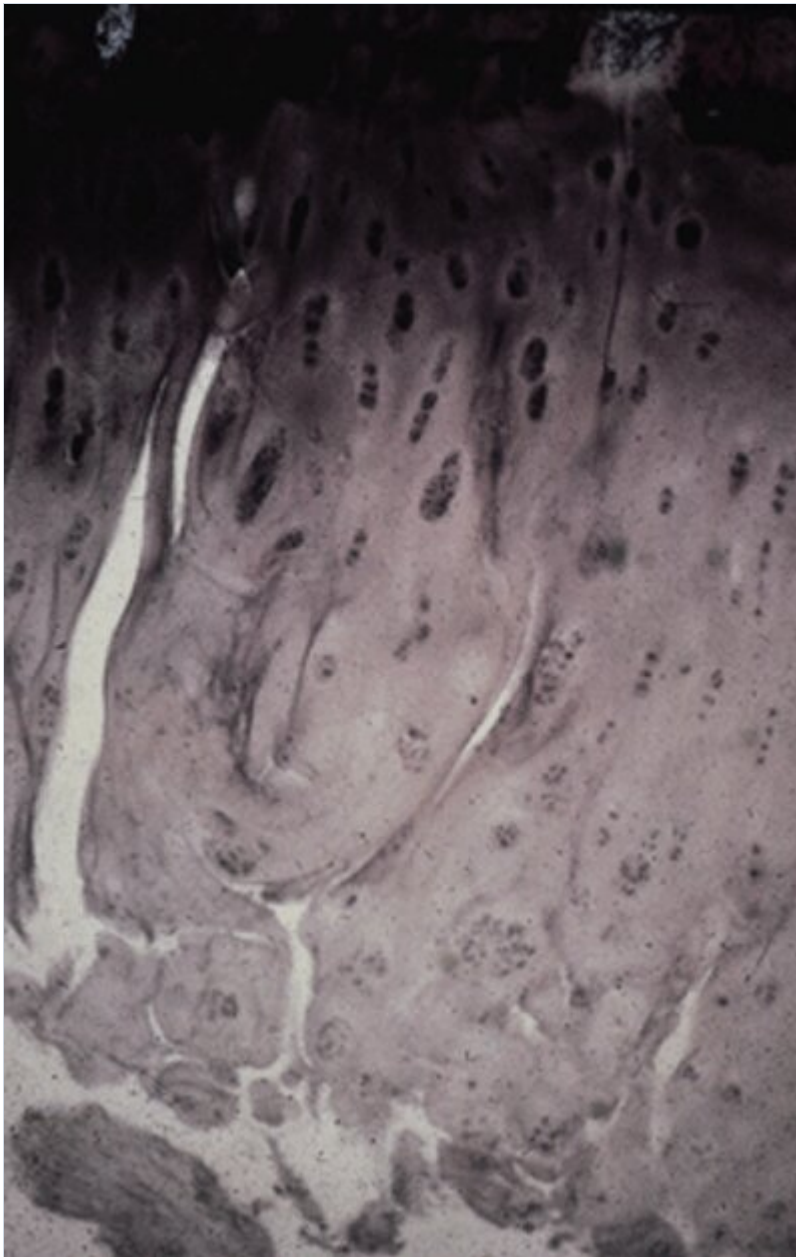


Figura 4b Histología del cartílago normal y en osteoartritis La zona inferior del cartílago articular normal de la cadera (a) teñida de rojo con safranina O, indica un contenido de proteoglicano normal. La capa superficial del cartílago articular (lámina brillante) contiene menos proteoglicanos y aparece azul cuando se trata con la misma tinción. El cartílago osteoarthrítico en un estudio relativamente temprano (b) muestra pérdida extensa de proteoglicanos, que se demuestra por una tinción menos intensa, e hiper celularidad cuando es tratada con tinciones de safranina O, verde rápido y hierro hematoxilina.

XI TRASTORNOS DEL METABOLISMO OSEO

DR. LEE SIMON

Remodelación ósea

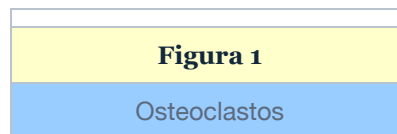
El esqueleto constituye tanto una superestructura como un reservorio de minerales para el organismo. Es un órgano dinámico, que tiene un proceso continuo de remodelación durante toda la vida, lo que mantiene la resistencia ósea una vez que el crecimiento longitudinal ha cesado.

La remodelación incluye la resorción de hueso de una superficie y el depósito de hueso nuevo en otra cercana. Esta ocurre en todas las superficies corporales, incluyendo el periostio, canales haversianos, la cortical y el endostio.¹⁻³ La constancia relativa de la masa ósea adulta (la densidad ósea parece estar determinada genéticamente) indica que la resorción y la formación están acopladas en forma estrecha tanto en tiempo como en espacio. Este equilibrio dinámico se logra por la existencia de paquetes de células óseas especializadas y que interactúan denominados unidades de remodelación.³ Las hormonas sistémicas y los factores parácrinos locales, así como la fravedad y la carga de peso, reglan el proceso de remodelación.^{1,2,4}

El hueso es una estructura compleja que consiste en el material orgánico que forma una malla, material distribuido en un patrón específico y células óseas especializadas, incluyendo osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Otras células que están en contacto con la superficie ósea interna, o endostio, y que modulan las actividades de los osteoblastos y los osteoclastos incluyen a los monocitos, macrófagos y fibroblastos.

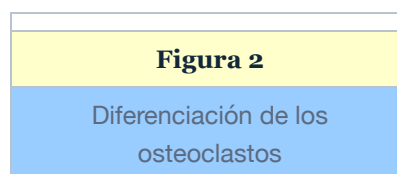
Los osteoblastos son las células formadoras de hueso. Sintetizan la matriz orgánica y son importantes en el proceso de mineralización. La matriz orgánica consiste predominantemente de colágena tipo I (95 por ciento) y proteínas no colágenas. Aunque su estructura primaria es semejante a la de la colágena tipo I que se encuentra en la piel, la del hueso tiene modificaciones secundarias postraduccionales que la distinguen químicamente de la de la piel.⁵ Las proteínas orgánicas no colágenas incluyen osteocalcina (conocida como proteína ósea GLA o POG), que es una proteína dependiente de vitamina K que contiene ácido g-carboxiglutámico (GLA, por sus siglas en inglés, n. del t.), osteonectina, trombospondina y otras proteínas sialiladas y fosforiladas con actividades aún desconocidas.^{6,7} Es probable que estas proteínas sean importantes en la quimiotaxis y adherencia celular, y su síntesis es controlada por hormonas como la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH)₂D]. En el proceso de generación de la matriz orgánica extracelular los osteoblastos son atrapados y se convierten en osteocitos.

Los osteoclastos son las células resorbedoras de hueso [ver figura 1]. Son polarizados desde el punto de vista estructural, grandes y multinucleados. Sus membranas basolaterales están en contacto con la médula ósea y poseen bombas de sodio así como de intercambio bicarbonato-cloro.⁸ La superficie celular opuesta, que está en contacto con el hueso mineralizado, contiene proteínas contráctiles como la actina. Los bordes periféricos de un osteoclasto en contacto con esta superficie ósea forma una zona sellada, la célula se fija a la matriz por medio de la interacción entre la osteopontina y un receptor de la integrina $\alpha\text{f}\alpha\text{v}\beta\text{3}$ (vitronectina) y crea un compartimiento osteoclástico.⁹ La membrana del osteoclasto también participa en la trasducción de señales intracelulares.



La resorción ósea tiene lugar en la interfase osteoclasto-hueso en espacios abiertos (lagunas de Howship), en donde se invagina la membrana plasmática. En este borde arrugado se secretan proteínas ácidas hacia el compartimiento extracelular adyacente, que se mantiene a un pH bajo por una bomba de protones localizada en la superficie celular. Una isoforma de anhidrasa carbónica (la anhidrasa carbónica II) proporciona protones para que el osteoclasto secrete y establezca el ambiente extracelular ácido. En el espacio extracelular ácido el mineral es desprendido del hueso adyacente y las proteinasas ácidas degradan los componentes de la matriz orgánica.⁸

Los osteoclastos derivan de las mismas células tronco que los monocitos y los macrófagos [ver figura 2].⁹ Los macrófagos participan directamente en el proceso de resorción ósea al fagocitar detritos reabsorbidos y producir citocinas como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-11, que participan en el reclutamiento, diferenciación y función de los osteoclastos.¹⁰⁻¹² En el borde arrugado se ha encontrado la proteína codificada por el oncogén *c-src*, también importante en la diferenciación y función de los osteoclastos.^{9,13} La eliminación del gen *c-src* en ratones transgénicos produce osteoclastos defectuosos e inhibe la resorción ósea en estos animales, que pueden presentar osteopetrosis o enfermedad de huesos de mármol.¹³



El hueso consiste en dos tipos de tejidos: el hueso tejido y el laminar.^{1,2,4} El hueso teido es el característico en el embrión en desarrollo. En los adultos el hueso tejido se deposita en el esqueleto en respuesta a una lesión, infección o neoplasia, eventos que inducen una respuesta tisular que causa

formación rápida de hueso. El hueso laminar es el componente característico del esqueleto normal del adulto. Ambos se identifican con facilidad bajo microscopio de luz polarizada. El arreglo de las fibras de colágena en cada uno produce un patrón característico de birrefringencia y probablemente determina los efectos estructurales específicos de los dos tipos tisulares.² El hueso tejido contiene fibras de colágena no paralelas colocadas en un patrón irregular y fortuito. Existe gran concentración de células por unidad de matriz, las células tienen tamaño y forma semejantes, y se encuentran en lagunas que se alinean en paralelo al eje largo de las fibras de colágena. En el hueso laminar la mayoría de la fase mineral se localiza en orificios creados por el arreglo específico de las moléculas de colágena. El componente mineral en el hueso tejido se encuentra dentro o entre las fibrillas de colágena y en vesículas unidas a la membrana.

Las actividades de los osteoblastos y los osteoclastos son reguladas por hormonas sistémicas y factores locales (v.gr., factores de crecimiento, citocinas del sistema inmune y hematológico y eicosanoides como prostaglandinas y leucotrienos), que modifican el reclutamiento y función de replicación de las células óseas. Las hormonas actúan en las células del esqueleto en forma directa e indirecta al modificar la síntesis, activación y unión a receptores de los factores localmente activos o al regular las concentraciones de proteínas fijadoras específicas, que a su vez modulan los efectos de estos factores.^{3,10}

Una de las hormonas sistémicas con efectos importantes en la función de las células óseas es la PTH, que estimula la resorción ósea. Sin embargo, no existen receptores de PTH en los osteoclastos. En lugar de ello, la PTH actúa sobre el linaje de los osteoblastos o células del estroma, estimulando la producción de factores solubles que comunican con y estimulan a los osteoclastos para aumentar la resorción ósea.¹⁴ La PTH inhibe en forma directa la síntesis de colágena en los osteoblastos. También estimula la producción local de factor de crecimiento semejante a insulina-1 (FCSI-1), que tiene el efecto paradójico de aumentar la síntesis de la matriz.¹⁵ Los efectos inhibitorios de la PTH sobre la síntesis de matriz colágena se observan después de la exposición continua a la hormona, mientras que la exposición intermitente estimula la síntesis de matriz nueva.¹⁶ Estas acciones opuestas de la PTH están mediadas a través de un solo receptor acoplado a diferentes proteínas reguladoras (G).

La calcitonina es otra hormona importante que afecta al hueso. A través de la unión a receptores de alta afinidad en los osteoclastos, la calcitonina inhibe la resorción ósea en forma directa. Existen pocas evidencias de que la calcitonina tenga efecto sobre la función de los osteoblastos.¹⁷

Aunque la remodelación es crucial para la función ósea normal, el proceso nunca es uniforme en todo el esqueleto. La histomorfometría revela que la mayoría de las superficies óseas en el esqueleto normal no participan en forma activa en la resorción o formación.¹⁸ Ocurre formación ósea en el borde osteoide, que consiste en osteoblastos activos a lo largo de una superficie de matriz relativamente hipomineralizada que tiene en forma típica 10 a 12 μm de ancho. Las superficies de resorción activa son irregulares o festoneadas y están cubiertas por osteoclastos con apariencia activa. Los estudios cinéticos usando isótopos radioactivos de calcio demuestran que hasta 500 mg de calcio entran o dejan el esqueleto adulto cada día.

Los indicadores bioquímicos se emplean para calcular la magnitud del recambio óseo. El grado de elevación de los índices de resorción y formación reflejan la magnitud de recambio anormal. Aunque los valores absolutos de los indicadores individuales varían cuando se comparan entre sí, su cambio neto relativo a la basal parece ser útil para vigilar el éxito terapéutico. Los indicadores bioquímicos de síntesis que pueden ser clínicamente útiles incluyen la fosfatasa alcalina sérica, la fosfatasa alcalina específica de hueso, el péptido carboxiterminal de procolágena I y la osteocalcina.¹⁹⁻²³ El aumento en la concentración de fosfatasa alcalina refleja mayor actividad osteoblástica. Los nuevos ensayos disponibles para fosfatasa alcalina sérica específica de hueso no proporcionan más información, excepto en los pacientes con hepatopatía concomitante.²⁴ Se ha demostrado por histomorfometría que los niveles la porción carboxi terminal de la procolágena tipo I humana correlacionan con la formación de hueso trabecular.^{21,22} Sin embargo, este marcador no es totalmente específico para hueso, puede usarse como indicador de respuesta al tratamiento en padecimientos como la enfermedad de Paget, aunque no como una herramienta diagnóstica.¹⁹ Se ha comprobado que la osteocalcina sérica es menos útil que la fosfatasa alcalina y se asocia con cambios no predecibles en la enfermedad de Paget.^{19,29,22,23} No existen indicadores urinarios de formación de hueso nuevo.

La resorción ósea genera varios productos derivados de la colágena que se excretan en la orina. Entre éstos se incluyen péptidos que contienen hidroxiprolina, hidroxilisina o hidroxilisina glucosilada, que están presentes en la colágena tipo I de cualquier origen, y los compuestos de enlace cruzado 3-hidroxipiridinio, que son únicos de la colágena tipo I ósea.^{19,20,22,25-27} Típicamente estos indicadores urinarios de resorción sirven como predictores rápidos de los cambios en la actividad osteoclástica, y los niveles de péptidos de resorción en la orina pueden disminuir en horas después de la exposición a un agente de resorción. Antes el marcador urinario usado con más frecuencia era la hidroxiprolina, corregida para 24 horas y según los miligramos de creatinina excretados. La hidroxiprolina no es única de la colágena ósea y, una vez liberada de la colágena, se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que no es un indicador perfecto de resorción ósea. Los nuevos indicadores de enlace cruzado piridinio son muy reproducibles y se relacionan directamente con la resorción de colágena ósea, en especial en enfermedades activas.^{19,23} En la actualidad se desarrollan mejores métodos para medir enlaces cruzados de piridinio en orina, y los que existen en el comercio han sido autorizados para uso diagnóstico en los Estados Unidos.

Medición de la masa esquelética

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo no pueden emplearse para determinar la masa ósea o la calidad del hueso, ni para predecir el riesgo de fracturas. Las técnicas radiológicas estándar permiten la definición de la estructura esquelética, pero permiten solo una evaluación semicuantitativa de la masa esquelética. En ciertos estudios epidemiológicos, la corteza de un hueso específico se midió con exactitud empleando densitometría radiográfica, siendo el área evaluada con más frecuencia la diáfisis del segundo metacarpiano.²⁸ Sin embargo, esta técnica proporciona poca información sobre el hueso trabecular, que es el más activo desde el punto de vista metabólico.

Se han desarrollado métodos exactos y reproducibles para cuantificar tanto la masa ósea cortical como trabecular, y algunas de estas técnicas se emplean también para determinar el riesgo de fracturas.²⁹⁻³² La densitometría de fotón único se realiza usando una técnica de absorciometría de yodo-125, y en ella una fuente de radiación con un detector fijo se dirige sobre un hueso o hueso. Este método es el mejor para determinar la densidad mineral del radio distal, que consiste predominantemente de hueso cortical. El hueso trabecular en el radio distal es menos activo metabólicamente que el de los cuerpos vertebrales o el cuello femoral.^{29,32} Por lo tanto, las mediciones del cambio en el contenido de hueso mineral en el esqueleto apendicular distal no reflejan con exactitud los cambios en el contenido de mineral óseo en el esqueleto axial, la región en la que son más evidentes los efectos clínicos de la osteoporosis.

La absorciometría dual de fotones (ADF),^{29,30,32} la absorciometría dual de rayos X (ADX),^{29,32} y la tomografía computada cuantitativa (TCC)^{32,34} proporcionan una medición exacta y reproducible del contenido mineral de las vértebras y del cuello femoral. Dos energías de fotones independientes obtenidas de una fuente de gadolinio-153 se usan en la ADF para distinguir entre el contenido mineral de hueso y el de los tejidos blandos. La precisión de corto término varía de uno a dos por ciento.³² En forma semejante, La ADX puede proporcionar un cálculo del contenido mineral total del esqueleto y determinar la densidad de los tejidos blandos adyacentes [*ver figura 3*]. El examen de los diferentes sitios esqueléticos por ADX puede proporcionar un cálculo del contenido mineral total y los rangos de precisión corto término varían de 0.5 a 1.2 por ciento.³² La TCC usa una dosis ligeramente mayor de radiación por estudio y es la más cara de estas técnicas. Las mediciones de densidad más sensibles se realizan en el hueso cortical. La diáfisis del radio, que está compuesta casi en su totalidad de hueso cortical, puede medirse con la misma exactitud con ADX, ADF y TCC periférica (TCCp). El método usado depende del tiempo, costo y la duda clínica. En general, la ADX es más barata, rápida y reproducible que la ADF. La ADX periférica (ADXp), en la que la prueba se realiza en el antebrazo, es más práctica que la tradicional, pero no ha demostrado poder predecir fracturas. Sin embargo, algunos datos demuestran que el ultrasonido del calcáneo puede ser tan útil como la ADX de columna para predecir el riesgo de fracturas de hueso trabecular.³¹

Figura 3
Medición de la densidad mineral ósea

La histomorfometría sigue siendo el estándar de oro para determinar el estado de recambio óseo, así como para diagnosticar las enfermedades. Además, las biopsias de hueso se emplean para predecir la calidad del hueso, que puede ser un componente importante de su resistencia. Las muestras para histomorfometría se toman de biopsias transilíacas de hueso, que se obtienen con un trépano con diámetro interno de 7 a 8 mm.^{35,36} Las muestras no se desmineralizan en el proceso de fijación del tejido, se incluyen en plástico y se realizan cortes delgados con un microtomo.

Puede usarse marcaje con tetraciclinas como un indicador in vivo para determinar la velocidad de formación del hueso.³⁷ El antibiótico se absorbe en forma selectiva en las regiones del hueso en las que se deposita mineral nuevo, y permanece ahí hasta que esa región se resorbe. Bajo microscopía de luz ultravioleta, una dosis de tetraciclina o un antibiótico relacionado proporciona una señal fluorescente en un área de depósito mineral activo. Cuando se administran dos antibióticos diferentes en momentos independientes, la biopsia demostrará bandas separadas de fluorescencia. Si la velocidad de depósito es semejante, la distancia entre las dos bandas fluorescentes será proporcional a la cantidad de hueso depositado durante ese periodo. En los adultos normales se deposita alrededor de 1 µm de hueso diario dentro de las áreas activas de remodelación.³⁷ Aunque la marca con tetraciclina proporciona gran cantidad de información, no se usa mucho en la práctica clínica por ser una prueba invasora.

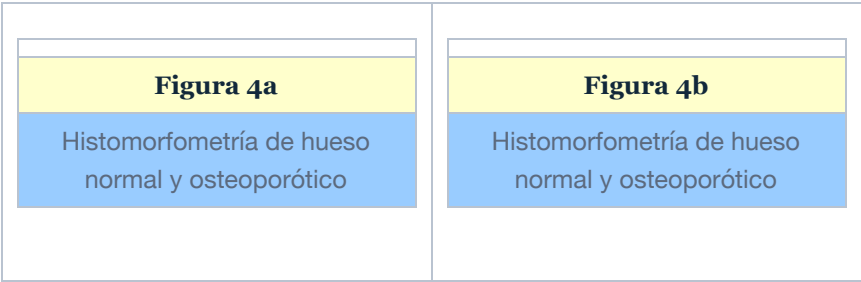
Trastornos del metabolismo óseo

Las enfermedades metabólicas óseas son trastornos causados por una alteración generalizada de los proceso que controlan la remodelación ordenada del hueso. La alteración metabólica es causada por anomalías en los procesos celulares fundamentales que alteran la velocidad de resorción y formación ósea o la velocidad con la que se deposita el mineral en relación con la síntesis de matriz orgánica. Los eventos celulares pueden modificarse también por las acciones de hormonas sistémicas y factores parácrinos de regulación local. Los trastornos del recambio oseo incluyen a la osteoporosis, la osteomalacia y la enfermedad de Paget del hueso. Esta última tiende a ser un trastorno focal, mientras que la osteoporosis y la osteomalacia son generalizadas en todo el esqueleto. La enfermedad tiroidea es un ejemplo de un padecimiento causado por la regulación alterada de una hormona sistémica, que modifica el control de recambio del hueso y causa una alteración generalizada en el metabolismo óseo.

OSTEOPOROSIS

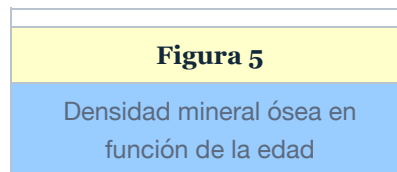
Definición

La osteoporosis es un grupo de trastornos caracterizados por remodelación ósea anormal. En el hueso normal la formación y la resorción se encuentran en equilibrio dinámico; en la osteoporosis la tasa neta de resorción ósea excede la de formación [ver figura 4]. Ocurre reducción en la masa ósea sin un defecto en la mineralización ósea,^{38,39} y el hueso que permanece es más frágil que antes, pero no es suave (u osteomalácico). Sin embargo, la osteoporosis y la osteomalacia pueden coexistir.



En la histomorfometría el hueso osteoporótico muestra menor grosor de la corteza, menor número y tamaño de trabéculas en el hueso esponjoso, menor conexiones trabeculares y mayor número de perforaciones en las placas trabeculares.⁴⁰ El tamaño de la matriz osteoide permanece normal. Al final, la mayor resorción de hueso provoca pérdida de la resistencia tensil, lo que aumenta la probabilidad de fracturas. En algún momento la cantidad de hueso disponible para el apoyo mecánico falla por debajo de cierto umbral (el umbral de fractura), y el paciente puede sufrir una fractura con un traumatismo mínimo o en ausencia de éste. El umbral de fractura es diferente para cada persona.

La masa ósea máxima es alcanzada por hombre y mujeres a mediados de la tercera década de la vida [*ver figura 5*]. Después de un periodo de meseta, durante el cual las velocidades de formación y resorción ósea son aproximadamente iguales, comienza un periodo de pérdida neta de hueso (alrededor de 0.3 a 0.5 por ciento por año). Al comenzar la menopausia las mujeres tienen un periodo acelerado de pérdida ósea, que puede aumentar en 10 veces, de modo que durante cinco a siete años pueden perder hueso a una velocidad de tres a cinco por ciento por año. La pérdida de hueso afecta tanto el hueso cortical como trabecular, aunque la pérdida de hueso trabecular es la predominante en la osteoporosis posmenopáusica típica.



Etiología y clasificación

Puede ocurrir osteoporosis como un trastorno primario o como una alteraciones asociada con diversas enfermedades [*ver tabla 1*]. La osteoporosis idiopática o la osteoporosis juvenil se han descrito en raros casos en personas jóvenes y en ocasiones en personas menores de 60 años. La osteoporosis primaria es un padecimiento de ancianos, en especial mujeres, y la mayoría de los casos ocurren en la sexta década de la vida o después. Esta forma de osteoporosis en ocasiones se conoce como osteoporosis involutiva.

Tabla 1 Clasificación de la osteoporosis

Trastornos de causa desconocida en los que la osteoporosis es la principal alteración clínica

- Osteoporosis idiopática: juvenil, del adulto
- Osteoporosis involutiva

Trastornos que contribuyen a la osteoporosis en los que el mecanismo se comprende en parte

- Hipogonadismo
- Hiperadrenocorticismo: primario, iatrogénico
- Hipertiroidismo
- Síndromes de malabsorción intestinal
- Escorbuto
- Deficiencia de calcio
- Inmovilidad prolongada
- Mastocitosis sistémica
- Trastornos causados por administración de heparina a largo plazo
- Trastornos causados por ingestión de anticonvulsivantes a largo plazo
- Hipofosfatasia del adulto
- Trastornos asociados con otras enfermedades metabólicas: osteomalacia (de diversas causas), hiperparatiroidismo
- Hiper calciuria

Trastornos hereditarios del tejido conectivo asociados con osteoporosis

- Diversas formas de osteogénesis imperfecta
- Homocistinuria causada por deficiencia de cistationina b-sintetasa
- Síndrome de Menkes

Otros trastornos sistémicos o estados que en ocasiones se asocian con osteoporosis

- Artritis reumatoide
- Diabetes mellitus
- Enfermedad hepática crónica
- Alcoholismo
- Síndrome de Down
- Enfermedad pulmonar crónica
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Trastornos inducidos por metotrexate

Los estados patológicos asociados con osteoporosis incluyen trastornos endócrinos, enfermedad inflamatoria sistémica, defectos del mineral óseo y metabólicos y otras enfermedades crónicas [ver tabla 1]. Son trastornos endócrinos comunes el hipertiroidismo (causado por enfermedad tiroidea primaria o tiroxina suplementaria excesiva), el hiperadrenocorticismo (primario o iatrogénico) y el hiperparatiroidismo. Ejemplos de enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas con osteoporosis son la enfermedad inflamatoria del intestino, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado. La

osteoporosis puede ser también resultado de intervenciones iatrogénicas como tratamiento farmacológico con metotrexate, heparina, glucocorticoides (> 7.5 mg/día) o anticonvulsivantes.⁴¹⁻⁴³ Otras enfermedades que se asocian comunmente con una mayor incidencia de osteoporosis incluyen diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alcoholismo.⁴⁴⁻⁴⁵ Aunque no es común, la osteoporosis puede deberse a homocistinuria y asociarse con osteogénesis imperfecta.⁴⁶

Tanto la formación como la resorción óseas pueden aumentar en pacientes con hipertiroidismo. De hecho, el aumento en la resorción ósea en estos pacientes puede ser más severa de lo observado en pacientes con osteoporosis involutiva y puede asociarse con hipercalcemia significativa y aumento en la excreción urinaria de hidroxiprolina.⁴⁷ La histomorfometría de una biopsia ósea revela lesiones mixtas, con grados diferentes de osteítis fibrosa, osteomalacia y osteoporosis. Con la pérdida significativa de hueso, los datos radiológicos son típicos de osteoporosis, no se observan la resorción ósea subperióstica típica de la osteítis fibrosa o las pseudofracturas típicas de osteomalacia. Es probable que los cambios esqueléticos sean causados por un aumento en la resorción ósea inducido por la hormona tiroidea con un aumento concomitante en la formación de hueso.

Los problemas evidentes desde el punto de vista clínico suelen restringirse a los pacientes con hipertiroidismo prolongado no tratado, en especial en mujeres posmenopáusicas. Además, las mujeres premenopáusicas que reciben dosis comunes de tiroxina (dosis diaria promedio de 0.171 ± 0.035 mg) para disminuir el bocio o para prevenir el crecimiento anormal del tejido tiroideo pueden presentar un aumento significativo en la pérdida ósea. Es probable que estas pacientes sean hipertiroideas leves.⁴⁸ Puede ser necesario tratar el hipertiroidismo o reducir la dosis de tiroxina. Cuando existe osteoporosis, deberá tratarse.

Patogenia

Los osteoblastos y los osteoclastos se encuentran bajo el control de hormonas sistémicas y citocinas y de factores locales como PTH, calcitonina, estrógenos y 1,25-dihidroxitamina D₃ [$1,25-(OH)_2D_3$].^{12,14,15,49-}

⁵¹ La deficiencia de estrógenos es una causa significativa de pérdida acelerada de hueso.^{11,12} La deficiencia de estrógenos eleva los niveles circulantes de citocinas específicas, incluyendo IL-1, factor de necrosis tumoral-*alfa* (FNT-*alfa*), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) e IL-6, que aumentan la resorción ósea a través de un mayor reclutamiento, diferenciación y activación de los osteoclastos [*ver figura 2*].^{41,50,52-57} Los niveles de calcitonina son menores en mujeres que en hombres, pero la deficiencia de calcitonina no tiene función en la osteoporosis relacionada con la edad.⁵⁸

Otros factores afectan también la masa ósea.^{41,44,45,59-67} El estrés físico tiende a aumentar la masa ósea, mientras que la inmovilización aumenta la pérdida de hueso. La obesidad se asocia con mayor masa ósea, los pacientes con osteoporosis tienden a pesar menos y tener menos masa muscular.^{41,64} La ingesta insuficiente de calcio, fósforo y vitamina D se asocian con pérdida ósea relacionada a la edad. El equilibrio ácido-base del organismo también es importante; por ejemplo, la alcalinización de la sangre

con bicarbonato ha demostrado retardar la pérdida ósea.⁶⁸ La menarca tardía, la menopausia temprana, la ingestión de café, el uso de alcohol y el tabaquismo son también factores importantes asociados con menor masa ósea.^{41,44,45,61,65} Por último, la raza y el sexo determinan la masa ósea [ver figura 5]. Los negros y los hispanos tienen mayor masa ósea que los blancos y los asiáticos, y los varones tienen mayor cantidad que las mujeres.⁶⁷ Los factores genéticos tienen un papel importante en el desarrollo de la osteoporosis; la historia familiar de fracturas en las mujeres posmenopáusicas constituye un factor predictor de osteoporosis.^{41,64,69} Algunos investigadores han demostrado correlación entre los receptores anormales de vitamina D en algunas familias y la osteoporosis en varias generaciones.⁷⁰ Esto parece ser evidente en algunas partes del mundo, pero no en otras, y es probable que sea un problema importante solo en un número pequeño de pacientes. Sin embargo, pueden existir otros tipos de alteraciones genéticas que expliquen la expresión del fenotipo de osteoporosis en ciertas familias.^{41,69}

Las alteraciones en los factores genéticos y hormonales parecen ser importantes para distinguir dos subtipos clínicos de osteoporosis relacionada con la edad. La osteoporosis tipo I se presenta en mujeres posmenopáusicas (y en varones con deficiencias de testosterona o que han sido castrados) y se relaciona directamente con la pérdida de la función gonadal.⁶⁰ La pérdida de estrógenos causa aumento en la concentración sérica de IL-6 y quizá de otras citocinas, que pueden estimular el reclutamiento y respuesta de los precursores de osteoclastos en el hueso trabecular y aumentar la resorción ósea.^{50,51} Como consecuencia, ocurren fracturas del esqueleto en los sitios en que predomina el hueso trabecular, específicamente el antebrazo distal y los cuerpos vertebrales.

La osteoporosis tipo II se asocia con el proceso normal de envejecimiento y, por lo tanto, se observa en hombres y mujeres, típicamente después de que han alcanzado los 60 a 70 años de edad.^{71,72} A diferencia de la osteoporosis tipo I, el envejecimiento normal se asocia con reducción progresiva en el número de osteoblastos y no con mayor actividad de osteoclastos.^{35,40} Las fracturas del hueso cortical, como las del fémur, el cuello femoral, la tibia proximal y la pelvis son más frecuentes en las personas con osteoporosis tipo II.

Los pacientes con aumento en la producción endógena de esteroides y los que tienen enfermedades inflamatorias que se tratan con esteroides exógenos sufren mayor pérdida ósea. La patogenia de la osteoporosis inducida por esteroides es compleja, pero parece ser causada por alteraciones en la secreción de hormonas gonadales, absorción y excreción de calcio y por los efectos directos de los esteroides sobre el hueso.^{42,43,49} Los esteroides disminuyen la secreción hipofisiaria de gonadotropinas, suprimen la producción de andrógenos adrenales y disminuye la absorción intestinal de calcio, incluso con niveles séricos normales de calcitriol. Los esteroides inhiben también la función de los osteoblastos, aumentan la sensibilidad a la PTH y pueden incrementar en forma temporal la actividad de los osteoclastos. La pérdida ósea es más marcada en el hueso trabecular y parece relacionarse con la dosis y duración del tratamiento esteroideo. Existe cierta evidencia de que una cantidad significativa de la pérdida ósea puede atribuirse al hiperparatiroidismo secundario inducido por los esteroides, que es causado por la interferencia de los esteroides con la absorción de calcio. Sin embargo, esta pérdida ósea puede ser bloqueada por suplementos de calcio, repleción de vitamina D y tratamiento antiinflamatorio.

concomitante.^{43,73,74} Ciertos diuréticos, como los derivados de tiazidas, han demostrado disminuir la hipercalcemia que se asocia en ocasiones con el uso de esteroides.⁷⁵ Como se mencionó antes, los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas tienen riesgo de mayor pérdida ósea, y el uso de esteroides para controlar la inflamación aumenta este riesgo.

No todas las personas con pérdida de masa ósea sufren fracturas. El riesgo asociado de caídas es importante.^{41,66,73} Muchos ancianos sufren caídas y fracturas óseas por mala coordinación, visión deficiente, debilidad muscular, confusión y uso de hipnóticos u otros medicamentos que alteran el sensorio. Se ha demostrado que el uso de cojinetes en las caderas puede reducir la incidencia de fractura de cadera en ancianos de asilos, a pesar de que los pacientes continúen cayéndose.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas. Las características clínicas de la osteoporosis son fracturas óseas, dolor y deformidad. Muchos pacientes notan que han perdido estatura por fracturas vertebrales asintomáticas previas; sin embargo, cuando solicitan consulta generalmente es por dolor y rara vez por notar esta pérdida de estatura. El esqueleto axial es el área afectada con más frecuencia, y las fracturas ocurren más en los cuerpos vertebrales torácicos medios, bajos o en la columna lumbar. Las fracturas torácicas altas o las fracturas cervicales espontáneas o con un traumatismo mínimo obligan a sospechar un proceso neoplásico. Las fracturas típicamente tienen inicio agudo y pueden ser causadas por una caída, movimiento brusco, levantar, brincar o incluso eventos traumáticos generalmente inocuos (v.gr, un golpe en la caja torácica o tos). El dolor puede ser severo, típicamente se localiza en el sitio de fractura y puede irradiar al abdomen o flancos. Las actividades que agravan el dolor vertebral incluyen la maniobra de Valsalva, doblarse o estar sentado o de pie por tiempo prolongado. Los factores que alivian el dolor incluyen el recostarse de lado con rodillas y caderas flexionadas y levantarse desde una posición lateral en lugar de supina. El dolor por una fractura aguda típicamente cede en algunas semanas y suele desaparecer en tres meses. Puede persistir un dolor lumbar molesto incluso en ausencia de una nueva fractura por los cambios mecánicos causados como consecuencia de la fractura inicial. La ciática o el dolor característico de compresión radicular no es típico en la osteoporosis.

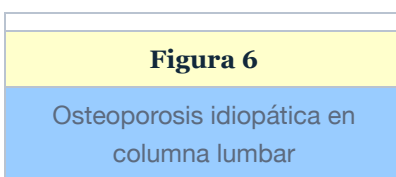
La mayoría de los pacientes con fracturas osteoporóticas sufren más fracturas en los años subsiguientes.⁴¹ Las fracturas del cuello femoral, que ocurren principalmente en personas mayores de 65 años, aumentan su incidencia al aumentar la edad de los pacientes. Una vez que un paciente se fractura una cadera, su riesgo de muerte en un año aumenta en forma significativa.⁵⁹ Esto generalmente es resultado de complicaciones, aunque las fracturas de cadera suelen ocurrir en pacientes que tienen debilidad crónica por otros motivos.

Examen físico. El examen físico revela dolor a la palpación en un área de fractura, deformidad de la columna y desarrollo de una musculatura abdominal laxa, que eventualmente produce un abdomen protuberante. La compresión vertebral anterior progresiva produce xifosis exagerada de la columna torácica, formando la deformidad conocida como joroba de viuda.

El diagnóstico de osteoporosis en una mujer posmenopáusica con fracturas por compresión vertebral no es complicado. Sin embargo, el diagnóstico de osteoporosis antes de que ocurra una fractura patológica puede ser más difícil. Con frecuencia no existen síntomas y las radiografías no son sensibles para identificar los cambios tempranos de osteoporosis.

Datos de laboratorio. Ninguna alteración característica de laboratorio se asocia con osteoporosis. El calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en suero suelen ser normales para la edad y sexo. Puede existir hipercalciuria. La excreción de hidroxiprolina o hidroxipiridinio (piridinolina) en orina puede estar elevada, aunque no siempre, por lo que esta medición no es clínicamente útil como prueba diagnóstica. Los indicadores bioquímicos disponibles en la actualidad para determinar la magnitud de la resorción ósea, como el hidroxipiridinio urinario (representado por ensayos para péptidos piridinolinos libres, telopépticos N-terminal de procolágena tipo I y telopépticos C-terminal de procolágena tipo I) han sido útiles para evaluar la respuesta al tratamiento, pero no son útiles como escrutinio diagnóstico o para predecir el riesgo de fracturas.^{19,20} Sin embargo, pueden emplearse para identificar a los pacientes que tienen un estado de resorción ósea importante. Los indicadores de formación de hueso nuevo no son útiles para medir la función de los osteoblastos en estos pacientes.^{19,20,22}

Datos radiológicos. Las radiografías simples no son sensibles para detectar los cambios sutiles en la densidad mineral asociados con osteoporosis temprana.³² En la osteoporosis involutiva avanzada los cuerpos vertebrales pueden verse anormales, con pérdida clara de las marcas trabeculares horizontales normales y aumento contrastante de las líneas verticales. La osteoporosis inducida por esteroides típicamente afecta a las trabéculas tanto horizontales como verticales, por lo que no se aprecia este dato radiológico. En lugar de ello, la densidad mineral de los platillos vertebrales parece estar aumentada. Cuando la afección vertebral es importante, los espacios intervertebrales se expanden.³⁹ Los cuerpos vertebrales toman una forma biconcava que se denomina vértebras en bacalao [*ver figura 6*]. Las fracturas de los cuerpos vertebrales, por lo general más prominentes en la porción anterior de las vértebras, causa aplanamiento y acunamiento de las mismas, con acortamiento y xifosis de la columna torácica. En la porción proximal del fémur puede ocurrir pérdida de las estriaciones y disminución del grosor cortical.



El diagnóstico diferencial radiológico es extenso. La presencia de pseudofracturas o zonas de Looser, típicamente en la porción proximal del fémur o la pelvis, sugiere osteomalacia, y la resorción subperióstica en los dedos es característica de hiperparatiroidismo. Ninguno de estos cambios radiológicos se observan en la osteoporosis. La detección de lesiones líticas y osteoblásticas puede indicar

una neoplasia, mientras que el desarrollo de osteofitos es compatible con osteoartritis.

La densitometría ósea usando ADX, ADF o TCC, es el método más sensible y exacto para demostrar la osteoporosis.⁷¹ La ADX se ha convertido en la técnica de elección y ha sido adoptada por la Organización Mundial de la Salud como una prueba adecuada para diagnosticar osteoporosis.^{32,73,76} Con base en estándares en la población, la osteoporosis se define como la disminución de la densidad del hueso de la columna de 2.5 o más desviaciones estándar (DE) comparando con la densidad ósea promedio en una población estándar de 35 años de edad y del género correspondiente (calificación T). Una calificación Z adicional (calculada en forma semejante) proporciona información respecto a la densidad mineral ósea del paciente relacionándola con controles de la misma edad. De este modo pueden detectarse causas de pérdida ósea acelerada en una persona por medio de ADX y compararse con controles de la misma edad.⁷⁷

La ADX realizada en la proyección anteroposterior (AP) de la columna lumbar y del cuello femoral puede ser útil para definir la densidad mineral ósea en muchos pacientes [ver figura 3].^{32,73} Sin embargo, la ADX en la proyección espinal AP pierde algo de sensibilidad porque los elementos posteriores de la columna, que están compuestos de hueso cortical, se incluyen en la medición, y porque en pacientes de edad avanzada, la osteoartritis de la columna lumbar puede complicar la interpretación de los resultados.⁷³

La ADX se usa para escrutinio del mineral óseo porque identifica a las personas cuya osteoporosis es suficientemente severa para aumentar su riesgo de fractura. Existe una relación exponencial entre la reducción en la densidad mineral ósea y el mayor riesgo de fractura. Para aproximadamente cada 1 DE de reducción en la masa ósea, medida por un densitómetro, existe un incremento en el riesgo de fractura del doble.⁷⁸ Las mujeres peri y posmenopáusicas tienen especial riesgo de osteoporosis.^{32,35,38} Los pacientes con fracturas por compresión vertebral osteoporóticas también desarrollan síndromes de dolor crónico, que pueden ser difíciles de diagnosticar.³⁹ La mayoría de estos pacientes sufren osteoartritis y enfermedad discal degenerativa. Algunos investigadores están usando la tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés, n. del t.) para ayudar a distinguir las fracturas por compresión vertebral aguda de otras causadas de lumbalgia, como la osteoartritis.^{79,80}

Para los pacientes con osteoporosis por deficiencia de estrógenos o inducida por esteroides, la pérdida de hueso trabecular es más rápida que la de hueso cortical. En estos casos es preferible realizar TCC del antebrazo o vertebral porque este estudio puede medir el hueso trabecular en forma independiente de la corteza ósea circundante. También puede usarse ADX de la columna en proyección lateral, que parece ser equivalente a la TCC espinal.

Una persona no tiene que sufrir una fractura para que se le diagnostique osteoporosis: cualquier persona con riesgo debe someterse a una densitometría de escrutinio para determinar si se requiere orientación adecuada, educación y tratamiento para prevenir una mayor pérdida ósea. A continuación se enlistan las indicaciones clínicas para medir la masa ósea:^{32,76}

1. En mujeres con deficiencia estrogénica la medición de la masa ósea se emplea para tomar decisiones clínicas sobre el uso de tratamiento hormonal sustitutivo o para considerar otras intervenciones terapéuticas posibles, como tratamiento antirresortivo.
2. En pacientes con alteraciones vertebrales u osteopenia determinada por radiografías estándar, la medición de la masa ósea puede permitir el seguimiento longitudinal para determinar la velocidad de pérdida ósea y tomar decisiones clínicas respecto a procedimientos terapéuticos o diagnósticos futuros.
3. Debe considerarse la realización de densitometría para los pacientes tratados con esteroides sistémicos o que tienen diagnóstico de anorexia nerviosa, otros trastornos de la alimentación, amenorrea atlética, menopausia prematura, síndrome de Turner o hiperparatiroidismo.
4. En los pacientes con diagnóstico de osteoporosis que reciben tratamiento adecuado, las determinaciones de la masa ósea, realizadas en intervalos de uno a dos años, pueden usarse para vigilar la eficacia del tratamiento. Esta recomendación supone que las mediciones se realizan con técnicas de gran precisión y reproducibles, por ejemplo la ADX, disponible en la actualidad.

Diagnóstico diferencial

Antes de que un paciente con factores de riesgo para osteoporosis o una radiografía compatible con osteoporosis sea diagnosticado con la enfermedad, es prudente excluir otros padecimientos que se asocian con osteoporosis [ver tabla 1]. Por ejemplo, el dolor óseo generalizado puede indicar cáncer metastásico u osteomalacia. Es fundamental evaluar si el hematocrito, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, química sérica, función renal y pruebas de función hepáticas son normales. Las determinaciones de calcio y fósforo en suero, fosfatasa alcalina, calcio en orina de 24 horas, depuración de creatinina, 25-hidroxivitamina D₃ [25-(OH)D₃] y 1,25-(OH)₂D₃ también son útiles para excluir enfermedades asociadas con osteoporosis. Una concentración de calcio sérico alta sugiere metástasis esqueléticas carcinomatosas o hiperparatiroidismo. En la osteomalacia suele existir hipofosfatemia, aunque en algunas circunstancias el fósforo sérico puede ser normal; es típico que el calcio sérico es normal. Los niveles bajos de 25-(OH)D₃ en suero sugieren hipovitaminosis D causada por ingesta inadecuada, incluyendo estados de malabsorción o bajo nivel de exposición a la luz solar. Aunque puede estar elevada, la excreción de calcio en orina suele ser normal en la osteoporosis. Los niveles normales de calcio urinario excluyen esencialmente la hipovitaminosis D por malabsorción intestinal, pero no descartan una fuga renal de calcio o fósforo. Las concentraciones de 1,25-(OH)₂D₃ deben ser normales en pacientes premenopáusicas con función renal adecuada. Sin embargo, se ha demostrado que la 25-(OH)D₃ y la 1,25-(OH)₂D₃ están disminuidas en ancianos con fracturas osteoporóticas de cadera.⁸¹ La PTH en suero puede estar elevada en los casos de hiperparatiroidismo secundario, como en algunos pacientes con pérdida ósea inducida por esteroides.

Tratamiento

En general, los objetivos de tratamiento de los pacientes con osteoporosis son prevenir fracturas, disminuir el dolor cuando existe y mantener la función. Los agentes farmacéuticos se usan para disminuir la pérdida ósea y las medidas no farmacéuticas para disminuir el riesgo de fracturas. Es importante educar al paciente sobre los riesgos de las caídas y sobre como incrementar la estabilidad física.^{40,73} Los estudios han demostrado que las mujeres con múltiples factores de riesgo para osteoporosis y baja densidad ósea tienen especial riesgo de fracturas. Este puede disminuirse manteniendo el peso corporal, ejercitándose con caminata, evitando las benzodiacepinas de acción prolongada, minimizando la ingesta de cafeína y tratando las alteraciones de la visión.^{32,40,41,73,76}

Las estrategias de tratamiento farmacológico para la osteoporosis tipo I y tipo II incluyen medicamentos que disminuyen la resorción ósea inducida por osteoclastos, a pesar de que es probable que una mayor resorción ósea no tenga un papel muy importante en la enfermedad relacionada con la edad. Los fármacos con efectos principalmente antirresortivos incluyen los suplementos de calcio y vitamina D y el tratamiento hormonal sustitutivo (v.gr., estrógenos en las mujeres), la calcitonina, por vía parenteral o inhalada, y los bifosfonatos. Los tratamientos dirigidos a estimular los osteoblastos y la formación de hueso nuevo incluyen el fluoruro de sodio, los andrógenos y el tratamiento con PTH parenteral en forma intermitente. Debido a que la osteoporosis tipo II se relaciona con menor actividad osteoblástica, parece preferible el uso de medicamentos que estimulen la función de los osteoblastos. Sin embargo, varios de los tratamientos anabólicos tienen problemas significativos potenciales. Los andrógenos pueden causar virilización toxicidad hepática, algunos tratamientos se asocian con aumento de dolor óseo, y el tratamiento con fluoruro causa hueso de mala calidad. El tratamiento intermitente con dosis bajas de PTH aún está en fase experimental. No existen evidencias de que el tratamiento antirresortivo sea mejor que los suplementos de calcio y la repleción con vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides.⁷³⁻⁷⁴

Debe mencionarse que los tratamientos considerados principalmente como antirresortivos parecen también aumentar la densidad mineral ósea. Al disminuir la función de los osteoclastos en los pacientes con osteoporosis de tipo I, los osteoblastos continúan la formación de hueso nuevo por algún tiempo. Esta actividad de síntesis llena las lagunas de Howship, en donde los osteoclastos resorbían antes el hueso. El llenado de estas áreas festoneadas de resorción produce un aumento medible en la densidad ósea. Este crecimiento óseo es temporal y suele detenerse a los tres años de iniciado el tratamiento antirresortivo. Por lo tanto, la densidad mineral ósea aumenta en un pequeño porcentaje durante algunos años después de iniciado el tratamiento antirresortivo y después se estabiliza. Existe la posibilidad interesante de que el tratamiento antirresortivo (v.gr., bifosfonatos) estimulen la función de los osteoblastos en forma directa, pero son pocas las evidencias que la apoyan.

Calcio, vitamina D y calcitriol. Los suplementos de calcio aumentan la masa ósea en adolescentes y reducen la pérdida ósea asociada con la edad avanzada.^{74,76,82-84} Deben administrarse suplementos de calcio a todos los pacientes con baja ingesta (< 400 mg/día), mujeres posmenopáusicas, ancianos y

pacientes que reciben dosis farmacológicas de esteroides. En los estudios controlados, la administración de suplementos de calcio solos ha dado resultados variables para reducir el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis establecida.⁸² La ingesta recomendada de calcio para mujeres blancas incluye 1,000 mg/día para adultos, 1,500 mg/día para mujeres posmenopáusicas y 1,200 mg/día para adolescentes.^{40,85} El carbonato de calcio debe tomarse con los alimentos para asegurar una absorción adecuada, mientras que el citrato de calcio tiene mejor biodisponibilidad si se toma con el estómago vacío.

La deficiencia de vitamina D, como la deficiencia de calcio, es un problema en las mujeres posmenopáusicas, ancianos y personas que viven en asilos y que no tienen adecuada exposición a la luz del sol. La 25-(OH)D₃ y la 1,25-(OH)₂D₃ en suero son demasiado lábiles para ser clínicamente diagnósticas, excepto en pacientes con historia que sugiera malabsorción, por lo que se prefiere el tratamiento empírico con suplementos de vitamina D. Algunos estudios han demostrado que la vitamina D₃ más calcio parece reducir el riesgo de fracturas de cadera y otras no vertebrales en hasta el 43 por ciento de mujeres ancianas que viven en asilos.⁸⁶ La dosis de vitamina D (ergocalciferol) en este estudio fue de 800 UI/día, que es equivalente a dos tabletas de multivitamínico al día. El papel del calcitriol, el metabolito activo de la vitamina D₃, es menos claro. Un estudio reportó menos fracturas vertebrales nuevas en pacientes tratados con calcitriol (0.25 µg bid) comparado con pacientes tratados con calcio (1 g/día).⁸⁷ Sin embargo, en este estudio no se excluyó la deficiencia de vitamina D simple y los pacientes podrían haber tenido una evolución semejante con 800 UI/día de vitamina D. El calcitriol puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides. Un estudio demostró que el calcitriol (0.5 a 1.0 µg/día) más calcio (1,000 mg/día), con o sin calcitonina, previno mayor pérdida ósea de la columna lumbar que el calcio solo. Los efectos se mantuvieron por dos años, a pesar de que el tratamiento se suspendió después de 12 meses.⁸⁸ No existió efecto sobre la pérdida ósea en el cuello femoral y el radio distal. Aunque seguro, el tratamiento con calcitriol requiere vigilancia cuidadosa de los niveles de calcio en suero y orina para evitar hipercalcemia e hipercalciuria significativa.

Estrógenos. El papel de la deficiencia de estrógenos en la pérdida ósea posmenopáusica está bien establecido. En las mujeres jóvenes con amenorrea o alteraciones anovulatorias la medroxiprogesterona cíclica aumenta la densidad ósea, lo que demuestra el papel central de las hormonas sexuales femeninas en la osteoporosis.⁸⁹ Varios estudios han demostrado que el tratamiento sustitutivo con estrógenos se asocia con aumento de la masa ósea y menor tasa de fracturas.⁹⁰⁻⁹² Además, los regímenes que incluyen estrógenos son más eficaces que los que consisten en calcio solo para proteger contra la osteoporosis.^{73,76,82,85,93-96} El tratamiento con estrógenos parece ser más eficaz cuando se inicia pronto después de la menopausia y se continúa. Esto es porque durante la menopausia temprana ocurre pérdida acelerada de hueso y las mujeres pueden perder tres a cinco por ciento de su densidad mineral ósea por año durante alrededor de cinco a siete años.

Un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo que incluyó 9,704 mujeres no de raza negra de 65 años de edad o más que toman estrógenos con o sin medroxiprogesterona de 1964 a 1989, demostró el efecto

positivo del tratamiento con estrógenos. El estudio mostró que las mujeres que comenzaron el tratamiento estrogénico en los primeros cinco años de la menopausia tuvieron menor riesgo de fractura de muñeca (riesgo relativo 0.39) y fractura de cadera (riesgo relativo 0.29).⁹¹ En este estudio los resultados fueron semejantes para las mujeres que emplearon estrógenos sin oposición o estrógenos con progestina, para las mujeres menores o mayores de 75 años y para las fumadoras o no fumadoras al final del estudio. Los autores concluyen que el tratamiento sustitutivo con estrógenos debe comenzar lo más pronto posible después de la menopausia y continuar en forma indefinida. Un estudio de 212 mujeres de la cohorte del estudio Framingham reportó resultados semejantes.⁹⁰ Solo las mujeres que habían tomado estrógenos por siete años o más tenían aumentos significativos en la densidad mineral de la columna y en otros sitios. En general, la densidad ósea en todos los sitios fue un promedio de 11.2 por ciento mayor en las que usaron estrógenos comparando con las que no. El aumento en la densidad ósea fue menos significativo en mujeres de 75 o más años de edad. Los autores concluyen que el tratamiento sustitutivo con estrógenos debe continuarse por lo menos durante siete años, aunque la duración del tratamiento puede tener poco efecto residual sobre la densidad ósea en mujeres de 75 o más años de edad.

Aunque las mujeres de raza negra tienen menos riesgo de osteoporosis, la sustitución con estrógenos también protege contra las fracturas de cadera en mujeres de esta raza menores de 75 años.⁹⁷ Además, los estrógenos parecen revertir los efectos negativos del remplazo tiroideo en el esqueleto.⁹⁸ No es claro si el tabaquismo elimina el efecto protector de los estrógenos orales en el riesgo de fractura. Un estudio reportó que entre las mujeres que fumaban, los estrógenos no parecieron proteger contra el riesgo de fractura de cadera.⁹⁹

Se han publicado ya lineamientos para la sustitución con estrógenos.¹⁰⁰ Los riesgos y beneficios del tratamiento sustitutivo deben evaluarse con cuidado en cada paciente. Debe verificarse si una paciente tiene útero, riesgo de enfermedad arterial coronaria, de cáncer de mama, o de fracturas por osteoporosis.^{98,100-105}

Los beneficios del tratamiento sustitutivo con estrógenos incluyen alivio de los síntomas de menopausia, mejores perfiles de lipoproteína y posible menor riesgo de enfermedad cardiovascular vascular periférica.¹⁰⁶ El tratamiento con estrógenos tiene riesgos significativos, que incluyen aumento en el riesgo de cáncer de endometrio (cuando se usan estrógenos sin oposición) y de cáncer de mama.^{100,102} Menos serios, pero quizá no menos importantes son los mayores riesgos de efectos adversos como hemorragia vaginal e hipersensibilidad del tejido mamario. El tratamiento de sustitución hormonal más empleado incluye estrógenos sin oposición y estrógenos más progestágenos cíclicos (medroxiprogesterona). La justificación para agregar progestágenos cíclicos es reducir el riesgo de cáncer de endometrio al promover el desprendimiento cíclico del endometrio, los estrógenos sin oposición favorecen la hiperplasia endometrial y se asocian con un aumento de ocho veces en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.^{100,105} Se prefiere la administración oral de 0.625 mg de estrógenos conjugados orales por día, pero los estrógenos transdérmicos (0.1 mg de 17β-estradiol los días 1 a 21) parecen ser una alternativa a los estrógenos orales para prevenir la osteoporosis.⁹⁴ Aunque no se ha

demostrado la dosis exacta, se requieren por lo menos 50 µg de estrógenos diarios para prevenir la pérdida ósea.⁹⁵ Como un adyuvante para las mujeres con útero, deben administrarse progestágenos cíclicos en dosis de 5 a 10 mg por vía oral durante 10 a 14 días cada mes.¹⁰⁵ Una alternativa consiste en administrar los progestágenos en forma continua en dosis diaria de 2.5 mg. Aunque la adición de progestágenos no parece reducir los efectos protectores de los estrógenos en el esqueleto, sí reduce los beneficios potenciales de los estrógenos sin oposición sobre las lipoproteínas séricas.¹⁰⁷

Las mujeres que tienen útero requieren un examen pélvico antes de iniciar el tratamiento combinado.^{100,105} Se requiere de evaluación endometrial con biopsia, ultrasonido o dilatación y curetaje en los casos de hemorragia vaginal no esperada en mujeres que reciben progestágenos cíclicos o en el caso de hemorragias frecuentes, intensas o prolongadas en mujeres que reciben progestágenos en forma continua.¹⁰⁰ También debe vigilarse la posibilidad de cáncer de mama en todas las mujeres bajo tratamiento sustitutivo. Esto debe incluir autoexamen mamario, examen regular de las mamas por el médico y mamografías de escrutinio de rutina. En las mujeres con historia familiar de cáncer de mama debe analizarse con cuidado el beneficio-riesgo del tratamiento sustitutivo.¹⁰⁰

En algunos estudios se ha demostrado la utilidad de agentes semejantes a los estrógenos en fase experimental. Uno de ellos, el tamoxifén, tiene efectos positivos sobre el hueso, pero su uso es difícil por el reporte de alteraciones uterinas en algunas pacientes.¹⁰⁸ Se están desarrollando nuevos agentes hormonales que conservan los efectos favorables sobre los lípidos séricos y el hueso y tienen poco efecto sobre el tejido mamario o el endometrio.

Calcitonina. A través de su unión con receptores de alta afinidad y por la reducción directa de la función de los osteoclastos, la calcitonina de salmón inhibe la reabsorción ósea.¹⁰⁹ La calcitonina existe disponible en los Estados Unidos para el tratamiento de la osteoporosis en forma de inyección subcutánea y como aerosol intranasal (200 UI).¹⁰⁹⁻¹¹¹ En un estudio de pacientes tratados en la forma habitual con calcio (500 a 1,000 mg/día) y calcitonina (50 UI subcutáneas cada tercer día) durante dos años, la calcitonina aumentó el contenido de mineral óseo en pacientes con recambio tanto normal como alto.¹¹² Sin embargo, en el mismo estudio se encontró disminución en el contenido de mineral óseo en el fémur y no se realizó un análisis del efecto de la calcitonina sobre la tasa de fracturas.¹¹² Entre los efectos adversos más comunes de la calcitonina se encuentran náusea y rubor, rara vez severos. Además, el tratamiento con calcitonina es difícil por el costo y la molestia de las inyecciones. Aunque la calcitonina nasal parece reducir la pérdida de hueso espinal en mujeres con menopausia temprana, no se ha demostrado que tenga ningún efecto sobre el esqueleto periférico.¹¹⁰ Existe cierta evidencia de que la calcitonina tiene efecto analgésico, probablemente de origen central.¹¹³ Este efecto analgésico se ha demostrado con ambas fórmulas del medicamento. Por lo tanto, algunos clínicos eligen en forma específica a la calcitonina para el tratamiento de las fracturas agudas en pacientes con sintomatología importante.

Bifosfonatos. Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, una sustancia natural del

organismo que inhibe la mineralización ósea. El potencial terapéutico de los bifosfonatos consiste en la inhibición de la acción de los osteoclastos.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Los bifosfonatos se unen con firmeza a los cristales de apatita. Durante el procedimiento de resorción ósea, los bifosfonatos unidos son liberados y captados por los osteoclastos, lo que inhibe su función resorbedora de hueso. Una vez que las superficies óseas están cubiertas por bifosfonatos, también son menos capaces de unir y activar osteoclastos. Dos bifosfonatos, el etidronato y el alendronato, son investigados en la actualidad para el tratamiento potencial de la osteoporosis. El pamidronato está disponible como medicamento parenteral para tratar la hipercalcemia asociada a cáncer. Otros bifosfonatos, como el tiludronato y el clodronato, son motivo actual de estudios clínicos en los Estados Unidos.¹¹⁹ Un estudio demostró que el etidronato (400 mg por dos semanas cada tres meses) más calcio (500 mg/día) aumentó la densidad ósea espinal en cuatro por ciento y redujo la tasa de nuevas fracturas en 50 a 75 por ciento cuando se comparó con placebo.¹¹⁵ Sin embargo, las evidencias respecto a una demostración concluyente de reducción en la tasa de fracturas son aún controversiales.¹¹⁵ Aún más, no se han demostrado efectos protectores del etidronato sobre las tasas de fracturas en sitios no vertebrales.

Los estudios han encontrado que el alendronato disminuye la frecuencia de fracturas a los cuatro años de tratamiento tanto en las vértebras como en las caderas. Datos recientes han demostrado que en las mujeres con historia de fracturas por compresión vertebral y baja masa ósea determinada por densitometría, el tratamiento con alendronato disminuye la incidencia de fracturas de cadera, vértebras y muñeca.¹¹⁸ Algunas evidencias, basadas en mediciones de la densitometría, sugieren que la masa ósea sigue mejorando al continuar el tratamiento. El alendronato, al contrario del etidronato, se une solo a los sitios de resorción activa, lo que puede evitar el efecto inhibitorio sobre la mineralización que se asocia al tratamiento continuo con etidronato.¹¹⁶

El tratamiento con bifosfonatos debe considerarse para (1) el paciente con osteoporosis resistente a la combinación de calcio, vitamina D y estrógenos, (2) la paciente que no desea o no puede recibir estrógenos, y (3) el paciente con osteoporosis inducida por esteroides que no responde a dosis eficaces de calcio y vitamina D administradas para disminuir el hiperparatiroidismo secundario asociado con inhibición por los glucocorticoides de la absorción de calcio en el tubo digestivo.^{73,74,115} Aunque el tratamiento con bisfosfonatos ha sido benéfico en poblaciones específicas de pacientes, existen algunos riesgos asociados. Se desarrolló un esquema de tratamiento con etidronato intermitente y complicado por la inhibición de la mineralización inducida por el fármaco.¹¹⁶ La dosificación intermitente disminuye este efecto. La dosis diaria de 10 mg de alendronato es preferible al uso cíclico de etidronato porque no parece tener efecto sobre la mineralización.^{117,118} Además, todos los bifosfonatos se absorben poco y deben recibirse con el estómago vacío para mejorar este aspecto. En la mayoría de los estudios clínicos y en la práctica, se ha encontrado que el alendronato causa irritación esfágica. Para minimizar este evento adverso el fabricante recomienda tomar el medicamento en la mañana, con el estómago vacío y 8 onzas de agua, y permanecer en posición erecta durante 30 a 45 minutos antes de comer.¹¹⁸ Sin embargo, esto puede precipitar también dispepsia y pirosis. Los estudios más recientes reportan una incidencia menor de lo esperado de toxicidad esofágica, pero los pacientes y los médicos deben tener en cuenta los riesgos potenciales y decidir el esquema de dosificación apropiado.¹¹⁸ Aún no se ha demostrado si los

bifosfonatos recién desarrollados se asocian con problemas semejantes.

Fluoruro de sodio. El tratamiento con fluoruro de sodio aumenta la masa ósea trabecular pero puede disminuir en forma simultánea la masa ósea cortical.^{120,121} La densidad mineral ósea aumenta en la columna lumbar, el cuello y el trocánter femorales y disminuye en la diáfisis del radio en los pacientes que reciben fluoruro de sodio (75 mg/día) y suplementos de calcio (1,500 mg/día), comparado con los pacientes que reciben placebo.¹²⁰ El mismo número de nuevas fracturas vertebrales ocurrió en los grupos tratados y con placebo, y el número de fracturas no vertebrales fue mayor en el grupo tratado. Aunque los pacientes que reciben fluoruro de sodio pueden aumentar su masa corporal con una dosis menor, no se ha confirmado este beneficio. Un nuevo estudio ha demostrado que se logran mejores resultados cuando se usa fluoruro de sodio de liberación lenta.¹²¹ El fluoruro de sodio claramente aumenta la densidad ósea y la actividad de los osteoblastos, pero algunos investigadores están preocupados por la calidad del hueso que se forma. Por lo tanto, por el momento el tratamiento con fluoruro de sodio para la osteoporosis debe considerarse experimental.

Otros tratamientos (hormona paratiroidea, andrógenos). Los tratamientos tradicionales para la osteoporosis tienen por objeto inhibir la resorción ósea. La investigación futura está dirigida hacia las terapias que pueden tratar la osteoporosis estimulando la función de los osteoglastos y sustituyendo el hueso perdido al aumentar la formación de hueso nuevo. Una de estas intervenciones terapéuticas podría ser el tratamiento con el fragmento del aminoácido 1-34 sintético de la PTH, con o sin 1,25-(OH)₂D.¹²² Se ha demostrado que las dosis pequeñas y diarias de PTH estimulan la formación ósea en pacientes osteoporóticos sin aumentar la resorción ósea o causar hipercalcemia. Las investigaciones han demostrado que la administración de PTH humana por vía subcutánea (20 a 40 µg/día) aumenta la masa de hueso espinal en seis por ciento (comparado con placebo) cuando se administra a mujeres jóvenes con deficiencia estrogénica causada por hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, por sus siglas del inglés, n. del t.).¹²² La masa ósea en el cuello femoral y el radio no cambió significativamente en los grupos tratados o placebo.

Debido a que la deficiencia androgénica tiene un papel importante en la pérdida ósea asociada a la edad, la sustitución con andrógenos puede estimular los osteoblastos para producir hueso nuevo. Se ha demostrado que los andrógenos disminuyen la excreción de calcio urinario, aumentan la masa muscular, mejorando la fuerza y quizá la estabilidad, y quizá aumentando la sensación de bienestar. El estanozol y la nandrolona aumentan la masa ósea en mujeres posmenopáusicas, pero a expensas de disminuir las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (LAD) en suero.¹²³ Sin embargo, cuando los andrógenos se usan por más de tres meses, existe riesgo de virilización y hepatotoxicidad.

El varón con osteoporosis implica un problema especial. Como en el caso de la paciente hipogonadal, el hombre se beneficia con la repleción de calcio, la ingesta adecuada de vitamina D, un esquema apropiado de ejercicio y agentes antirresortivos, cuando es necesario. Si el paciente tiene hipogonadismo está indicado el uso de testosterona inyectada en parches.⁷³

OSTEOMALACIA

Definición

La osteomalacia es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la ausencia de un depósito adecuado de minerales dentro de la matriz orgánica de colágena del hueso recién formado.^{124,125} El estado clínico de huesos malácidos o reblandecidos se manifiesta en forma diferente en los pacientes en las diversas fases del desarrollo. La histomorfometría muestra reducción en la velocidad de mineralización y el marcaje con tetraciclinas suele indicar una disminución en la magnitud e intensidad de tinción del frente de mineralización. Típicamente, la cantidad de superficie ósea cubierta por osteoide (matriz no mineralizada) aumenta, y existe aumento en el volumen y grosor del osteoide (a más de 12 a 20 μm). El diagnóstico de osteomalacia puede confirmarse solo por biopsia de hueso examinando los cortes de hueso desmineralizado. La osteomalacia en niños, o raquitismo, altera la mineralización del cartilago y la osificación endocondral. Debido a que estos procesos ocurren durante el crecimiento, pueden observarse alteraciones en las placas de crecimiento.

Etiología

La insuficiencia renal crónica induce osteomalacia quizá como resultado de una combinación de tres eventos: deficiencia nutricional de vitamina D, menor conversión de 25-(OH)D a 1,25-(OH)₂D por la 1 α -hidroxilasa en el riñón anormal, y deficiencia de fósforo, secundaria al uso de antiácidos no absorbibles para disminuir la absorción intestinal del mismo. El acúmulo de aluminio puede ser una causa importante de osteomalacia en los pacientes en hemodiálisis. El aluminio presente en el agua del dializado se absorbe pero no es excretado por el riñón, con lo que se acumula en el hueso en la región normalmente ocupada por el frente de mineralización.¹²⁶ Los agentes quelantes, como la desferroxamina, permiten eliminar el aluminio de la hemodiálisis y ocasionan mejoría. El depósito de aluminio en el hueso puede explicar la osteomalacia que se ha reportado durante la nutrición parenteral total a largo plazo.

Patogenia

Debido a que la osteomalacia es un padecimiento heterogéneo, no existe un solo mecanismo que pueda explicar todas las causas del defecto de mineralización. Por ejemplo, el depósito de matriz anormal puede explicar la hipomineralización en la fibrogenesis imperfecta ósea, mientras que los bajos niveles de fósforo sérico, que típicamente causan concentraciones bajas de fósforo inorgánico en los sitios de mineralización, pueden ser la única alteración en algunas formas de osteomalacia. En estados de deficiencia de vitamina D el calcio en plasma es bajo por menor absorción y el hiperparatiroidismo secundario produce niveles de fósforo en suero bajos. Esta combinación causa mineralización defectuosa. La acidosis sistémica relativa puede disminuir también el depósito de mineral óseo porque se requiere mantener un pH normal para la síntesis de la hidroxiapatita. Por último, los inhibidores en los sitios de mineralización, como las concentraciones elevadas de iones de pirofosfato inorgánico, pueden producir

osteomalacia que se asocia con hipofosfatasa, un trastorno hereditario caracterizado por niveles disminuidos de fosfatasa alcalina. La fosfatasa alcalina, que es una enzima indicadora de actividad osteoblástica, puede favorecer la mineralización por hidrolizar iones de pirofosfato inorgánico con acción inhibidora.

Los metabolitos de la vitamina D son importantes para el desarrollo normal del hueso y el metabolismo de sus iones constituyentes.^{62,63,127} La deficiencia o metabolismo anormal de la vitamina D con frecuencia es responsable de la osteomalacia.^{62,63} Existe poca vitamina D en la dieta, excepto por los productos lácteos enriquecidos con vitamina D₂ (ergocarciferol, el producto de la radiación de los esteroides vegetales) o vitamina D₃ (colecalfiferol, vitamina D sintetizada en tejidos animales). La absorción intestinal adecuada de la vitamina D depende de una superficie mucosa intestinal intacta y de una función biliar adecuada. Sin suplementos orales, la principal fuente de vitamina D es la vitamina D₃ sintetizada a partir del 7-dehidrocolesterol a través de un intermediario, la previtamina D₃, obtenida cuando la piel normal se expone a luz ultravioleta. La vitamina D es transportada al hígado unida a una proteína α -globulina transportadora, en donde las enzimas hepáticas la hidroxilan a 25-(OH)D. La 25-(OH)D es transportada, de nuevo por una α -globulina, al riñón, en donde continúa su hidroxilación. El principal metabolito renal es la 1,25-(OH)₂D, pero también se elaboran derivados 24,25-dihidroxi y 25,26-dihidroxi.¹²⁵ Existen diferencias en las potencias de las diversas formas de vitamina D, la 25-(OH)D tiene alrededor de la centésima parte de la potencia de la 1,25-(OH)₂D, pero sus niveles circulantes en sangre son mucho mayores. Debido a que el riñón es la principal fuente de 1,25-(OH)₂D, los niveles circulantes de este metabolito son menores en pacientes anéfricos o personas con enfermedad renal crónica.

La producción de 1,25-(OH)₂D está bajo control riguroso, y los niveles séricos no se alteran por el incremento del precursor 25-(OH)D como resultado de mayor ingesta en la dieta o exposición al sol. La mayor actividad de la 1 α -hidroxilasa, la enzima que limita la síntesis de la 1,25-(OH)₂D, está mediada por elevación en los niveles de PTH y reducción en los de estrógenos, prolactina y hormona del crecimiento. La principal función de la 1,25-(OH)₂D es aumentar la absorción de calcio intestinal al combinarse con un receptor proteico del citosol específico que está relacionado desde el punto de vista estructural con los receptores de otras hormonas esteroideas, la triyodotironina y los precursores del ácido retinoico. Existen varias familias con raquitismo dependiente de vitamina D (tipo II) en quienes estos receptores son estructural y funcionalmente anormales.¹²⁸ La función de los otros derivados dihidroxi no es clara, aunque se ha demostrado que la 24,25-(OH)₂D puede modular la mineralización en el hueso y el cartílago. Ocurren alteraciones en el metabolismo o acción de la vitamina D en varias enfermedades.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas. Debe considerarse el diagnóstico de osteomalacia en cualquier paciente con dolor esquelético y disminución de la masa ósea. Si una persona manifiesta síntomas o signos de una

enfermedad que pueda alterar el metabolismo de los iones minerales (por ejemplo malabsorción intestinal) y tiene disminución en la masa ósea, debe pensarse en la posibilidad de osteomalacia. El paciente osteomalácico tiene más riesgo de sufrir fracturas que una persona normal, y no solo en los sitios de pseudofracturas.

Examen físico. Al examen físico la palpación profunda de la tibia, costillas o pubis puede despertar dolor. En casos avanzados pueden observarse deformidades esqueléticas como encorvamiento de las piernas y cifoescoliosis. La debilidad muscular proximal causada por los niveles bajos de fósforo en sangre pueden causar una marcha antálgica o de pato.

Datos de laboratorio. Los niveles séricos de calcio y fósforo con frecuencia son anormales en la osteomalacia, aunque los patrones de alteración difieren dependiendo de la enfermedad subyacente. La hipofosfatemia severa de inicio agudo puede causar rabdomiolisis y mioglobinuria.

Datos radiológicos. La osteomalacia suele asociarse con una reducción global en la densidad mineral ósea. Típicamente las trabéculas óseas son hipomineralizadas y pueden alterar la radiografía al borrar el patrón trabecular. Los principales datos radiográficos en la osteomalacia son zonas radiolúcidas lineales (denominadas zonas de Looser) que revelan matriz hipomineralizada y hueso tejido al examen histológico. Se piensa que estas zonas son causadas por microtrauma causado por las pulsaciones de las arterias vecinas y se detectan con más frecuencia en las caras internas del fémur, en el pubis y ramas del isquion, en el borde externo de la escápula y en las costillas. Las zonas de Looser pueden ser simétricas y constituyen áreas de mayor captación de isótopos en los gammagramas óseos. En ocasiones, en pacientes con osteomalacia sin tratamiento, estas zonas debilitadas cruzan el hueso por completo, ocasionando fracturas desplazadas.

Otros posibles cambios radiológicos incluyen erosiones subperiósticas a lo largo de la corteza diafisaria que se extiende hacia la metáfisis cuando la osteomalacia se asocia con hiperparatiroidismo secundario como consecuencia de la depleción prolongada de calcio. Se ha reportado ensanchamiento (o pseudoensanchamiento) de las articulaciones sacroilíacas con bordes brumosos, que pueden simular espondilitis anquilosante. Los pacientes con osteomalacia hipofosfática ligada al X pueden tener afección generalizada de las entesis con calcificación exuberante y osificación de los tendones e inserciones ligamentarias. La falta de un infiltrado inflamatorio en la biopsia o de otras evidencias clínicas de un padecimiento inflamatorio sistémico distingue esta entesopatía de la observada en pacientes con espondiloartropatías seronegativas.

Paradójicamente, algunos pacientes con osteomalacia presentan aumento en lugar de disminución en la densidad ósea radiológica, que se asocia con engrosamiento cortical. La mayor densidad ósea ocurre en pacientes con fuga tubular renal de fosfato o insuficiencia renal crónica y solo rara vez en enfermos con deficiencia de vitamina D. La histomorfometría revela que las trabéculas están cubiertas de un osteoide anormalmente engrosado típico de la osteomalacia. El hueso es estructuralmente anormal y sufre fracturas con traumatismos mínimos.

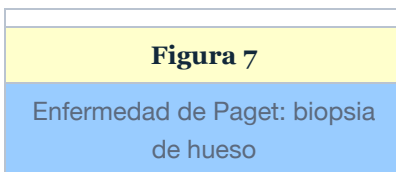
Tratamiento

El tratamiento de la osteomalacia varía dependiendo del padecimiento subyacente. En los pacientes con enfermedad celiaca la concentración sérica de calcio es normal o baja, el nivel de fósforo en suero típicamente es bajo y la absorción de vitamina D disminuye por los cambios en la superficie de la mucosa intestinal. Los suplementos adecuados de calcio y la repleción de vitamina D, ya sea por exposición a luz ultravioleta o por suplementos orales, es el tratamiento adecuado para la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario. El mismo tratamiento es adecuado en los pacientes con hepatopatía y deficiencia de vitamina D crónicas (en los que el fósforo sérico es bajo y los niveles de PTH son altos).¹²⁹⁻¹³² Los pacientes que sufren hipofosfatemia ligada al X (raquitismo resistente a la vitamina D) y tienen evidencia clínica de osteomalacia manifiestan niveles normales de calcio y 25-(OH)D en suero, niveles bajos de fósforo en suero y excreción de fósforo alta en la orina. Los niveles séricos de 1,25-(OH)₂D son normales a bajos, pero son inapropiadamente bajos para el nivel de fósforo en suero. Por lo tanto, el tratamiento está dirigido a repletar el fósforo, en ocasiones usando suplementos de vitamina D.¹³³⁻¹³⁵ El mismo tratamiento está indicado para un paciente con síndrome de fuga urinaria de fosfato. La diferencia importante entre este paciente y un paciente con hipofosfatemia ligada al X es que el primero tiene niveles normales de 1,25-(OH)₂D. Los pacientes con acidosis tubular renal o síndrome de Fanconi tienen calcio sérico normal y fósforo bajo. Típicamente, ocurre acidosis además de la fuga urinaria de fosfato, que se debe a la pérdida concomitante de bicarbonato. Si la pérdida de bicarbonato es significativa, será necesario agregar suplementos de bicarbonato al esquema de repleción del fósforo y la vitamina D.^{136,137}

En los pacientes con insuficiencia renal crónica surgen varios problemas. Los niveles séricos de fósforo suelen ser altos y el calcio sérico es bajo o normal, la 1,25-(OH)₂D en suero es baja y la 25-(OH)D típicamente es normal. En respuesta a los niveles altos de fosfato en suero pueden aumentar los niveles tisulares de inhibidores de la mineralización, y si el paciente está en hemodiálisis crónica los niveles tisulares de aluminio también pueden aumentar. Los objetivos del tratamiento son disminuir el hiperparatiroidismo secundario, cuando existe, por medio de suplementos de calcio y uso cuidadoso de 1,25-(OH)₂D. Los niveles de fosfato en suero pueden disminuirse evitando la absorción de fosfato por medio de fijadores del mismo. Si existe toxicidad por aluminio se emplearán quelantes para este elemento. Los pacientes que usan cantidades excesivas de antiácidos no absorbibles manifiestan fosfato sérico bajo sin fuga urinaria de fósforo. Los niveles séricos de 25-(OH)D deben ser normales, y los de 1,25-(OH)₂D son normales o altos. También la PTH sérica es normal. Se indicará al paciente suspender los antiácidos y quizá requerirá suplementos de fósforo por vía oral.^{138,139}

Los pacientes con neoplasias pueden desarrollar también osteomalacia. La osteomalacia asociada con tumores se relaciona con 1,25-(OH)₂D baja y disminución del fósforo en suero. El calcio sérico, la PTH y la 25-(OH)D son normales. Es probable que el tumor produzca un factor circulante que interfiere con la 1α-hidroxilación de la 25-(OH)D en el riñón. Los tumores que se han reportado asociados con

osteomalacia incluyen granulomas reparativos, tumores de células gigantes del hueso, hemangiomas esclerosantes, angiosarcomas, hematopericitomas y fibromas no osificantes. El tratamiento está dirigido hacia la eliminación del tumor, cuando es posible. Además de vitamina D, puede ser necesario el suplemento con fósforo.^{140,141}



ENFERMEDAD DE PAGET DEL HUESO

Definición

La enfermedad de Paget del hueso es un trastorno focal de remodelación ósea que comienza en forma ordinaria con resorción intensa y excesiva del hueso seguida de formación excesiva pero acoplada del hueso. Generalmente sus efectos son limitados y rara vez afecta todo el esqueleto en un solo paciente. En algunos sitios del esqueleto el hueso permanece normal, sin importar lo diseminado de la enfermedad pagética. El cuadro clínico de la enfermedad depende del hueso afectado y el sitio. La principal alteración parece ser una resorción osteoclástica exagerada que produce al inicio pérdida localizada de hueso. El trastorno suele no notarse hasta que la respuesta de formación subsecuente de hueso es tan pronunciada que los huesos crecen y se deforman. La resorción excesiva y la formación subsecuente culminan a nivel tisular en un patrón anormal de mosaico de hueso laminar, que se asocia con vascularidad ósea extensa, aumentada y mayor depósito de tejido fibroso en los espacios medulares adyacentes.

Aunque los reportes de casos que datan de principios de 1800 describen pacientes con enfermedad ósea focal caracterizada por crecimiento y deformidad, la primera observación detallada de este padecimiento fue realizada en 1877 por Sir James Paget.¹⁴² También existen datos que sugieren esqueletos pagéticos desde el periodo Neolítico. La pérdida auditiva que Beethoven presentó hacia el final de su vida probablemente fue causada por enfermedad de Paget de la cóclea.¹⁴³ Con el desarrollo de la radiología diagnóstica, la enfermedad se encuentra cada vez con más frecuencia en una fase temprana como un diagnóstico radiológico en pacientes asintomáticos.

Epidemiología

En los Estados Unidos la enfermedad de Paget parece ocurrir en alrededor del uno a tres por ciento de las personas mayores de 45 años. Afecta a los hombres con más frecuencia que las mujeres. La enfermedad de Paget suele detectarse por primera vez por una radiografía anormal en una persona típicamente asintomática mayor de 40 años. Australia, Nueva Zelanda y los Estados Unidos tienen una prevalencia relativamente alta de la enfermedad, quizá por la migración de europeos del norte. La enfermedad parece

poco común en Asia. Por ejemplo, en Japón se han reportado menos de 200 pacientes con enfermedad de Paget desde la primera descripción en 1921. La enfermedad rara vez se ha notificado en personas menores de 20 años, pero en mayores de 80 la incidencia calculada es de alrededor del 10 por ciento.¹⁴² Existen reportes de acúmulo familiar. La enfermedad puede ser mostótica o polioestótica. No es raro descubrir múltiples áreas afectadas cuando se diagnostica al paciente por primera vez.¹⁴²

Etiología

La causa de la enfermedad de Paget sigue siendo desconocida. Algunos datos sugieren un componente genético significativo. El 15 a 30 por ciento de los pacientes con enfermedad de Paget tienen historias familiares positivas del trastorno, con un patrón de herencia aparentemente autosómico dominante.¹⁴⁴ Un estudio reportó una mayor frecuencia de antígenos HLA-DQw1 en pacientes con enfermedad de Paget.¹⁴⁵ Los estudios familiares sugieren que el riesgo de un familiar en primer grado de un paciente con Paget de desarrollar la enfermedad es siete veces mayor que el de alguien que no tiene ningún familiar afectado. Además, si la enfermedad se diagnosticó a edad temprana y es severa, el riesgo de que el familiar tenga el padecimiento es aún mayor.¹⁴⁶

Existen evidencias convincentes de que la enfermedad de Paget tiene una etiología viral.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ Un virus específico que infecta un huésped genético en particular puede predisponer al huésped a una lesión osteoclástica y a cambios en la remodelación ósea que tardan años en desarrollarse pero que se manifiestan en la quinta o sexta década de la vida como enfermedad de Paget. Se han identificado inclusiones que recuerdan nucleocápsides virales en el núcleo y citoplasma de los osteoclastos en sitios pagéticos, pero no en osteoclastos pagéticos obtenidos de tejido normal de los mismos pacientes o de personas normales.¹⁴⁸ Las partículas virales recuerdan las de la familia paramixovirus, pero no se sabe aún si el virus es sincicial respiratorio, del saampión, del moquillo canino o alguna mutación de uno o más de éstos.¹⁴⁸ In vitro, estos virus promueven la fusión de células infectadas para formar células gigantes multinucleadas. La interleucina-6 puede tener también un papel en la regulación del comportamiento de la línea osteoclástica en la enfermedad de Paget.¹⁴⁹ Por lo tanto, es posible que se desarrollen osteoclastos multinucleados e hiperactivos en esta enfermedad como resultado de una infección viral que estimula la fusión viral entre los osteoclastos y células progenitoras de osteoclastos que han migrado al sitio pagético.

Histopatología

En una fase temprana del proceso patológico la osteólisis o pérdida ósea se acompaña de cierta reparación, casi siempre en áreas cerca de las regiones de resorción excesiva. El hueso nuevo depositado es tanto tejido como laminar. La médula hematopoyética, que está opuesta al área de mayor resorción, es remplazada por un tejido conectivo fibroso, laxo e hipervascularizado. Estos cambios pagéticos ocurren tanto en el hueso trabecular como cortical. El patrón de mosaico típico de la enfermedad de Paget es causado por el depósito laminar de hueso. En algunos casos la velocidad de resorción disminuye mientras que la formación de hueso nuevo continúa, causando una mayor masa de hueso por unidad de

volumen (esta es denominada la fase osteoblástica o esclerótica). En esta enfermedad, existe un acoplamiento estrecho entre la formación y la resorción de hueso, a pesar de que la formación parece excesiva y los huesos afectados pueden ser más grandes de lo normal.¹⁴⁷

En general, ocurren incrementos sustanciales en las tasas de resorción y formación que producen un gran movimiento de minerales del hueso que se resorbe hacia el recién formado. La resorción de la matriz ósea se asocia con aumento en la excreción urinaria de marcadores bioquímicos como los péptidos que contienen hidroxiprolina, que en ocasiones pueden estar muy elevados en algunos pacientes. La mayor formación ósea y vascularidad local explican la mayor captación de isótopos por la lesión pagética.

Los indicadores de resorción y formación aumentan en forma típica en proporción entre sí, lo que sugiere que se mantiene un equilibrio, incluso en este estado anormal. La enfermedad monostótica activa en regiones diferentes a las del cráneo se asocia con valores bioquímicos menores que la enfermedad en sitios múltiples (v.gr., polioestótica). Los niveles de estos indicadores bioquímicos pueden ser útiles para vigilar la evolución del trastorno y en especial para medir los efectos del tratamiento. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica en pacientes con enfermedad activa reflejan mayor actividad osteoblástica, que generalmente correlaciona con la magnitud y actividad del proceso pagético. Es importante hacer notar que en ocasiones la fosfatasa alcalina sérica puede ser normal, pero rara vez lo es cuando existe afección craneal. La medición de oseocalcina en suero parece ser mucho menos útil que la de fosfatasa alcalina, y se asocia con cambios impredecibles en la enfermedad de Paget.

Los indicadores urinarios de resorción, incluyendo los que contienen hidroxiprolina o los péptidos de enlaces cruzados de piridinio, predicen la respuesta a los agentes antirresortivos con más rapidez que la fosfatasa alcalina, que se normaliza solo después de varias semanas o incluso meses.

Los niveles de calcio en suero son típicamente normales en los pacientes con enfermedad de Paget, a menos que se requiera reposo en cama prolongado. La inactividad forzosa desacopla la formación de la resorción. Sin embargo, a menos que el paciente esté inmovilizado o tenga una enfermedad extraordinariamente extensa, no se observan hipercalcemia o hipercalcemia. Si se encuentra aumento en la concentración sérica de calcio en un paciente ambulatorio con enfermedad de Paget y por lo demás sano, es necesario considerar la existencia de otras enfermedades asociadas, como hiperparatiroidismo primario y cáncer. Otras alteraciones bioquímicas incluyen el aumento en el ácido úrico y el citrato en suero. En raros casos los pacientes pueden desarrollar sarcoma en el sitio de la afección pagética, y un aumento explosivo en la fosfatasa alcalina sérica indica este infortunado evento.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas. Con gran frecuencia la enfermedad de Paget es asintomática y el diagnóstico se hace en forma fortuita a través de una radiografía ordenada por otros motivos. Sin embargo, el trastorno puede volverse evidente cuando la afección ósea causa dolor, deformidad

importante, compresión de raíces nerviosas o de la médula espinal, fractura de un hueso afectado, alteración de la estructura y función articular, causando osteoartritis prematura, o aumento localizado de la vascularidad.¹⁵⁰ Los sitios más frecuentes de afección incluyen la columna, pelvis, cráneo, fémur y la tibia. En raros casos, en personas con enfermedad diseminada puede afectarse una parte de cada hueso. Cuando la enfermedad de Paget afecta los huesos largos la piel suprayacente puede estar caliente e hiperémica, quizá por el mayor flujo sanguíneo a toda la región. En algunos pacientes la circulación excesiva al hueso hipervascular puede contrinuir a insuficiencia cardiaca de alto gasto.

La afección del cráneo puede producir crecimiento característico de la cabeza, que se nota por protrusión frontal y dilatación de los vasos superficiales del cráneo. Si también se afectan los huesos de la cara puede existir una facies leonina. Cuando el hueso temporal o los oscículos se afectan puede presentarse sordera. Además, puede ocurrir compresión de los nervios o raíces nerviosas. La afección de la base del cráneo puede originar invaginación basilar o platibasia, con compresión subsecuente de las estructuras en la fosa posterior, la médula espinal o, con menos frecuencia, herniación de las amígdalas cerebelosas. Desde el punto de vista clínico esto puede manifestarse como ataxia, debilidad, o en ocasiones, compromiso respiratorio.

La afección de la columna puede producir dolor en forma directa o como resultado de irritación o compresión de una raíz nerviosa, la compresión medular es poco común. El dolor en las extremidades puede ser causado por lesión o compresión radicular. Si la lesión pagética está cerca de una articulación, los cambios mecánicos resultantes pueden ocasionar osteoartritis. Por ejemplo, la afección del fémur o la patela puede causar osteoartritis de rodilla. Es común la enfermedad de la cadera secundaria a afección de la cabeza femoral o el acetábulo, y puede asociarse con protrusión del acetábulo.¹⁵⁰

En raras ocasiones pueden desarrollarse tumores en el hueso pagético. Los osteosarcomas se desarrollan en menos del uno por ciento de los pacientes. El aumento súbito en el nivel de fosfatasa alcalina sérica puede ser un signo temprano de advertencia de este evento. En ocasiones pueden desarrollarse en el tejido pagético otros tumores, como los granulomas grandes, no neoplásicos y reparativos que son causados por una reacción de células gigantes, en especial cuando se afectan los huesos de la cara o cráneo. Estas lesiones típicamente son no metastásicas, pero pueden destruir en forma local.¹⁵¹ También se han descrito tumores metastásicos en las áreas de mayor circulación en el hueso pagético.¹⁴²

Características radiológicas. La apariencia radiológica del hueso pagético refleja el proceso subyacente. Debido a que la lesión patológica inicial es la osteolisis, se observa como radiolúcida en la radiografía. Esto puede ser especialmente evidente en el cráneo y se denomina osteoporosis circunscrita al cráneo. El borde progresivo de radiolucidez en los huesos largos suele conocerse como radiolucidez en flama. Los intentos de reparación en estas áreas se observan como zonas de mayor densidad o trabéculas burdas. En algunos casos las dimensiones del hueso afectado pueden aumentar junto con engrosamiento de la corteza, produciendo una apariencia muy esclerótica. La afección de la línea ileopectínea (signo del borde) con engrasamiento del reborde pélvico puede ser muy útil para distinguir la enfermedad de Paget de las lesiones escleróticas del carcinoma metastásico.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse hasta que se confirme el diagnóstico y se excluyan otras enfermedades, como cáncer metastásico. Las razones para comenzar el tratamiento incluyen la presencia de dolor óseo, preparación para la corrección quirúrgica inminente de una alteración mecánica ósea, la presencia de hipercalcemia o hipercalciuria, y la necesidad de tratar o prevenir daño neurológico o insuficiencia cardíaca de gasto alto.

Los antiinflamatorios no esteroides suprimen el dolor y la inflamación, pero no alteran la historia natural de la enfermedad o las alteraciones bioquímicas subyacentes.

Los medicamentos que disminuyen la absorción ósea (y por lo tanto la formación de hueso) pueden disminuir el dolor y mejorar la función. El uso de los agentes antirresortivos disponibles en la actualidad es adecuado para disminuir la demanda cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca de alto gasto. En los pacientes en los que se considera realizar cirugía ósea el uso de agentes antirresortivos (v.gr., calcitonina o bifosfonatos) puede disminuir la hipervascularidad, mejorar la evolución y disminuir las complicaciones asociadas con la cirugía.

Los agentes antirresortivos actuales incluyen calcitonina de salmón, calcitonina humana inyectable y bifosfonatos. Previamente la plicamicina (denominada antes mitramicina) era útil, pero con los inhibidores más específicos y potentes de la función de los osteoclastos ya no es adecuada para usarse en la enfermedad de Paget.

La calcitonina sintética de salmón es significativamente más potente que la calcitonina humana.^{152,153} La administración de una dosis subcutánea de calcitonina de salmón tiene efectos agudos, que generalmente consisten en disminución temporal del calcio sérico, que clínicamente se asocia con rubor discreto. La aplicación de dosis regulares causa mejoría clínica, por lo general en varias semanas. Por desgracia, la suspensión del tratamiento suele causar recurrencia de los síntomas.^{152,153} Con el tiempo, algunos pacientes parecen presentar una meseta en su respuesta al tratamiento con calcitonina de salmón.¹⁵³ Los síntomas pueden volver, junto con un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina a los niveles previos al tratamiento a pesar de la continuación de las inyecciones. Anticuerpos neutralizantes de la calcitonina de salmón pueden ser los responsables en algunos de estos pacientes,¹⁵³ y pueden responder a la calcitonina humana cuando se altera el tratamiento.¹⁵⁴ Excepto por los pacientes con enfermedad muy activa, parece no existir un mayor beneficio al administrar la calcitonina de salmón en forma diaria en lugar de cada tercer día. Aún no se ha demostrado si la calcitonina de salmón administrada por vía nasal es tan útil clínicamente como la inyectable. La toxicidad con calcitonina de salmón suele manifestarse por rubor y en ocasiones náusea, que se asocia con un estado de hipocalcemia transitoria inducida por la inhibición aguda de la resorción ósea con formación continua de hueso. La fosfatasa alcalina en suero, como indicador de función osteoblástica continua, disminuye con el tiempo al continuar el tratamiento.

El bifosfonato etidronato, administrado por vía oral en dosis de 5 a 10 mg/kg/día por no más de seis meses, ha sido útil para modificar la resorción ósea en pacientes con esta enfermedad. El tratamiento con dosis más altas o por periodos más largos de tiempo puede interferir no solo con la resorción ósea sino también con la mineralización. Puede existir evidencia bioquímica o clínica de mejoría después de suspendido el medicamento y, cuando existe mejoría, esta puede durar por más de seis meses.

El nuevo bifosfonato pamidronato, se ha usado en Europa para la enfermedad de Paget. Este se ha asociado con remisiones prolongadas, pero aún no se definen las dosis terapéuticas óptimas y requiere de administración parenteral.^{142,155} La administración oral de 40 mg/día de alendronato por menos de seis meses ha sido útil para tratar la enfermedad de Paget.^{155,156}

Una vez que ocurre daño articular irreversible, en especial en articulaciones de carga, poco puede hacerse además de una cirugía reconstructiva adecuada. La mayoría de los pacientes tienen buena evolución a esta intervención y la rehabilitación es un aspecto de gran importancia en la enfermedad de Paget.

Bibliografía

1. Rasmussen H, Bordier P: The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1974
2. Rodan GA. Introduction to bone biology , Bone 13:S3, 1992
3. Parfitt AM Surface specific bone remodeling in health and disease. Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Kleerekoper M, Krane SM, Eds. Mary Ann Liebert, New York, 1989, p7
4. Robey PG: The biochemistry of bone. Endocrinol Metab Clin North Am 18:858, 1989
5. Krane SM, Simon LS: Organic matrix defects in metabolic and related bone diseases. The Chemistry and Biology of Mineralized Connective Tissues. Veis A, Ed. Elsevier Science Publishing Co, New York, 1981, p 185
6. Heinegard D, Hultenby K, Oldberg A, et al. Macromolecules in bone matrix. Connect .Tissue Res 21:3, 1989

7. Sage EH, Bornstein P: Extracellular proteins that modulate cell-matrix interactions. SPARC, tenascin, and thrombospondin. *J Biol Chem* 266:14831, 1991
8. Baron R: Polarity and membrane transport in osteoclasts. *Connect Tissue Res* 20:109, 1989
9. Suda T, Takahashi N, Martin TJ: Modulation of osteoclast differentiation, *Endocr Rev* 13:66, 1992
10. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M: Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 42:17, 1991
11. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al: Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 257:88, 1992
12. Passeri G, Girasole G, Knutson S, et al: Interleukin-11 (IL-11): a new cytokine with osteoclastogenic and bone resorptive properties and a critical role in PTH and 1,25(OH)₂D₃-induced osteoclast development. *J Bone Miner Res* 7:S110, 1992
13. Soriano P, Montgomery C, Geske R, et al. Targeted disruption of the c-src protooncogene leads to osteopetrosis in mice, *Cell* 64:693, 1991
14. Chambers TJ, McSheehy PMJ, Thomson BM, et al: The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones, *Endocrinology* 60:234, 1985
15. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E: Regulatory effects on insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology* 124:301, 1989
16. Hock JM, Fonseca J: Anabolic effect of human synthetic parathyroid hormone-(1-34) depends on growth hormone. *Endocrinology* 127:1804, 1990

17. Lin H, Harris TL, Flannery MS, et al: Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. Science 254:1022, 1991
18. Frost HM. The pathomechanics of osteoporosis. Clin Orthop 200:198, 1985
19. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, et al. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. Rheum Dis Clin North Am 20:589, 1994
20. Kushida K, Takahashi M, Kawana K, et al: Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. J Clin Endocrinol Metab 80:2447, 1995
21. Simon LS, Krane SM, Wortman PD, et al: Serum levels of type I and type III procollagen fragments in Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 58:110, 1984
22. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, et al: Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen synthesis in bone: correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase, J Bone Miner Res 2:427, 1987
23. Greenwald RA: Monitoring collagen degradation in patients with arthritis- Arthritis Rheum 39-1455,1996
24. Panigrahi K, Delmas PD, Singer F, et al: Characteristics of a two-site immunoradiometric assay for human skeletal alkaline phosphatase in serum- Clin Chem 40-822,1994
25. Delmas P, Gineys E, Bertholin A, et al: Immunoassay of pyridinoline crosslink excretion in normal adults and in Paget's disease- J Bone Miner Res 8: 643, 1993
26. Epstein S: Serum and urinary markers of bone remodeling- Endocr Rev 9-437, 1988
27. Delmas PD: Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis Bone 13:517, 1992

28. Meema HE, Meema S- Cortical bone mineral density versus cortical thickness in diagnosis of osteoporosis: a roentgenologic-densitometric study- J Am Geriatr Soc 17-120, 1969
29. Hall FM, David MA, Baran DT: Bone mineral screening for osteoporosis- N Engl J Med 316-212, 1987
30. Pouilles JM, Tremollieres F, Louvet JP, et al: Sensitivity of dual-photon absorptiometry in spinal osteoporosis- Calcif Tissue Int 43:329, 1988
31. Baran DT, Kelly AM, KareUas A, et al: Ultrasound attenuation of the os calcis in women with osteoporosis and hip fractures- Calcif Tissue Int 43-138, 1988
32. Johnston CC Jr, Melton LJ m, Lindsay R, et al: Clinical indications for bone rness measurements- a report from the Scientific Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation- J Bone Miner Res 4(suppl):2, 1989
33. Genant HK, Ettinger B, Cann CE, et al: Osteoporosis: assessment by quantitative computed tomography- Orthop Clin North Am 16:557, 1985
34. Sartoris DJ, André M, Resnick CS, et al- Trabecular bone density in the proximal femur- quantitative CT assessment- Radiology 160-707, 1986
35. Parfitt AM- Bone remodeling- relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures- Osteoporosis- Etiology , Diagnosis, and Management- Riggs BL, Melton LJ m, Eds- Raven Press, New York, 1988, p45
36. Vedi S, Compston JE, Webb A, et al: Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of normal British subjects- Metabolic Bone Disease and Related Research 4:231, 1982
37. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, et al- static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females- J Bone Miner Res 3:133, 1988

38. Avioli L V, Lindsay R: The female osteoporotic syndrome(s)- Metabolic Bone Disease and Clinical Related Disorders- A violi L V, Krane sM, Eds- WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, p 397
39. Albright F, Smith PH, Richardson AM- Postmenopausal osteoporosis- JAMA 116:2465, 1941
40. Riggs BL, Melton LJ III: The prevention and treatment of osteoporosis- N Eng J Med 327:620, 1992
41. Cummings SR, Nevitt MC, Browner Ns, et al: Risk factors for hip fracture in white , women- N Engl J Med 332:767, 1995
42. Ramos-Remus C, Sibley J, Russell AS: Steroids in rheumatoid arthritis: the honeymoon revisited- J Rheurnatol 19:667, 1992
43. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaurn SL, et al: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration- J Clin Invest 64:655, 1979
44. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, et al- Risk factors for postmenopausal osteoporosis- AmJ Med 78-95, 1985
45. Spencer H, Rubio N, Rubio E, et al: Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men Am J Med 80-393, 1986
46. Prockop DJ- Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases- N Engl J Med 20-540, 1992
47. Baron DT, Braverman LE: Thyroid hormones and bone mass (editorial) J Clin En- docrinol Metab 72-1182,1991
48. Harvey RD, McHardy KC, Reid JW , et al: Meásurement of bone coUagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridiurn crosslinks as specific urinary markers- J Clin Endocrinol Metab 72-1189, 1991

49. Lukert BP, Raisz LG- Glucocorticoid-induced osteoporosis- pathogenesis and management- Ann Intern Med 112-352, 1990
50. Stavros CM, Jilka RL: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling- emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis- N Engl J Med 332-305, 1995
51. Hurwitz MC- Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects- Science 260:623,1993
52. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al- Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy- N Engl J Med 325-1189,1991
53. Pacifici R- Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss? Calcif Tissue Int 50:295,1992
54. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al. 17 β -estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro- a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens- J Clin Invest 89-883, 1992
55. Chaudhary LR, Spelsberg TC; Riggs BL: Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α lack of regulation by 17 β -estradiol- Endocrinology 130:2528,1992
56. Keeting PE, Rifas L, Harris SA, et al. Evidence for interleukin-1 β production by cultured normal human osteoblast-like cells- J Bone Miner Res 6-827,1991
57. Mbalaviele G, Orcel P, Bouizar Z, et al. Transforming growth factor- β -enhances calcitonin-induced cyclic AMP production and the number of calcitonin receptors in long-term cultures of human umbilical cord blood monocytes in the presence of 1,25-dihydroxycholecalciferol. J Cell Physiol 152:486, 1992
58. Deftos LJ, Weissman MH, Williams GW et al-Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings- N Engl J Med 302-135L 1980

59. Cummings SR, Rubin SM, Black D The future of hip fractures in the United States: numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. Clin Orthop 252:163, 1990
60. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, et al: Osteopenia in women with a history of delayed puberty- N Engl J Med 326:600,1992
61. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT , et al. spinal bone loss and ovulatory disturbances N Engl J Med 323:1221, 1990
62. Hartwell D, Riis BJ, Christiansen C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause- J Clin Endocrinol Metab 71: 127, 1990
63. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, et al: subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass- J Clin Endocrinol Metab 72:628, 1992
64. Kanis JA, Pitt FA- Epidemiology of osteoporosis- Bone 13(suppl1):s7, 1992
65. Annanento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, et al- Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass- J Clin Invest 90:2464,1992
66. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al- Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus Am J Epidemiol 135-477, 1992
67. Gilsanz V, Roe TF , Mora S, et al. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. N Engl J Med 325-1597, 1991
68. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al- Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium carbonate- N Engl J Med 330:1776,1994

69. Christian JC, Yu PC, Slemenda CW, et al: Heritability of bone mass- a longitudinal study in aging twins- *Am J Hum Genet* 44:429, 1989
70. Cooper GS, Orwoll ES, Orwoll DM: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? a meta-analysis- *J Bone Miner Res* 11:184L 1996
71. Melton LJ, Wahner HW, Richelson LS, et al: Osteoporosis and the risk of hip fracture- *Am J Epidemiol* 124:154, 1986
72. Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, et al- Postmenopausal osteoporosis: a heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients *Am J Med* 72:193, 1982
73. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines *Arthritis Rheum* 39:179L 1996
74. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 125:100L 1996
75. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls- *Ann Intern Med* 118:666, 1993
76. Christiansen C. Consensus development conference on osteoporosis- *Am J Med* 91(suppl 5B):1s, 1991
77. Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, et al. Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women *Osteoporos Int* 5:413, 1995
78. Pass PD, Davis JW, Vogel JM, et al- A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis- *Calcif Tissue Int* 46: 149, 1990
79. Ryan PJ, Evans P, Gibson T, et al- Osteoporosis and chronic back pain: a study with single-photon emission computed tomography bone scintigraphy- *J Bone Miner Res* 7:1455, 1992

80. Ryan PJ, Evans P, Gibson T, et al: Chronic low back pain- comparison of bone SPECT with radiography and CT
Radiology 182-849,1992
81. slovik DM, Adarns Js, Neer RM, et al- Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic
patients- N Engl J Med 305:372, 1981
82. Prince RL, srnith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis- a comparative study of exercise,
calciurn supplernentation, and honnone-replacernent therapy. N EnglJ Med 325:1190, 1991
83. Dawson-Hughes BD, Dallal GE, Krall EA, et al: A controlled trial of the effect of calciurn supplernentation on bone
density in postmenopausal wornen- N Engl J Med 323:878, 1990
84. Reid IR, Arnes RW, Evans MC, et al: Effect of calciurn supplernentation on bone loss in postmenopausal wornen.
N EnglJ Med 328:460,1993
85. Aloia JF , Vaswani A, Yeh JK, et al: Calciurn supplernentation with and without horrnone replacernent therapy to
prevent postmenopausal bone loss. Ann Intern Med 120:97,1994
86. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al: Vitarnin D3 and calciurn to prevent hip fractures in elderly wornen. N Engl
J Med 327:1637, 1992
87. Tilyard MW, spears GF, ThomsonJ, et al: Treatmentofpostmenopausal osteoporosis with calcitriol or calciurn. N
Engl J Med 326:357, 1992
88. Sarnbrook P, Birmingham J, Kelley P, et al: Prevention of corticosteroid osteoporosis. a comparison of calciurn,
calcitriol, and calcitonin- N Engl J Med 328: 1747, 1993
89. Prior JC, Vigna YM, Barr sL et al: Cyclic rnedroxyprogesterone treatment increases bone density -Arn J Med
%:52L 1994

90. Felson DT, Zhang Y, Hannah MT , et al: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. N Engl J Med 329:114L 1993
91. Lafferty FW , Fiske ME: Postmenopausal estrogen replacement: a long term cohort study- Am J Med 97:66, 1994
92. Cauley JA, Seely DG, Ensrud K, et al: Estrogen replacement therapy and fractures in older women- Ann Intern Med 122:9,1995
93. Naessen T, Persson I, Adami H-O, et al: Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture: a prospective, population-based cohort study- Ann Intern Med 113:95,1990
94. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen- Ann Intern Med 117-1, 1992
95. Lindsay R, Hart DM, Clark DM: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss- Obstet Gynecol 63:759, 1984
96. Ettinger B, Genant HK, Cann CE- Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium- Ann Intern Med 106:40, 1987
97. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al: Risk factors for hip fracture in black women N Engl J Med 330:1555, 1994
98. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ: Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women- JAMA 271:1245,1994
99. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, et al: Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk of hip fracture among women- Ann Intern Med 116:716, 1992

100. American College of Physicians guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy- *Ann Intern Med* 117:1038, 1992
101. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016, 1992
102. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al: Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women- *JAMA* 264:2648, 1990
103. Hillner BE, Hollenberg JP, Pauker SG: Postmenopausal estrogens in prevention of osteoporosis: benefit virtually without risk if cardiovascular effects are considered- *Am J Med* 80:1115, 1986
104. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease- *N Engl J Med* 325:756, 1991
105. Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB, et al: Endometrial cancer and estrogen use: report of a large case-control study- *N Engl J Med* 300:9, 1979
106. Christiansen C, Riis BJ: 17 β -estradiol and continuous norethisterone- a unique treatment for established osteoporosis in elderly women- *J Clin Endocrinol Metab* 71:836, 1990
107. The PEPI writing group- effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women- The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI)- *JAMA* 273:199, 1995
108. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al- Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer -*N Engl J Med* 326:852, 1992
109. Montemúro L, Schiraldi G, Fraiolo P, et al: Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients- *Calcif Tissue Int* 49:71, 1991

110. Overgaard K- Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose response study- *Calcific Tissue Int* 55:82,1994
111. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, et al: Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis- *BMJ* 305:556, 1992
112. Civitelli R, Gonnelli S, Zucchi F, et al- Bone turnover in postmenopausal osteoporosis: effect of calcitonin therapy- *J Clin Invest* 82:1268, 1988
113. Lyritis GP, Tsakalopoulos S, Magiatis B, et al: Analgesic effect of salmon calcitonin on osteoporotic vertebral fractures: double-blind, placebo-controlled study- *Calcif Tissue Int* 49:369,1991
114. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al- Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis- *N Engl J Med* 323:73, 1990
115. Struys A, Snelden AA, Mulder H: Cyclic etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid induced osteoporosis *Am J Med* 99-235,1995
116. Papapoulos SE, Ijzerman SO, Bijvoet OL, et al: The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis- *Bone* 13(suppl1):S41, 1992
117. Ureman UA, Weiss SR, Broll J, et al- Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis- *N Engl J Med* 333:1437,1995
118. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al- Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures- *Lancet* 348:1535,1996
119. Geusens P, Nijs J, Van der Perre G, et al: Longitudinal effect of tiludronate on bone mineral density, resonant frequency, and strength in monkeys- *J Bone Miner Res* 7:599, 1992

120. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis- N Engl J Med 322:802, 1990
121. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al: Treatment of postmenopausal Osteoporosis with slow-release sodium fluoride- Ann Intern Med 123:401,1995
122. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, et al- Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency- N Engl J Med 331:1618,1994
123. Hassager C, Riis BJ, Podenphant J, et al: Nadrolone decanoate treatment of postmenopausal osteoporosis for two years and effects of withdrawal- Maturitas 11:305, 1989
124. Mankin HJ: Rickels, osteomalacia, and renal osteodystrophy (pls 1 and 2). J Bone Joint Surg [AM] 56:101,352,1974
125. Goldring SR, Krane SM, Avioli LV: Disorders of calcification: osteomalacia and rickets. Endocrinology, Vol 12, DeGroot LJ, Ed. Grune & Stratton, San Diego, 1993
126. Parisien M, Charhon SA, Arlot M, et al. Evidence for a toxic effect of aluminum on "osteoblasts: a histomorphometric study in hemodialysis patients with aplastic bone disease, J Bone Miner Res 3:259, 1988
127. Parfitt AM: Osteomalacia and related disorders. Metabolic Bone Disease, Avioli L V, Krane SM, Eds, Academic Press, San Diego, 1990, p 351
128. Liberman SJ, Eil C, Marx SJ, Heterogeneity in the intracellular defects of patients with end-organ resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. Calcif Int 34(suppl 1):S54, 1982
129. Dent CE, Smith R: Nutritional osteomalacia, QJ Med 38:195, 1969
130. Kumar R: Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. Ann Intern Med 98:662, 1983

131. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, et al: Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease, *Hepatology* 12:273,1990
132. Hepatic osteomalacia and vitamin D (editorial), *Lancet* I-943, 1982
133. Scriver CR, Reade TM, DeLuca HF, et al: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease, *N Engl J Med* 299:976,1978
134. Verge CF, Lam A, Simpson JM: Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 325:1843, 1992
135. Peterson DJ, Boneface AM, Schranck FW, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: a study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy. *J Bone Miner Res* 7:583,1992
136. York SE, Yendt ER. Osteomalacia associated with renal bicarbonate loss. *Can Med Assoc J* 94:1329,1966
137. Pettifor JM. Recent advances in pediatric metabolic bone disease: the consequences of altered phosphate homeostasis in renal insufficiency and hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Bone Miner* 9:199,1990
138. Levy Y, Bansal M, Jackson DA, et al: Phosphate depletion syndrome: case report and muscle histology findings and review of the literature, *J Parenter Enteral Nutr* 12:313,1988
139. Kassem M, Eriksen EF, Melsen F, et al: Antacid-induced osteomalacia: a case report with a histomorphometric analysis. *J Intern Med* 229:275, 1991
140. Ryan EA, Reiss E: Oncogenic osteomalacia: review of the world literature of 42 cases and report of two new cases *Am J Med* 77:501,1984
141. Weidner N: Review and update: oncogenic osteomalacia-rickets. *Ultrastruct Pathol* 15:317,1991

142. Singer FR: Paget's disease of bone, Endocrinology, DeGroot LJ, Ed. Philadelphia, 41995, p 1259
143. Shearer PD: The deafness of Beethoven. an audiologic and medical overview, Am J Otol 11:370,1990
144. Foldes J, Sharnir S, Brautbar C, et al: HLA-D antigens and Paget's disease of bone. Clin Orthop 266:301,1991
145. Singer FR, Mills BG, Park MS, et al: Increased HLA-B antigen pattern in Paget's disease of bone Clin Res 33:547 A, 1985
146. Siris ES, Ottman R, Flaster E, et al: Familial aggregation of Paget's disease of bone, J Bone Miner Res 6:495,1991
147. Kanis JA: Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone, North Carolina Academic Press, Durham, North Carolina, 1991
148. Mills BG, Singer FR, Weiner LP, et al: Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone, Clin Orthop 183:303,1984
149. Roodman GD, Kurihara N; Ohsaki Y, et al. Interleukin-6: a potential autocrine/ paracrine factor in Paget's disease of bone. J Clin Invest 89:46, 1992
150. Altman RD, Collins B: Musculoskeletal manifestation of Paget's disease of bone Arthritis Rheum 23:1121,1980
151. Upchurch KS, Simon LS, Schiller AL, et al: Giant cell reparative granuloma of Paget's disease of bone: a unique clinical entity. Ann Intern Med 98:35,1983
152. DeRose J, Singer FR, Avramides A, et al: Response of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins, Am J Med 56:58,1974

153. Singer FR, Fredericks RS, Minkin C: Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. the problem of acquired clinical resistance. *Arthritis Rheum* 23: 1148, 1980
154. Singer FR: Clinical efficacy of salmon calcitonin in Paget's disease of bone, *Calcif Tissue Int*49(suppl2):S7, 1991
155. Adami S, Mian M, Gatti P, et al: Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 15:415, 1994
156. Singer FR, Minoofar PN: Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 6:259, 1995

Figuras

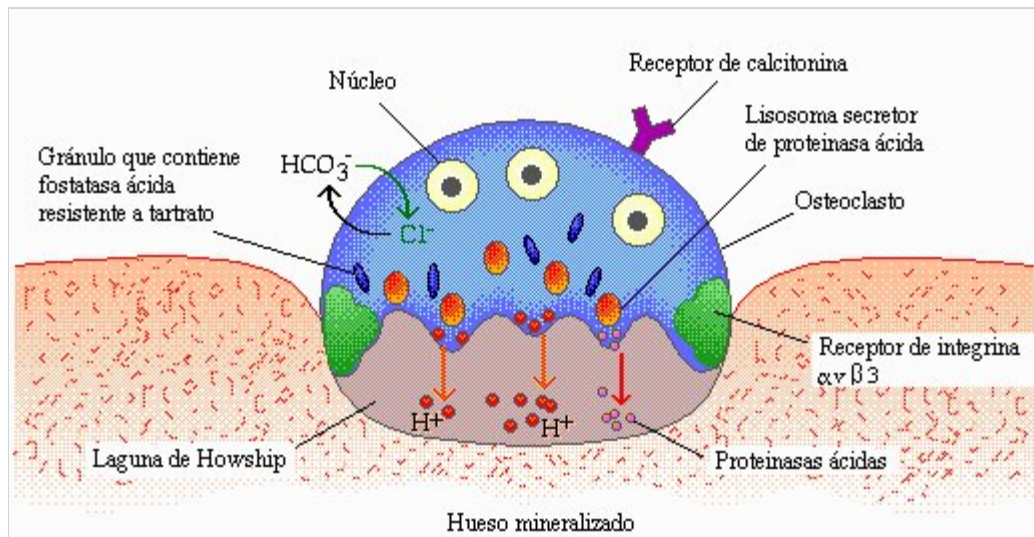


Figura 1 Osteoclastos Los osteoclastos resorbedores de hueso son células polarizadas que contienen múltiples núcleos. Se fijan a componentes como osteopontina en la matriz mineralizada de hueso a través de un receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$, el resultado es un compartimiento subosteoclástico sellado. La resorción tiene lugar en la laguna de Howship en la interfase osteoclasto-hueso. Las proteinasas ácidas secretadas en el borde ondulado degradan los componentes de la matriz.

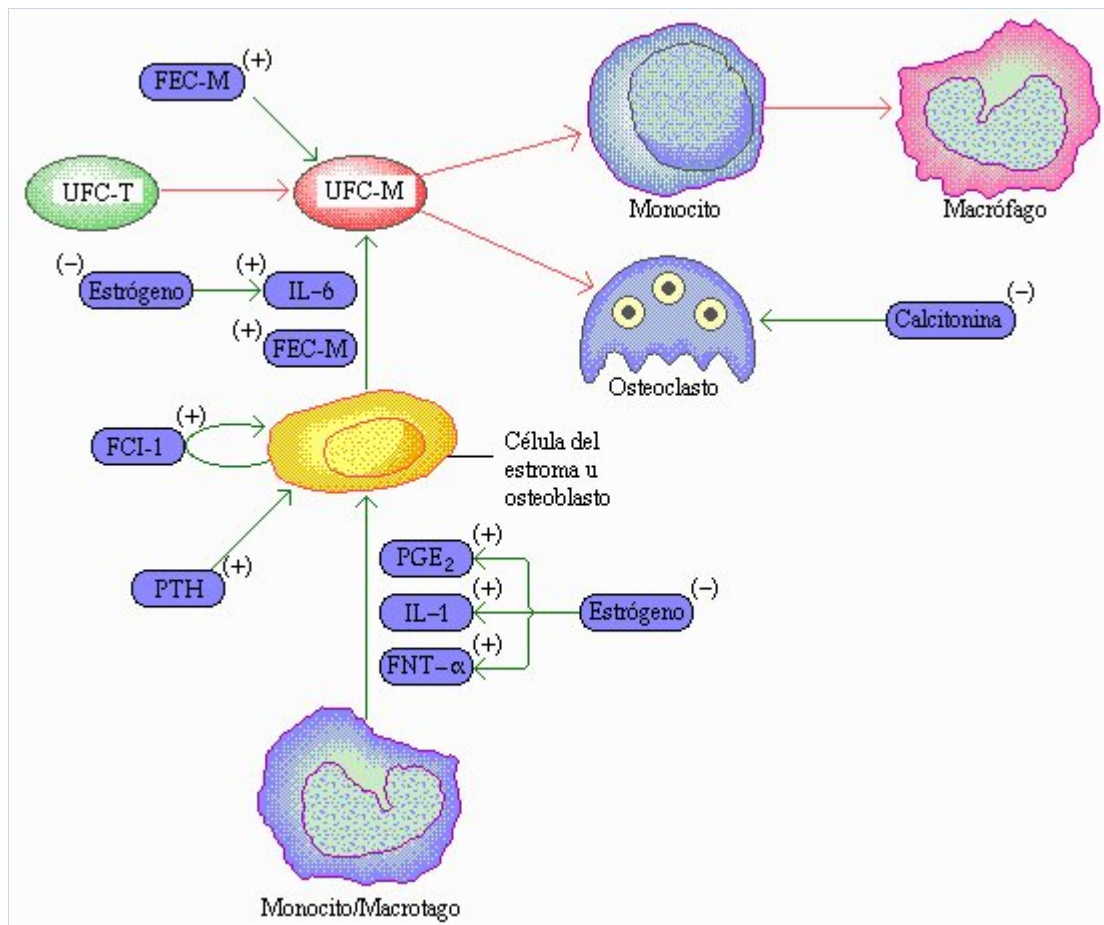


Figura 2 Diferenciación de los osteoclastos Esta representación esquemática muestra algunas de las interacciones de los precursores de osteoclastos con otras células que determinan la diferenciación osteoclástica. Los estrógenos pueden afectar estos procesos en diferentes niveles. Una unidad formadora de colonias de células tronco (UFC-T) se convierte en una unidad formadora de colonias de monocitos (UFC-M), que puede convertirse en un monocito o un osteoclasto. Las flechas indican la acción de sustancias que tienen un efecto estimulador (signo de más) o inhibitorio (signo de menos) sobre la diferenciación de los osteoclastos. Estas sustancias incluyen al factor estimulador de colonias de macrófagos (FEC-M), la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), el factor de crecimiento semejante a insulina-1 (FCI-1), la prostaglandina E 2 (PGE 2), el factor de necrosis tumoral- alfa (FNT- alfa) y la hormona paratiroidea (PTH).

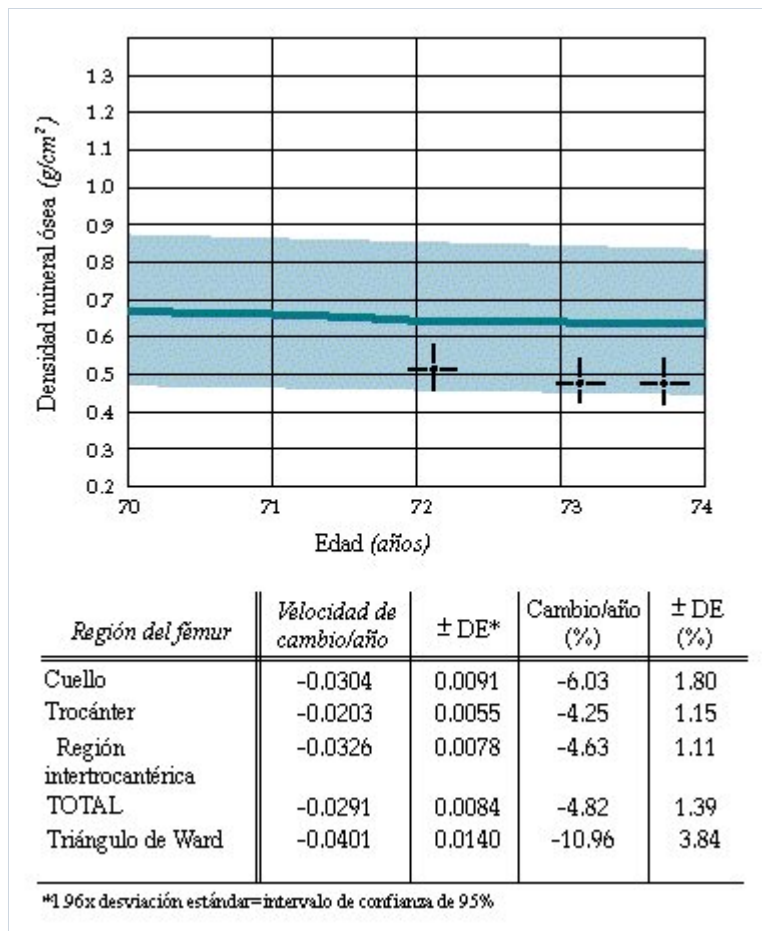


Figura 3 Medición de la densidad mineral ósea por absorciometría dual de rayos X (ADX) en el fémur proximal de una mujer de 73 años de edad. La gráfica compara los resultados de las mediciones secuenciales con la densidad ósea normal promedio en la cadera izquierda con base en controles de la misma edad y sexo. Las regiones sombreadas reflejan 1.96 desviaciones estándar por arriba y debajo del promedio. La tabla muestra la velocidad de cambio por año en la densidad mineral ósea de un paciente en el cuello femoral, trocánter, región intertrocantérica y triángulo de Ward. También se muestra la velocidad total de cambio en la densidad mineral ósea. La densidad ósea proporciona un gradiente del riesgo de fractura.

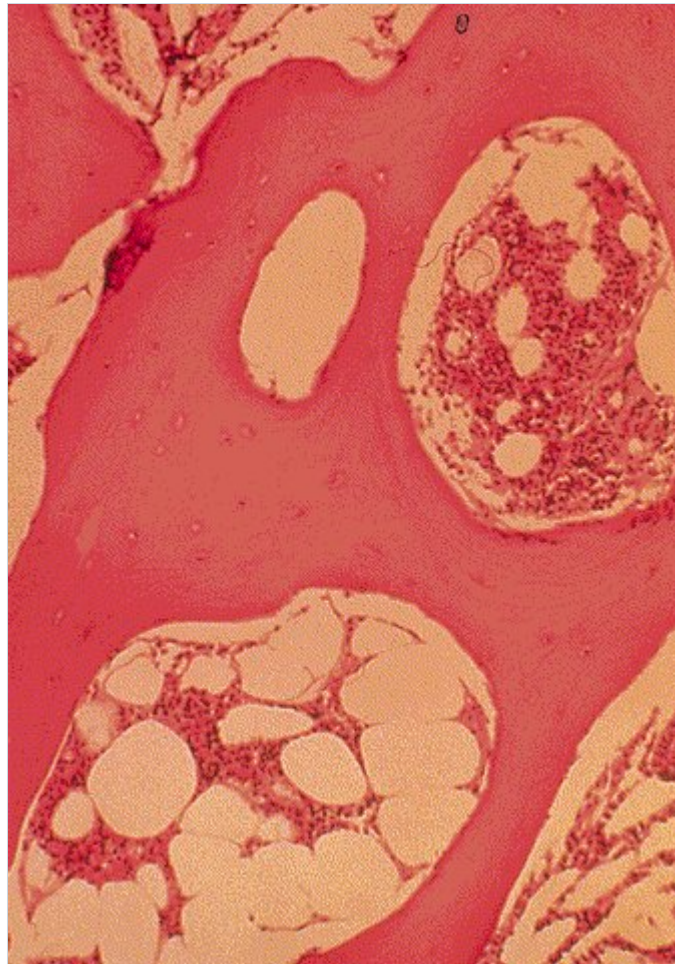


Figura 4a Histomorfometría de hueso normal y osteoporótico Dos muestras diferentes de tejido óseo. La histomorfometría (a) revela hueso normal. La muestra (b) no tiene hueso mineralizado, lo que indica osteoporosis.

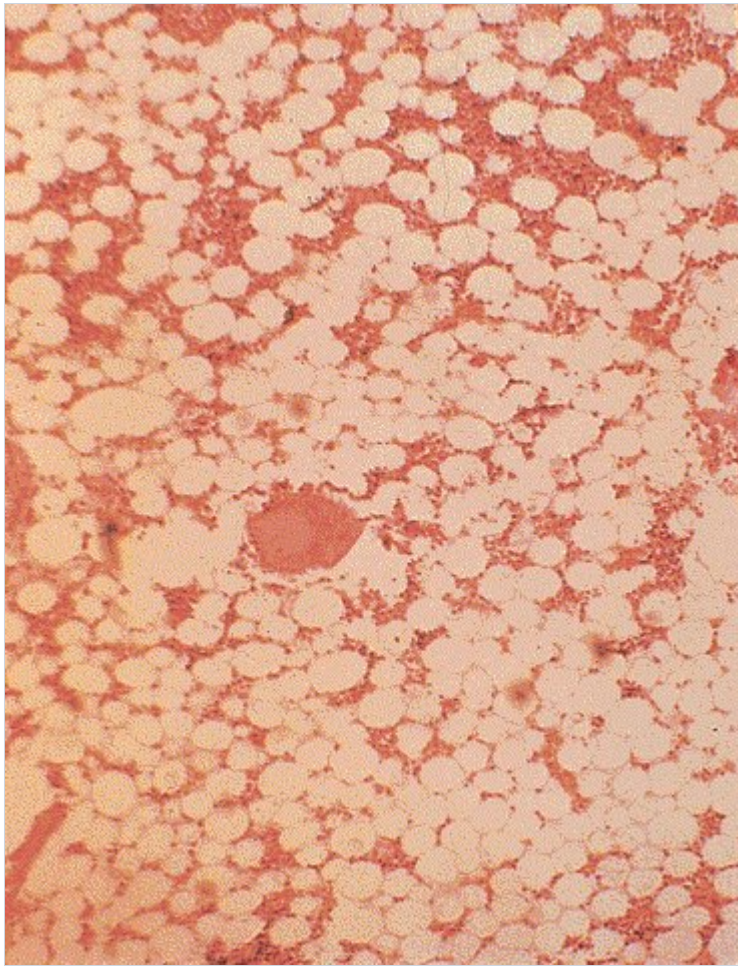


Figura 4b Histomorfometría de hueso normal y osteoporótico Dos muestras diferentes de tejido óseo. La histomorfometría (a) revela hueso normal. La muestra (b) no tiene hueso mineralizado, lo que indica osteoporosis.

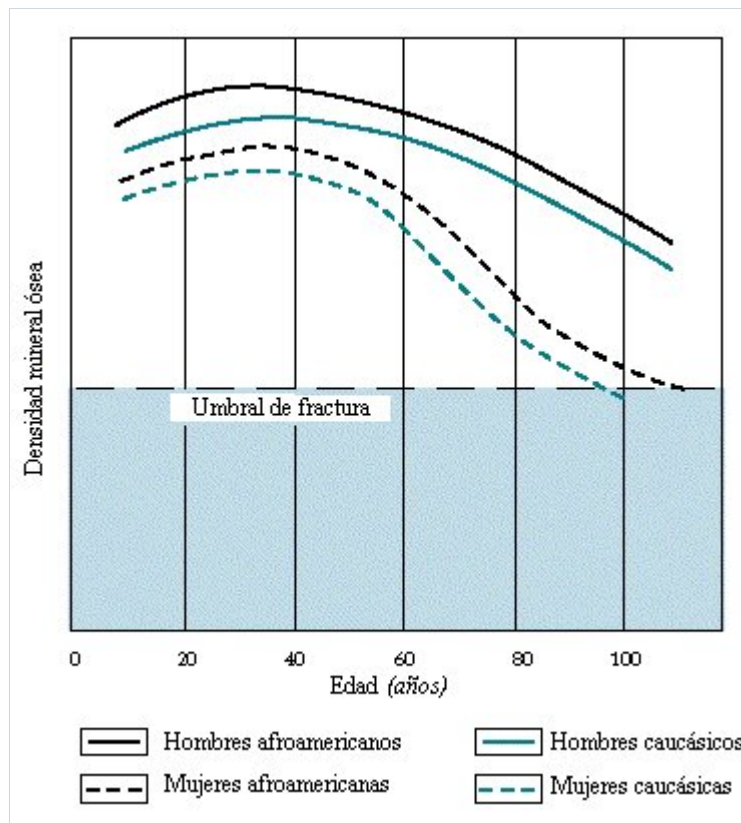


Figura 5 Densidad mineral ósea en función de la edad Gráfica de la densidad mineral ósea en función de la edad en hombres y mujeres afroamericanos y caucásicos. Al madurar la persona a través de la pubertad la densidad ósea aumenta. La densidad ósea máxima ocurre entre los 20 y 25 años de edad y permanece estable hasta los 30 a 35 años de edad. Después comienza a perderse hueso a una velocidad lenta de 0.3 a 0.5 por ciento por año. Las mujeres tienen menor densidad mineral ósea que los varones y experimentan un aumento neto en la pérdida de hueso durante la menopausia, con lo que alcanzan el umbral de fractura (el nivel de densidad ósea en el que comienza a aumentar el riesgo de fracturas) antes que los hombres. El umbral de fractura que se muestra deriva de estudios de población y en realidad es único para cada persona.



Figura 6 Osteoporosis idiopática en columna lumbar Radiografía de la columna lumbar de una mujer de 49 años de edad que tiene osteoporosis idiopática en la que se observa la biconcavidad exagerada típica de los cuerpos vertebrales y aumento aparente en la densidad de los platillos vertebrales, comparado con pérdida importante de hueso en las porciones centrales.



Figura 7 Enfermedad de Paget: biopsia de hueso Patrón en mosaico típico de depósito de hueso en esta biopsia ósea de una cresta iliaca en un paciente con enfermedad de Paget de larga evolución. Se deposita hueso laminar en forma desordenada.

XII LUMBALGIA Y PROBLEMAS MUSCULOESQUELETICOS COMUNES

DR. CRISTOPHER WISE

Una gran proporción de los problemas musculoesqueléticos por los que los pacientes solicitan atención médica se relacionan con estructuras pararticulares y no representan un verdadero proceso articular o una enfermedad sistémica generalizada.¹ El conocimiento de los trastornos reumáticos regionales no articulares es importante por su gran prevalencia en la atención de primer nivel, la importancia de los datos clínicos para el diagnóstico y el alto costo que pueden tener las evaluaciones de laboratorio innecesarias. La capacidad para reconocer patrones específicos de dolor y signos físicos es esencial para emitir el diagnóstico correcto, y en la mayoría de los casos no se requieren estudios radiográficos y de laboratorio. Los estudios diagnósticos deben emplearse en forma juiciosa, e interpretarse a la luz de los datos clínicos y el diagnóstico presuntivo.

La mayoría de los trastornos reumáticos responden a medidas locales, como aplicación de calor o frío, inmovilización e inyección de esteroides. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los analgésicos leves suelen ser adyuvantes útiles. En algunos casos puede estar indicada la intervención quirúrgica. Por ejemplo, en casos de enfermedad discal cervical o lumbar o de estenosis espinal con atrapamiento neural definitivo o compresión de la médula ósea, la descompresión oportuna puede ser necesaria para restablecer la función y prevenir mayor deterioro. En ocasiones es útil la intervención artroscópica para definir mejor el problema y tratar los síndromes dolorosos refractarios de rodilla y hombro. La liberación quirúrgica está indicada en las neuropatías por atrapamiento cuando existe evidencia de disfunción motora. La consulta quirúrgica puede ser útil para varios otros síndromes cuando la respuesta a medidas conservadoras es subóptima. El tratamiento físico y la terapia ocupacional son útiles en muchos pacientes, en especial lo que tienen lumbalgia persistente y dolor de hombro, aunque este tipo de tratamiento tiene gran importancia en casi cualquier síndrome doloroso refractario.

Los trastornos reumáticos regionales comunes incluyen varios tipos de bursitis, tendinitis, tenosinovitis, dolor miofascial y neuropatías por atrapamiento. La bursitis es el resultado de cambios mecánicos o inflamatorios de una de las muchas bursas del organismo. Las bursas son sacos revestidos de sinovia que se localizan alrededor de las articulaciones y que sirven para minimizar la fricción entre los tendones, ligamentos y estructuras óseas. Las tendinitis suelen ser resultado de traumatismo o uso excesivo de los tejidos cerca del sitio en que el tendón se fija al hueso o en la unión musculotendinosa. El dolor miofascial se origina en sitios dentro de grupos musculares y fascias circundantes que se tornan dolorosos por lesión localizada o uso excesivo. Las neuropatías por atrapamiento ocurren en sitios en los que los nervios periféricos son comprimidos al atravesar áreas periarticulares que permiten

relativamente poco espacio para el movimiento libre o los nervios afectados.

Dolor cervical

El dolor cervical puede ser secundario a cambios degenerativos en los discos cervicales y las articulaciones zigapofisiarias (facetarias) o por diversos trastornos musculares, ligamentarios o tendinosos. En las lesiones por latigazo, que ocurren por aceleración o desaceleración rápida e hiperextensión de la cabeza en accidentes de vehículos de motor, pueden lesionarse varias estructuras. La recuperación de estas lesiones con frecuencia es incompleta y varios factores físicos y psicosociales pueden contribuir a la prolongación del dolor. El uso juicioso de analgésicos, relajantes musculares y fisioterapia es útil en algunos pacientes. La inyección de las articulaciones facetarias con esteroides no parece ser eficaz.²

El esguince cervical es un término que describe el dolor cervical temporal asociado con dolor muscular y espasmo. Este suele responder a calor, reposo y, en ocasiones, inmovilización y tracción. En la herniación del disco cervical el pinzamiento de las raíces nerviosas causa dolor, parestesias y en ocasiones debilidad muscular en la distribución del nervio afectado (por lo general a nivel de C5 a C7). En estos pacientes en ocasiones se requiere demostración radiográfica y descompresión quirúrgica si los síntomas no mejoran con reposo o tracción o si existe una deficiencia neurológica significativa. En algunos pacientes con espondilosis cervical de larga duración la estenosis cervical puede causar compresión crónica medular (por lo general en el nivel C3 a C5).³ Está indicada la descompresión quirúrgica en la mayoría de los pacientes con mielopatía evolutiva.

Lumbalgia

La lumbalgia es la molestia musculoesquelética más común por la que se solicita atención médica, y el quinto motivo más común de todas las consultas médicas.⁴ Más de la mitad de la población consulta por lumbalgia en algún momento de su vida. Se asocian con mayor riesgo de lumbalgia el sexo masculino, el tabaquismo, levantar objetos pesados o niños con frecuencia, y ciertas actividades laborales o recreativas. En la mayoría de los pacientes no es posible determinar la causa del dolor con certeza y suele atribuirse a tensión muscular o ligamentaria, artritis de las articulaciones facetarias o presión discal sobre el anillo fibroso, la placa vertebral o las raíces nerviosas.

LUMBALGIA AGUDA

En la lumbalgia aguda la historia inicial debe intentar identificar a los pacientes con mayor riesgo de trastornos graves, como fracturas, infección, tumores o deficiencias neurológicas importantes^{5,6} [ver *tabla 1*]. La presencia de estos indicadores asociados a la lumbalgia puede indicar la necesidad de realizar estudios radiográficos y de laboratorio en una fase más temprana que en pacientes sin estos indicadores. El examen físico inicial debe incluir la evaluación de la región en busca de sitios óseos de dolor localizado y la valoración de la flexión y elevación de los miembros inferiores con la rodilla extendida. Debido a que

la lumbalgia aguda mejorará en un lapso de un mes en alrededor del 90 porciento de los pacientes, no suele requerirse mayor evaluación. Las radiografías simples deben reservarse para los pacientes con alto riesgo de trastornos severos [ver tabla 1] porque son frecuentes los hallazgos anormales y no correlacionan con la lumbalgia. Se cuenta con varias intervenciones terapéuticas para estos casos, pero las evidencias de su eficacia son mínimas. El reposo estricto en cama debe ser por un tiempo mínimo (no más de dos a cuatro días), y la continuación de las actividades normales dentro de los límites permitidos por el dolor permite una recuperación más rápida que el reposo forzado o un programa de ejercicios de movilización de la espalda.^{7,8} Los analgésicos leves y los AINE pueden ser útiles para el control inicial de los síntomas, y los relajantes musculares y opiáceos deben usarse con cautela. La manipulación espinal puede causar una mejoría más rápida, en un lapso de un mes después del inicio de los síntomas. La educación del paciente sobre la historia natural de la lumbalgia puede disminuir sus demandas respecto a más pruebas diagnósticas y visitas al médico, y mejorará su satisfacción posterior.

Tabla 1 Indicaciones de que el dolor lumbar agudo puede deberse a padecimientos subyacentes	
Aspectos demográficos	• Edad > 70 años • Historia de cáncer • Tratamiento esteroide o inmunosupresor • Abuso de alcohol o drogas IV
Características previas	• Pérdida de peso • Fiebre • Dolor que aumenta por el reposo
Síntomas neurológicos	• Disfunción intestinal o vesical • Anestesia en silla de montar • Debilidad motora progresiva

Los pacientes con dolor persistente después de cuatro a seis semanas de medidas conservadoras deben ser revalorados. Se realizarán radiografías simples y estudios de laboratorio básico (v.gr., biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, perfil químico y examen de orina) para investigar una enfermedad sistémica. Debe considerarse la posibilidad de una hernia de disco lumbar en pacientes con síntomas de radiculopatía, sugeridos por dolor que irradia hacia la pierna y síntomas que se reproducen al elevar ésta con la rodilla en extensión. En ocasiones se requiere de una resonancia magnética para confirmar una hernia de disco, pero los datos deben interpretarse con cautela porque muchas personas asintomáticas pueden tener alteraciones discales.⁹ La electromiografía puede ser útil para diferenciar el dolor de la radiculopatía lumbar de otras causas de dolor radicular en miembros

inferiores. La mayoría de las hernias lumbares que producen ciática ocurren en los niveles L4-L5 y L5-S1. Está indicada la intervención quirúrgica en pacientes con ciática persistente y evidencia clara de un disco herniado en la IRM o TC con mielografía.¹⁰

LUMBALGIA CRONICA

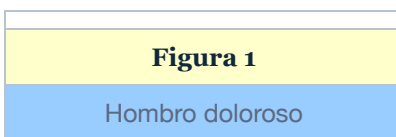
Los pacientes con lumbalgia crónica deben someterse a terapia física con modalidades locales, un programa de ejercicio y un programa educacional que enfatice la mecánica adecuada para levantar objetos y otras actividades. Debe alentarse la actividad normal ligera y un programa de caminata regular. El uso juicioso de analgésicos, AINE y antidepresivos tricíclicos puede ayudar a la función del paciente en forma más completa y mejorar la evolución.

En algunos pacientes con lumbalgia crónica que empeora con la posición de pie prolongada y la extensión, el origen del dolor pueden ser las articulaciones facetarias. Los ejercicios de flexión y los AINE pueden ser útiles, pero las inyecciones con esteroides en la articulación no parecen ser eficaces.¹¹

Debe sospecharse estenosis espinal lumbar, por lo general resultado de enfermedad discal degenerativa extensa y osteofitos, en ancianos con lumbalgia crónica asociada con ciática.¹² Típicamente los pacientes se quejan de dolor, parestesias y debilidad en los glúteos, que se extiende a una o ambas piernas. Los síntomas se presentan al ponerse de pie o caminar y mejoran cuando el paciente asume una posición en flexión o se recuesta (i.e., claudicación neurogénica o pseudoclaudicación). El diagnóstico puede confirmarse por IRM o TC con mielografía. Aunque las medidas conservadoras pueden ser útiles en algunos pacientes, debe considerarse la descompresión quirúrgica por medio de laminectomía en múltiples niveles en los pacientes con deterioro funcional progresivo.

Dolor de hombro

El dolor de hombro es uno de los problemas musculoesqueléticos más frecuentes en la consulta externa.¹³ La mayoría de estos casos resultan de trastornos en las estructuras periarticulares, la verdadera artritis de la articulación glenohumeral es poco frecuente [*ver figura 1*]. La evaluación inicial del dolor de hombro debe incluir la consideración de que el dolor puede ser referido del cuello, tórax o abdomen. El examen debe evaluar el rango activo y pasivo de los movimientos de flexión, abducción, rotación interna y externa, junto con la elevación hacia adelante. Además, las áreas de dolor localizado pueden ayudar a distinguir las posibles causas del dolor. Las radiografías simples rara vez son diagnósticas, pero están indicadas en pacientes con antecedente de traumatismo o dolor refractario, o cuando se sospecha enfermedad de la articulación glenohumeral. Para los pacientes que responden poco al tratamiento conservador existen varias pruebas especializadas (v.gr., artrografía, artroscopía e IRM) disponibles para una mayor definición de lesiones que pueden requerir cirugía.



TENDINITIS DEL MANGUITO ROTADOR (SINDROME DE PINZAMIENTO)

La tendinitis del manguito rotador, o síndrome de pinzamiento, suele asociarse con bursitis de la bursa subacromial suprayacente y es la causa de la mayoría de los casos de dolor de hombro no traumático. Es causada por inflamación, degeneración y desgaste del manguito rotador por pinzamiento mecánico en el acromion, el ligamento coracoacromial y en ocasiones la articulación acromioclavicular. La tendinitis del manguito rotador se presenta sobre todo en pacientes de 35 a 60 años de edad, pero también pueden afectarse pacientes más jóvenes como resultado de actividades atléticas que incluyen aventar con la mano elevada. Los pacientes reportan un dolor insidioso que puede ser difuso sobre la región deltoidea lateral o localizarse en la región acromial anterior. El dolor aumenta con la extensión y puede acompañarse de un chasquido al llevar el brazo hacia arriba de la cabeza. La molestia aumenta durante la noche y suele interferir con el sueño. Al examen, el dolor puede limitar el movimiento y ser reproducido al oponer resistencia al movimiento activo. El signo llamado del pinzamiento se despierta al elevar el brazo de modo forzado hacia adelante con la escápula estabilizada desde atrás. Debe sospecharse una ruptura asociada del manguito si el paciente no puede sostener el brazo en posición horizontal contra la gravedad.

El objetivo del tratamiento de la tendinitis del manguito rotador consiste en aliviar el dolor y mantener o restablecer el rango de movimiento. El tratamiento debe comenzar con reposo y un programa progresivo de estiramiento y fortalecimiento muscular, facilitado por AINE. La inyección de esteroides y anestésico local en el espacio subacromial o la articulación glenohumeral puede causar un alivio dramático de los síntomas y permitir una recuperación más rápida. Es importante evitar las actividades repetitivas del brazo elevado por arriba de la cabeza durante la recuperación, y puede requerirse de modificaciones laborales para evitar las recurrencias. En los casos refractarios puede estar indicada la división quirúrgica del ligamento coracoacromial o la acromioplastía.

TENDINITIS CALCIFICADA

La tendinitis calcificada es la causa de dolor en un subgrupo de pacientes con aparente enfermedad del manguito rotador. En la mayoría de los casos está implicada una tendinitis más crónica, con depósito asociado de calcio en el tendón del manguito rotador, y en la radiografía puede apreciarse la calcificación en el espacio subacromial. Los pacientes suelen tener dolor más intenso, semejante al observado en la artritis inducida por cristales. Los AINE y la inyección local de esteroides suelen ser útiles, y la cirugía está indicada en casos seleccionados.

TENDINITIS BICIPITAL

La tendinitis bicipital ocurre en la región anterior del hombro, en el sitio en el que la porción larga del tendón bicipital pasa a través del surco bicipital del húmero y atraviesa la articulación para insertarse por arriba de la cavidad glenoidea. El diagnóstico se basa en la localización anterior del dolor, aunque este proceso puede coexistir con tendinitis del manguito rotador. En ocasiones ocurre ruptura del tendón, en especial en pacientes ancianos, dando como resultado abultamiento del músculo bíceps. El tratamiento con medidas locales y ejercicios para mantener los arcos de movimiento es útil, como en la tendinitis del manguito rotador, y la reparación quirúrgica del tendón roto solo está indicada en los pacientes jóvenes con ruptura aguda.

HOMBRO CONGELADO (CAPSULITIS ADHESIVA)

El hombro congelado, o capsulitis adhesiva, se caracteriza por dolor progresivo y pérdida global del movimiento del hombro. Este trastorno suele observarse en pacientes con una tendinitis del manguito rotador subyacente o tendinitis bicipital, pero también se ha asociado con eventos cerebrovasculares, infarto al miocardio, radiculopatía cervical y enfermedad pulmonar. La fisiopatología del hombro congelado no es clara, y existe controversia sobre si realmente existe inflamación o fibrosis capsular que contribuya a la pérdida de movimiento característica de este proceso. El tratamiento se dirige al alivio del dolor y el restablecimiento de la función por medio de la combinación con ejercicios, calor local, ultrasonido, AINE o analgésicos leves e inyecciones periódicas de esteroides. La rehabilitación máxima de un hombro congelado suele requerir uno a dos años. Los procedimientos quirúrgicos, la distensión capsular con inyección de solución salina y la manipulación cerrada han sido útiles en casos individuales.

SINDROME DE DOLOR MIOFASCIAL DEL HOMBRO

Los síndromes de dolor miofascial del hombro se caracterizan por dolor sobre el trapecio o el borde medial o lateral escapular, con puntos gatillo que reproducen el dolor. Estos síndromes mal caracterizados suelen responder a la inyección local con esteroides y un anestésico, aunque se requieren medidas locales en los casos más crónicos.

Dolor en la pared torácica

Los síndromes de dolor en la pared musculoesquelética del tórax causan el 10 a 15 por ciento de los casos de dolor torácico que se observan en adultos en el servicio de urgencias, y constituyen el 15 a 20 por ciento de los casos de dolor torácico con angiografía coronaria negativa.¹⁴ El diagnóstico de dolor de la pared torácica requiere encontrar áreas dolorosas que reproduzcan el dolor del paciente. En casos raros el dolor puede ser causado por el síndrome de Tietze, caracterizado por edema localizado, benigno, doloroso y no supurativo de las articulaciones costoesternal, esternoclavicular o costocondral, y que afecta sobre todo a la segunda y tercera costillas. En la mayoría de los casos solo se altera un área. Los adultos jóvenes se afectan con más frecuencia.

Lo más común es que los pacientes con síndromes dolorosos de la pared torácica tengan un dolor más difuso, denominado costocondritis o síndrome costoesternal, y cuya etiología específica no se conoce bien. Las áreas dolorosas no se acompañan de calor, eritema o edema, y se encuentran múltiples áreas de dolor, por lo general en las uniones costovertebrales o costoesternal. Se han descrito varios síndromes de pared torácica menos comunes, cada uno definido por un área dolorosa (v.gr., xifoidalgia, síndrome esternal y síndrome de la costilla deslizante). Los síndromes suelen ser autolimitados y responden a analgésicos, calor local, ejercicios de estiramiento y en ocasiones inyección local de esteroides.

Dolor del codo

Los síndromes no articulares más comunes del codo incluyen la epicondilitis, la bursitis olecraneana y el atrapamiento del nervio cubital.

EPICONDILITIS

La epicondilitis es causada por inflamación en el origen de los tendones y músculos localizados en el antebrazo, suele ser causada por uso excesivo o actividad repetitiva. Los pacientes típicamente se quejan de dolor en el codo y antebrazo con la actividad. Cuando están afectados los músculos extensores (i.e., codo del tenista), el dolor es máximo sobre el epicóndilo lateral y se agrava al extender la muñeca contra resistencia. Un proceso semejante, menos común, puede afectar a los músculos flexores que se originan en el epicóndilo medial (i.e., codo del golfista). La epicondilitis suele responder al reposo, calor local o hielo, AINE y apoyo del antebrazo para disminuir la tensión en el epicóndilo. La infiltración local de esteroides y de xilocaína permite una mejoría más rápida.

BURSITIS OLECRANEANA

La bursitis olecraneana se presenta como un aumento discreto de volumen con líquido palpable sobre el vértice del codo. La bursitis traumática se caracteriza por calor o eritema circundante mínimo, y el líquido aspirado es no inflamatorio, con frecuencia con múltiples eritrocitos. La bursitis infecciosa (causada por lo general por organismos gram positivos de la piel) se acompaña de calor, eritema e induración. Cuando se sospecha infección es indispensable puncionar y enviar el líquido a cultivo. Deben iniciarse antibióticos en forma empírica y la bursa debe reaspirarse con frecuencia hasta que ya no se acumule líquido y los cultivos sean negativos.¹⁵ La bursitis olecraneana puede también ser parte de la artritis reumatoide o la gota, por lo general en un paciente con diagnóstico establecido. En ocasiones se hace el diagnóstico inicial de gota al encontrar en el líquido de la bursa cristales de urato.

ATRAPAMIENTO DEL NERVO CUBITAL

El atrapamiento del nervio cubital es causado por compresión del nervio a su paso a través del surco cubital en el codo¹⁶. Los pacientes se quejan de dolor y adormecimiento que irradia del codo hacia el dedo pequeño y el lado medial de la mano. El aumento en las parestesias al flexionar el codo es útil para

hacer el diagnóstico, aunque suelen requerirse estudios de conducción nerviosa para confirmarlo. El tratamiento conservador con una férula de yeso floja puede ayudar a limitar la flexión del codo y mejorar los síntomas en algunos pacientes. En los enfermos con dolor o debilidad incapacitante está indicada la descompresión quirúrgica.

Dolor de la mano y la muñeca

Las condiciones dolorosas de los tendones y vainas tendinosas de la mano y la muñeca suelen relacionarse con actividades repetitivas o no acostumbradas. El edema, inflamación y fibrosis resultantes en las estructuras interfiere con la función normal del tendón al moverse dentro de la vaina.

TENOSINOVITIS DE DE QUERVAIN Y TENOSINOVITIS FLEXORA

La tenosinovitis de De Quervain afecta al abductor largo y al extensor corto del pulgar. Los síntomas típicos consisten en dolor sobre el borde radial de la muñeca durante las actividades y dolor que se extiende sobre los tendones afectados en forma proximal al nivel de la articulación metacarpofalángica del pulgar. El dolor se reproduce al estirar los tendones con el pulgar colocado dentro de la mano en puño (i.e., maniobra de Finkelstein). La tenosinovitis flexora, o dedo en gatillo, es causada por la afección de los tendones flexores de los dedos, por lo general a nivel de la articulación metacarpofalángica. Los pacientes se quejan de bloqueo del dedo afectado en posición flexora, con frecuencia con liberación súbita y dolorosa al extenderlo. El tratamiento de la tenosinovitis de de Quervain y de la tenosinovitis flexora puede requerir reposo, calor local, inmovilización con una férula o infiltración local con esteroides. Rara vez se requiere liberación quirúrgica.

SINDROME DEL TUNEL DEL CARPO

El síndrome del tunel del carpo es causado por compresión del nervio mediano en la muñeca al cruzarla junto con los tendones flexores¹⁶ [ver figura 2]. El atrapamiento suele asociarse con tenosinovitis flexora por uso excesivo o traumatismos. Además, se ha observado una asociación con condiciones médicas como diabetes, artritis reumatoide, embarazo e hipotiroidismo, así como trastornos poco comunes como amiloidosis, acromegalia e infección localizada. El síndrome del tunel del carpo es relativamente común en la población general (incidencia de 0.1 a 0.2 por ciento) y tiene mayor prevalencia en personas con ocupaciones que requieren movimientos repetitivos de la muñeca, posiciones extremas de la muñeca o uso de herramientas vibratorias o de gran fuerza. Los pacientes refieren adormecimiento, calambres y dolor en la porción radial de la palma de la mano, y los síntomas empeoran por la noche o después de usar la articulación. La reproducción de las parestesias con la flexión máxima de la muñeca (i.e., signo de Phalen) o al golpear sobre la cara palmar de la misma (i.e., signo de Tinel) son datos clínicos útiles, aunque su sensibilidad y especificidad son limitadas (60 a 70 por ciento cada una). Las pruebas electrodiagnósticas suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico, en especial cuando se considera la intervención quirúrgica.

Figura 2
Síndrome de túnel del carpo

Las medidas conservadoras incluyen AINE y colocación de una férula para muñeca en posición neutra. La inyección local de esteroides brinda alivio temporal en la mayoría de los pacientes, pero la mejoría a largo plazo es menos predecible. La descompresión quirúrgica por medio de la sección del ligamento anterior del carpo es útil en por lo menos el 80 por ciento de los pacientes, está indicada en los enfermos con mala respuesta al tratamiento conservador, síntomas crónicos o recurrentes y debilidad o atrofia de los músculos de la eminencia tenar.

CONTRACTURA DE DUPUYTREN

La contractura de Dupuytren es una condición fibrosante de la fascia digital y palmar que ocasiona engrosamiento y contractura de la piel palmar, con nódulos subcutáneos y contractura en flexión de los dedos. Puede asociarse con otros síndromes fibrosantes, tener un patrón de herencia autosómico dominante y quizá asociarse con hepatopatías, epilepsia y alcoholismo. Aunque se ha observado mejoría espontánea, la intervención quirúrgica para mejorar la función puede ser útil en algunos casos.¹⁷

SÍNDROME DE LA MANO TIESA

El síndrome de la mano tiesa, que recuerda a la esclerodermia, se caracteriza por engrosamiento de la piel y tejidos subcutáneos y limitación generalizada del movimiento de la mano y la muñeca. Este trastorno se observa casi en forma exclusiva en pacientes jóvenes con diabetes mellitus insulínica de larga evolución.¹⁸

Dolor de la cintura pélvica

El dolor alrededor de la cintura pélvica es una molestia común en la práctica clínica. Los pacientes con dolor causado por alteraciones de la articulación de la cadera suelen describir la molestia en la porción anterior del muslo o la región inguinal, con empeoramiento al cargar peso. Con más frecuencia los pacientes con dolor en la pelvis tienen un problema en una estructura no articular, casi siempre localizada en la región posterior o lateral [ver tabla 2]. Se han descrito gran cantidad de bursas en la región de la cadera. El dolor en la porción superior de los glúteos y alrededor de estos músculos suele conocerse como dolor miofascial de la cadera o bursitis glútea, y es difícil de diferenciar del dolor lumbar referido. El tratamiento local con calor, ejercicios de estiramiento o inyección de esteroides suele ser útil, pero muchos pacientes requieren tratamiento prolongado.

Tabla 2 Diagnóstico diferencial del dolor en la cintura pélvica

<i>Síndrome clínico</i>	<i>Localización del dolor</i>	<i>Características diagnósticas y comentarios</i>
Dolor de la articulación acetabular	Anterior (inguinal)	Empeora con la carga de peso Confirmación radiográfica
Bursitis iliopectínea	Anterior (inguinal)	Dolor con extensión Radiografía normal Ultrasonido o TC
Meralgia parestésica	Anterior (porción media del muslo)	Parestesias y calambres Movimiento normal
Bursitis trocantérica	Lateral, posterior o ambos	Movimiento normal Dolor en un punto Alivio con inyección de esteroides
Dolor miofascial	Posterior	Dolor localizado Alivio con inyección de esteroides Semeja a la lumbalgia
Bursitis glútea	Posterior	Dolor localizado Alivio con inyección de esteroides Semeja a la lumbalgia
Bursitis isquioglútea	Posterior	Movimiento normal Dolor en un punto

BURSITIS TRONCANTERICA

La bursitis trocantérica es la causa más frecuente de dolor en la cintura pélvica. Los pacientes suelen quejarse de dolor en la cara lateral de la pelvis, que en ocasiones irradia hacia el muslo y empeora por la noche al recostarse en el lado afectado. En ocasiones el dolor se presenta al levantarse de una silla, pero tiende a mejorar con la deambulaci3n. El dolor localizado en la porci3n lateral o posterior del trocanter mayor suele ser diagn3stico, a pesar de que algunos pacientes con enfermedad facetaria o discal lumbar tienen molestias semejantes. El calor local y los AINE pueden ser 3tiles, y la inyecci3n local de esteroides es curativa en la mayoría de los pacientes. En los casos refractarios puede estar indicada la terapia f3sica, las inyecciones repetidas y, en raros casos, la extirpaci3n quir3rgica de la bursa.

BURSITIS ISQUIOGLUTEA

La bursitis isquioglútea es causada por irritación de la bursa en el área de inserción de los músculos isquiotibiales y glúteos en la tuberosidad isquiática. El proceso puede desencadenarse por una posición sentada prolongada o por presión en el área, y suele responder a calor local, ejercicios de estiramiento o inyección de esteroides.

BURSITIS ILIOPECTINEA

La bursitis iliopectínea, que es causada por irritación de la bursa entre el músculo iliopsoas y el ligamento inguinal, es una causa poco común de dolor inguinal y puede simular la enfermedad articular real. El diagnóstico se sospecha por la presencia de dolor inguinal que se agrava por extensión de la cadera (en un paciente con una placa de cadera normal). Puede requerirse confirmación por ultrasonido o TC, y el tratamiento suele consistir en medidas locales o, en casos raros, extirpación quirúrgica.

MERALGIA PARESTESICA

La meralgia parestésica se caracteriza por parestesia, hipoestesia o hiperestesia en la región anterolateral de la porción superior del muslo. El síndrome es causado por atrapamiento del nervio femorocutáneo lateral a nivel de la espina ilíaca anterosuperior, en donde pasa a través del extremo lateral del ligamento inguinal. Entre las causas implicadas con frecuencia se incluyen traumatismo local, aumento rápido de peso y uso de ropa apretada alrededor de las caderas. El tratamiento consiste en evitar la presión en el área, reducir el peso e infiltrar esteroides a nivel de la salida del nervio.

Dolor de rodilla y pierna

Clínicamente puede ser difícil diferenciar el dolor articular del no articular a nivel de la rodilla. La mayoría de los pacientes con dolor articular tienen una molestia relativamente difusa que no se localiza bien en una sola región. El examen físico muestra pérdida de la movilidad, crepitación (en la osteoartritis), calor (en las artritis inflamatorias), o la presencia de derrame. Si el dolor es localizado o la rodilla tiene un rango completo de movimiento sin calor, crepitación o derrame, debe considerarse como diagnóstico alguno de los siguientes síndromes no articulares: tendinitis infrapatelar, enfermedad de Osgood-Schlatter, bursitis prepatelar, bursitis anserina, síndromes de dolor anterior de la rodilla y síndrome de las piernas inquietas.

TENDINITIS INFRAPATELAR

La tendinitis infrapatelar, o rodilla del brincador, causa dolor anterior por debajo de la rótula, y suele asociarse con actividades atléticas. El dolor se localiza en el tendón infrapatelar, sin edema asociado. Las medidas conservadoras suelen permitir la resolución de los síntomas.

ENFERMEDAD DE OSGOOD-SCHLATTER

La enfermedad de Osgood-Schlatter se caracteriza por dolor y edema sobre el tubérculo tibial en el punto de inserción del tendón. Este trastorno se observa principalmente en varones adolescentes y se piensa que representa una lesión por avulsión traumática. Los síntomas suelen resolverse con la inmovilización temporal y la reanudación progresiva de las actividades.

BURSITIS PREPATELAR

La bursitis prepatelar, o rodilla del ama de casa, causa dolor y edema en la región anterior de la rodilla, sobre la rótula y el tendón infrapatelar. Suele poder detectarse una colección de líquido y con frecuencia se requiere su aspiración para el diagnóstico. Como en la bursitis olecraneana del codo, la bursitis prepatelar puede asociarse con traumatismos, infección bacteriana localizada y, con menos frecuencia, gota, artritis reumatoide e infecciones atípicas. La diferenciación entre el traumatismo y la infección es especialmente importante para el inicio del tratamiento apropiado.

BURSITIS ANSERINA

La bursitis anserina, que es causada por irritación de la bursa cerca del sitio de inserción del sartorio y de los músculos isquiotibiales en el condilo tibial medial, es una causa común de dolor medial de la rodilla. Los pacientes con este proceso refieren dolor por la noche o al subir escaleras, y se encuentra un área dolorosa en el examen físico. En muchos pacientes coexiste osteoartritis de la rodilla, y la aplicación de calor local o inyección con esteroides y anestésico puede ser útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

SINDROMES DE DOLOR ANTERIOR DE LA RODILLA

Los síndromes de dolor anterior de la rodilla (patelofemoral) suelen manifestarse como dolor y crepitación asociados con actividades que requieren flexionar la rodilla en condiciones de carga (v.gr., subir escaleras). Los datos físicos que ayudan al diagnóstico incluyen (1) reproducción del dolor al presionar la rótula durante el movimiento de la rodilla y (2) dolor sobre la superficie medial de la rótula. La causa de la mayoría de estos síndromes es incierta, pero puede relacionarse con mala alineación del cuádriceps con subluxación lateral de la rótula, rótula alta, hipermovilidad o datos de condromalacia de la rótula en el examen artroscópico. Las medidas locales y un programa de ejercicio con énfasis en fortalecimiento isométrico del cuádriceps es útil en la mayoría de los pacientes. Algunos enfermos requieren de intervención artroscópica para diagnosticar y corregir irregularidades o mala alineación de la rótula.¹⁹

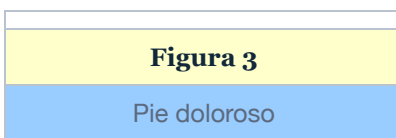
SINDROME DE PIERNAS INQUIETAS

El síndrome de piernas inquietas se caracteriza por parestias desagradables y profundas en ambas piernas, por lo general durante el reposo y que se alivian con el movimiento.²⁰ La mayoría de los pacientes con este síndrome tienen un trastorno del sueño asociado, y pueden tener periodos de

movimiento anormal de las extremidades durante el sueño. Aunque el síndrome es idiopático en la mayoría de los pacientes, se ha asociado con deficiencia de hierro, uremia, embarazo, diabetes y polineuropatías. Los pacientes con síntomas severos pueden responder a levodopa-carbidopa. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con bromocriptina, carbamacepina, clonidina, benzodiacepinas u opioides.

Dolor del tobillo y del pie

El dolor no articular del pie y del tobillo se analiza mejor considerando la región afectada: el antepié, el mediopié o el retropié²¹ [ver figura 3].



DOLOR DEL ANTEPIE

El hallux valgus es la causa principal de dolor en el antepié. Esta es una deformidad común que causa dolor por presión directa sobre la primera articulación metatarsofalángica, resultado del calzado o por presión sobre las articulaciones de los ortejos laterales por amontonamiento de los dedos. En los ortejos, el dedo en martillo (i.e., flexión plantar de la articulación interfalángica proximal), el dedo en garra (i.e., flexión plantar de las articulaciones interfalángicas proximales y distales) o el dedo en mazo (i.e., flexión aislada de la articulación interfalángica distal) puede asociarse con contractura en dorsiflexión de la articulación metatarsofalángica. El tratamiento inicial de estos problemas consiste en un calzado adecuado con la amplitud suficiente para alojar las cabezas de los metatarsianos, ortesis individuales o corrección quirúrgica (que se reserva para los pacientes con dolor persistente). El neuroma de Morton es una neuropatía por atrapamiento del nervio interdigital, con o sin neuroma plantar asociado, que se observa con frecuencia entre la tercera y cuarta cabezas de los metatarsianos. Los pacientes refieren dolor y parestesias que irradian a los ortejos afectados, a la exploración se encuentra dolor entre las cabezas de los metatarsianos que reproduce los síntomas descritos. Para aliviar los síntomas se requieren ortosis para disminuir la presión en el área, inyección local de esteroides o extirpación quirúrgica del neuroma.

DOLOR DEL MEDIOPIE

El dolor del mediopié suele ser resultado de deformidades del arco del pie o cambios artríticos en las articulaciones de esta región. Los pacientes con deformidad en pie cavo, neuropatías periféricas o lesiones ligamentarias previas por esguinces pueden tener predisposición a estrés excesivo en el mediopié y a cambios tempranos de osteoartritis. El síndrome de tunel tarsiano es causado por atrapamiento del nervio tibial posterior bajo el retináculo flexor del lado medial del tobillo. Suele existir

dolor y parestesias sobre la región plantar y distal del pie y en los ortejos, y el signo de Tinel puede ser positivo. El síndrome de tunel del tarso es mucho menos común y más difícil de diagnosticar que el síndrome de tunel del carpo en la muñeca. El tratamiento consiste en inmovilización con férula y AINE. La inyección con esteroides y la descompresión quirúrgica no es tan útil como en el síndrome del tunel del carpo.

DOLOR DEL RETROPIE

La fascitis plantar es una de las causas más comunes de dolor del retropié. Los pacientes reportan dolor sobre la cara plantar del talón y el retropié que empeora al caminar. El encontrar dolor localizado a lo largo de la fascia plantar o en la inserción del calcáneo ayuda al diagnóstico. La fascitis plantar se asocia con obesidad, pie plano y actividades que tensan la fascia plantar, pudiendo verse también en artropatías sistémicas como espondilitis anquilosante y síndrome de Reiter. Aunque son comunes los espolones radiográficos en el área afectada, pueden observarse también en personas asintomáticas, por lo que no son diagnósticos. Las ortesis, los ejercicios de estiramiento, los AINE, y la inyección local de esteroides pueden ser útiles, rara vez está indicada la cirugía. El dolor posterior del talón es causado por tendinitis aquilea o por inflamación de las bursas que se localizan en la superficie o la profundidad del tendón de Aquiles a nivel del calcáneo. Aunque suele asociarse con actividad excesiva, la tendinitis aquilea también puede ser parte de los síntomas de la espondilitis anquilosante y del síndrome de Reiter. Por lo general son útiles los AINE y las ortesis diseñadas para disminuir el estrés sobre el tendón (v.gr., taloneras). En la mayoría de los casos deben evitarse las inyecciones de esteroides en área del tendón de Aquiles por el riesgo de ruptura del tendón.

Bibliografía

1. Sheon RP, Moskowitz RW, Goldberg VM: Soft Tissue Rheumatic Pain: Recognition, Management, Prevention, 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987
2. Barnsley L, Lord SM, Wallis BJ, et al: Lack of effect of intraarticular corticosteroids for chronic pain in the cervical zygapophyseal joints. N Engl J Med 330:1047, 1994
3. Houser OW, Onofrio BM, Miller GM, et al: Cervical spondylotic stenosis and myelopathy: evaluation with computed tomographic myelography. Mayo Clin Proc 69:557, 1994
4. Mirza SK, White AA: Low back pain. Textbook of Rheumatology, Update 19. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996

5. Deyo RA, Diehl AK: Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med* 3:230, 1988
6. Agency for Health Care Policy and Research, US Public Health Service: Acute low back problems in adults (clinical practice guideline No.14). US Dept. of Health and Human Services (HHS Publication No. [AHCPR] 95-0642), Rockville, Maryland, December 1994
7. Deyo RA, Diehl AK, Rosenthal M: How many days of bed rest for acute low back pain? A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 315:1064, 1986
8. Malmivaara A, Hakkinen U, Aro T, et al: The treatment of acute low back pain: bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med* 332:351, 1995
9. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 331:69, 1994
10. Deen HG: Diagnosis and management of lumbar disk disease. *Mayo Clin Proc* 71:283, 1996
11. Carette S, Marcoux S, Truchon R, et al: A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N Engl J Med* 325:1002, 1991
12. Katz JN, Dalgas M, Stucki G, et al: Diagnosis of lumbar spinal stenosis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:471, 1994
13. Thornhill TS: Shoulder pain. *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 417
14. Wise CM: Chest wall syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 6:197, 1994
15. Canoso JJ, Barza M: Soft tissue infections. *Rheum Dis Clin North Am* 19:293, 1993

16. Dawson D: Entrapment neuropathies of the upper extremities. *N Engl J Med* 329:2013, 1993
17. Mainardi CL: Localized fibrotic disorders. *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 1144
18. Kapoor A, sibbitt W: Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. *Semin Arthritis Rheum* 18:168, 1989
19. Bourne MH, Hazel WA, Scott SG, et al: Anterior knee pain. *Mayo Clin Proc* 63:482, 1988
20. O'Keeffe ST: Restless legs syndrome: a review. *Arch Intern Med* 156:243, 1996
21. Deland JT, Wood B: Foot pain. *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 459

Figuras

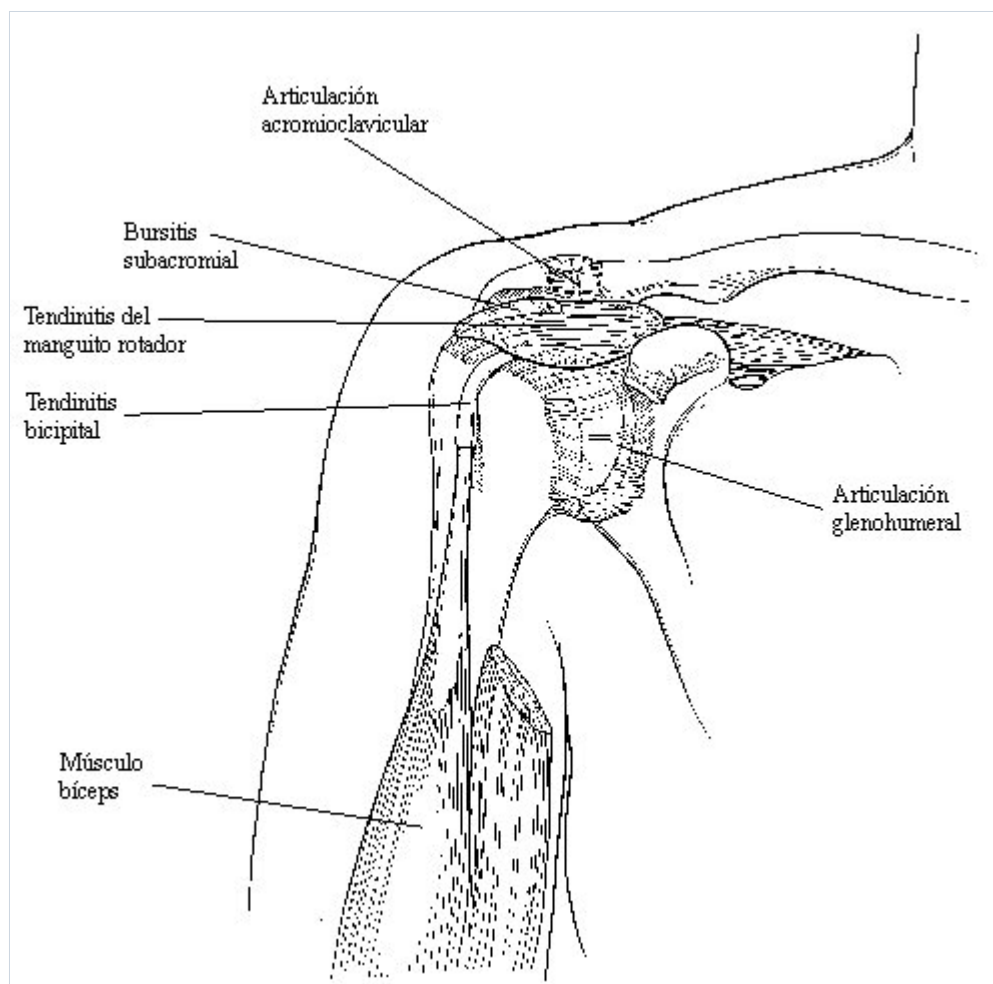


Figura 1 Hombro doloroso La tendinitis del manguito rotador y la bursitis subacromial causa dolor que se siente sobre la cara lateral del hombro, mientras que la tendinitis bicipital, la enfermedad de la articulación acromioclavicular y de la articulación glenohumeral provocan dolor en la región anterior.

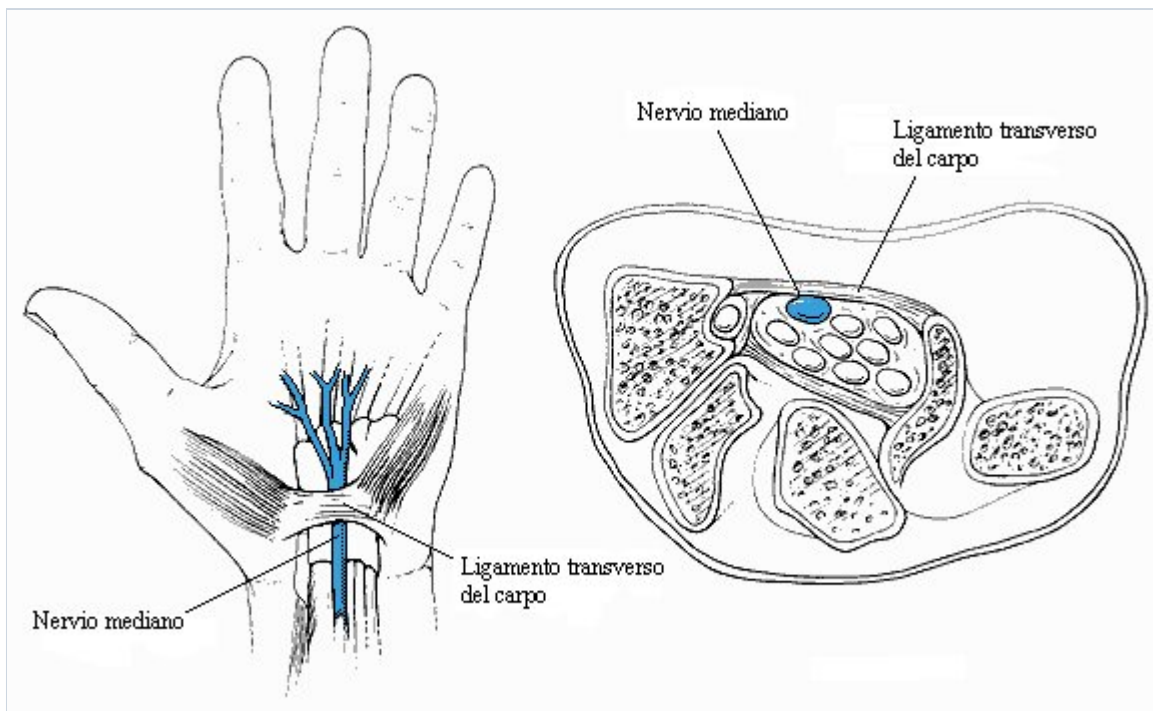


Figura 2 Síndrome de túnel del carpo El síndrome de túnel del carpo consiste en atrapamiento del nervio mediano en el canal que encierra al nervio y varios tendones flexores y que se forma por los huesos de la muñeca y del ligamento transverso del carpo. El engrosamiento traumático de las vainas tendinosas flexoras puede comprimir el nervio mediano.

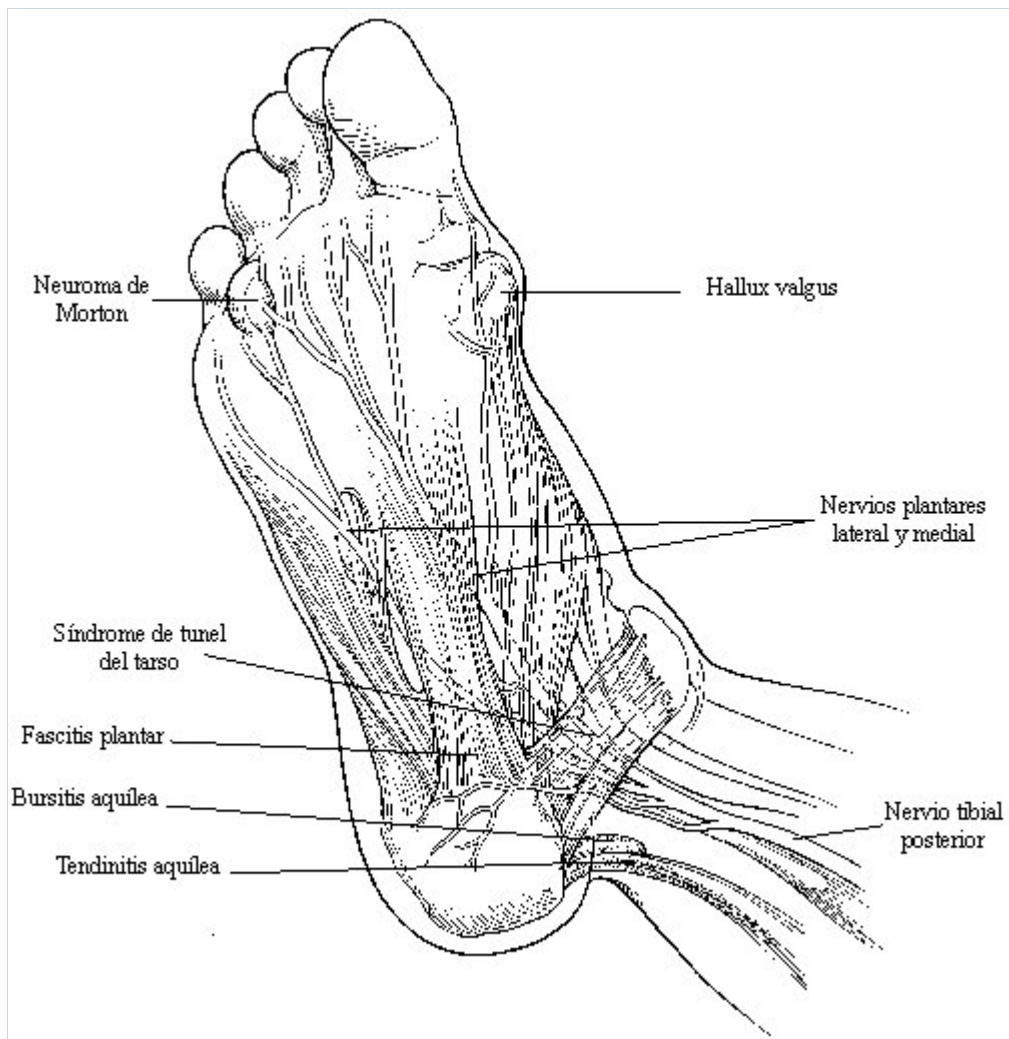


Figura 3 Pie doloroso En el antepié, el hallux valgus causa dolor difuso, mientras que el neuroma de Morton suele ser localizado. El síndrome de túnel del tarso causa parestesias en la región medial y plantar. La fascitis plantar y la tendinitis aquilea son causas comunes de dolor del retropié.