
TEMAS SELECTOS EN

REUMATOLOGÍA

EDITOR:

Dr. Carlos Abud Mendoza

PRÓLOGO:

Dr. Rubén Burgos Vargas



Intersistemas
Intersistemas
Intersistemas
EDITORES

TEMAS SELECTOS EN

REUMATOLOGÍA

EDITOR:

Dr. Carlos Abud Mendoza

PRÓLOGO:

Dr. Rubén Burgos Vargas

Temas selectos en Reumatología

Derechos reservados © 2023 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-572-076-0

Una edición de:



Intersistemas, S.A. de C.V.
Aguilar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, Ciudad de México
Tel. (5255) 5520 2073
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:
info@cempro.org.mx

Cuidado de la edición: Dra. Magda Luz Atrián Salazar

Jefe de Diseño: L.D.G. Edgar Romero Escobar

Gerente de Producción y Control de Calidad: José Octavio Zapata

Impreso en México/Printed in Mexico

Autores

Dr. Carlos Abud Mendoza

Editor en jefe

- Profesor titular de la Subespecialidad en Reumatología, Hospital Central y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP)
- Jefe de la Unidad de Investigaciones Reumatológicas, Hospital Central, UASLP
- Maestro de la Reumatología Mexicana
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III (SNI-III)

Dr. Rubén Burgos Vargas

- Profesor titular de la Subespecialidad en Reumatología, Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
- Maestro de la Reumatología Mexicana
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III (SNI-III)
- Miembro asesor del grupo The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)

Dr. Ignacio García de la Torre

- Reumatólogo, Maestro de la Reumatología Mexicana
- Profesor titular de la Especialidad de Reumatología del Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud
- Jefe del Departamento de Inmunología y Reumatología en el Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III (SNI-III)

Dr. Mario Alfredo Chávez López

- Reumatólogo, Hospital Ángeles Aguascalientes
- Miembro fundador y Expresidente de la Escuela de Ultrasonido del Colegio Mexicano de Reumatología
- Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología
- Miembro del Comité de Revisores de la revista Reumatología Clínica

Dra. Sandra Araceli Sicsik Ayala

- Reumatóloga adscrita al Hospital de Especialidades 71 Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 134, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Torreón Coahuila
- Profesor titular del Curso de Especialización de residentes en Reumatología
- Miembro activo del Colegio Mexicano de Reumatología

Dr. Pablo Villaseñor Ovies

- Reumatólogo adscrito al Hospital Ángeles Tijuana y Hospital General de Tijuana
- Profesor adjunto de la Facultad de Medicina en la Universidad Autónoma de Baja California
- Adiestramiento en Diagnóstico Ultrasonográfico en Reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación, UNAM

Dra. Ana Laura Álvarez del Castillo

- Reumatóloga adscrita al Hospital General Zona #4 (IMSS), Guadalupe, Nuevo León
- Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología y del Grupo de Estudio de Ecografía GEEP – PANLAR (Pan-American League of Associations for Rheumatology)
- Profesora adjunta del curso de Ultrasonido en Tejido Musculoesquelético

Dra. María Vanessa Gordillo Huerta

- Médica Internista y Reumatóloga
- Médica adscrita al Servicio de Reumatología, Hospital General en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Querétaro, Querétaro

Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos

- Reumatóloga
- Jefa del Servicio de Reumatología
- Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, Ciudad de México
- Profesor titular del curso de Especialización en Reumatología, UNAM

Dra. Gisela Elizabeth Casillas Ramos

- Médica Internista y Reumatóloga, Centro Médico Naval (CEMENA), Teniente de Navío, Secretaría de Sanidad Naval (SSN) MC

Dr. Sergio Durán Barragán

- Médico Internista y Reumatólogo
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I (SNI-I)
- Profesor adjunto de la Especialidad de Reumatología, Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco
- Director General de la Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad, S.C.

Dr. Juan Pablo Bátiz Andrade

- Médico general en la Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad S.C.

Dr. Mauricio Montero Luna

- Médico Internista y Reumatólogo, Hospital Regional Puebla, ISSSTE

Dr. Jorge Jaimes Hernández

- Médico Internista y Reumatólogo
- Jefe de la División de Medicina Interna, Departamento de Reumatología, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM)

Dr. Julio César Casasola Vargas

- Médico Internista y Reumatólogo
- Médico adscrito al Servicio de Reumatología, Hospital General, ISSEMyM
- Profesor de la asignatura de Reumatología, Hospital General de México, UNAM

Dr. David Vega Morales

- Médico Internista y Reumatólogo, IMSS, Monterrey
- Médico adscrito al Servicio de Reumatología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León

Dra. Arelia Solórzano Ruiz

- Médica Internista y Reumatóloga
- Médica adscrita al Servicio de Reumatología, Hospital General Regional #17, IMSS, Cancún, Quintana Roo

Dr. César Francisco Pacheco Tena

- Reumatólogo
- Investigador de tiempo completo, Universidad Autónoma de Chihuahua
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II (SNI-II)
- Miembro de ASAS
- Miembro de PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation)
- Expresidente del Colegio Mexicano de Reumatología

Dra. Greta Reyes Cordero

- Reumatóloga, Hospital Ángeles Chihuahua
- Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología
- Miembro de PRINTO

Dr. Jorge Enrique Aguilar Arreola

- Reumatólogo y Médico Internista, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”
- Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología
- Investigador principal en el Centro del Diseño y Planeación de Investigación Médica, S. C.
- Profesor adjunto de la Especialidad de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”

Dra. Diana Elsa Flores Alvarado

- Médica Internista y Reumatóloga
- Profesora de posgrado de la Especialidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I (SNI-I)
- Miembro activo del Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

Dra. Dalila Alejandra López Rodríguez

- Reumatóloga y Médica Internista
- Directora del Centro de Investigación de Enfermedades Autoinmunes
- Cofundadora de la clínica multidisciplinaria en Artritis Psoriásica (PSOAPS) con reconocimiento del Psoriasis & Psoriatic Arthritis Clinics Multicenter Advancement Network (PPACMAN) y GRAPPA, en el Dermatológico Country

Dra. Nadina Eugenia Rubio Pérez

- Pediatra y Reumatóloga
- Médica adscrita al Servicio de Reumatología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I (SNI-I)
- Representante Nacional de PRINTO
- Miembro del Consejo de Reumatología Pediátrica del Consejo de Reumatología

Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez

- Reumatóloga Pediatra del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS
- Profesor titular del curso de especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS
- Profesor titular de la especialidad en Reumatología Pediátrica, UNAM
- Profesor de Carrera Institucional asociada al IMSS

Dr. Gabriel Vega Cornejo

- Reumatólogo Pediatra
- Jefe del Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jalisco
- Director del Centro de Investigación CREA
- Profesor de la Especialidad de Reumatología Pediátrica, Universidad de Guadalajara

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris

- Médica Reumatóloga
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I (SNI-I)
- Reumatóloga del Hospital Ángeles del Pedregal

Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez

- Reumatóloga
- Médica adscrita al Servicio de Reumatología, Hospital 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México
- Maestra en Ciencias Médicas
- Profesora titular de Pregrado de la Carrera de Medicina, UNAM

Dra. Lilia Andrade Ortega

- Reumatóloga
- Médica adscrita al Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, Ciudad de México
- Vocal del Consejo Mexicano de Reumatología

Dra. Cassandra Michelle Skinner Taylor

- Médica Internista y Reumatóloga
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I (SNI-I)
- Profesora titular de Reumatología de Pregrado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
- Profesora adjunta del Curso de Posgrado en Reumatología, Facultad de Medicina, UANL

Dr. Federico Galván Villegas

- Reumatólogo y Médico Internista
- Expresidente del Colegio Mexicano de Reumatología
- Investigador Principal del Centro de Investigación Clínica Ángeles Chapalita, Guadalajara, Jalisco

Dra. Sandra Muñoz López

- Reumatóloga
- Vicepresidenta del Consejo Mexicano de Reumatología
- Jefa de área en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE, Ciudad de México

Dra. Sandra Ivet Domínguez Valdez

- Médica Internista y Reumatóloga
- Médica adscrita a la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de Gineco Obstetricia N° 3 IMSS, Ciudad de México

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

- Médica Internista y Reumatóloga
- Jefa del Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México
- Profesora adjunta del curso de la Especialidad de Reumatología, UNAM, Ciudad de México

Dr. David Alejandro Herrera vanOstham

- Médico Internista y Reumatólogo
- Médico adscrito al Servicio de Reumatología, Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí

Dra. Natllely Itzel Ruiz Gómez

- Médica Internista y Reumatóloga
- Médica adscrita al Servicio de Reumatología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Ciudad de México

Dr. Gabriel Medrano Ramírez

- Médico Internista y Reumatólogo
- Médico adscrito al Servicio de Reumatología, Hospital General de México
- Profesor titular de Reumatología, UNAM
- Profesor adjunto de la Especialidad en Reumatología, UNAM, y Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Rolando Espinosa Morales

- Médico Internista y Reumatólogo
- Jefe del Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación (INR)
- Profesor titular del Curso de Reumatología, UNAM
- Miembro del Programa de Profesores y Tutores de Maestría y Doctorado, UNAM
- Presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral (AMMOM)

Dr. Ignacio Alfredo Valerio Morales

- Médico Internista y Reumatólogo
- Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Sur, Alta Especialidad PEMEX

Dr. Hilario Ávila Armegol

- Jefe del Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”
- Profesor titular de la Especialidad de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”
- Expresidente de la AMMOM

Dr. Paul Jacob Pérez Cruz

- Reumatólogo certificado, Consejo Mexicano de Reumatología
- Médico Internista, UAEH
- Vicepresidente del Colegio Jalisciense de Reumatología

Dra. Nora Janitzia Vázquez-Mellado Cervantes

- Reumatóloga
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III (SNI-III)
- Profesora adjunta, Curso de Especialización en Reumatología, Facultad de Medicina, UNAM
- Profesora de la asignatura en Reumatología, Universidad Anáhuac

Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa

- Reumatóloga
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III (SNI-III)
- Presidenta del Consejo Mexicano de Reumatología

Dr. Mario García Carrasco

- Reumatólogo
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III. (SNI-III)
- Miembro numerario de la Academia Nacional de Medicina de México
- Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias
- Miembro numerario del Colegio Mexicano de Reumatología

Dra. Claudia Mendoza Pinto

- Reumatóloga
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II (SNI-II).
- Investigador Asociado D, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Metepec
- Profesora asignatura Clinimetría
- Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dra. Pamela Munguía Realpozo

- Reumatóloga, Departamento de Reumatología e Inmunología, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

- Médico Internista y Reumatólogo
- Exjefe del Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II (SNI-II)

Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández

- Médica Internista y Reumatóloga
- Médica adscrita al Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Dra. Reyna Elizabeth Sánchez Briones

- Reumatóloga
- Médica adscrita al Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Axel Mena Quintero

- Gastroenterólogo
- Jefe del Departamento de Gastroenterología, UMAE, IMSS, Mérida, Yucatán
- Profesor del Bloque de Gastroenterología del 1er año de la Especialidad de Radiooncología, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Mérida, Yucatán

Dr. Jorge Rojas Serrano

- Médico Internista y Reumatólogo
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II (SNI-II)
- Profesor de Estadística Avanzada y Desarrollo de Índices de Pronóstico del Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Alfredo Pérez Cuadra

- Médico Internista y Cardiólogo, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”
- Posgrado de Alta Especialidad en Ecocardiografía, UNAM

Dra. Graciela Meza López Olguín

- Residente de Reumatología, Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga

Dra. Cynthia Pérez Sevilla

- Residente de Reumatología, Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Rodrigo Tirado Constantino

- Residente de Reumatología, Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Jaime Cantú P.

- Residente de Reumatología, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Dr. Jorge Alfredo González

- Residente de Reumatología, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Prefacio

Todo tratado de cualesquier tópicos en medicina representa diversos retos, los que incluyen, además de agrandar y atraer la atención de los interesados, que sea de fácil lectura, que se edifique con base en sustentación científica actualizada y que resulte de importancia y trascendencia para quien lo lea.

Lo anterior, no excluye al campo de la Reumatología, en el que se publicaron el año pasado centenares de artículos en revistas con arbitraje, los cuales incluyeron temas de vital interés para los reumatólogos y médicos afines.

Hemos seleccionado temas que consideramos sean muy atractivos y de punta de lanza en fisiopatogenia, expresión clínica y terapéutica, con base de sustentación en conocimientos en principio incontrovertibles, aunque muchos de ellos con horizontes todavía sin restricción científica y de amplitud y extensión a futuro mediato, por demás interesantes.

Como muchos de los principales artículos y tratados, esta obra fue planeada gracias al apoyo incondicional de nuestros amigos de UCB, con interés científico y apoyo a los reumatólogos de manera irrestricta.

Así, los autores responsables de los diversos temas selectos reumatológicos hemos tratado de realizar un trabajo que sea del agrado de todos aquellos interesados en el vasto campo de la especialidad, con la esperanza de que llene con creces las expectativas que se plantearon desde su planeación.

Rubén Burgos Vargas

Contenido

Prefacio	XI		
<hr/>			
SECCIÓN I			
INMUNOPATOGENESIS	1		
<hr/>			
CAPÍTULO 1			
Anticuerpos antinucleares en enfermedades reumáticas autoinmunes: conceptos actuales	1		
<i>Dr. Ignacio García de la Torre</i>			
Introducción	1		
Patrones nucleares	3		
Homogéneo (AC-1)	3		
Moteado o granular fino (AC -4)	4		
Centrómero (AC-3)	5		
Nucleolar (AC-8)	5		
Patrones citoplasmáticos (AC-15 a AC-23)	5		
Patrones mitóticos (AC-24 a AC-28)	5		
Importancia clínica de patrones	6		
Estudio de inmunoespecificidad	6		
Conclusiones	8		
Referencias	8		
<hr/>			
SECCIÓN II			
IMAGENOLÓGIA REUMATOLÓGICA	11		
<hr/>			
<i>Editor de la Sección:</i>			
<i>Dr. Mario Alfredo Chávez López</i>			
CAPÍTULO 2			
Imagenología en espondiloartropatías	11		
<i>Rubén Burgos Vargas</i>			
<i>Graciela Meza López y Olguín</i>			
<i>Carlos Abud Mendoza</i>			
Referencias	17		
<hr/>			
		CAPÍTULO 3	
		Evaluación radiográfica en reumatología	19
		<i>Dr. Sandra Araceli Sicsik Ayala</i>	
		Evaluación radiográfica en artritis reumatoide (AR)	19
		La proliferación ósea no es característica radiológica de la AR	21
		Evaluación de la columna cervical en AR	22
		Evaluación radiológica en espondiloartritis	23
		Columna vertebral	25
		Radiografía convencional	26
		Artritis psoriásica (APS)	26
		Osteoartritis (OA)	28
		Enfermedad por depósito de cristales	30
		Enfermedad por depósito de cristales de fosfato básico de calcio (EFBC)	34
		Referencias	35
		CAPÍTULO 4	
		Procedimientos musculoesqueléticos guiados por ultrasonido	
		<i>Dr. Pablo Villaseñor Ovies</i>	
		Introducción	37
		Ventajas del ultrasonido como instrumento de guía	38
		Precisión y eficacia	39
		Seguridad	40
		Abordajes y técnicas	41
		Limitaciones	43
		Referencias	44

CAPÍTULO 5

Actualidades en diagnóstico por ultrasonido en lesiones intra y extraarticulares

Dra. Ana Laura Álvarez del Castillo

Introducción	46
Aplicación clínica para reumatólogos	46
Los hallazgos patológicos por ultrasonido y su definición por OMERACT	47
Utilidad en artritis reumatoide	47
Sensibilidad y especificidad	48
Utilidad en artritis psoriásica	49
Evaluación de entesis	49
Utilidad en gota	50
Referencias	50

SECCIÓN III

ARTRITIS REUMATOIDE 53

Editora de la Sección:

Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos

CAPÍTULO 6

Fisiopatogenia aspectos genéticos

Dra. María Vanessa Gordillo Huerta

Referencias	58
-------------	----

CAPÍTULO 7

Clasificación y clinimetría de la artritis reumatoide

Dra. Gisela Elizabeth Casillas Ramos

Clasificación de la artritis reumatoide	59
Clinimetría en artritis reumatoide	61
Evaluación de la actividad de la enfermedad	62
Evaluación de la capacidad funcional	62
Evaluación de la calidad de vida	62
Índices de actividad en artritis reumatoide	62

Índices compuestos para la evaluación de actividad de la enfermedad	63
Puntuación de actividad de la enfermedad (DAS)	63
Puntuación DAS28	63
Índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI)	64
Índice de actividad clínica de la enfermedad (CDAI)	64
Criterios de respuesta	64
Criterios de respuesta ACR	64
Criterios de respuesta EULAR	65
Criterios de respuesta SDAI y CDAI	66
Remisión	66
Evaluaciones de la función física	66
Cuestionario de evaluación de la salud HAQ	66
El SF-36	66
Instrumentos informados por el paciente	67
Puntaje RAPID3	67
Puntuación de biomarcadores compuestos	68
Biomarcadores	68
Referencias	68

CAPÍTULO 8

Clínica y biomarcadores en artritis reumatoide 71

Dr. Sergio Durán Barragán

Dr. Juan P. Bátiz Andrade

Los biomarcadores como parte fundamental para el progreso terapéutico	71
<i>Biomarcadores diagnósticos</i>	71
Autoanticuerpos	72
Reactantes de fase aguda y biomarcadores de inflamación	72
Biomarcadores de seguimiento	72
Biomarcadores pronósticos	72
Biomarcadores en estudio	73
Biomarcadores de diagnóstico	73
Biomarcadores de pronóstico	73
<i>Biomarcadores con potencial utilidad clínica en estudio</i>	74

<i>Proteína 14-3-3 η</i>	74	Tratamiento no farmacológico de la artritis reumatoide	83
Utilidad como biomarcador diagnóstico	74	Recomendaciones dietéticas	84
Utilidad como biomarcador de seguimiento	74	Referencias	84
Anticuerpos anti-MCV	74	CAPÍTULO 10	
Utilidad como biomarcador de seguimiento	75	Estrategias de referencia de pacientes con sospecha de artritis reumatoide	87
Otros autoanticuerpos y anomalías inmunitarias	75	<i>Dr. Jorge Jaimes Hernández</i>	
Utilidad como biomarcador pronóstico	75	Introducción	87
Utilidad como biomarcador diagnóstico	75	Pausas de tiempo en referencia de AI	88
Utilidad como biomarcador de seguimiento	76	Del malestar reumático a la primera consulta	88
Metabolitos séricos	76	Estrategias para difundir información de AR a la población general y detectar AI	89
Utilidad como biomarcador pronóstico	76	Del médico de primer contacto al especialista	91
Polimorfismos asociados con respuesta a iTNF	76	Estrategias para mejorar la identificación de AI y su referencia oportuna	92
Obesidad	76	Recepción del paciente con el especialista en reumatología	94
Marcadores derivados del tejido sinovial	77	Estrategias en implementación de filtros y referencias tempranas a centros reumatológicos	95
Marcadores derivados del cartílago	77	Formato de referencia de sospecha de ART (FORSAR)	97
Marcadores óseos	77	Datos demográficos del grupo de pacientes	98
Marcadores vasculares	77	Referencias	98
Conclusión	77		
Referencias	77		
CAPÍTULO 9		SECCIÓN IV	
Tratamiento de la artritis reumatoide	79	ESPONDILOARTRITIS AXIAL	101
<i>Dr. Mauricio Montero Luna</i>		<i>Editores de la Sección:</i>	
Introducción	80	<i>Dr. Rubén Burgos Vargas</i>	
Glucocorticoides	80	<i>Dr. Julio César Casasola Vargas</i>	
Metotrexato	80	CAPÍTULO 11	
Antipalúdicos (hidroxicloroquina y cloroquina)	80	Espondiloartropatías	101
Leflunomida	81	<i>Dr. David Vega Morales</i>	
Sulfasalazina	81	Introducción	101
Triple terapia con FARME convencionales	81		
Otros agentes biológicos	82		

CAPÍTULO 15

Actualidades en el tratamiento de la artritis psoriásica 128

Dra. Dalila Alejandra López Rodríguez

Introducción	128
Intervención terapéutica temprana en artritis psoriásica (APs)	129
FARME convencionales y APs: necesidades no cubiertas	129
Evidencia de la eficacia de los iTNF en APs	130
Inhibir el eje celular Th17 en APs	130
Inhibición de IL-12/23	130
Inhibición de IL-17	130
Inhibidores de IL-23	131
Moléculas pequeñas	131
Medicamentos con otros mecanismos de acción	131
Referencias	132

CAPÍTULO 16

Fisiopatología en artritis psoriásica 135

Dr. Jorge Enrique Aguilar Arreola

Introducción	135
Principios del tratamiento	137
Definición de severidad de la enfermedad	138
Uso de antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides	138
Orden de selección del tratamiento	138
Tratamiento no farmacológico	139
Abordaje de dominios individuales	140
Selección de tratamiento en comorbilidades	140
Resumen de las guías/ recomendaciones de APs	143
Resumen de las agendas de investigación para cada guía	143
Conclusiones	143
Referencias	144

SECCIÓN VI

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL 145

Editora de la Sección:

Dra. Nadina Eugenia Rubio Pérez

CAPÍTULO 17

Artritis idiopática juvenil oligoarticular 145

Dra. Nadina Eugenia Rubio Pérez

Definición	145
Epidemiología	146
Fisiopatología	146
Cuadro clínico	147
Tratamiento	148
Referencias	149

CAPÍTULO 18

Artritis idiopática juvenil psoriásica 150

Dra. Araceli Arellano

Definición	150
Epidemiología	151
Fisiopatología	151
Enfermedad articular	152
Enfermedad extraarticular	152
Manifestaciones paraclínicas	153
Tratamiento	153
Referencias	154

CAPÍTULO 19

Artritis idiopática juvenil sistémica 155

Dra. Nadina Eugenia Rubio Pérez

Incidencia	155
Demografía	156
Patogénesis	156
Criterios de clasificación	156
Características clínicas	157
Síndrome de activación de macrófagos (SAM)	159
Diagnóstico de AIJS	159
Tratamiento AIJS	160
Crecimiento	162

Efectos secundarios de los medicamentos	162	Referencias	182
Uveítis	162	CAPÍTULO 23	
Pronóstico	163	Lupus neuropsiquiátrico	183
Referencias	163	<i>Dr. Leonor Adriana Barile Fabris</i>	
CAPÍTULO 20		Atribución	183
Espondiloartritis de inicio juvenil	165	Tratamiento	184
<i>Dr. Rubén Burgos Vargas</i>		Cambios histopatológicos en estudios <i>posmortem</i>	184
<i>Dr. Cynthia Pérez Sevilla</i>		Guías	184
<i>Dr. Rodrigo Tirado Constantino</i>		Manifestaciones clínicas	184
Antecedentes	165	Etiología	185
Aspectos epidemiológicos	166	Referencias	185
Patogénesis	167	CAPÍTULO 24	
Manifestaciones musculoesqueléticas	167	Nefritis lúpica (NL)	187
Manifestaciones extraarticulares	170	<i>Dr. Lilia Andrade Ortega</i>	
Referencias	172	Aspectos genéticos	187
CAPÍTULO 21		Biomarcadores	188
Artritis idiopática juvenil poliarticular	173	Tratamiento	189
<i>Dr. Gabriel Vega Cornejo</i>		Nuevas opciones terapéuticas	192
Epidemiología	173	Pronóstico	192
Clasificación	173	Referencias	193
Genética	174	CAPÍTULO 25	
Fisiopatología	174	Tratamiento y manejo de manifestaciones pulmonares de LES	195
Factor reumatoide (FR)	175	<i>Dr. Carlos Abud Mendoza</i>	
Anticuerpos contra péptidos cítricos citrulinados (ACPA)	175	<i>Dr. Jaime Cantú P</i>	
Manejo para AIJ poliarticular	175	Introducción	195
Referencias	176	Afección pleural	196
SECCIÓN VII		Neumonitis aguda	196
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	179	Enfermedad pulmonar intersticial crónica	197
<i>Editora de la Sección:</i>		Enfermedad tromboembólica pulmonar	197
<i>Dr. Leonor Adriana Barile Fabris</i>		Hipertensión pulmonar	197
CAPÍTULO 22		Hemorragia alveolar	198
Epidemiología y patogenia	179	Síndrome de pulmón encogido	199
<i>Dr. Sandra M. Carrillo Vázquez</i>		Síndrome de hipoxemia aguda reversible	199
Patogenia del LES	180	Conclusiones	199
		Referencias	199

CAPÍTULO 26

Manifestaciones hematológicas en lupus eritematoso generalizado 201

Dr. Jorge Alfredo González

Dr. Carlos Abud Mendoza

Introducción 201

Diferencias en manifestaciones hematológicas según la edad 202

Leucocitos 202

Anemia 203

Anemia de enfermedades crónicas (AEC) 203

Anemia hemolítica inmune (AHA) 203

Plaquetas 204

Pancitopenia en LEG 204

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en LEG 205

Referencias 206

CAPÍTULO 27

Escalas de evaluación en lupus eritematoso sistémico (LES) 208

Dra. Cassandra Michelle Skinner Taylor

¿Qué hay de nuevo en escalas de evaluación en LES? 209

Clasificación de las escalas de evaluación en LES 209

Escalas de actividad de la enfermedad global 209

Escalas de actividad de la enfermedad órgano-específico 210

Escalas de daño 211

Índices compuestos 211

Escalas de calidad de vida 211

Referencias 211

SECCIÓN VIII

SÍNDROME

ANTIFOSFOLÍPIDOS 213

Editor de la Sección:

Dr. Federico Galván Villegas

CAPÍTULO 28

Síndrome antifosfolípidos 213

Dr. Federico Galván Villegas

Patogénesis del síndrome antifosfolípido 214

Epidemiología 214

Diagnóstico de síndrome antifosfolípido 215

Criterios de clasificación del SAAF 215

Evaluación del riesgo de AAF 216

Tratamiento del síndrome antifosfolípido 218

Tromboprolifaxis primaria 218

Tromboprolifaxis secundaria: trombosis venosa 219

Profilaxis secundaria: trombosis arterial 220

Síndrome antifosfolípido catastrófico 221

Síndrome antifosfolípido obstétrico 222

Manifestaciones no trombóticas 222

Referencias 223

SECCIÓN IX

SÍNDROME DE SJÖGREN 225

Editora de la Sección:

Dra. Sandra Muñoz López

CAPÍTULO 29

Actualidades en etiopatogenia del síndrome de Sjögren 225

Dra. Sandra Muñoz López

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

Dra. Sandra Ivet Domínguez Valdez

Introducción 226

Factores ambientales 226

Aspecto genético y hormonal 228

Papel de las hormonas 229

Inmunidad innata en síndrome de Sjögren 230

Autoanticuerpos 232

Anticuerpos antiproteína 16 inducible por interferón 232

Anticuerpos anti-MDM2	233
Anticuerpos anti-NA-14	233
Anticuerpos anti-estatmina-4	233
Los anticuerpos anti-PUF60	233
Anticuerpos anti-NR2	233
Anticuerpos anti-acuaporina	233
Anticuerpos en contra P-selectina	233
Anticuerpos anti-cofilin-1, anti-alfa-enolasa y anti-RGI2	234
Células T	234

CAPÍTULO 30

Actualidades en cuadro clínico y diagnóstico del síndrome de Sjögren **235**

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

Geoepidemiología en Latinoamérica	235
Morbimortalidad asociada con manifestaciones oculares extraglandulares	236
Espectro clínico en el sexo masculino	238
Riesgo de enfermedad cardiovascular	239
Ultrasonido de glándula salival como herramienta diagnóstica	239

CAPÍTULO 31

Actualidades en el tratamiento del síndrome de Sjögren **242**

Dra. Sandra Muñoz López

Terapia tópica en SS	242
Xerostomía	242
Xeroftalmia	243
Terapia sistémica en SS	243
Glucocorticoides	244
Moléculas pequeñas	244
Terapia inmunosupresora	244
Terapia biológica	244
Estimulación no invasiva del nervio vago cervical	245
Referencias	246

SECCIÓN X VASCULITIS **249**

Editor de la Sección:

Dr. David Alejandro Herrera van Oostdam

CAPÍTULO 32

Vasculitis de vasos grandes **249**

Dr. David Herrera van Oostdam

Introducción	249
Enfermedad de Takayasu	249
Arteritis de células gigantes (ACG)	250
Tratamiento	251
Enfermedad de Behçet (EB)	251
Tratamiento	252
Misceláneas	252
Vasculitis asociada a ANCA (VAA)	252
Tratamiento	253
Referencias	253

CAPÍTULO 33

Vasculitis asociada a ANCA **256**

Dra. Natllely Itzel Ruiz Gómez

Epidemiología	257
Etiopatogenia	257
Cuadro clínico	257
Tratamiento	257
Terapias específicas	258
Referencias	259

SECCIÓN XI ENFERMEDAD POR REMODELANTES **261**

Editor de la Sección:

Dr. Gabriel Medrano Ramírez

CAPÍTULO 34

Enfermedad humana por adyuvantes **261**

Dr. Gabriel Medrano Ramírez

Introducción	261
Antecedentes históricos	261

La enfermedad humana por aplicación de sustancias modelantes (por adyuvantes)	262
Actualidades en la enfermedad humana por adyuvantes (ASIA)	265
Referencias	266

SECCIÓN XII OSTEOARTROSIS 269

Editor de la Sección:
Dr. Rolando Espinosa Morales

CAPÍTULO 35 Avances en la osteoartritis 269

Dr. Rolando Espinosa Morales
Dr. Ignacio Alfredo Valerio Morales

Definición	269
Fisiopatología	269
Epidemiología y factores de riesgo	270
Factores de riesgo para OA	271
Factores de riesgo sistémicos	271
Clasificación	272
Referencias	273

SECCIÓN XIII OSTEOPOROSIS Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO 277

Editor de la Sección:
Dr. Hilario Ávila Armengol

CAPÍTULO 36 Osteoporosis y metabolismo mineral óseo 277

Dr. Hilario Ávila Armengol
Dr. Paul Jacob Pérez Cruz

Epidemiología	277
Biología del hueso	278
Fisiopatología de la osteoporosis	279
Osteoinmunología	280
Microbiota intestinal y osteoporosis	281
Senescencia celular y osteoporosis	281
Análisis del riesgo de fractura	281

Tratamiento en osteoporosis	282
Tratamiento farmacológico	283
Suplementaciones básicas	283
Tratamientos específicos	283
Bifosfonatos	283
Denosumab	285
Moduladores selectivos del receptor de estrógeno	285
Terapia de reemplazo hormonal	285
Terapia osteoanabólica	285
Terapia combinada	286
La polifarmacia en el tratamiento de la osteoporosis	286
Dianas terapéuticas en estudio	286
Referencias	286

SECCIÓN XIV ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE CRISTALES 289

Editora de la Sección:
Dra. Nora J. Vázquez-Mellado Cervantes

CAPÍTULO 37 Artropatías por cristales de calcio 289

Dra. Nora J. Vázquez-Mellado Cervantes

Patogenia	289
Evaluación clínica	290
Imagen	291
Tratamiento	292
Anakinra	293
Infliximab	293
Referencias	294

CAPÍTULO 38 Artropatías por cristales 295

Dra. Nora J. Vázquez Mellado Cervantes

Gota	295
Fisiopatología	295
Hiperuricemia	296
Genética	296
Ataque agudo de gota (AAG)	297
Gota crónica	298
Papel de la dieta	298

Tratamiento	299
Tratamiento AAG	299
Tratamiento crónico	300
Referencias	301

SECCIÓN XV MIOPATÍAS INFLAMATORIAS 303

Editora de la Sección:
Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa

CAPÍTULO 39

Novedades en el campo de estudio de las miopatías inflamatorias idiopáticas 303

Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa

Breve contexto histórico	304
Clasificación de las MII en el Siglo XXI	304
Criterios de Clasificación del ENMC de las MII en el Siglo XXI	304
Propuesta de clasificación para la DM por el ENMC	305
Conceptos recientes y de debate acerca de los autoanticuerpos específicos de miositis	305
Importancia clínica de los métodos de detección para los MSA	307
¿Es aún útil el realizar la detección de anticuerpos antinucleares (AAN) en el abordaje de las MII?	309
¿Existieron novedades en el tratamiento de las MII?	309
Enfermedad pulmonar intersticial y MII	310
Avances en fisiopatogenia en MII	311
Marcadores endoteliales e inflamatorios en DMJ	312
Herramienta de pronóstico y de respuesta a tratamiento	312

CAPÍTULO 40

Cáncer asociado a miositis 313

Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa
Dra. Brenda Lucía Palacios Zárate

Breve contexto histórico	313
--------------------------	-----

CAPÍTULO 41

Avances en la miositis necrosante inmune mediada 315

Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa
Dra. Brenda Lucía Palacios Zárate

Referencias	316
-------------	-----

SECCIÓN XVI FIBROMIALGIA 319

CAPÍTULO 42

Fibromialgia 319

Dr. Mario García Carrasco
Dra. Pamela Munguía Realpozo
Dra. Claudia Mendoza Pinto

Introducción	319
Epidemiología	320
Fisiopatología	320
Metaboloma	320
Cuadro clínico	321
Laboratorio	322
Diagnóstico	322
Tratamiento farmacológico	323
Tratamiento no farmacológico	325
Pronóstico	327
Referencias	327

SECCIÓN XVII EMBARAZO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA 331

Editor de la Sección:
Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

CAPÍTULO 43

Embarazo en enfermedad inflamatoria crónica 331

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas
Dra. Dafñne G. Miranda Hernández
Dra. Reyna Elizabeth Sánchez Briones
Dr. Axel Mena Quintero

Introducción	332
Inmunología del embarazo	332
Lupus eritematoso sistémico	332
Artritis reumatoide	338
Espondiloartritis	342
Enfermedad inflamatoria intestinal	344
Referencias	349

SECCIÓN XVIII COVID-19 353

Editores de la Sección:
Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos
Dr. Carlos Abud Mendoza

CAPÍTULO 44

Infección por SARS-CoV-2, enfermedades reumatológicas y el síndrome de tormenta de citocinas. Enfermedad por coronavirus y enfermedades reumatológicas 353

Dr. Carlos Abud-Mendoza
Dra. Fedra Irazoque Palazuelos

Síndrome de tormenta de citocinas asociado a COVID-19 (STC-COVID)	355
Enfermedades reumatológicas en la pandemia por COVID-19	357
Referencias	361

SECCIÓN XIX COMORBILIDADES 363

Editor de la Sección:
Dr. Jorge Rosas Serrano

CAPÍTULO 45

Actualidades en las manifestaciones pulmonares

de las enfermedades reumatológicas 363

Dr. Jorge Rojas Serrano

Enfermedades fibrosantes del pulmón	363
Avances en enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia	365
Avances en enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide	366
Enfermedad pulmonar intersticial asociada a miopatías inflamatorias	367
Referencias	368

CAPÍTULO 46

Actualidades en las manifestaciones cardiovasculares de las enfermedades reumáticas 369

Dr. Alfredo Pérez Cuadra

Introducción	369
Cómo entender la asociación de riesgo cardiovascular en las enfermedades reumatológicas	370
Actualidades en los predictores de progresión de la placa coronaria en AR: impacto de la inflamación acumulada, los factores de riesgo cardiacos, la exposición a medicamentos en la progresión de la aterosclerosis coronaria en la AR	371
Los biológicos pueden prevenir los eventos cardiovasculares en la AR al inhibir la formación de placas coronarias y estabilizar las lesiones de alto riesgo	372
Especificidades de los anticuerpos antiproteínas citrulinadas, isotipos de factor	

reumatoide y la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con AR	373
Pronóstico de la enfermedad cardiovascular en lupus eritematoso sistémico y en artritis reumatoide	373
Efecto de la nueva definición de hipertensión arterial sistémica	374
Actualidades en la seguridad cardiovascular de los tratamientos contra enfermedades reumatológicas	375
Tofacitinib y el riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales en artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica	376
Manifestaciones cardiovasculares en psoriasis	377
Conclusiones	377
Referencias	377

SECCIÓN XX ÉTICA MÉDICA 379

*Editor de la Sección:
Dr. Hilario Ávila Armengol*

CAPÍTULO 47

Buenas prácticas clínicas 379

Dr. Hilario Ávila Armengol

Definición y objetivo de las buenas prácticas clínicas	380
Referencias	381
Bioética: Marco conceptual	382
Definición y objetivo de las buenas prácticas clínicas	382
Investigación y principios éticos	383
Respeto a la autonomía	383
Beneficencia y no maleficencia	384
Justicia	384
Dignidad	384
Normatividad	384
Marco jurídico nacional	385
Documentos internacionales relevantes para la investigación en seres humanos	386
¿Qué es un Comité de Ética en Investigación (CEI)?	387
Referencias	388

Capítulo 1

Anticuerpos antinucleares en enfermedades reumáticas autoinmunes: conceptos actuales

Dr. Ignacio García de la Torre

PUNTOS CLAVE

- El “estándar de oro” para la detección de anticuerpos antinucleares (AAn) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) debe ser el uso de células HEp-2
- Los AAn pueden observarse en el 10 a 15% de sujetos sanos
- Los AAn se clasifican en tres grupos: nucleares, citoplasmáticos y patrones mitóticos, cada uno con sus respectivos subtipos
- Algunos patrones de AAn por IFI tienen asociación con ciertas enfermedades y se pueden definir con estudios de inmunoespecificidad
- La determinación de anticuerpos específicos puede ser de ayuda en el diagnóstico y pronóstico

Introducción

En 1948, Hargraves, Richmond y Morton al examinar un frotis de médula ósea de un paciente con lupus eritematoso generalizado (LEG) descubrieron leucocitos que fagocitaban núcleos opsonizados con nucleoproteína que denominaron células LE,^{1,2} con lo que se inició el estudio de los anticuerpos antinucleares (AAn); Friou y Coons^{3,4} desarrollaron la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI).

En 1957, Holman y Kunkel⁵ determinaron que las células LE eran consecuencia de la producción de anticuerpos y en la

década siguiente se comenzaron a describir los “patrones” de fluorescencia,⁶ asociados a diversos anticuerpos que reconocen estructuras diferentes intracelulares, incluyen al núcleo, nucléolo y citoplasma, por lo que el término adecuado es “anticuerpos anticelulares”.

A principios de la década de 1960, al descubrirse la estructura de las inmunoglobulinas,⁷ se fue perfeccionando la técnica hasta el año de 1976 con el advenimiento de las células HEp-2.^{8,9} Las células HEp-2, que se obtuvieron de un paciente con cáncer de laringe, permitieron

observar núcleos más grandes y mayor presencia de varios nucléolos, con mayor sensibilidad para detectar los AAn y observar diversos patrones con mejor definición.¹⁰ Actualmente se ha estandarizado con el uso de estas células HEP-2 y, en la mayoría de los laboratorios, se hace la búsqueda de estos anticuerpos con diluciones para semicuantitativo: 1:160, 1:320, 1:640 y 1:1,280. Se utiliza microscopio de epifluorescencia equipado con lámpara de mercurio de 100 watts, y más recientemente puede ser una lámpara de LED (diodo emisor de luz, por sus siglas en inglés). Consideramos como significativo AAn a la dilución de 1:320 o mayor, ya que a diluciones menores (1:80, 1:160) estos anticuerpos pueden observarse hasta en el 10 a 15% de sujetos sanos y disminuye su valor diagnóstico¹¹; es muy importante que el resultado se debe hacer tomando en cuenta la presentación clínica o los síntomas que tenga el paciente.

En 2010 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) señala que el “estándar de oro” para la detección de los AAn debe ser el uso de las células HEP-2.¹²

En 2014 un grupo de expertos se reunió en lo que fue el Primer Consenso Internacional de Patrones de Anticuerpos Antinucleares (ICAP, por sus siglas en inglés) buscando un mejor entendimiento y armonización de la nomenclatura de la prueba de AAn,¹³ los que se clasifican en tres grupos: nucleares, citoplasmáticos y patrones mitóticos con sus respectivos subtipos, con recomendación de identificar patrones que son de notificación obligatoria o de reconocimiento más fácil o de “nivel competente”, para distinguirlos de los patrones reconocidos por expertos en esta área y que tienen mayor grado de dificultad, a los que se les denominó “nivel especialista”.¹³

En el nivel competente existen seis patrones nucleares: homogéneo (AC-1), moteado fino denso (AC-2), centrómero

(AC-3), moteado fino (AC-4), gránulos nucleares discretos (AC-7) y nucleolar (AC-8) y cinco citoplasmáticos: fibrilar (AC-15), granular discreto (AC-18), reticular/antimitocondrial (AAM) (AC-21), polar/aparato de Golgi (AC-22) y bastones y anillos (AC-23) (**Figura 1.1**).¹³ Para mayor información ver la página web: www.anapatterns.org.

Patrones nucleares

Estos patrones se caracterizan por la fluorescencia del núcleo en células en reposo (interfase) mientras que en las células en división (metafase) puede observarse fluorescencia positiva o negativa. Se reconocen seis principales tipos de patrones acompañados de 12 patrones menores que forman parte de los subtipos de estos. En el **Cuadro 1.1** se incluye la lista de estos patrones, los antígenos contra los cuales están dirigidos y las enfermedades donde se han detectado con mayor frecuencia.¹³

Homogéneo (AC-1)

Este patrón se caracteriza por tinción uniforme. Regularmente los nucléolos presentan fluorescencia positiva, aunque pudieran no tenerla. En la presencia de títulos altos se puede presentar mayor intensidad en el borde del núcleo. Durante la metafase la célula en división muestra fluorescencia intensa. Este patrón ocurre porque los anticuerpos están dirigidos contra antígenos de los componentes de la cromatina como: ADN de doble cadena, nucleosomas e histonas; las enfermedades en las que se presenta este patrón son principalmente lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide del adulto, artritis reumatoide juvenil y lupus inducido por medicamentos (**Figura 1.2-A**).¹⁴

Cuando se observa este patrón (AC-1) en el suero de algún paciente, se recomienda investigar la presencia de anticuerpos anti-ADN nativo o de doble cadena, los cuales es preferible investigarlos por

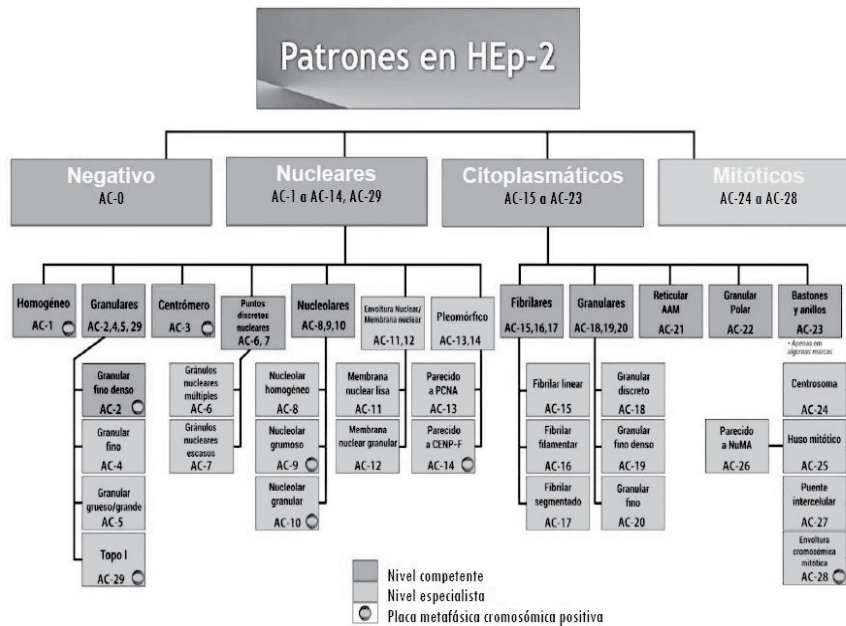


Figura 1.1. Patrones de anticuerpos antinucleares (AAn) recomendados en el Consenso Internacional de Patrones de AAn (ICAP)

Para más información consultar la página web: www.anapatterns.org.

Cuadro 1.1. Lista de los patrones de anticuerpos antinucleares más frecuentes, antígenos contra los cuales están dirigidos estos anticuerpos y enfermedades donde se han detectado

Patrón	Antígenos asociados	Enfermedades asociadas
Homogéneo	ADN doble cadena, nucleosoma e histonas	LEG, lupus inducido por fármacos, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide del adulto
Moteado	SSA/Ro, SSB/La, ARN polimerasa III, Mi2, Ku, U1-RNP	SSj, DM, LEG, ES/PM sobreposición
Moteado fino denso	DFS70/LEDGF	LEG, SSj, sujetos sanos
Centrómero	CENP-A/B	Esclerodermia limitada, CBP
Nucleolar	U3-RNP/Fibrilarina	ES, SSj, ES/PM sobreposición

SSj = Síndrome de Sjögren; DM = Dermatomiositis; LEG = Lupus Eritematoso Generalizado; ES/PM= Escleroderma/ Polimiositis; CBP = Colangitis Biliar Primaria; ES = Escleroderma.

IFI utilizando *C. luciliae* como sustrato antigénico. La utilidad de la *Crithidia* como sustrato, parásito flagelado, con estructura intracelular, denominada cinetoplasto, tiene una compleja red de moléculas de ADN circular entrelazadas, lo que la convierte en excelente medio para detectar

estos anticuerpos anti-ADN de doble cadena altamente específicos en el LEG. Estos anticuerpos se presentan en aproximadamente el 50% de pacientes con LEG y se asocian con la presencia de daño renal.¹⁵

Recientemente se ha descrito el patrón DFS70 (AC-2) (moteado fino denso,

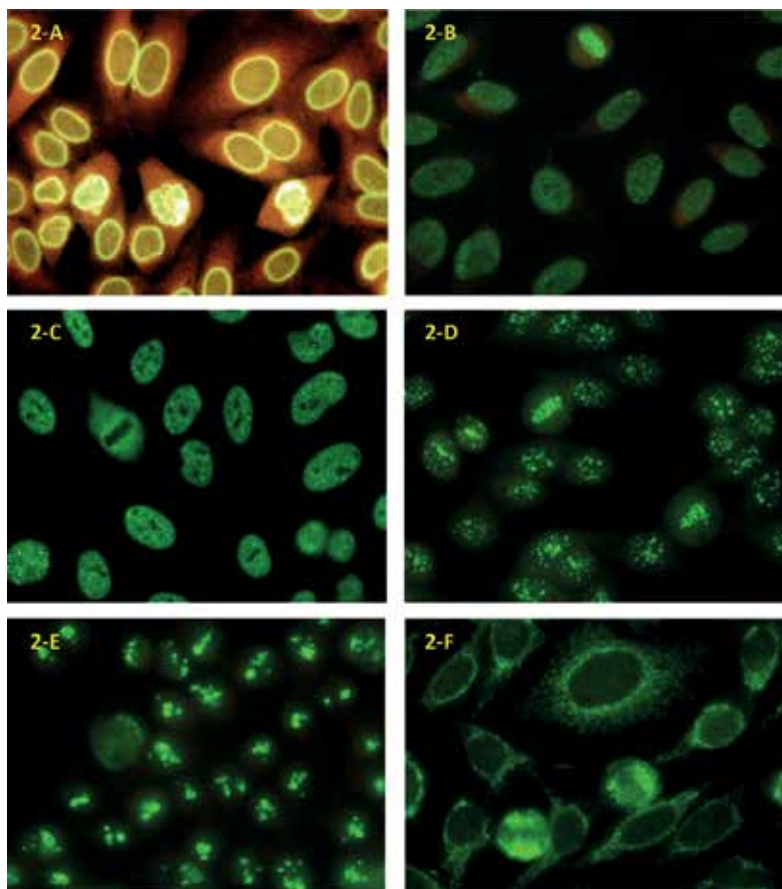


Figura 1.2-A. Patrones de anticuerpos antinucleares en células HEp-2. **1.2 A.** Patrón homogéneo (AC-1); **1.2-B.** Patrón moteado o granular fino denso (AC-2); **1.2-C.** Patrón moteado o granular fino (AC-4); **1.2-D.** Patrón centrómero (AC-3); **1.2-E.** Patrón nucleolar homogéneo (AC-8); **1.2-F.** Patrón reticular AAM (AC-21). La foto de la figura **1.2-A** está contrateñida con azul de Evans, que se utiliza para observar un mejor contraste. (microscopio de epifluorescencia con lámpara de mercurio de 100 watts. 40X).

por sus siglas en inglés) (**Figura 1.2-B**), el cual puede confundirse con el patrón homogéneo cuando no se tiene experiencia en observar este patrón. La fluorescencia produce un moteado fino denso, incluyendo fluorescencia en la placa de los cromosomas en las células que se encuentran en metafase. El antígeno es una proteína de 70 kD y se describió inicialmente en pacientes con cistitis hemorrágica;¹⁶ su presencia se ha observado en el suero de sujetos que no tienen enfermedad reumática autoinmune y esto explica la existencia de sujetos sanos que tienen anticuerpos antinucleares positivos.¹⁷

Moteado o granular fino (AC-4)

Este patrón es probablemente el que se observa con mayor frecuencia. La princi-

pal característica es la fluorescencia con un aspecto granular o moteado fino en el nucleoplasma de las células en interfase. De manera habitual los nucléolos y las células en metafase no muestran fluorescencia positiva. El patrón moteado fino en ocasiones puede ser muy denso y ocasionar fluorescencia del núcleo con distribución uniforme. Los nucléolos pueden también mostrar fluorescencia positiva (**Figura 1.2-C**). La placa de cromatina habitualmente es negativa, exceptuando cuando existen anticuerpos anti-ADN topoisomerasa-I. Los antígenos que reconocen los anticuerpos que producen este patrón son principalmente el hnRNP, U1-RNP, Sm, SS-A/Ro (Ro60), SS-B/La, ARN polimerasa III, Mi-2, y Ku. Por otra parte, las enfermedades más frecuentes en que

se presenta este patrón de fluorescencia son el LEG, Sjögren primario, esclerodermia, dermatomiositis y con menor frecuencia lupus neonatal.¹⁸⁻²¹

Centrómero (AC-3)

El patrón centrómero se caracteriza por mostrar múltiples puntos discretos, uniformes, distribuidos en todo el núcleo de las células en interfase, mientras que las células en mitosis muestran este patrón moteado en los cromosomas. Los nucléolos suelen ser negativos. Este patrón está ocasionado por anticuerpos dirigidos contra las proteínas localizadas en el cinetocoro de los cromosomas, siendo los más frecuentes los antígenos CENP-A/B (proteínas del centrómero A y B, por sus siglas en inglés).²² Este patrón ocurre principalmente en pacientes con esclerodermia variedad cutánea limitada (síndrome de CREST) y en la colangitis biliar primaria (CBP) (Figura 1.2-D).^{22,23}

Nucleolar (AC-8)

Cuando se encuentra fluorescencia nuclear limitada a los nucléolos de las células en interfase se le denomina patrón nucleolar (Figura 1.2-E). Este patrón se subdivide en tres tipos y se acepta que deben de ser identificados por individuos que tengan el nivel de especialista o experto. El nucleolar homogéneo (AC-8) se caracteriza por fluorescencia difusa de los nucléolos completos y tinción débil en el nucleoplasma, mientras que el citoplasma en células mitóticas muestra fluorescencia también en forma difusa. El patrón nucleolar “grumoso” (AC-9) produce fluorescencia irregular de los nucléolos con gránulos agrupados. Este se asocia con el antígeno específico U3-RNP/fibrilarina, y en las células en división la cromatina condensada también muestra fluorescencia, mientras que el citoplasma de las células mitóticas tiene fluorescencia en forma débil.²⁴ Se ha visto su asocia-

ción con esclerodermia generalizada con daño a órgano blanco como hipertensión arterial pulmonar, daño muscular y cardíaco o esclerodermia con sobreposición de polimiositis.²⁴

Patrones citoplasmáticos (AC-15 a AC-23)

Estos patrones se definen como la fluorescencia del citoplasma de las células HEp-2, independientemente de la fluorescencia o no del núcleo o de las células en división. Los subtipos en los que se divide el patrón citoplasmático son fibrilares (AC-15), granular discreto (AC-18), reticular/AAM (AC-21) (Figura 1.2-F), polar/Golgi (AC-22), bastones y anillos (AC-23). Todos estos patrones se considera que deben ser reconocidos por personal competente. Esta nomenclatura se basa en dos aspectos principales: la fluorescencia observada en el citoplasma y las estructuras reconocidas.¹³

Uno de los patrones más característicos de este grupo es el patrón polar o aparato de Golgi (AC-22), en el que se observan gránulos gruesos agrupados en un polo de la célula que corresponden al sitio donde se localiza el aparato de Golgi, los autoantígenos contra los cuales están dirigidos estos anticuerpos son: golgina-95/GM-130, golgina-160, gigantina/macro golgina, golgina-97 y golgina-245.²⁵ La enfermedad donde se han encontrado principalmente estos autoanticuerpos es en el síndrome de Sjögren primario.²⁶

Patrones mitóticos (AC-24 a AC-28)

Estos patrones se identifican en las células que están en mitosis, pero es importante señalar que en las células en reposo (interfase) los sueros que tienen estos autoanticuerpos van a producir un patrón de fluorescencia característico que dependerá del antígeno al cual está dirigido en la mitosis; por ejemplo, el pa-

Cuadro 1.2. Anticuerpos antinucleares y su asociación con algunas enfermedades

Anticuerpo	Enfermedad
Anti-U1-RNPn	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo. LEG. Esclerodermia localizada
Anti-Sm	Anticuerpo específico en LEG (25%)
Anti-SS-A/Ro y Anti-SS-B/La	Síndrome de Sjögren. Lupus cutáneo. Lupus neonatal
Anti-Scl-70 (topoisomerasa I)	Esclerodermia generalizada
Anti-centrómero	Síndrome de CREST o esclerodermia limitada
Anti-U3-RNP (Fibrilarina)	Esclerodermia con hipertensión arterial pulmonar, daño muscular y cardíaco (10%)
Anti-RNA polimerasa I y III	Esclerodermia con daño renal (35%)
Anti-Th/To	Esclerodermia y daño cutáneo limitado (10%)
Anti-proteínas de la membrana nuclear (gp210 y p62)	Colangitis biliar primaria (10 a 40%)

trón denominado “centrosoma” produce dos puntos brillantes en cada polo de la placa en metafase, y en las células en interfase se observa solamente un punto menos brillante en el citoplasma. Cada patrón mitótico tiene sus características propias.²⁷

Importancia clínica de patrones

En un segundo consenso del ICAP²⁸ se llegó a la conclusión de que algunos de los patrones de IFI tienen asociación con ciertas enfermedades y se puede definir con estudios de inmunoespecificidad, considerándose la importancia clínica que tienen estos patrones con las manifestaciones o síntomas de la enfermedad, veamos ejemplos: 1) la frecuencia de anticuerpos antinucleares en sujetos sanos donde el patrón más frecuente es moteado fino denso (AC-2); 2) la del patrón homogéneo (AC-1) en lupus; 3) el patrón centrómero (AC-3) frecuentemente en pacientes con esclerodermia variedad limitada; 4) el anti-RNA polimerasa I y III asociado con daño renal en esclerodermia; y 5) el anti-Th/To en esclerodermia con daño cutáneo, por solo mostrar algunos ejemplos (**Cuadro 1.2**).

Estudio de inmunoespecificidad

En los sueros en los que se demuestra la presencia de anticuerpos antinucleares positivos por el método de IFI, es recomendable identificar la especificidad y ayuda a establecer un diagnóstico más preciso entre las diferentes enfermedades autoinmunes generalizadas.²⁹⁻³¹

Por otra parte, la detección de anticuerpos específicos puede ser de ayuda en el pronóstico y diagnóstico, debido a la estrecha asociación entre estos anticuerpos y algunas manifestaciones clínicas, como el síndrome anti-sintetasa en pacientes con miositis en el que se presentan algunos anticuerpos específicos como el anti-Jo-1, anti-PL-7 y anti-PL-12, por citar algunos,³² y sirven como marcadores que ayudan a la explicación de la fisiopatología de los síntomas asociados.^{33, 34}

Contamos con gran variedad de pruebas para la detección de anticuerpos específicos que incluyen IFI, inmunoprecipitación, inmunodifusión doble (método de Ouchterlony), contraelectroforesis y ensayos inmunoenzimáticos; el más utilizado, el método de ELISA (por sus siglas en inglés) del cual hay diversas variantes como ELISA en placa y ELISA en

Figura 1.3. Diagrama de interpretación de anticuerpos antinucleares en células HEp-2**Anticuerpos antinucleares en Células HEp-2**

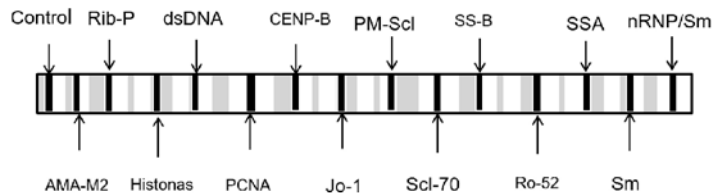
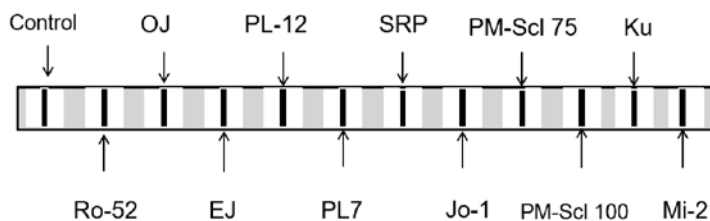
Título 1:160, si solo esta dilución es positiva y hay síntomas sugestivos de enfermedad autoinmune, repetir la prueba en 1 mes y medio a 2 meses

Título 1:320, si la prueba es positiva hasta esta dilución hacer estudio de inmunoespecificidad de acuerdo con las manifestaciones clínicas, si los síntomas sugieren LEG hacer *Line Blot* para lupus, si los síntomas sugieren miopatía inflamatoria hacer *Line Blot* para miositis. Es muy importante hacer anticuerpos anti-ADN nativo o de doble cadena (por IFI utilizando *C. luciliae* como sustrato) si hay sospecha clínica de LEG

Título 1:640, si la prueba es positiva hasta esta dilución, igual que el anterior

Título 1:1,280, si la prueba es positiva hasta esta dilución, igual que el anterior

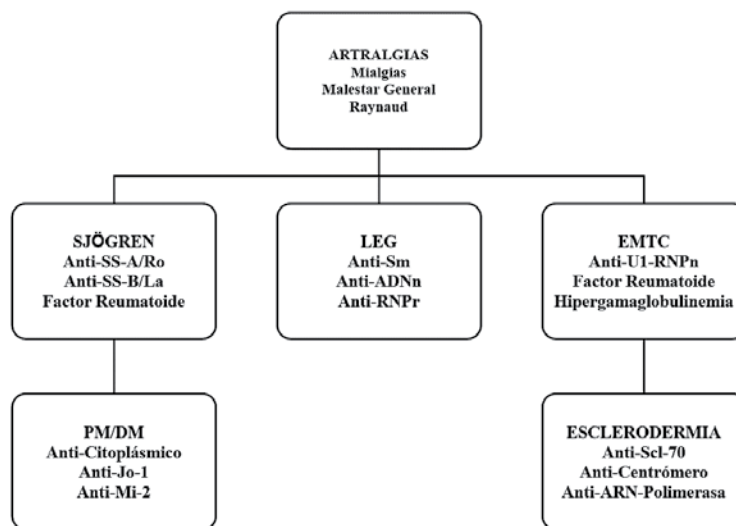
Cada caso debe interpretarse de acuerdo con las manifestaciones clínicas del paciente, ya que además del LEG y de las miositis hay otras enfermedades reumáticas autoinmunes. A continuación, se muestran los anticuerpos que se detectan en la prueba de inmunotransferencia en línea en casos de LEG y de miositis. En la misma prueba se detectan otros anticuerpos como CENP-B, anti-SS-B, anti-SS-A, anti-mitocondriales por nombrar a algunos, y que son de ayuda para sugerir un diagnóstico

Line-blot para LUPUS**Line-blot para Miositis**

linea (*line blot*).³⁵⁻³⁷ La prueba denominada "ELISA en línea" (*line blot* o LIA en idioma inglés), con la cual se pueden detectar diversos anticuerpos de manera simultánea; con tira de nitrocelulosa se fijan diversos antígenos relacionados y, en esta, se incuba el suero del paciente. Si este presenta anticuerpos contra uno o varios de los antígenos, se revelan a través de la reacción con un segundo anticuerpo marcado con una enzima.^{36,37} Gracias a

esta prueba podemos detectar de manera rápida y simultánea los anticuerpos dirigidos contra proteínas nucleares, citoplasmáticas y mitóticas que ocurren; por ejemplo, en pacientes con LEG, así como también los anticuerpos específicos y asociados que pueden presentarse en pacientes con miopatías inflamatorias.^{37,38} En la **Figura 1.3** se muestra un diagrama para interpretar un resultado de AAn.

Figura 1.4. Importancia de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades reumáticas



LEG = Lupus Eritematoso Generalizado; EMTC = Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo; PM/DM = Polimiositis/ Dermatomiositis.

Conclusiones

Consideramos como la prueba inicial para investigar la presencia de anticuerpos el método de IFI, con células HEp-2 como sustrato antigénico, que es estándar de oro.

Cuando la prueba resulta positiva por IFI, a continuación, debe hacerse el estudio de “inmunespecificidad”, con lo que será posible detectar si el paciente

tiene otros anticuerpos que generalmente están dirigidos contra proteínas de los diferentes compartimentos de la célula; con los métodos de que se dispone actualmente se aprecia la importancia que tiene la prueba de AAn cuando se combina con la investigación de los diferentes anticuerpos mediante el estudio de la inmunespecificidad, como se observa en la **Figura 1.4.**

REFERENCIAS

- Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin Proc.* 1969 Sep;44(9):579-99.
- Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1948 Jan 21;23(2):25-8.
- Friou GJ. Immunofluorescence and antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1964 Apr; 7:161-6.
- Coons AH, Kaplan MH. Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med.* 1950 Jan 1;91(1):1-13.
- Holman HR, Kunkel HG. Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein. *Science.* 1957 Jul 26;126(3265):162-3.
- Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1966;96(3):464-71.
- Edelman GM, Gally JA. A model for the 7S antibody molecule. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1964;51(5):846-853.
- Beck JS, Anderson JR, McElhinney AJ, Rowell NR. Antinucleolar antibodies. *Lancet.* 1962;2(7256):575-7.
- González DA, León AC, Varela AR, García MG, Rahola M de S, Pérez M del C, et al. Autoantibody detection with indirect immunofluorescence on HEp-2 cells: starting serum dilutions for systemic rheumatic diseases.

- Immunol Lett. 2011;140(1-2):30-5. doi: 10.1016/j.imlet.2011.06.001.
10. Moore AE, Sabachewsky L, Toolan HW. Culture characteristics of four permanent lines of human cancer cells. *Cancer Res.* 1955;15(9):598-602.
 11. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin JA, Kalden JR, Lahita RG, Maini RN, McDougal JS, Rothfield NF, Smeenk RJ, Takasaki Y, Wiik A, Wilson MR, Koziol JA. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1601-11.
 12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–1412. doi: 10.1002/art.40930.
 13. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol.* 2015 Aug 20; 6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412.
 14. Bonomo L, Tursi A, Dammacco F. Characterization of the antibodies producing the homogeneous and speckled fluorescence patterns of cell nuclei. *J Lab Clin Med.* 1965;66:42-52.
 15. Slater NG, Cameron JS, Lessof MH. The Crithidia luciliae kinetoplast immunofluorescence test in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 1976;25(3):480-6. PMC 1541410. PMID 786521.
 16. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheum.* 2012;39(11):2104-2110. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.120598>.
 17. Watanabe A, Koderia M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, Tomita Y, Muro Y. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):892-900.
 18. Northway JD, Tan EM. Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining patterns in immunofluorescence. *Clin Immunol Immunopathol.* 1972;1:140–54.
 19. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med.* 2016;280:8–23.
 20. Scagliusi P, De Lucia M, Di Luca ML, Pannarale M, Pipitone V. Clinical significance of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Minerva Med.* 1984;75(5):161-6.
 21. Earnshaw WC, Bordwell B, Marino C, Rothfield N. Three human chromosomal autoantigens are recognized by sera from patients with anti-centromere antibodies. *J Clin Invest.* 1986;77:426–430.
 22. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism.* 1980;23:617–625. doi: 10.1002
 23. Raska I, Ochs RL, Andrade LE, Chan EK, Burlingame R, Peebles C, Gruol D, Tan EM. Association between the nucleolus and the coiled body. *J Struct Biol.* 1990;104(1-3):120-7.
 24. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillar) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):95-100.
 25. Nozawa K, Fritzler MJ, von Mühlen CA, Chan EK. Giantin is the major Golgi autoantigen in human anti-Golgi complex sera. *Arthritis Research & Therapy.* 2004;6(2): R95-R102. doi:10.1186/ar1035.
 26. Nozawa K, Fritzler MJ, Chan EK. Unique and shared features of Golgi complex autoantigens. *Autoimmun Rev.* 2005;4(1):35-41.
 27. Grypiotis P, Ruffatti A, Tonello M, Winzler C, Radu C, Zampieri S, Favaro M, Calligaro A, Todesco S. Clinical significance of fluoroscopic patterns specific for the mitotic spindle in patients with rheumatic diseases. *Reumatismo.* 2002;54(3):232-7.
 28. Chan EK, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PL et al. Report on the second international Consensus on ANA patterns (ICAP) workshop in Dresden 2015. *Lupus.* 2016;25:797–804.
 29. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(1):71-81. PubMed PMID: 10629135.
 30. von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24(5):323-58. Review. PubMed PMID: 7604300.
 31. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, Rondinone R, Sarzi-Puttini P, Todesco S, Doria A. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity.* 2006;39(3):217-21. PubMed PMID: 16769655.
 32. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, Roblot P, Jouneau S, Hatron P, Tiev K. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012;11:739–745.
 33. Palace J, Nairne A, Hyman N, Doherty TV, Vincent A. A radioimmuno-precipitation assay for antibodies to botulinum A. *Neurology.* 1998;50(5):1463-6.
 34. Hornbeck P. Double-immunodiffusion assay for detecting specific antibodies. *Curr Protoc Immunol.* 2001 May; Chapter 2: Unit 2.3. doi: 10.1002/0471142735.
 35. Hamblin C, Barnett IT, Hedger RS. A new enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the

- detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus. I. Development and method of ELISA. *J Immunol Methods*. 1986;93(1):115-215.
36. Ghirardello A, Bendo R, Rampudda ME, Bassi N, Zampieri S, Doria A. Commercial blot assays in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8(8):645-9.
37. Damoiseaux J, Boesten K, Giesen J, Austen J, Tervaert JW. Evaluation of a novel line-blot immunoassay for the detection of antibodies to extractable nuclear antigens. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1050:340-7.
38. Rönnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, Grip K, Rönnblom L, Franck-Larsson K, Nordmark G, Lundberg IE. Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev*. 2009 Sep;9(1):58-61.

Capítulo 2

Editor de la Sección

Dr. Mario A. Chávez López

Imagenología en espondiloartropatías

Rubén Burgos Vargas

Graciela Meza López y Olguín

Carlos Abud Mendoza

PUNTOS CLAVE

- La sacroilitis activa con edema de médula (EM), al menos en dos sitios o dos cortes consecutivos y erosiones, mejoran la utilidad diagnóstica
- Las metas del tratamiento para las espondiloartropatías (SpA) es lograr el control de síntomas espinales, periféricos y prevenir daño radiográfico; el que ocurre es a nivel espinal en el 20 a 45% después de 2 años de seguimiento
- En imágenes de resonancia magnética (IRM) de la población general que resultan falsas positivas, en particular en situaciones con actividades físicas exigentes o después del embarazo y además estos individuos son HLA-B27 +, tienen un riesgo 10 a 20 veces mayor de desarrollar SpA

La inflamación en la columna o de las articulaciones sacroilíacas (SIJs) previo al desarrollo de erosiones, representa la fase temprana de la espondiloartropatía axial (axSpA), y el concepto de axSpA no radiográfica (nr-axSpA, subcategoría sin cambios en radiografías simples de pelvis como sacroilitis grado 2 bilateral o grado 3 o 4 unilateral) y axSpA comprende espondilitis anquilosante clásica y nr-axSpA.

SpA incluye enfermedad inflamatoria caracterizada por entesitis en la columna vertebral, artritis y entesitis periféricas, dactilitis, uveítis anterior, psoriasis, ure-

tritis no específica, conjuntivitis, aortitis y enfermedad inflamatoria intestinal. El término “SpA indiferenciada” no se agrupa en estos subgrupos.

Se caracterizan por dolor lumbar crónico, inflamatorio, de inicio previo a los 45 años de edad; ante características en radiografías el diagnóstico de axSpA se ratifica; ante hallazgos en radiografías no definitivos se solicita la IRM de sacroilíacas (que suele mostrar edema óseo, lesiones grasas y erosiones). El uso de gadolinio puede mejorar la visualización de sinovitis, capsulitis y entesitis, aunque el valor

aditivo para el diagnóstico es insignificante. La biopsia sacroilíaca demostró que las IRM tienen sensibilidad del 38%. Ante IRM negativas, el diagnóstico provisional puede sostenerse con base en niveles de proteína C reactiva (PCR) elevados (en ausencia de otra causa).

Alguna proporción de pacientes con nr-axSpA progresarán a r-axSpA (EA); el resto continuará como nr-axSpA o enfermedad que se resuelve de manera espontánea. Las tasas de progresión van del 1 al 12% a 2 años, del 6 al 46% de 2 a 9 años y del 26 al 59% a más de 10 años.

La mayoría de los pacientes con causas no inflamatorias de dolor lumbar no responden bien al tratamiento con inhibidores de factor de necrosis tumoral (iTNF).¹

La IRM de SIJS permite visualizar lesiones inflamatorias y daño estructural, con sensibilidad (S) para este último de 0.85 y especificidad (E) de 0.92. El diagnóstico diferencial debe realizarse con variantes anatómicas, osteoartritis, osteítis *condensans illii*, sobreuso, fracturas, sacroilitis infecciosa, tumores o pseudotumores, enfermedad de Behcet, hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), hiperparatiroidismo, síndrome de SAPHO (sinovitis, acné, pustulosas, hiperostosis, osteítis), osteomielitis recurrente, enfermedad de Paget y sarcoidosis.

De acuerdo con los hallazgos de IRM se define como sacroilitis activa ante la presencia de *edema óseo* (EMO), en al menos dos sitios del mismo corte o la existencia de una lesión en dos cortes consecutivos; la presencia de erosiones mejora la utilidad diagnóstica (**Figura 2.1**). ASAS también incluye *capsulitis*: aumento de señal en STIR en el perímetro de la articulación (**Figura 2.2**); *realce del espacio articular*: aumento de señal del espacio articular en imagen contrastada; *edema óseo en el sitio de erosión*: aumento de la señal en STIR o T1WFS en

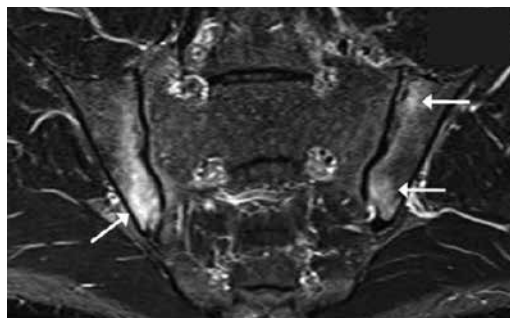


Figura 2.1. Edema óseo es representado como una señal hipertensa en la secuencia STIR y usualmente hipointensa en la secuencia T1 ponderada. La mayor intensidad de la señal usualmente refleja mayor grado de inflamación, siendo similar al que representa el líquido cefalorraquídeo. La señal de la médula ósea interforaminal sacra es la referencia para la asignación de la señal normal del hueso.

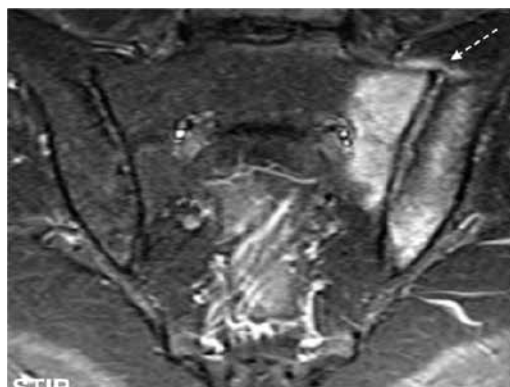


Figura 2.2. Capsulitis. Incremento de la señal en secuencias STIR y/o T1 post Gadolinio, que se observa en la periferia de la articulación.

erosión (**Figura 2.3**), y *entesitis*: aumento de la señal en médula o tejidos blandos en inserción. Las lesiones con signos de daño estructural incluyen: 1) *erosión*: defecto del hueso subcondral (**Figura 2.4**); 2) *lesión grasa (metaplasia grasa)*: señal brillante subcondral en T1W sin supresión grasa (**Figura 2.5**); 3) *metaplasia grasa en erosión*: señal brillante en T1W en erosión (**Figura 2.6**); 4) *esclerosis*: señal de baja intensidad en hueso subcondral (**Figura 2.7**); 5) *anquilosis*: señal brillante

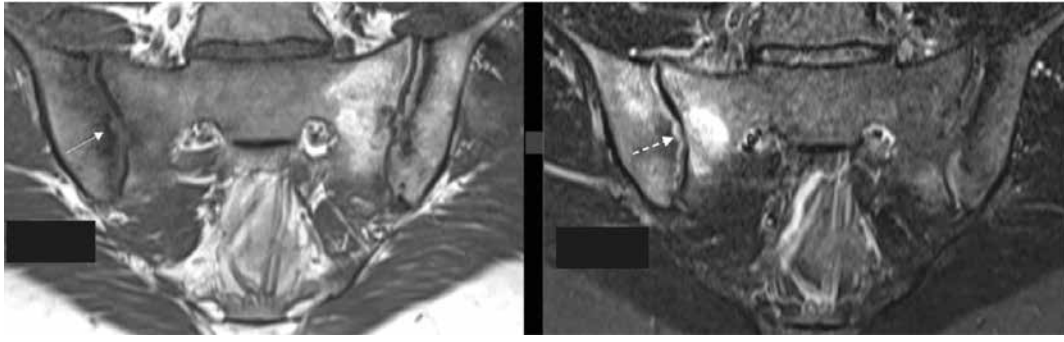


Figura 2.3. Erosiones + edema óseo. En el sitio de la cavidad de la erosión presencia de edema óseo, representado como una señal hipertensa en STIR e hipointensa en T1.

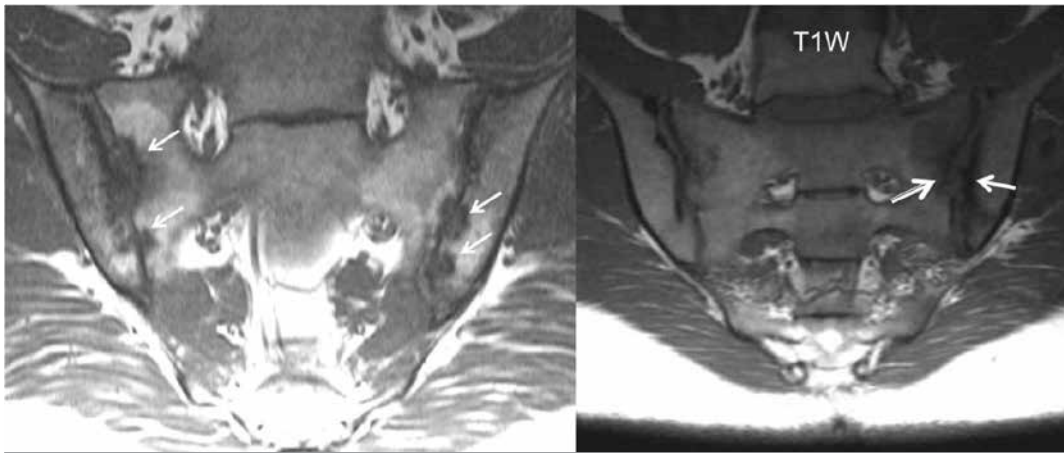


Figura 2.4. Erosión, defecto del hueso subcondral asociado con pérdida total del espesor con una apariencia oscura de la corteza subcondral como su localización esperada, con pérdida de la señal en secuencias T1W en comparación con la apariencia brillante normal de la médula ósea adyacente.

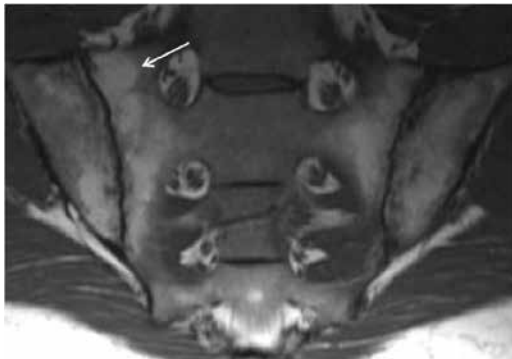


Figura 2.5. Metaplasia grasa. Imagen brillante (con mayor intensidad de brillantez comparado con el edema óseo), homogénea, localizada en el hueso subcondral, con borde definido a lo largo de su borde no articular con médula ósea normal, vista en la secuencia de T1W; en secuencias STIR, T2FS o T1FS se presenta con baja intensidad, igual o menor que la médula ósea normal.



Figura 2.6. Metaplasia grasa en una erosión. Hiperintensidad en la secuencia T1W en una localización típica de erosión, con una intensidad mayor al de la médula ósea, el cual es asociado a pérdida completa de la apariencia oscura de la corteza subcondral en su localización esperada y claramente demarcado de la médula ósea adyacente por una banda irregular de señal oscura que refleja la esclerosis en el borde de la erosión original. Esta lesión típicamente se desarrolla después de la resolución de la inflamación en la cavidad de la erosión.

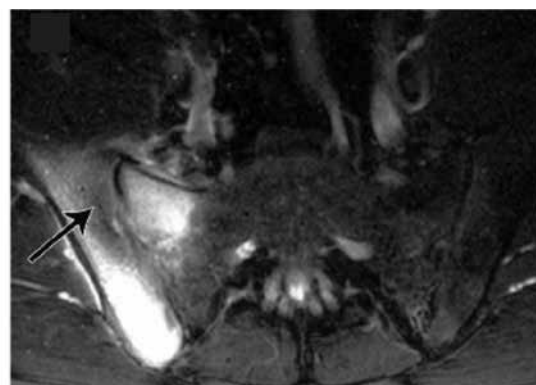
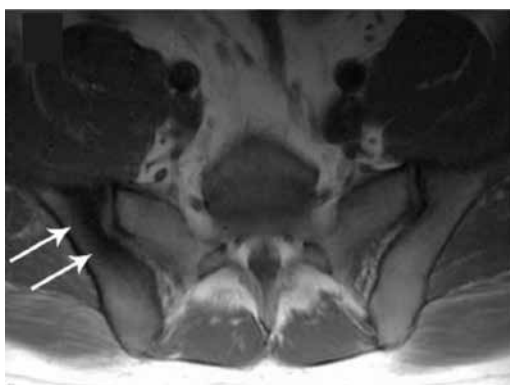


Figura 2.7. Esclerosis. Las áreas escleróticas se representan como bandas de baja intensidad o sin señal en todas las secuencias (T1, STIR y T1PoGd) y no muestran realce de señal después de la administración de medio de contraste. La esclerosis atribuible en SpA debe extenderse al menos 5 mm desde el espacio articular de las SIJs.

anormal en T1W que crea un puente en la SIJ; 6) *puente óseo*: señal brillante en T1W, no crea puente en SIJ.

En estudio retrospectivo Ziegeler y colaboradores evaluaron 485 IRM de SIJs en sujetos asintomáticos sin enfermedad reumatológica conocida, donde encontraron que la metaplasia grasa fue un hallazgo común e incrementaba con la edad, con prevalencia del 50.6% en < 45 años al 94.4% en > 75 años. En el 2.6% se encontró que había erosiones, sin presentar incremento de prevalencia según la edad. Se detectó esclerosis en el 13.7% (más prevalente en mujeres, el 16.3%), osteofitos en el 37% y anquilosis en el 0% de

los sujetos estudiados. Baraliakos y colaboradores evaluaron 793 IRM en sujetos < 45 años, en donde se observó edema óseo en SIJs en el 17.2%, mientras que edema óseo y lesión grasa en esquinas vertebrales de la columna ocurrieron en el 27.5 y el 81.4%, respectivamente; los hallazgos no se asociaron estadísticamente con edad, género, IMC, lumbalgia, HLA-B27 o PCR.

Varkas y colaboradores evaluaron 22 IRM de SIJs de militares, la mitad tuvo edema óseo, el 40.9% antes y el 50% después del entrenamiento, estos cambios no fueron significativos; el 22.7% cumplieron criterios ASAS de IRM antes del

entrenamiento y el 36.4% después de este. Se encontraron lesiones estructurales en el 27.3%. Weber y colaboradores evaluaron 20 IRM de corredores y 22 jugadores de hockey, del 30 al 35% de los corredores cumplieron criterios ASAS-RMI y el 41% de los jugadores de hockey; las erosiones fueron muy raras y la anquilosis ausente.

Arnbak evaluó el impacto de la extensión del edema óseo en la progresión del daño estructural a los 4 años de seguimiento en 604 pacientes con lumbalgia. Se encontró que a mayor extensión del edema óseo (> 50%) mayor asociación con erosiones al seguimiento (OR 46); en pacientes con edema óseo con extensión limitada o intermedia (< 25% o 25 a 50%, respectivamente) el 50 a 60% de las lesiones se resolvieron y solo el 2 al 7% progresaron a lesión extensa.²

Las metas del tratamiento para las espondiloartropatías (EA) son lograr el control de síntomas axiales y periféricos, y prevenir el daño radiográfico que ocurre a nivel vertebral en el 20 al 45% después de 2 años de seguimiento.

Karmacharta y colaboradores realizaron un metaanálisis para evaluar el efecto del tratamiento en la progresión de la EA, utilizando como medida de desenlace el índice *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* (mSASSS), el número de sindesmofitos y el índice de BASRI. Evaluaron 524 estudios, 24 cumplieron criterios de inclusión, 18 con iTNF ($n = 4,874$ pacientes), 8 AINE ($n = 2,321$) y 1 secukinumab ($n = 237$); de estos, 3 contenían información para AINE e iTNF. La duración de seguimiento fue 2 años en siete estudios con iTNF y más de 4 años en nueve. La duración media de la enfermedad fue > 5 años en la mayoría de los estudios. El mSASS basal con media de 13.2 (4 a 18.87) en el grupo iTNF y media de 14.2 (3.7 a 19) en el control.

La progresión vertebral radiográfica no fue significativa en pacientes *naive* tra-

tados con iTNF con duración de 2 años (diferencia mSASSS -0.73 [IC 95% $-1.52, 0.12$], $I^2 = 28\%$) o > 4 años de tratamiento (diferencia mSASSS -2.03 [IC 95% $-4.63, 0.72$], $I^2 = 63\%$). Sin embargo, el análisis de sensibilidad restringido a seis estudios con bajo riesgo de sesgo mostró diferencia significativa de progresión radiográfica a > 4 años entre pacientes tratados con iTNF y pacientes *naive* con uso de biológico (diferencia mSASSS -2.17 [IC 95% $-4.19, -0.15$], $I^2 = 49\%$). No hubo diferencia entre el número de sindesmofitos en iTNF y el grupo *naive* a biológico. Solo dos estudios mostraron cambios radiográficos en las articulaciones sacroilíacas. En los pacientes con tratamiento con AINE no se observaron diferencias en la progresión radiográfica (diferencia de mSASSS -0.30 [IC 95% $-2.62, 1.31$], $I^2 = 71\%$). En el análisis de subgrupos comparó el uso continuo o a demanda y entre índice de AINE > 50 (alto) y < 50 (bajo) y uso contra no uso de AINE, sin diferencias (cada $p = 0.79$).³

En un estudio retrospectivo de 1,280 pacientes de un solo centro, dos radiólogos evaluaron el índice de cambio de las imágenes de acuerdo a mSASSS, con concordancia inter e intraobservador excelente. Los pacientes se siguieron por 18 años, 592 recibieron iTNF, de los cuales se pudo obtener datos completos en 338 pacientes, con tiempo de duración de la enfermedad de 12.6 años. La tasa de cambio de mSASSS hacia el empeoramiento se asoció con edad al diagnóstico, HLA-B27+, afección ocular y los niveles de VSG al inicio de la enfermedad. Género femenino fue asociado con disminución en tasa de cambio de mSASSS al igual que el uso de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FARMEs) e iTNF; el aumento en VSG, PCR y BASDAI al inicio tuvo correlación significativa con el uso de iTNF y estos fueron más prescritos al momento de mayor estado inflamatorio. El índice de cambio de mSASSSS sig-

nificativamente disminuyó cuando se usó iTNF (b = -0.112, IC 95% -0.188 a -0.036). Los autores concluyeron que no emplear iTNF puede ser uno de los factores modificables de progresión radiográfica en pacientes con EA.⁴

Recientes estudios han mostrado que no solo en pacientes con axSpA se pueden presentar cambios en el esqueleto axial, y que en algunas ocasiones los diagnósticos diferenciales son difíciles, resultan IRM falsas positivas en la población general, en particular en situaciones con actividades físicas exigentes o después del embarazo. Los individuos con HLA-B27 + son los que presentan un riesgo 10 a 20 veces mayor de desarrollar SpA. Se realizó un estudio de RM de 793 voluntarios < 45 años que tenían IRM de columna y SIJs, evaluada por dos lectores independientes para determinar los factores asociados con la presencia de edema de médula ósea (BME) en SIJs y columna (definida como la presencia de señal hiperintensa en T2 e hipointensa en imágenes ponderadas en T1 en columna vertebral o señal hiperintensa en secuencias STIR de SIJs) y su extensión de acuerdo con el índice de Berlín para IRM en columna y SIJs.

Un total de 793 pacientes fueron evaluados, la edad media que se encontró fue 37.3 ± 6.3 años, el 49.4% hombres, 67 (8.4%) HLA-B27 +, 53 (6.7%) PCRhs > 0.5 mg/dL, 451 (56.9%) con dolor de espalda en los últimos 3 meses y 228 (28.8%) con lumbalgia $\geq 4/10$. El realizar trabajo físicamente exigente se informó en 283 (35.7%), 511 (64.3%) trabajaban en escritorio; más de la mitad (n = 436) (55%) tenía IMC > 25 kg/m² y 247 eran fumadores actuales (31.1%); tuvieron parto en el último año antes de la RM en 16 mujeres (5%); 653 (82.4%) informaron actividad física media > 1 hora/día. Para la extensión de IMC en SIJs-IRM, la IRR (relación entre tasas de incidencia) más alta (IC 95%) se encontró para el parto en el último año: 4.52 (1.48 a 13.84),

HLA-B27 +: 2.32 (1.30 a 4.14), IMC 25 - 30 vs. < 25 kg/m²: 1.86 (1.19 a 2.89). Para la extensión de IMC en RM de columna las IRR fueron de menor tamaño, con los mayores efectos para la progresión, la edad por década: 1.46 (1.13 a 1.90) y el trabajo físicamente exigente: 1.46 (1.06 a 2.00). Los hallazgos apoyan la hipótesis del origen mecánico de edema óseo en la población general menor de 45 años; en esta población se identificó al HLA-B27 como factor de gravedad más que de susceptibilidad, especialmente para edema óseo en SIJs.⁵

En un estudio cuyo objetivo fue desarrollar y validar la red neuronal profunda para la detección de sacroilitis radiográfica definida, se utilizaron imágenes de dos estudios de cohorte observacionales independientes: 1) *Patients With Axial Spondyloarthritis: Multicountry Registry of Clinical Characteristics* (PROOF) que incluyó 1,553 pacientes con imágenes radiográficas de SIJs, que a su vez se dividieron en dos grupos: de entrenamiento y de validación; y 2) *German Spondyloarthritis Inception Cohort* (GESPIC) con 458 pacientes con imágenes radiográficas de SIJs disponibles. Se trazaron curvas ROC y curvas de recuperación de precisión que calcularon el área bajo la curva (AUC) para sensibilidad, especificidad y para equilibrar ambas.

En el estudio PROOF dos lectores coincidieron con la presencia de sacroilitis en 873 (65.9%) pacientes del grupo de entrenamiento y en 150 (65.5%) pacientes del grupo de validación. En 369 (27.9%) y 63 (27.5%) pacientes del grupo de entrenamiento y de validación, respectivamente, hubo discrepancias entre el lector local y el central. Un total de 146 (11%) y 37 (16.2%) pacientes en los grupos de entrenamiento y validación fueron reclasificados después de la lectura central. En el estudio GESPIC, ambos lectores coincidieron en la presencia de sacroilitis radiográfica en 223 (48.7%) casos

o en la ausencia en 129 (28.2%) casos, y no estuvieron de acuerdo en 106 (23.1%) casos. El análisis de la curva ROC mostró AUC de 0.969. Para la curva PR se logró AUC promedio de 0.989. El conjunto de datos en el que los dos lectores coincidieron $n = 352$, valor AUC de 0.936 y valor de precisión promedio (AP) de 0.962. El valor de corte, que favorece la sensibilidad se calculó en 0.475, lo que resultó en $S = 0.993$ y $E = 0.177$ para la detección de r-axSpA; el punto de corte que favoreció la especificidad fue 0.787, lo que resultó en $S = 0.753$ y $E = 0.987$ y el punto de corte fue 0.724, lo que resultó en $S = 0.880$ y $E = 0.949$.

El acuerdo entre evaluadores humanos y la red, fue medido por la kappa de Cohen $n = 458$, fue moderado con $k = 0.53$ (IC 95%: 0.46 a 0.61) y porcentaje de concordancia del 76.9%. El acuerdo entre el lector 1 y la red neuronal fue similar con $k = 0.54$ (IC 95%: 0.46 a 0.62) y porcentaje de acuerdo de 77.3%. La concordancia entre el lector 2 y la red neuronal fue ligeramente mejor con $k = 0.57$ (IC 95%: 0.49 a 0.65) y porcentaje de concordancia del 80.3%. En este estudio se probó con éxito el modelo de inteligencia artificial para la detección de sacroilitis radiográfica en radiografías convencionales, con rendimiento al menos comparable al de dos expertos humanos.⁶

De 388 estudios, se realizó metaanálisis y revisión sistemática. Se seleccionaron 55 (32 controlados, 23 cohortes longitudinales); 46 incluyeron cambios en la columna vertebral por IRM y 34 de SIJs, incluyeron 2,624 pacientes tratados con iTNF y 1,352 controles. Edad media de 27.8 y 49.4 años y duración de la enfermedad entre 2.5 y 18 años; la mayoría con posibilidad para HLA-B27 (61 a 100%). Los estudios fueron heterogéneos, a 12 semanas aquellos con iTNF tuvieron cambios significativos en nuevas IRM -3.19 (-4.80; -1.58), $p < 0.0001$; sin embargo, los cam-

bios a 2 años en columna pudieran no mantenerse.⁷

La neoformación ósea en las entesis es uno de los signos distintivos de la EA y se relaciona con discapacidad. Es aconsejable por lo menos tener seguimiento de 2 años para evaluar progresión y potencial respuesta terapéutica; reconocemos que del 20 al 45% de los pacientes muestran progresión estructural en este tiempo.

El empleo de iTNF en la progresión estructural es controversial y pudiera ser conveniente contar con por lo menos el doble de tiempo de seguimiento.

En revisión sistemática con selección de 21 estudios con 4,460 pacientes, de los cuales 14 tuvieron metodología de buena a excelente, con el 50% que mostraron retraso en progresión y de tres estudios con 1,159 pacientes con duración de tratamiento de 4 a 8 años, los iTNF mostraron disminución de progresión estructural (OR 0.81, IC 95% 0.68 a 0.96, $p = 0.01$). En general, de 16 estudios incluidos en metaanálisis, se mostró disminución de progresión estructural, que no alcanzó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.06$).⁸

REFERENCIAS

1. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Dec 23. doi: 10.1038/s41584-020-00552-4. Epub ahead of print. PMID: 33361770.
2. Østergaard M. MRI of the sacroiliac joints: what is and what is not sacroiliitis?. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32:357-64.
3. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad M, Shahukhal R, Shresta P, et al. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:733-749. doi:10.1002/art.41206
4. Koo BS, Oh JS, Park SY, Shin JH, Ahn GY, Lee S, et al. Tumour necrosis factor inhibitors slow radiographic progression in patients with ankylosing

- spondylitis: 18-year real-world evidence. *Ann Rheum Dis.* 2020;1327-1332. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216741
5. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, Ott A, Buelow R, Schmidt CO, et al. Which factors are associated with bone marrow oedema suspicious of axial spondyloarthritis as detected by MRI in the sacroiliac joints and the spine in the general population? *Ann Rheum Dis.* 2020;218669. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218669
 6. Bressemer KK, Vahldiek JL, Adams L, Niehues SM, Haibel H, Rodriguez VR, et al. Deep learning for detection of radiographic sacroiliitis: achieving expert-level performance. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):106. doi: 10.1186/s13075-021-02484-0.
 7. Khoury G, Combe B, Morel J, Lukas C. Change in MRI in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF agents: systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39:242-52.
 8. Ajrawat P, Touma Z, Sari I, Taheri C, Diaz Martinez JP, Haroon N. Effect of TNF-inhibitor therapy on spinal structural progression in ankylosing spondylitis patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol.* 2020; doi: 10.1111/1756-185X.13829.

Capítulo 3

Evaluación radiográfica en Reumatología

Dra. Sandra Araceli Sicsik Ayala

PUNTOS CLAVE

- La radiografía convencional (RC) es la herramienta de imagenología utilizada con más frecuencia en reumatología. Ayuda para establecer o ratificar diagnóstico de artropatía inflamatoria; indica pronóstico

Evaluación radiográfica en artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) en general es poliarticular, simétrica y afecta principalmente las articulaciones de manos, incluye carpos y pies. Para la evaluación del daño articular, diferentes modalidades de imagen están al alcance y la valoración del sistema musculoesquelético debe iniciar con RC.^{1,2} La resonancia magnética (RM) y el ultrasonido musculoesquelético (USME) tienen mejor sensibilidad.

La proyección posteroanterior (PA) y de Nørgaard (conocida también como vista de “receptor de bola”) es utilizada para la evaluación radiológica completa. La vista PA puede darnos información no solamente de las estructuras óseas sino también de los tejidos blandos que se pueden evaluar fácilmente. Por otro lado, la proyección de Nørgaard, que es una vista oblicua anteroposterior (AP), pue-

de usarse como una vista radiográfica adicional para erosiones tempranas en áreas específicas de la mano y la muñeca. En esta proyección, las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) están mejor expuestas para obtener información sobre posibles cambios erosivos tempranos (**Figura 3.1**). Además, se puede obtener más información sobre los huesos piramidal y pisiforme de la muñeca.^{1,3} Ambas vistas pueden brindar información sobre cualquier cambio óseo cortical. La vista lateral se utiliza principalmente para la evaluación de fracturas y tiene un uso limitado en Reumatología. A continuación, se presentan los principales cambios que se pueden demostrar con RC en cualquier articulación diartrodial: hinchazón de tejidos blandos, calcificaciones, mineralización, subluxación/luxación, estrechamiento del espacio articular, erosiones y proliferación ósea.¹⁻³



Figura 3.1. a) Posteroanterior y b) Nørgaard de un individuo sano. En este último, las regiones anatómicas de los primeros cambios erosivos de una artropatía inflamatoria están marcados en blanco.

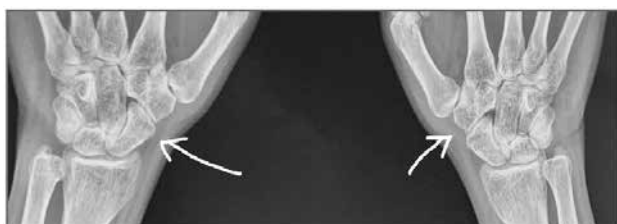


Figura 3.2. Osteopenia periarticular o yuxtaarticular.

La inflamación de los tejidos blandos no es patognomónica de la AR, se localiza alrededor de las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y de los carpos, en forma simétrica, a diferencia de la osteoartritis (OA) que puede ser asimétrica; en artritis psoriásica (APs) el edema es fusiforme en todo el dedo (dactilitis).^{1,2}

Calcificaciones. No es característica de la AR y puede ser distintiva de APs y metabólicas. La disminución o pérdida de la mineralización se observa alrededor de las IFP y carpos y es llamada osteopenia yuxtaarticular, es común en AR, pero puede observarse en otros problemas como por ejemplo postraumáticos o después de inmovilización (**Figura 3.2**).¹

Disminución del espacio articular. No es característica ya que puede encontrarse en otras artropatías; sin embargo, la afección en AR es más frecuente en las MCF y las IFP y en forma simétrica, los car-

pos pueden llegar a ser seriamente afectados y llegar a fusionarse, dando como resultado una anquilosis en casos avanzados (**Figuras 3.3 a y 3.3 b**).

Subluxaciones. Característica prominente de la AR y en el lupus articular. Las falanges proximales se luxan con dirección cubital y palmar en relación con los metacarpianos subyacentes (**Figura 3.4**)^{1,2}; en lupus eritematoso sistémico (LES) la presencia de erosiones es menos común.

Erosiones. Los cambios erosivos en las artritis inflamatorias, en etapas tempranas, se observan en las áreas desnudas del hueso, estas están localizadas dentro de la articulación entre el borde del cartílago articular y la unión de la membrana sinovial. El primer hallazgo radiográfico es la ruptura de la continuidad de la corteza ósea dando una apariencia de “puntos y rayas”, estos cambios se observan mejor en las cabezas de los metacarpianos o en



Figura 3.3. a) Reducción de espacio, b) Anquilosis.



Figura 3.4. Subluxaciones: a) erosiones, b) erosiones y subluxación.

la base de las falanges proximales de la cara radial cuando se utiliza la proyección de Nørgaard; pueden progresar y extenderse en toda la articulación llegando a la destrucción de la misma (**Figuras 3.4 a y 3.4 b**), a diferencia de otras, tienen un patrón simétrico.

La proliferación ósea no es característica radiológica de la AR

Los cambios radiográficos que ocurren en la AR más comunes son los siguientes: 1) inflamación de los tejidos blandos periarticulares; 2) osteoporosis yuxtaarticular o periarticular; 3) pérdida uniforme del espacio articular; 4) erosiones marginales que progresan a erosiones graves del hueso subcondral; 5) formación de quistes subcondrales; y 6) subluxaciones. Estos hallazgos radiográficos tienen una distribución bilateral y simétrica que afecta a manos, pies, rodillas, caderas, colum-

na cervical, hombros y codos, en orden decreciente de frecuencia.

La evaluación de las anomalías radiográficas es útil para determinar los efectos de la AR y la respuesta terapéutica, como marcador objetivo,^{4,5} de la capacidad para retrasar el daño radiográfico. El “estándar de oro” actual para la evaluación radiológica de la progresión de la enfermedad en la AR se realiza con radiografías simples.⁴

Contamos con sistemas de puntuación para la evaluación de cambios radiográficos en la AR, destaca dentro de los más utilizados la puntuación de Larsen y sus modificaciones a través de radiografías comparativas en el tiempo. El de Sharp, con sus modificaciones, se basa en evaluación separada detallada de las erosiones articulares y el estrechamiento del espacio articular en manos y muñecas;^{12,13} la puntuación de Sharp modificada de van der Heijde es la más reciente y se utiliza principalmente con fines de investigación,

así como también para evaluar la respuesta a la terapia con fármacos modificadores de enfermedad subcutáneos (FARMEsc) o fármacos modificadores de enfermedad biológicos (FARMEb).

Evaluación de la columna cervical en AR

La AR no tiene predilección por el esqueleto axial, pero puede afectar a la columna cervical (CC), específicamente la articulación atlantoaxial (AA). Cuando hay expresión clínica lo hace con dolor en cuello y rigidez, con reducción de la movilidad y acroparestesias. La prueba Sharp-Purser se puede utilizar para la evaluación de subluxación atlantoaxial anterior (SAA), con valor predictivo del 85% y especificidad del 96%; la sensibilidad es del 88% cuando la subluxación es > 4 mm.^{6,7} Para la evaluación de la columna cervical (CC) en AR la técnica de diagnóstico clásica más utilizada es la RC,^{1,6} la cual, no proporciona buena información sobre la inflamación sinovial u otros cambios estructurales de los tejidos blandos, para ello, resultan útiles la RM y la TC.⁶

La evaluación radiológica de la CC comprende radiografías en vistas anteroposterior (AP), en posición vertical, lateral, en flexión y extensión. En el plano frontal, una radiografía de boca abierta puede ser útil para la mejor visualización de la apófisis odontoides.

La anomalía observada es la SAA, por inestabilidad de la articulación de la región C1 y C2 que es la AA; es dada por debilidad estructural por ruptura ligamentaria así como por erosiones del hueso subcondral. La subluxación subaxial (SSA) de la CC se define como el segmento debajo de la vértebra C2 que va de C3 a C7. Otras anomalías de la CC incluyen el estrechamiento del espacio discal superior, erosiones y esclerosis de la placa vertebral y de las articulaciones apofisarias.

La articulación atlantoaxial puede sufrir subluxación en múltiples direcciones, lo que lleva a la compresión de la médula cervical y provoca mielopatía. El atlas puede moverse en dirección anterior, posterior, lateral, vertical o rotacional relacionado con la apófisis odontoides del eje. La distancia entre la cara anterior de la apófisis odontoides y la superficie posterior del arco anterior del atlas suele medir ≤ 3 mm (**Figura 3.5**). Si esta distancia aumenta y excede más de 8 mm, la probabilidad de compresión del cordón medular de la CC es alta. Sin embargo, se ha descubierto que la distancia atlanto-dental posterior es un mejor predictor de la compresión del cordón; de hecho, la distancia desde el borde posterior del proceso odontoides hasta la cara anterior del arco posterior de la vértebra C1 representa la cantidad máxima de espacio para el cordón medular. En la CC, el cordón ocupa 10 mm



Figura 3.5. Sacroilítis Grado III (derecha) y en la izquierda Grado IV.

Cuadro 3.1. Tipos de subluxación atlantoaxial

Tipo de inestabilidad	Descripción
SAA anterior	Se presenta en la articulación atlantoaxial media anterior, ubicada entre el arco anterior de C1 y el proceso odontoides del eje
SAA posterior	Se presenta en la articulación atlantoaxial media posterior ubicada entre el arco posterior de C1 y el proceso odontoides del eje
SAA lateral	Cambios asimétricos o unilaterales de la articulación atlantoaxial que provocan alteraciones en la rotación
SAA vertical	Migración superior de la apófisis odontoides hacia el foramen magno
SAA subaxial	Subluxación que se presenta en las articulaciones C3-C7 asociada a la destrucción de la superficie articular y ligamentos entre el proceso espinoso

Fuente: derechos Sandra Sicsik.

del diámetro del canal, y requiere 1 mm para la duramadre y 1 mm para el líquido de la CC anterior al cordón y 1 mm posteriormente. Por tanto, el espacio total es de 14 mm. Si el espacio disponible es < 14 mm el cordón medular en la CC se comprime, por ello, en SAA si la distancia atlanto-dental anterior aumenta más de 3 mm y la distancia atlanto-dental posterior disminuye menos de 14 mm, entonces el cordón medular de la CC es propenso a compresión.^{1,2,6,7} Los tipos de subluxación y descripción de compromiso se describen en el **Cuadro 3.1**.

El diagnóstico de afectación de la CC en los pacientes con AR es sumamente importante porque se asocia a morbilidad y mortalidad elevadas.⁷ La afectación de la CC a menudo es subclínica o asintomática. Cuando la radiografía es positiva o hay síntomas y signos neurológicos específicos, se debe realizar resonancia magnética; sin embargo, no se solicita en forma rutinaria o establece cada cuándo se deberá solicitar en pacientes sin síntomas.^{6,7}

Evaluación radiológica en espondiloartritis

El término de espondiloartritis (SpA), se refiere al grupo de enfermedades infla-

matorias estrechamente relacionadas, comprende espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica, artritis reactiva, artritis enteropática relacionada con espondiloartritis y espondiloartritis indiferenciada.⁸⁻¹⁰

Por definición los pacientes con espondiloartritis tienen factor reumatoide negativo, de aquí el término de seronegativas. Los subgrupos muestran agrupamiento familiar y están fuertemente relacionados con el antígeno HLA-B27.⁸

Basado en esta presentación clínica, dos grandes subtipos de SpA han sido identificados: espondiloartritis axial (axSpA) y espondiloartritis periférica (pSpA). Con algunas sobreposiciones, los pacientes con SpA muestran afección de predominio axial reflejado por inflamación de las articulaciones sacroilíacas (SI) o de columna. En los pacientes con pSpA predomina la afección de articulaciones periféricas que consiste en artritis periférica, entesitis y dactilitis.^{8,11}

La radiografía simple o convencional (RC) sigue siendo la primera línea y el pilar¹⁻³ para la evaluación de columna, sacroilíacas (SI), por su bajo costo, baja radiación y fácil realización.⁹

Los cambios relacionados con axSpA y pSpA pueden ser diferenciados en infla-

mación activa (espondilodiscitis), cambios destructivos óseos (erosiones) y cambios estructurales hiperproliferativos o daño irreversible (entesofitos, encuadramiento vertebral, calcificaciones discales, sindesmofitos, puentes óseos y anquilosis ósea, en el caso de la columna) y en articulaciones SI esclerosis y fusión/anquilosis de las mismas.⁹⁻¹²

Las articulaciones SI se componen de dos compartimentos principales diferentes: una porción cartilaginosa en forma de C o en forma de L que se encuentra en la parte inferior y anterior y la parte ligamentosa que se encuentra en la parte superior y posterior, las cuales son evaluadas en proyecciones anteroposteriores (AP), pero debido a su compleja anatomía y a su posición oblicua, en la proyección AP supina, hay una superposición presente significativa entre el ilíaco y el sacro, además de la orientación oblicua, tiene dirección medial a lateral por lo que la evaluación de toda la articulación SI en una proyección bidimensional puede ser un desafío, ante lo que las proyecciones oblicuas tienen más concordancia con la RMN que las proyecciones AP.^{9,12} Para mejorar la visualización del espacio articular, se pueden obtener vistas más específicas, como proyecciones de Ferguson oblicuas anteroposteriores (AP) o proyecciones AP

con angulación craneal; sin embargo, en la mayoría de los casos estas vistas especializadas no aportan información adicional al examen radiográfico estándar.⁸

Las recomendaciones actuales de la Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS), para los protocolos radiográficos de diagnóstico de axSpA, incluyen la radiografía pélvica anteroposterior (AP) o el método de Ferguson para la evaluación de la articulación de la cadera y SI.¹³

La esclerosis subcondral es definida como áreas escleróticas que pueden extenderse al menos 5 mm de la superficie de las articulaciones sacroilíacas, erosiones óseas excavadas en el margen de la articulación y los puentes óseos, que típicamente resultan a partir de la fusión de formaciones óseas que se originan durante el curso de la inflamación y se unen entre sí, además del estrechamiento del espacio articular en la radiografía de pelvis. Los grados de sacroiliitis radiográfica, en los criterios de Nueva York modificados en 1984, incorporaron un sistema de puntuación en la RC que incluye todo lo anterior.¹² En los **Cuadros 3.1 y 3.2** se muestran la fuerza y debilidades de métodos de evaluación).

Cuadro 3.1. Resumen de modalidades de fuerza y debilidad en evaluación de SII en EA

Grado	Estadio	Explicación
0	Normal	Morfología sin cambios de la articulación
I	Sospechosa	Borramiento de los márgenes articulares
II	Anormalidades mínimas	Pequeñas áreas localizadas de esclerosis o erosiones, sin alteración en la anchura del espacio articular
III	Anormalidades inequívocas	Moderada/avanzada sacroiliitis. ≥ 1 o más: erosiones, esclerosis, estrechamiento/ensanchamiento, anquilosis parcial
IV	Anormalidades severas	Anquilosis total

Fuente: Kucybała I, et al. Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? Rheumatol Int. 2018.¹

Cuadro 3.2. Tipos de subluxación atlantoaxial (derechos Sandra Sicsik)

Modalidad de imagen	Fuerza	Debilidad
RC	Erosiones óseas, esclerosis y sindesmofitos, fácil operación y bajo costo	Baja sensibilidad para cambios tempranos relacionados con EA
TC	Erosiones óseas, esclerosis y sindesmofitos, es el estándar de oro para erosiones, análisis semicuantitativo para sacroilitis activa utilizando TC espectral	Baja sensibilidad a cambios tempranos relacionados con EA, radiación
RM	Edema, entesitis, capsulitis e infiltración grasa, similar a TC para erosiones óseas utilizando nuevas secuencias, análisis semicuantitativo para sacroilitis activa	Costo alto y consumo de mayor tiempo, inadecuado para personas con claustrofobia, marcapasos e implantes metálicos
USG	Entesitis periarticular	Baja sensibilidad y reproducibilidad para EA
Gammagrafía	Análisis semicuantitativo para sacroilitis activa	Baja sensibilidad y especificidad para EA

RC: Radiografía convencional; TC: Tomografía computarizada, RM: Resonancia magnética; USG: Ultrasonografía



Figura 3.6. Cambios de la APs en un paciente con enfermedad crónica establecida, en detalle cambios lanosos en penacho de IFD.

Columna vertebral

En las radiografías, las lesiones estructurales axSpA pueden ser sutiles al inicio de la enfermedad y deben buscarse en los sitios de las inserciones de ligamentos, las articulaciones sinoviales y discovertebrales. Es inusual encontrar cambios significativos sin alteraciones de las articulaciones

sacroilíacas. Con el tiempo, se pueden observar lesiones estructurales específicas, consecuencia de la inflamación o la reparación.¹³⁻¹⁵ La etapa final clásica es la columna de bambú (**Figura 3.6 b**).

- *Sindesmofitos*. Osificación de las fibras externas del anillo fibroso del disco intervertebral, orientada verticalmente,

que puede extenderse desde la esquina de un cuerpo vertebral al siguiente (**Figura 3.6 c**).

- *Lesiones de Romanus*. Erosión ósea focal de la esquina del cuerpo vertebral (**Figura 3.6 a**).

- *Esquinas brillantes*. Esclerosis en las esquinas de las placas terminales de los cuerpos vertebrales es signo de reparación secundario a osteítis vertebral (**Figura 3.6 a**).

- *Erosiones discovertebrales o lesiones de Andersson*. Centrales o periféricas de la unión discovertebral, secundarias a inflamación del disco intervertebral.

- *Encuadramiento*. Margen enderezado o convexo del cuerpo vertebral relacionado con la erosión.

- *Columna de bambú*. Contorno vertebral ondulado causado por una sindesmofitosis extensa (**Figura 3.6 b**).

- *Anquilosis*. Puente óseo de superficies óseas adyacentes.

Radiografía convencional (RC)

Según las recomendaciones de EULAR:

1. La RC de la columna vertebral se puede utilizar para la monitorización a largo plazo del daño estructural en axSpA, en especial la formación de hueso nuevo.

2. En pacientes con EA, se recomienda la RC inicial de la columna lumbar y cervical para detectar sindesmofitos, que son predictores de nuevos sindesmofitos.¹⁰

Hay varios métodos de puntuación disponibles para evaluar el daño radiográfico en la EA. Estos incluyen el *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI), sistema de clasificación que evalúa radiografías de la vista anteroposterior de la pelvis, las proyecciones anteroposterior y lateral de la columna lumbar y la vista lateral de la columna cervical,¹⁴ el puntaje espinal de la espondilitis anquilosante de Stoke (SASSS) que evalúa esquinas posteriores y anteriores de columna lumbar en busca de erosio-

nes, esclerosis, escuadra, sindesmofitos y puentes óseos totales.

El mSASSS, que es modificación del SASSS y evalúa solo los bordes anteriores de la columna lumbar y cervical en proyección lateral y la puntuación espinal de espondilitis anquilosante radiográfica (RASSS), un método de puntuación más nuevo que incluye los segmentos vertebrales evaluados en la mSASSS y, además, las vértebras inferiores de la columna torácica (T10, T12), que puntúa el daño estructural completamente basado en la formación de hueso nuevo.¹⁴

De hecho, el papel de la RC de la columna se limita al seguimiento de la etapa tardía de la progresión de axSpA, es decir, EA ya que solo los cambios crónicos, como la anquilosis y los sindesmofitos, son visibles en la RC.¹⁰

Artritis psoriásica (APs)

La afectación de las articulaciones periféricas del esqueleto en la APs normalmente incluye las articulaciones interfalángicas distales de las manos y los pies. Las lesiones tienden a ser asimétricas e inicialmente oligoarticular, pero puede progresar a poliarticular. Existe ligera predilección por el primer dedo del pie. Las articulaciones grandes están afectadas en menos del 10% de los casos.

Cuando se sospecha APs, los exámenes deben incluir vistas de ambas manos y pies, la columna torácica inferior y la columna lumbar (y eventualmente otros sitios sintomáticos) en dos proyecciones.⁸

Los primeros cambios, que a menudo son difíciles de detectar, consisten en focos especulados o lanosos de osificación epifisaria en las falanges distales (en el penacho), acroosteólisis y osificaciones periósticas en capas en los ejes de los huesos tubulares. Los cambios erosivos tempranos predominan en las áreas articulares marginales, parecidas a las “orejas de ratón”; las erosiones progresan, pueden



Figura 3.7. Detalle de cambios en la APs, **a)** erosiones precoces periféricas, en las bases de las falanges distales (flechas blancas); **b)** erosiones avanzadas con destrucción de hueso y osificaciones especulares en los márgenes articulares, en las bases de las falanges distales.



Figura 3.8. Detalle de cambios en la APs, **a)** erosiones precoces periféricas, en las bases de las falanges distales (flechas blancas); **b)** erosiones avanzadas con destrucción de hueso y osificaciones especulares en los márgenes articulares, en las bases de las falanges distales.

afectar el área central, más tarde, el hueso parece como si lo estuvieran royendo y la superficie con frecuencia se vuelve irregular, pero aún delimitada de manera nítida, mientras que la formación de hueso periférico nuevo puede crear un contorno poco claro y mal definido.⁴ Estos cambios son seguidos por la típica secuencia de destrucción-proliferación ósea de la artritis seronegativa, con irregularidad de las líneas articulares, erosiones, destrucción ósea, osificaciones especulares en los márgenes articulares (especialmente en las bases de las falanges distales) y, eventualmente, anquilosis (**Figuras 3.7 a y b y 3.8**).⁸

Los extremos de los huesos pueden volverse puntiagudos, lo que da como resultado la imagen de un “lápiz y copa” (**Figura 3.9**). La participación de IFD y la



Figura 3.9. Imagen de lesión en punta de lápiz y copa en APs.

Cuadro 3.3. Características de la artritis psoriásica incluidas en los cinco sistemas de puntuación radiográfica para la artritis psoriásica

Método de puntuación	Erosión	Reducción de espacio articular	Proliferación ósea
Método de puntuación global de Steinbrocker modificado	+	–	–
Puntuación de Sharp modificada (MSS)	+	–	–
Método de Sharp-van der Heijde modificado para la artritis psoriásica (mSvdHS)	+	+	–
Puntaje de Ratingen para artritis psoriásica (PARS)	+	–	+
Puntuación radiográfica de artritis psoriásica simplificada (SPARS)	+	+	+

Fuente: Adaptada de Salaffi F, 2019.⁴

distribución asimétrica también pueden ayudar a diferenciar la APs de la AR.⁴

La periostitis en las metáfisis y diáfisis con neoaposición ósea perióstica es un fenómeno común y puede engrosar toda una falange, lo que puede ocurrir inicialmente. La condensación del hueso en las superficies perióstica y endóstica acompañada de engrosamiento de las trabéculas puede causar radiodensidad de toda una falange (“falange de marfil”), otra manifestación de proliferación ósea. La fusión ósea intraarticular afecta predominantemente IFD e IFP.⁴

El desarrollo y la validación de métodos de puntuación para APs han sido menos elaborados que los de AR. Todos los métodos utilizados actualmente tienen su base en los métodos de puntuación para la AR. Estos instrumentos incluyen el método de puntuación global de Steinbrocker modificado, la puntuación de Sharp modificada (MSS) y la puntuación de Sharp/van der Heijde modificada (mSvdHS) para la APs. Hasta ahora, el sistema de puntuación desarrollado exclusivamente para la APs es la puntuación de Ratingen para la artritis psoriásica (PARS); todas estas puntuaciones radiográficas, basadas en la evaluación

semicuantitativa, se resumen en el **Cuadro 3.3.**⁴

Osteoartritis (OA)

Aunque la RC es la técnica más comúnmente utilizada para evaluar las características estructurales de la OA, se han logrado avances significativos en el campo de las imágenes durante la última década, lo que permite mejor sensibilidad y precisión tanto lo articular como anomalías de los tejidos blandos;¹⁶ las tres más utilizadas son la RC, el USME y la RMN.

La RC es la modalidad de la que más se dispone y la que se usa con más frecuencia en la práctica clínica; puede ser utilizada para el diagnóstico inicial y seguimiento de rutina, a pesar de las limitaciones conocidas. La Sociedad Internacional de Investigación de Osteoartritis (OARSI) ha publicado recomendaciones sobre el uso de imágenes en ensayos clínicos de OA y el Grupo de Trabajo de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha emitido recomendaciones sobre el uso de imágenes en el diagnóstico, seguimiento y respuesta al tratamiento en los pacientes con OA.¹⁶⁻¹⁸ En resumen, la recomendación EULAR establece que la RC debe ser la modalidad de imagen principal y el uso de imágenes

adicionales más sofisticadas como la RM debe restringirse a casos atípicos o ante rápida progresión. Se elaboraron siete recomendaciones, que cubren la no necesidad de diagnóstico por imagen en pacientes con síntomas típicos: el papel de las imágenes en el diagnóstico diferencial; la falta de beneficio en la monitorización cuando no se relaciona ninguna modificación terapéutica, aunque se requiere consideración cuando ocurre un deterioro clínico inesperado; RC como modalidad de imagen de primera elección; consideración de cómo adquirir imágenes correctamente y el papel de las imágenes en la orientación de las infiltraciones locales. También se desarrollaron recomendaciones para futuras investigaciones basadas sobre lagunas en la evidencia, como el uso de imágenes para identificar dianas terapéuticas y demostrar el valor agregado de las mismas. Estas recomendaciones basadas en la evidencia proporcionan la base para el uso correcto de las imágenes en la evaluación clínica de rutina de las personas con OA.¹⁶

El diagnóstico de OA de la mano se basa en la combinación de características clínicas y de imagen y evaluación de factores de riesgo, junto con asociaciones clínicas y resultados. Los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) para la OA de la mano se utilizan con frecuencia como criterios de diagnóstico. La iniciativa de la EULAR tiene como objetivo ayudar a los médicos en el diagnóstico de OA de la mano en vez de clasificarla, mediante la identificación de subconjuntos clínicos.¹⁶ En ausencia de nódulos de Heberden y Bouchard establecidos o agrandamiento óseo y compromiso característico de las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y distales (IFD), la base del pulgar y articulaciones metacarpofalángicas del índice y medio (MCF), el diagnóstico temprano de OA de la mano es más difícil.^{3,16} El análisis de Framingham de la incidencia de OA de la

mano mostró prevalencia estandarizada por edad del 44.2% en mujeres y del 37.7% en hombres. La radiografía de mano es el estándar de oro para el diagnóstico (recomendación EULAR).¹⁶

Los criterios de inclusión y exclusión para los ensayos clínicos de OA radiográfica se definen comúnmente mediante la clasificación de Kellgren y Lawrence (KL) (Grado 0 = normal; Grado 1 = presencia de osteofito equívoco; Grado 2 = presencia de osteofito definido sin estrechamiento del espacio articular; Grado 3 = presencia de estrechamiento del espacio articular; Grado 4 = pérdida completa del espacio articular, apariencia de “hueso sobre hueso”). Las limitaciones de la radiografía para la evaluación por imágenes de la OA han sido bien documentadas. Por ejemplo, gran proporción de rodillas con grado 0 de KL tienen características de OA que pueden detectarse mediante resonancia magnética; por otro lado, se cree que el espectro opuesto de la enfermedad, el grado 4 KL, es la OA radiográfica en “etapa terminal”.¹⁸

En un estudio publicado se comparó la utilidad de RC vs. USME para las articulaciones de las manos en el diagnóstico de OA cuando el cuadro clínico es ambiguo, (protocolo de evaluación OMERACT desarrollado para la AR) *versus* radiografía convencional (utilizando la escala de KL), para evaluar utilidad clínica para diagnóstico de mano OA. La radiografía convencional de la mano tuvo sensibilidad más baja para detectar osteofitos (43.5%) y erosiones (28.9%) en comparación con la puntuación de 32 articulaciones en el USME. El 11.2% de los pacientes tenían erosiones en las radiografías en comparación con el 38.7% con USME. El USME de 32 articulaciones identificó la presencia de osteofitos en el doble de pacientes que los diagnosticados con radiografía convencional sola (el 56.5% de los pacientes solo tenía osteofitos en la eco-

Cuadro 3.4. Composición y estructura de los cristales patogénicos comunes en enfermedades reumáticas

Tipo de depósito de cristal y composición química	Tamaño y forma de los cristales	Detección de cristales en líquido sinovial / biopsia	Condiciones clínicas comúnmente asociadas
Urato Monosódico (UMS) $C_5H_3N_4O_3Na$	2–30 μm , típicamente en forma de aguja	Por microscopía de luz polarizada: cristales con birrefringencia negativa	<ul style="list-style-type: none"> • Gota aguda • Gota crónica (tofácea) • Litiasis renal (cristales de UMS)
Pirofosfato de calcio dihidratado (PFC) $Ca_2P_2O_7$	1–20 μm , formas romboides	Por microscopía de luz polarizada: cristales con birrefringencia positiva	<ul style="list-style-type: none"> • Artropatía aguda por PFC (anteriormente conocida como pseudogota) • Artropatía crónica por PFC
Basic phosphate calcium (BCP) $Ca_5(PO_4)_3(OH)$	1 nm, 5–20 nm en grupos	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil detectar por microscopía de luz. • Microscopía de Fluorescencia • Tinción de alizarina inespecífica en muestras de tejido 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por depósito de BCP que incluye • Tendinitis calcificante • Bursitis calcificante

Fuente: Adaptado de Omoumi P, 2016.¹⁹

grafía, con radiografías que se informaron como normales).^{3,17}

Enfermedad por depósito de cristales

Las enfermedades por depósito de cristales incluyen a los de urato monosódico o gota (UMS), pirofosfato de calcio (PFC) y fosfato básico de calcio (FBC). La composición y estructura se describen en el **Cuadro 3.4.**^{20,21}

La radiografía sigue siendo la técnica de imagen principal en el diagnóstico de artropatías por cristales.²¹

La gota es una enfermedad por depósito inducida por cristales causada por la saturación y precipitación de cristales de urato monosódico (UMS). Afecta hasta al 1% de la población general.

Los hombres se ven afectados de 4 a 10 veces más que las mujeres, siendo la gota la causa más frecuente de artritis en hombres mayores de 60 años. Clínicamente la gota se caracteriza por episodios recurrentes de artritis que afectan a una o

varias articulaciones, si no es tratada puede evolucionar a gota tofácea crónica.²⁰

Los depósitos de cristales de UMS se encuentran tanto en sitios extraarticulares como intraarticulares, incluido el cartílago; puede afectar cualquier articulación del cuerpo, incluido el esqueleto axial. En el contexto agudo, la gota afecta con mayor frecuencia las primeras articulaciones de los miembros inferiores, típicamente las primeras articulaciones metatarsofalángicas.²¹ En caso de artritis aguda (si el paciente aún no ha alcanzado la etapa de gota tofácea crónica), las radiografías simples son, en la mayoría de las veces, normales o muestran un derrame articular inespecífico o edema periarticular de partes blandas. La TC y el USME son más sensibles para su detección.^{20,21}

Las principales características radiográficas que se observan en la gota tofácea crónica son:

Afección poliarticular, asimétrica y de predominio en extremidades inferiores.²⁰



Figura 3.10. **A)** Tofo subcutáneo (flecha), **B)** Erosión (flecha) subyacente a tofo (asterisco), **C)** erosión ósea con espícula proximal (flecha), **D)** formación ósea alrededor de la articulación y tofo subyacente (asterisco).



Figura 3.11. **A)** Dos erosiones grandes (flecha) con imagen en colgajo o gancho con un tofo paraarticular (asterisco), **B)** Tofo intraóseo.

Tofos subcutáneos de varios tamaños, formas o topografía, asimétricos, aunque esto puede variar, su densidad intermedia a alta son sugerentes de gota (**Figura 3.10 A**). Sin embargo, los tofos rara vez se calcifican en ausencia de enfermedad renal. Los tofos pueden erosionar el hueso subyacente o incluso la piel frente a ellos.²⁰

Erosiones óseas adyacentes a un tofo, la mayoría de las veces bien circunscrito con márgenes escleróticos colgantes (**Fi-**

guras 3.10 B y 3.11 A). Estas erosiones suelen ser grandes y paralelas al eje longitudinal de la diáfisis ósea (**Figuras 3.10 B, 3.11 A, y 3.12 C**). Se sospecha fuertemente de gota cada vez que se encuentran espículas óseas en los bordes de estos (**Figura 3.10 C**). La localización paraarticular, a cierta distancia de la articulación, también es muy sugestiva de gota.²⁰

Tofos intraóseos (**Figura 3.10 B**), menos frecuentes y no confundir con erosiones



Figura 3.12. **A)** Aposición ósea periosteal (flecha), **B)** Erosión con espacio articular conservado, **C)** Irregularidades corticales, **D)** Espículas óseas.

óseas, aunque comparten características similares, como gran tamaño, márgenes escleróticos y paralelismo de eje largo. Estas lesiones pseudoquísticas generalmente se encuentran alrededor de las articulaciones y también pueden simular quistes subcondrales (geodas) e incluso a veces destruyen el espacio articular y provocan anquilosis.²⁰

Hiperostosis ósea exuberante delante de un tofo (con o sin erosiones óseas asociadas). Puede variar desde formaciones óseas grandes e irregulares (**Figura 10 d**), osteofitos o entesofitos, hasta aposición periosteal regular (**Figura 3.12 a**).²⁰ Usualmente no hay osteopenia.²⁰

El espacio articular está conservado y contrasta con el gran tamaño habitual de las erosiones (a diferencia de otros reumatismos) (**Figura 3.10 b**).²⁰

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato (EPFC) es menos frecuente que la de UMS, con mayor presen-

tación en población de más de 60 años y aumenta con la edad, en la mayoría de los casos es asintomática y se descubre incidentalmente en RC. En menores de 50 años las causas metabólicas deben ser excluidas. En etapas agudas suele denominarse como pseudogota. En ocasiones, la EPFC puede progresar a una artropatía destructiva que se asemeja a la osteoartritis (OA). Las características radiográficas pueden ayudar a diferenciar la OA primaria y la artropatía por EPFC.¹⁹

El común denominador es el depósito de cristales de PFC en el cartílago articular con la presencia de condrocalcinosis, la cual se define por la calcificación radiológica o histológica del cartílago articular, ya sea cartílago hialino o fibrocartílago, así como en tejido sinovial, ligamentos, tendones y otros tejidos blandos. Los sitios afectados con mayor frecuencia son la rodilla, la sínfisis púbica y la muñeca (**Figura 3.13**).^{19,20}



Figura 3.13. Calcificación del complejo de fibrocartílago triangular y ligamento lunopiramidal derecho (flecha), y superficie del fibrocartílago triangular izquierdo (punta de flecha).

Por lo general, los depósitos de PFC presentan un patrón fino, lineal o punteado, de alguna manera siguiendo la arquitectura fibrilar de los tejidos afectados, particularmente en los tendones donde los cristales de PFC se depositan entre las fibras (**Figuras 3.14 y 3.15**). En el cartílago, los cristales tienden a depositarse en la capa media de este, organizados en un patrón lineal, paralelo al hueso subcondral.

Las características clínicas de la enfermedad por PFC son muy variables, siendo la mayoría de las veces monoarticular u oligoarticular; la afectación poliarticular ocurre solo en el 11%.²⁰

Los hallazgos radiográficos por zona afectada son los siguientes:^{19,20}

Carpos. Es típica la afectación aislada de la articulación escafotrapezoidea, con estrechamiento articular severo, esclerosis subcondral densa y bien limitada, con pocos o nulos osteofitos. Ligamentos, especialmente el ligamento lunopiramidal, el ligamento escafolunar y el complejo de fibrocartílago triangular (**Figura 3.13**). El compromiso y la rotura del ligamento escafolunar pueden conducir a un colapso avanzado escafolunar (SLAC-Wrist, por sus siglas en inglés). La afectación de la articulación radiocarpiana es muy poco frecuente.



Figura 3.14. Condrocalcinosis de meniscos (flechas).

Rodillas. Puede afectar a uno o ambos compartimentos femorotibiales al mismo tiempo, lo que no es frecuente en la artrosis y ayuda en el diagnóstico diferencial (**Figuras 3.14 y 3.15**). La articulación femoropatelar también puede verse afectada, a veces con un aspecto crenado.

Cadera y hombro. En la cadera y el hombro, la EPFC puede afectar el cartílago hialino, los tendones periarticulares, la cápsula articular o el *labrum* articular. Varias características, como la fragmentación ósea o las geodas subcondrales microquísticas pueden ayudar a diferenciar la artropatía degenerativa, pero no siempre están presentes.

Figura 3.15. Calcificación lineal paralela al cartílago hialino (flecha) y patrón triangular puntiforme fino de calcificaciones en los meniscos (punta de flecha).



Figura 3.16. Fotografía de una paciente con EFBC, a la izquierda destrucción de cabeza humeral con ascenso de la misma (“hombro de Milwaukee”), nótese en la imagen derecha la bursa aumentada de volumen y calcificación.



Codo. En el codo, a excepción de las características clásicas de la EPFC es importante reconocer las calcificaciones específicas del tendón del tríceps.

Tobillo y pie. Las articulaciones más comúnmente afectadas son las articulaciones astrágalo-calcáneo-escafoides y tarsometatarsianas, donde a veces puede simular una artritis neuropática debido a la extensión de las lesiones.

Enfermedad por depósito de cristales de fosfato básico de calcio (EFBC)

Los cristales de fosfato básico de calcio (FBC) pueden ser observados en la RC como calcificaciones en tendones, ligamentos y bursas (en conjunto los tejidos periarticulares). La EFBC intraarticular

puede provocar artropatía destructiva, como el “hombro de Milwaukee”, que combina estrechamiento del espacio glenohumeral, ascenso de la cabeza humeral, esclerosis ósea subcondral moderada y osteofitosis sutil o ausente (**Figura 3.16**). En orden de frecuencia los sitios afectados son: hombros, caderas, codos, muñecas y rodillas; sin embargo, cualquier sitio puede estar afectado.

Típicamente, la calcificación de FBC en la fase de reposo presenta un aspecto denso, homogéneo, amorfo, tipo nube. Este aspecto podría estar relacionado con la fisiopatología de la enfermedad: una de las teorías predominantes es que las calcificaciones distróficas tienden a formarse en áreas de cambios necróticos debido a microtraumatismos repetitivos y cam-

bios vasculares. Este patrón les permite diferenciarse de los aspectos lineales y puntiformes de los depósitos de PFC. Las calcificaciones de FBC carecen de estructura cortical o trabecular, a diferencia de las osificaciones heterópicas y los huesecillos accesorios.

La enfermedad activa o inflamación aguda puede manifestarse por reabsorción de las calcificaciones, al ocurrir esta reabsorción, las características típicas descritas anteriormente se pierden y pueden volverse débiles e irregulares; puede ocurrir una migración a las bolsas y los tejidos blandos adyacentes. A medida que la calcificación disminuye y desaparece los síntomas agudos mejoran, por lo general en el transcurso de unos pocos días o semanas. La RC puede mostrar un cambio en la calcificación y ayudar a confirmar el diagnóstico; sin embargo, cuando el diagnóstico no está claro, la TC (especialmente para la columna) o el USME (para localizaciones superficiales) pueden ser útiles.^{7,20}

REFERENCIAS

- Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W. Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? *Rheumatol Int.* 2018;38:1753-1762. doi: 10.1007/s00296-018-4130-1. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30132215; PMCID: PMC6132717.
- Ran J, Morelli JN, Xie R, Zhang X, Liang X, Liu X, et al. Role for imaging in spondyloarthritis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;61:271-282. doi: 10.23736/S1824-4785.17.02981-8. Epub 2017 May 12. PMID: 28497939.
- Wei JC, Chen HH, Hsieh TY, Lan HH, Tseng JC, Liu CH, et al. Clinical practice recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2020;23:24-36. doi: 10.1111/1756-185X.13679. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31833212.
- Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):35-42. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30296971.
- Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:943-966. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.003. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28774456.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The assessment of Spondyloarthritis international Society (aSaS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;2:41-4.
- van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Baraliakos X, Landewé R, Richards HB, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(3):388-400. doi: 10.1093/rheumatology/key128. PMID: 29860356; PMCID: PMC6381766.
- Reijnierse M, Eshed I, Gaalen FV. Top-Ten Tips for Effective Imaging of Axial Spondyloarthritis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2019;23(4):376-391. doi: 10.1055/s-0039-1693661. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31509866.
- Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. *Rheumatol Int.* 2019;39(8):1331-1341. doi: 10.1007/s00296-019-04326-4. Epub 2019 May 22. PMID: 31119369.
- Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Radiological Findings of the Cervical Spine in Rheumatoid Arthritis: What a Rheumatologist Should Know. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22:19. doi: 10.1007/s11926-020-00894-8. PMID: 32405896.
- Sivakumaran P, Hussain S, Ciurtin C. Comparison between Several Ultrasound Hand Joint Scores and Conventional Radiography in Diagnosing Hand Osteoarthritis. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44:544-550. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.009. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29289433.
- Llopis E, Kroon HM, Acosta J, Bloem JL. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:917-941. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.002. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28774455.
- Salaffi F, Carotti M, Beci G, Di Carlo M, Giovagnoni A. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Radiol Med.* 2019;124:1071-1086. doi: 10.1007/s11547-019-01001-3. Epub 2019 Feb 9. PMID:30739290.
- Combe B, Lula S, Boone C, Durez P. Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:658-667. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29600931.
- Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical

- management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1484-1494. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210815. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28389554.
16. Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in Gout and Other Crystal-Related Arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:621-644. doi:10.1016/j.rdc.2016.07.005. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27742018.
 17. Jacques T, Michelin P, Badr S, Nasuto M, Lefebvre G, Larkman N, et al. Conventional Radiology in Crystal Arthritis: Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition, and Basic Calcium Phosphate Crystals. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:967-984. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.004. Epub 2017 Jun 12. PMID:28774457.
 18. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging of Osteoarthritis by Conventional Radiography, MR Imaging, PET-Computed Tomography, and PET-MR Imaging. *PET Clin.* 2019;14:17-29. doi:10.1016/j.cpet.2018.08.004. Epub 2018 Oct 24. PMID:30420217.
 19. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging of osteoarthritis-recent research developments and future perspective. *Br J Radiol.* 2018;91:20170349. doi: 10.1259/bjr.20170349. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29271229; PMCID: PMC 6190779.
 20. Manczak M, Gasik R. Cervical spine instability in the course of rheumatoid arthritis – imaging methods. *Reumatologia.* 2017;55(4):201–7.
 21. Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(4):621–44. doi:10.1016/j.rdc.2016.07.005.

Capítulo 4

Procedimientos musculoesqueléticos guiados por ultrasonido

Dr. Pablo Villaseñor Ovies

PUNTOS CLAVE

- Las intervenciones musculoesqueléticas que se realizan cotidianamente en la atención de pacientes con enfermedades reumáticas son específicas de un objetivo tisular
- El uso del ultrasonido como herramienta de guía mejora la precisión, la eficacia y la seguridad de las intervenciones musculoesqueléticas
- Existen diversas formas en las que se puede utilizar el ultrasonido para asistir una intervención musculoesquelética; es necesario conocer las ventajas y limitaciones de cada una para obtener el máximo beneficio de la herramienta de guía
- El transductor es una fuente potencial de contaminación por lo cual es necesario, como en otras modalidades, el uso del ultrasonido (US) como herramienta de guía precisa de entrenamiento y práctica orientada

Introducción

Sea para obtener muestras de tejido o líquido contenido en diferentes compartimentos anatómicos o bien para infiltrar algún agente terapéutico con el fin de hacer máximos sus efectos locales y minimizar los efectos sistémicos, las intervenciones musculoesqueléticas (IME) forman parte de las habilidades y destrezas que un reumatólogo debe adquirir en su desarrollo.¹ Entre los muchos usos del ultrasonido

musculoesquelético (USME) en el manejo de padecimientos reumáticos, uno de los más importantes es servir como herramienta de guía en las IME. Estas son, por definición, blanco-específicas; esto es, el éxito del procedimiento depende en gran medida de llevar el instrumento de la intervención, habitualmente una aguja, al tejido involucrado. En el caso de biopsias y aspiraciones la necesidad de dar en el blanco tisular es absoluta, pues de otra

forma no se obtiene la muestra necesaria. En el caso de las intervenciones terapéuticas, la evidencia indica que la precisión en la colocación de la aguja y el agente terapéutico correlacionan positivamente con los desenlaces clínicos.^{2,3}

Ventajas del ultrasonido como instrumento de guía

El USME es una herramienta que genera imágenes bidimensionales en escala de grises a través de la emisión de ondas de sonido de alta frecuencia y la captación de sus ecos reflejados al contactar los diferentes tejidos por los que viajan. Permite observar superficies óseas, cartílago y diferentes tejidos blandos, como tejido sinovial, tendones, ligamentos, músculos y entesis. También posibilita una clara discriminación de otros tejidos que discurren dentro del sistema musculoesquelético, como el nervio periférico y los vasos sanguíneos y linfáticos. El USME ofrece ventajas que no tienen paralelo con otros métodos de imagen como instrumento de guía:

1. Ofrece una capacidad de discriminación submilimétrica, con lo cual se convierte en la mejor herramienta para la infiltración de estructuras pequeñas como tendones, vainas tendinosas, poleas o articulaciones pequeñas, sin dejar de ser un instrumento muy útil en la infiltración de estructuras grandes como las articulaciones coxofemoral o sacroilíaca.

2. En comparación con la fluoroscopia y tomografía, el ultrasonido no genera exposición a radiación ionizante, ni al paciente ni al operador.

3. El ultrasonido es una herramienta de imagen única en su capacidad de evaluar las estructuras musculoesqueléticas de manera dinámica. Por ejemplo, es posible descubrir un derrame articular que se oculta en la posición neutra cuando el paciente cambia la posición de la articulación (**Figura 4.1**). Otro ejemplo de esta

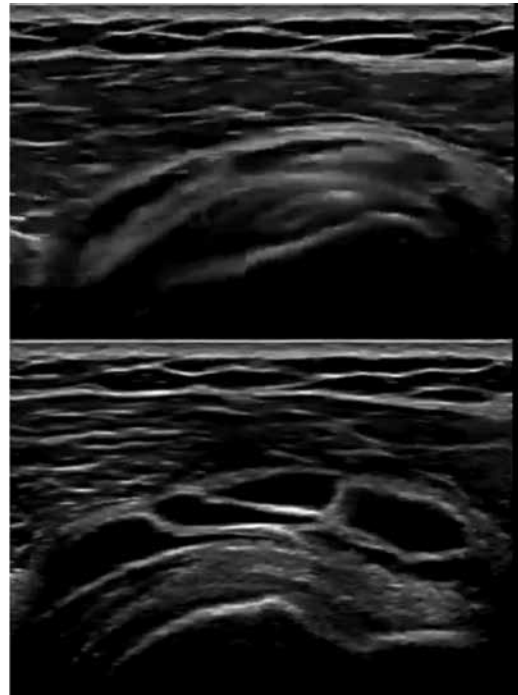


Figura 4.1. La imagen superior representa la ventana longitudinal para tendón subescapular con el hombro en rotación interna. En la imagen inferior se revela una bursa subescapular pletórica de contenido anecoico septado que solo se hace evidente con la rotación externa del hombro.

Fuente: cortesía del Dr. Mario Chávez, con permiso.

ventaja es el poder evaluar el movimiento de un tendón para discriminarlo de estructuras vecinas, incluso de su vaina sinovial.

4. Ninguna otra herramienta de imagen permite la evaluación de la compresibilidad y desplazamiento de las colecciones, lo cual permite estimar su naturaleza física y por ende el potencial que tiene de ser aspirado con una aguja.

5. Dentro de su capacidad discriminativa facilitada por la tecnología Doppler, el ultrasonido permite al operador soslayar en tiempo real, vasos sanguíneos, estructuras vascularizadas y otros tejidos vulnerables.

6. Los equipos de ultrasonido son cada vez más pequeños y fáciles de manejar; esto permite que siga siendo el con-

sultorio o la cama del enfermo un entorno ideal para realizar los procedimientos, sin tener que desplazar al enfermo a salas de imagen.

Precisión y eficacia

La precisión de las IME con técnica ciega es muy variable. La IME basada en anatomía de superficie es probablemente la técnica más utilizada por reumatólogos en la práctica diaria. Esta se basa en el uso de reparos anatómicos que sirven de referencia para determinar el sitio de entrada, la dirección que se debe dar a la aguja y la distancia que esta debe avanzar para alcanzar el tejido involucrado. Haciendo una revisión de la evidencia disponible, se reconoce que la precisión de esta técnica es, en el mejor de los casos, muy variable. Por ejemplo, en un estudio británico realizado en 109 pacientes que recibieron una inyección intraarticular a ciegas en el hombro y la rodilla, la precisión fue solo del 25 y del 70%, respectivamente.² En el otro extremo, un estudio más reciente realizado en Israel en pacientes sometidos a artro-resonancia, mostró una precisión del 98% en 166 inyecciones glenohumerales realizadas sin guía de imagen por un solo médico radiólogo.⁴ No es sorprendente que exista tanta variabilidad en la precisión reportada de las IME realizadas a ciegas; el éxito de estos procedimientos depende de muchos factores como la complejión del paciente, el sitio de intervención, la profundidad y complejidad anatómica de la estructura que se desea alcanzar, pero sin duda los factores de mayor peso son los que tienen que ver con el operador que realiza el procedimiento, su entendimiento general de la anatomía, su sensibilidad y destreza con las manos y, en general, su experiencia con el procedimiento que realiza.⁵

Múltiples estudios han demostrado que el empleo del ultrasonido como guía mejora la precisión de las IME cuando se

compara con la técnica ciega. Esta superioridad ha sido consistente en la literatura médica para intervenciones, tanto diagnósticas como terapéuticas, en diferentes articulaciones y utilizando el ultrasonido, tanto abordaje directo como indirecto (*vide infra*). Por ejemplo, un estudio realizado por Balint y colaboradores⁶ mostró que 30 de 31 (97%) aspiraciones articulares asistidas por ultrasonido fueron exitosas en comparación con 10 de 30 (33%) que fueron realizadas de manera convencional. La asistencia consistió en la identificación y marcaje del derrame articular previo al procedimiento. Aludiendo a la gran capacidad que el ultrasonido tiene para evaluar estructuras pequeñas, un estudio evaluó la capacidad de aspiración de articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas;⁷ mientras que la posición de la aguja fue intraarticular en el 59% de las inyecciones guiadas por palpación, la guía sonográfica se asoció con una correcta colocación de la aguja en el 96% de los casos; de estos se logró aspiración de líquido sinovial en el 63%, lo cual es sobresaliente, ya que la aspiración de estas articulaciones suele ser muy difícil.

Aun cuando es evidente que el ultrasonido mejora la capacidad de colocar la aguja en el sitio adecuado cuando se compara con la técnica palpatoria en el caso de las IME terapéuticas, además de la evaluación de la precisión, es necesario hacer evaluación de la eficacia de la intervención. Varios grupos han abordado esta pregunta mediante ensayos clínicos controlados con diseños muy elegantes. Cunnington y colaboradores en el Reino Unido⁸ y Sibbitt y colaboradores en los Estados Unidos⁹ compararon en pacientes con artropatía inflamatoria de diferentes etiologías la inyección articular guiada por ultrasonido con la inyección guiada por palpación. En el estudio británico se demostró que las inyecciones guiadas por USME tuvieron mayor

precisión que las inyecciones guiadas por exploración física (precisión del 83% vs. el 66 %) y las inyecciones que tuvieron precisión anatómica, es decir, que fueron intraarticulares, tuvieron mejores desenlaces clínicos (dolor en la articulación inyectada, medido 6 semanas después mediante escala visual). En el estudio estadounidense no se hicieron determinaciones de precisión, pero comparado con el método convencional de palpación, la guía sonográfica resultó en 43% menos dolor relacionado con el procedimiento y 58% menos dolor articular a 2 semanas del mismo.

En conclusión, la evidencia ha mostrado que los IME realizados a ciegas tienen una precisión muy variable y dependiente del operador. Al mismo tiempo, el uso de US como guía en las IME mejora la capacidad de realizar aspiraciones exitosas, la precisión (es decir, la colocación adecuada del glucocorticoide) y los desenlaces clínicos de las infiltraciones. Igualmente importante, los IME con guía sonográfica se asocian con menos dolor relacionado con el procedimiento.

Seguridad

Evitar el daño a estructuras críticas o vulnerables es otra posible ventaja del uso del USME en IME. Resulta evidente la gran ventaja que representa el uso del ultrasonido para evitar estructuras vasculares y nerviosas durante estos procedimientos y varias experiencias han señalado que la incidencia de estas complicaciones en IME guiados por USME es muy baja.¹⁰ Sin embargo, estos desenlaces no aparecen en estudios experimentales y la superioridad sobre técnicas convencionales no ha sido demostrada. Por otro lado, las infecciones asociadas a IME guiadas por ultrasonido parecen ser complicaciones que también ocurren con muy baja frecuencia. Una extensa experiencia en la Mayo Clinic calificó a los procedimientos



Figura 4.2. Transductor lineal cubierto con parche estéril transparente.

musculoesqueléticos como de muy bajo riesgo, ya que en 2 años no hubo infecciones asociadas en 987 IME guiadas por USME.¹¹ A pesar de ello, es absolutamente necesario que se sigan todos los protocolos de antisepsia y se considere al transductor del ultrasonido como una fuente potencial de contaminación. Las buenas prácticas señalan que este debe ser desinfectado después de cada uso, mediante productos recomendados por las compañías de manufactura.¹² En procedimientos directos, el transductor debe aislarse del área de trabajo estéril mediante campos, mangas de plástico y gel de conducción estériles. Guantes, fundas o condones y parches estériles pueden ser alternativas aceptables (**Figura 4.2**). Finalmente, en manos experimentadas la técnica “sin-tocar” en la cual el transductor no cubierto es colocado en proximidad al campo estéril sin invadirlo y en el que la aguja avanza por debajo de la piel



Figura 4.3. Técnica sin tocar. El transductor, no protegido, se coloca adyacente pero fuera del campo estéril para evitar la contaminación.

donde se coloca (**Figura 4.3**), puede ser una alternativa que permite hacer procedimientos más rápidos y menos onerosos.

Abordajes y técnicas

Es importante disponer del mobiliario del consultorio o sala de procedimientos, de tal forma que exista una alineación entre el operador, el paciente y el equipo de ultrasonido, que permita al primero trabajar cómodamente con el paciente y la pantalla del ultrasonido en un mismo campo visual.

Hay dos abordajes para el uso del ultrasonido en la guía de procedimientos con aguja.¹²

1. Abordaje indirecto o marcaje de la piel, en el cual el ultrasonido es empleado para evaluar las características del área de interés antes de realizar el procedimiento. Este tipo de abordaje es ideal para la aspiración de grandes

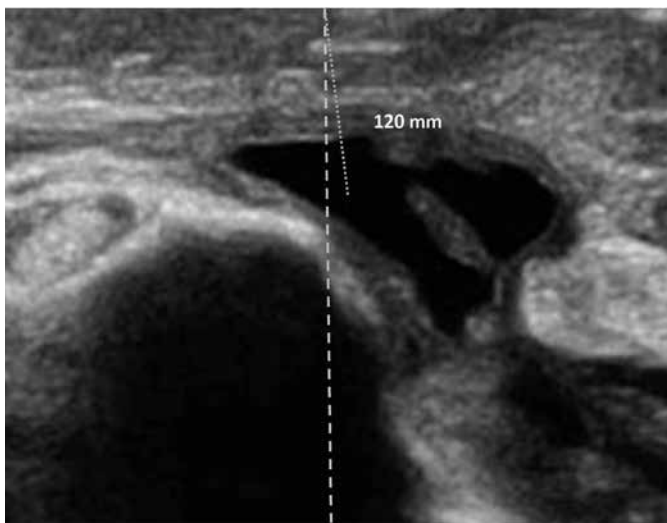


Figura 4.4. Guía indirecta para aspiración de derrame subescapular. Identificación de bursa subescapular, determinación de profundidad y marcaje.

derrames que se encuentran relativamente cerca de la superficie, como puede ser un quiste de Baker o un derrame grande en el hombro o la rodilla (**Figura 4.4**).

Técnica. El punto medio de la imagen en la pantalla corresponde con el punto medio en la huella del transductor. El sitio de inserción se identifica usando el transductor con la misma orientación que tendrá la aguja, se coloca la estructura blanco justo en el punto medio de la pantalla; para tal fin, algunos equipos ofrecen la posibilidad de colocar una línea de referencia en el punto medio de la pantalla. A continuación, se hace la medición de la piel en el sitio de entrada hasta el tejido diana. En este punto conviene hacer una revisión de estructuras anatómicas susceptibles como vasos sanguíneos para evitarles en el trayecto de la aguja. Finalmente, se hace el marcaje de la piel, se realiza la limpieza y antisepsia y se introduce la aguja en la misma dirección al transductor y con la profundidad medida.

2. Abordaje directo, en el cual el ultrasonido es utilizado para la visualización de la aguja durante el procedimiento. El abordaje directo implica el uso simultáneo de ambas manos para realizar el procedimiento. Esto requiere de mucho entrenamiento para adquirir la orientación y coordinación visuoespacial que permita el movimiento coordinado de la mano que mueve la jeringa (habitualmente la mano dominante) y la mano que sostiene el transductor. El abordaje directo está a su vez dividido en dos técnicas diferentes:

a. Técnica fuera de plano. La aguja es colocada y avanza en plano perpendicular al eje longitudinal del transductor (**Figura 4.5**). Esta se desplaza por debajo del transductor, habitualmente en su punto medio y una vez que la punta rebasa el plano de visualización, aparece como un punto hiperecogénico. Un error frecuente en los operadores menos experimentados es pasar la punta de la aguja más allá del transductor. Para evitar esto se utiliza la técnica de “observa y para”. Aquí, tan pronto como se visualiza el punto blanco, se detiene el movimiento de la aguja y se desplaza el transductor en la dirección de la estructura diana. Al salir del campo visual el punto blanco de la punta de la aguja se pierde y entonces se reanuda su movimiento prospectivo hasta que el punto reaparece. Este proceso suele ser iterativo hasta alcanzar el plano de la estructura involucrada. El primer paso de la punta de la aguja suele ser superficial y esta es sucesivamente angulada para alcanzar la profundidad deseada. La técnica fuera de plano es típicamente utilizada para inyecciones superficiales, sobre todo para estructuras diana tubula-



Figura 4.5. Técnica fuera de plano. El arreglo entre el eje largo del transductor y el agua es perpendicular. La aguja se visualiza como un punto blanco cuando alcanza el plano de imagen.

res, como vasos sanguíneos o vainas tendinosas (**Figura 4.6**).

b. Técnica en plano. El avance de la aguja es paralelo al eje longitudinal del transductor (**Figura 4.7**). Esto puede hacerse a mano libre o mediante dispositivos que colocados en el transductor mantienen la colinealidad de este con la aguja. Con la técnica en plano, tanto la punta como el tallo de la aguja son visualizados durante todo el procedimiento. La visibilidad de la aguja depende fundamentalmente del ángulo que se forme entre esta y la huella del transductor. A mayor ángulo menos visibilidad. Este se puede corregir favorecien-

do una trayectoria más superficial, ajustando la posición del transductor con movimientos de punta-talón, o con separadores que permitan un arreglo más paralelo entre la aguja y el transductor. En esta técnica la estructura blanco se coloca habitualmente en el extremo opuesto al sitio de entrada de la aguja, la cual se introduce en proximidad al transductor y aparece como una línea blanca que puede generar un artefacto de reverberación. Los movimientos sutiles de la aguja y la inyección de sustancias como solución, aire o anestésico pueden ayudar a su visualización durante su progresión. Esta es una técnica de gran utilidad para la mayoría de las IME que se realizan en reumatología. Ofrece la ventaja de poder visualizar el trayecto completo de la aguja hasta su objetivo tisular y observar en tiempo real los efectos de la intervención, como la aspiración de un contenido o la infiltración de un fármaco (**Figuras 4.8 y 4.9**).

Limitaciones

A pesar de las enormes ventajas que se tienen al utilizar el USME como método de guía en la realización de IME, debemos reconocer que existen múltiples factores que limitan la disponibilidad y uso cotidiano de esta tecnología. Entre otros están el tiempo y esfuerzo que se debe invertir en la adquisición de habilidad y experiencia para poder realizar los procedimientos con eficiencia y seguridad. Es importante reconocer que la guía sonográfica, en particular la directa, no es sencilla y tiene una larga y pronunciada curva de aprendizaje. Sin el entrenamiento adecuado, el uso del USME en un procedimiento, puede dar como resultado un tiempo más prolongado de aguja en tejidos y mayor

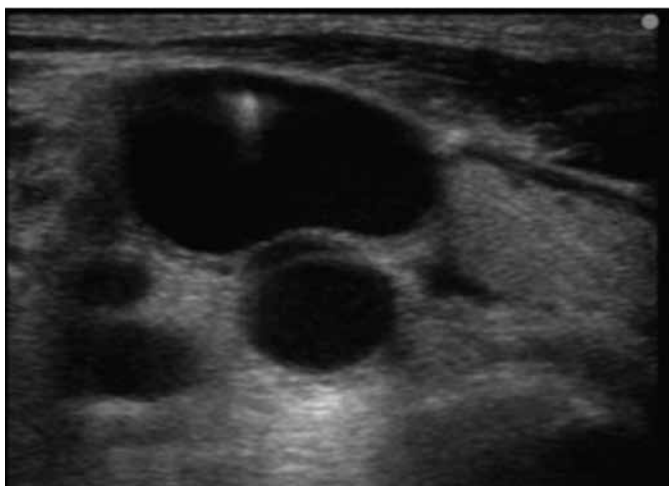


Figura 4.6. La imagen muestra la punta de la aguja dentro de la vena yugular interna en un abordaje directo, fuera de plano.

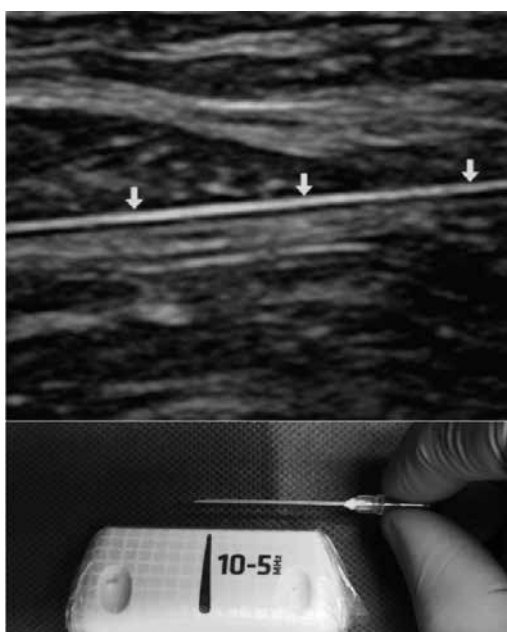


Figura 4.7. Técnica en plano. La aguja corre paralela al eje longitudinal del transductor y esta se observa en pantalla como una línea blanca entre los tejidos.

necesidad de movimiento de la aguja, lo cual hará el procedimiento más doloroso. Otra limitación fundamental para la realización de procedimientos entre reumatólogos es la falta de algún órgano de

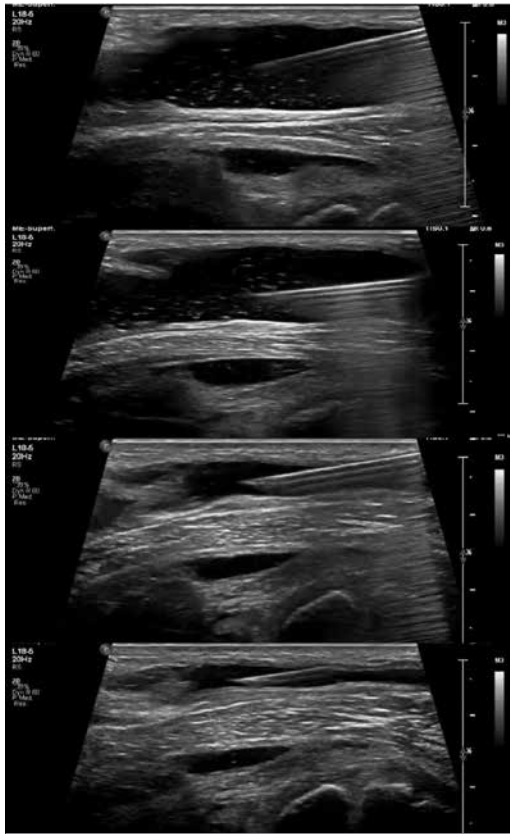


Figura 4.8. Aspiración de quiste de Baker mediante técnica en plano por abordaje directo que permite visualizar en tiempo real la aspiración completa del quiste

Fuente: cortesía del Dr. Mario Chávez, con permiso.

certificación que emita, como se ha hecho con otras actividades asistenciales, guías de práctica y criterios de legitimación de competencia, incluso específicos para cada procedimiento. Finalmente, una limitación central es el costo de los equipos. Aunque el mercado es ahora más competitivo y cada día aparecen equipos más económicos, el costo de equipos con las características necesarias para realizar guías en IME sigue siendo elevado e inaccesible para muchos clínicos que trabajan por su cuenta.

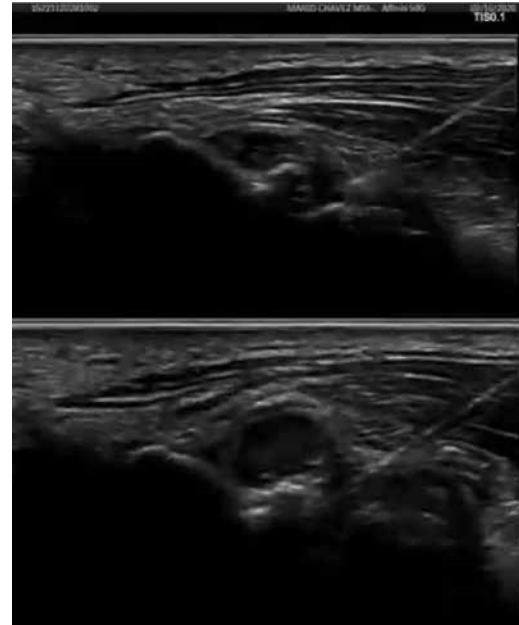


Figura 4.9. Infiltración de la articulación trapezio-metacarpiana mediante abordaje directo con técnica en plano. Permite la visualización de la expansión de la cápsula articular con la administración del fármaco

Fuente: cortesía del Dr. Mario Chávez, con permiso.

REFERENCIAS

1. Mesa Directiva del Consejo Mexicano de Reumatología (2020). Lex Artis Ad Hoc en Reumatología; consultado en https://consejoreumatologia.org/lex_artis/
2. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ*. 1993;307:1329-30.
3. Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, Bresnihan B, FitzGerald O. Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:59-63.
4. Sidon E, Velkes S, Shemesh S, Levy J, Glaser E, Kosashvili Y. Accuracy of non-assisted glenohumeral joint injection in the office setting. *Eur J Radiol*. 2013;82:e829-31.
5. Simoni P, Grumolato M, Malaise O, Preziosi M, Pasleau F, de Lemos Esteves F. Are blind injections of gleno-humeral joint (GHJ) really less accurate imaging-guided injections? A narrative systematic review considering multiple anatomical approaches. *Radiol Med*. 2017;122:656-675.
6. Balint PV, Kane D, Hunter J, McInnes IB, Field M, Sturrock RD. Ultrasound guided versus conventional joint

- and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol.* 2002;29:2209-13.
7. Raza K, Lee CY, Pilling D, Heaton S, Situnayake RD, Carruthers DM, et al. Ultrasound guidance allows accurate needle placement and aspiration from small joints in patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:976-9.
 8. Cunnington J, Marshall N, Hide G, Bracewell C, Isaacs J, Platt P, et al. A randomized, double-blind, controlled study of ultrasound-guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1862-9.
 9. Sibbitt WL Jr, Peisajovich A, Michael AA, Park KS, Sibbitt RR, Band PA, et al. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intraarticular injections? *J Rheumatol.* 2009;36:1892-902.
 10. Sofka CM, Collins AJ, Adler RS. Use of ultrasonographic guidance in interventional musculoskeletal procedures: a review from a single institution. *J Ultrasound Med.* 2001;20:21-6.
 11. Cervini P, Hesley GK, Thompson RL, Sampathkumar P, Knudsen JM. Incidence of infectious complications after an ultrasound-guided intervention. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:846-50.
 12. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Parameter for the Performance of Selected Ultrasound-Guided Procedures. Consultado en <https://www.aium.org/resources/guidelines/usGuidedProcedures.pdf>.

Capítulo 5

Actualidades en diagnóstico por ultrasonido en lesiones intra y extraarticulares

Dra. Ana Laura Álvarez del Castillo

PUNTOS CLAVE

- Los avances en imagen musculoesquelética se han enfocado en el diagnóstico y seguimiento de procesos inflamatorios demostrando que la imagen permite de forma no invasiva una evaluación asertiva de la integridad articular
- La evaluación sistemática, dinámica y comparativa de las articulaciones y tejidos adyacentes, así como la falta de contraindicaciones lo hacen accesible para el clínico
- Es importante que las lesiones básicas de la exploración ecográfica sean reconocidas por el médico reumatólogo, aunque no sea él quien realice el estudio

Introducción

Desde la primera publicación del uso del ultrasonido para imagen articular y periarticular en 1958 por K.T. Dussik, hasta la primera imagen detallada de una articulación humana en 1972, el campo de la ecografía musculoesquelética ha crecido de manera exponencial.¹

La forma en que se obtiene la imagen se debe a que los cristales piezoeléctricos producen ondas sonoras que viajan a través del medio de acoplamiento hacia el cuerpo y una vez que encuentran una interfaz acústica, las ondas serán reflejadas

viajando de nuevo hacia la sonda o transductor, mientras otras continúan a tejidos más profundos.

La escala de grises del ultrasonido nos permite la evaluación morfológica y estructural de las estructuras anatómicas, mientras que el Doppler facilita poder identificar el movimiento en los vasos sanguíneos y lo muestra como una señal de color.

Aplicación clínica para reumatólogos^{2,3}

1. Detección subclínica de inflamación en articulación y entesis.

2. Detección de daño estructural y actividad de la enfermedad en pacientes con artritis establecida.

3. Identificación de los depósitos de cristales de monourato y pirofosfato cálcico en pacientes con artritis por cristales.

4. Evaluación del origen de dolor periarticular.

5. Evaluación integral de los síndromes de atrapamiento en nervios.

6. Evaluación de glándulas parótidas y submaxilares en enfermedad de Sjögren.

7. Procedimientos guiados de infiltración y/o aspiración articular o periarticular.

Los hallazgos patológicos por ultrasonido y su definición por OMERACT^{4,5}

Derrame sinovial (**Figura 5.1**). Área anormal hipo o anecoica que puede ser desplazada o comprimida pero no muestra señal Doppler.

Hipertrofia sinovial/sinovitis (**Figura 5.2**). Tejido intraarticular anormal hipoeicoico que no se desplaza y es pobremente compresible y que puede mostrar señal Doppler.

Erosión (**Figura 5.3**). Discontinuidad de la superficie ósea intraarticular que es visible en dos planos perpendiculares.

Signo de doble contorno (**Figura 5.4**). Banda hipereicoica anormal sobre el margen superficial del cartílago hialino articular, independiente del ángulo de entrada de la onda sonora y que puede ser irregular o regular, continua o intermitente y puede distinguirse del signo de la interfaz del cartílago.

Tenosinovitis (**Figura 5.5**). Tejido engrosado hipoeicoico o anecoico con o sin líquido dentro de la vaina tendinosa, que se observa en 2 planos perpendiculares y que puede presentar señal Doppler.

Entesopatía (**Figura 5.6**). Tendón o ligamento anormalmente hipoeicoico (pérdida de la arquitectura fibrilar normal) y/o engrosado en su unión ósea (ocasional-

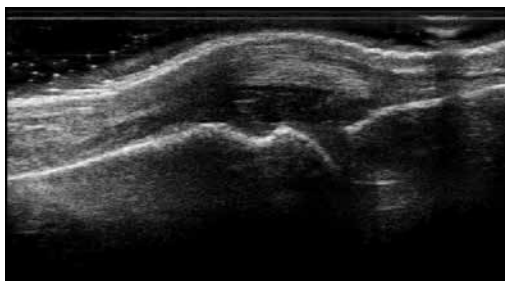


Figura 5.1. Derrame sinovial.

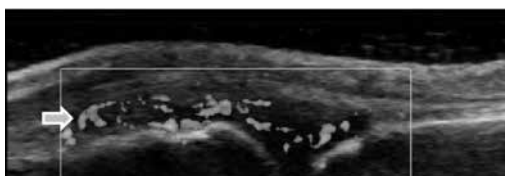


Figura 5.2. Hipertrofia sinovial/sinovitis.

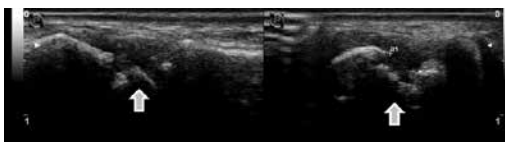


Figura 5.3. Erosión.



Figura 5.4. Signo de doble contorno.

mente puede contener focos hipereicoicos consistentes con calcificación), visto en 2 planos perpendiculares que pueden exhibir señal Doppler y/o cambios óseos que incluyen entesofitos, erosiones o irregularidades.

Utilidad en artritis reumatoide

En 2012, la ESSR (European Society for Musculoskeletal Radiology) consideró el



Figura 5.5. Tenosinovitis.



Figura 5.6. Entesopatía.

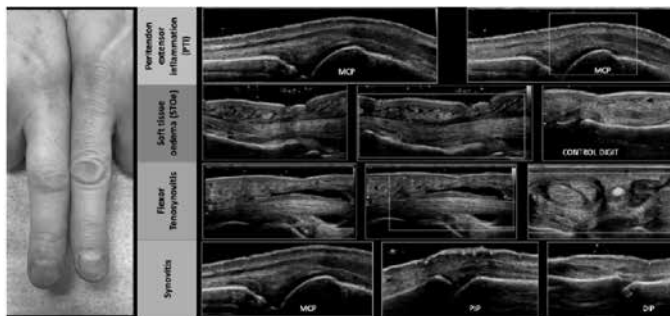


Figura 5.7. Ensanchamiento anormal de la vaina del tendón anecoico o hipoecoico.

ultrasonido como el método líder en imagen para evaluar la sinovitis periférica.⁶

En el abordaje de la artritis reumatoide temprana, la radiografía simple puede no detectar cambios incipientes y si el paciente manifiesta síntomas no musculoesqueléticos resulta difícil distinguir entre síntomas articulares, periarticulares o sistémicos y aquí el ultrasonido nos permite la visualización de estructuras articulares con alta sensibilidad en detección de patología.

Según la recomendación del grupo EULAR-OMERACT⁷ para la estandarización de la estadificación de sinovitis, en donde se omite el término derrame sinovial

ya que esto puede ser secundario a otras causas dependiendo del peso del paciente o sus actividades, se estandarizó definir sinovitis como hipertrofia sinovial, desarrollando un sistema de 4 grados (0-3) en escala de grises y en señal Doppler que ha demostrado alta reproducibilidad entre reumatólogos con experiencia en ultrasonido.

Sensibilidad y especificidad

Con base en los estudios que han comparado la ecografía y la exploración clínica se ha establecido una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de artritis reumatoide utilizando ecografía (sensibilidad del 78% en sinovitis escala de grises) vs. el 58.5% para la detección clínica) minimizando también así los resultados falsos-negativos.⁶

La inflamación crónica del tejido sinovial es la característica principal cuando hablamos de artritis reumatoide; sin embargo, los tendones también tienen revestimiento sinovial. La tenosinovitis se refiere a la inflamación de la vaina sinovial del tendón, por ejemplo, en la mano sucede en la cara dorsal a nivel del carpo y en la cara volar en el trayecto de los flexores. La definición de tenosinovitis en escala de grises corresponde al ensanchamiento anormal de la vaina del tendón anecoico o hipoecoico (relativo a las fibras del tendón) que puede estar relacionado tanto con la presencia de líquido tenosinovial anormal como con la hipertrofia,⁸ (**Figura 5.7**). El derrame de la vaina del tendón puede definirse como la presencia de material anormal anecoico o hipoecoico (en relación con las fibras del tendón) dentro de la vaina sinovial, ya sea localizado o alrededor del tendón que es desplazable y visible en dos planos perpendiculares. La tenosinovitis puede caracterizarse en modo Doppler por la presencia de señal Doppler poder peritendinosa dentro de la vaina sinovial, vista en dos planos per-

pendiculares, excluyendo los vasos de alimentación normales, solo si el tendón muestra ensanchamiento de la vaina sinovial peritendinosa en modo B (escala de grises).

Utilidad en artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad compleja y heterogénea que puede tener manifestaciones como sinovitis, dactilitis, entesitis o tendinopatía en donde podemos enfrentar retos clínicos no solo para su diagnóstico sino para su valoración a detalle. La tenosinovitis de flexores en la mano, con hallazgos como edema de tejido peritendinoso y señal Doppler poder, se ha reportado en el segundo y cuarto flexor de la mano dominante en pacientes con artritis psoriásica.⁹ En la dactilitis psoriásica se ha identificado la presencia de Doppler de poder en las poleas de los dedos afectados, lo que sugiere que estos sitios de estrés mecánico pueden ser más importantes en el proceso de la enfermedad de lo que se pensaba anteriormente.¹⁰ A diferencia de las definiciones de OMERACT US mencionadas para sinovitis y entesitis, no existía una definición ecográfica ampliamente aceptada para la dactilitis. Recientemente, Zabotti *et al.* han desarrollado la puntuación ecográfica de DACTylitis gIObal en PsA (DACTOS).¹¹ Las lesiones elementales de dactilitis se revisaron mediante un ejercicio Delphi de 12 expertos para llegar a un consenso sobre la puntuación que resultó en una confiabilidad moderada/excelente para las lesiones puntuadas. Los puntajes de la imagen pueden ayudar en el diagnóstico y evaluar la respuesta terapéutica. El puntaje DACTOS incluye en escala de grises y señal Doppler poder: inflamación peritenón en extensores de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, edema de tejido blando del dedo en la región que refleje más afección, tenosinovitis de flexores y se agrega el conteo combinado

de sinovitis propuesto por EULAR-OMERACT (Figura 5.7).⁷

Evaluación de entesis

La entesitis se define como inflamación de la inserción de tendones, ligamentos y cápsulas en el hueso, considerada un sello patológico del grupo de afecciones de las espondiloartropatías. Mientras que la prevalencia de entesitis clínica (es decir, dolor en sitios específicos) parece estar entre el 30 y el 50% en pacientes con entesopatías, la detección general de entesitis podría ser mayor si se utilizan herramientas más sensibles como el ultrasonido. Con esta técnica, la entesitis se caracteriza por la pérdida de la ecogenicidad fibrilar normal en la inserción del tendón con un aumento de espesor y/o cambios focales intralesionales en la inserción del tendón, como el depósito calcificado, cicatrices fibrosas y cambios periósticos, (erosiones o formación de hueso nuevo) y agregando la técnica de Doppler poder se puede evaluar la vascularización anormal en la inserción ósea.¹² En la búsqueda de una definición ecográfica consensuada y una puntuación para la entesitis en la espondiloartritis y la artritis psoriásica, el grupo OMERACT US en 2018 estudió 9 lesiones elementales: hipoecogenicidad, inserción engrosada, entesofitos, calcificaciones, erosiones, irregularidades óseas, bursitis y señal Doppler dentro y alrededor de la entesis. Aquí la prevalencia de lesiones detectadas fue bastante baja, excepto para entesofitos (55%) e irregularidades óseas (54%). La confiabilidad varió de mala a buena, la más baja para la entesis (kappa 0.1 (IC del 95%; 0 a 0.7)) y el más alto para entesofitos (kappa 0.6 (IC del 95%; 0.5 a 0.7)). Cuando se ajustó por baja prevalencia, los valores de kappa aumentaron para todas las lesiones, el mejor resultado se observó para la detección de señal Doppler en la inserción (0.9) y para la bursitis (0.8). Los componentes de EUA

incluidos en la definición final fueron hipocogenicidad, aumento del grosor en la entesis, erosiones, calcificaciones/entofitos y señal Doppler en la inserción.¹³

Utilidad en gota

El grupo de trabajo sobre ultrasonido en gota de OMERACT (EUA) ha definido cuatro lesiones elementales para evaluar pacientes con gota: 1. Doble contorno. Banda hiperecoica anormal sobre el margen superficial del cartílago hialino, independientemente del ángulo de insonación y puede ser regular o irregular, continuo o intermitente y diferente a la interfaz propia del cartílago; 2. Agregados. Focos hiperecoicos con alto grado de reflectividad o el ángulo de insonación se haya cambiado; 3. Tofos. Agregados circunscritos, no homogéneos, hiperecoicos y/o hipococicos que pueden o no generar sombra acústica y puede estar rodeado de un halo anecoico; y 4. Erosiones. Discontinuidad intra y/o extra-articular de la superficie ósea visible en dos planos perpendiculares. La visualización ecográfica del signo de doble contorno se ha incorporado a los criterios de clasificación de gota ACR/EULAR 2015.

En resumen, hay gran cantidad de indicaciones que han surgido recientemente para utilizar la ecografía musculoesquelética en Reumatología. Cada vez en más centros de alta especialidad se cuenta con equipos de ecografía y su uso se ha diseminado con el paso de los años tanto en la Reumatología de adultos como en la pediátrica. A pesar de ser una evaluación operador-dependiente, ser apegados a una técnica, realizar procedimientos estandarizados y definiciones cada vez más específicas se pueden lograr los objetivos planteados para el diagnóstico y mejor control de la enfermedad de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W. Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? *Rheumatol Int.* 2018;38:1753-1762. doi: 10.1007/s00296-018-4130-1. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30132215; PMCID: PMC6132717.
2. Ran J, Morelli JN, Xie R, Zhang X, Liang X, Liu X, et al. Role for imaging in spondyloarthritis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;61:271-282. doi: 10.23736/S1824-4785.17.02981-8. Epub 2017 May 12. PMID: 28497939.
3. Wei JC, Chen HH, Hsieh TY, Lan HH, Tseng JC, Liu CH, et al. Clinical practice recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2020;23:24-36. doi: 10.1111/1756-185X.13679. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31833212.
4. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):35-42. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30296971.
5. Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:943-966. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.003. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28774456.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The assessment of Spondyloarthritis international Society (aSaS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;2:41-4.
7. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Baraliakos X, Landewé R, Richards HB, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(3):388-400. doi: 10.1093/rheumatology/key128. PMID: 29860356; PMCID: PMC6381766.
8. Reijnierse M, Eshed I, Gaalen FV. Top-Ten Tips for Effective Imaging of Axial Spondyloarthritis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2019;23(4):376-391. doi: 10.1055/s-0039-1693661. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31509866.
9. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. *Rheumatol Int.* 2019;39(8):1331-1341. doi: 10.1007/s00296-019-04326-4. Epub 2019 May 22. PMID: 31119369.
10. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Radiological Findings of the Cervical Spine in Rheumatoid Arthritis: What a Rheumatologist Should Know. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22:19. doi: 10.1007/s11926-020-00894-8. PMID: 32405896.

11. Sivakumaran P, Hussain S, Ciurtin C. Comparison between Several Ultrasound Hand Joint Scores and Conventional Radiography in Diagnosing Hand Osteoarthritis. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44:544-550. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.009. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29289433.
12. Llopis E, Kroon HM, Acosta J, Bloem JL. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:917-941. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.002. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28774455.
13. Salaffi F, Carotti M, Beci G, Di Carlo M, Giovagnoni A. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Radiol Med.* 2019;124:1071-1086. doi: 10.1007/s11547-019-01001-3. Epub 2019 Feb 9. PMID:30739290.
14. Combe B, Lula S, Boone C, Durez P. Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:658-667. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29600931.
15. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1484-1494. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210815. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28389554.
16. Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in Gout and Other Crystal-Related Arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:621-644. doi: 10.1016/j.rdc.2016.07.005. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27742018.
17. Jacques T, Michelin P, Badr S, Nasuto M, Lefebvre G, Larkman N, et al. Conventional Radiology in Crystal Arthritis: Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition, and Basic Calcium Phosphate Crystals. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:967-984. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.004. Epub 2017 Jun 12. PMID:28774457.
18. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging of Osteoarthritis by Conventional Radiography, MR Imaging, PET-Computed Tomography, and PET-MR Imaging. *PET Clin.* 2019;14:17-29. doi:10.1016/j.cpet.2018.08.004. Epub 2018 Oct 24. PMID:30420217.
19. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging of osteoarthritis-recent research developments and future perspective. *Br J Radiol.* 2018;91:20170349. doi: 10.1259/bjr.20170349. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29271229; PMCID: PMC 6190779.
20. Manczak M, Gasik R. Cervical spine instability in the course of rheumatoid arthritis – imaging methods. *Reumatologia.* 2017;55:201–7.
21. Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:621–44. doi:10.1016/j.rdc.2016.07.005.

Capítulo 6

Editora de la Sección

Dra. Fedra C. Irazoque Palazuelos

Fisiopatogenia aspectos genéticos

Dra. Vanesa Gordillo Huerta

PUNTOS CLAVE

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad con componente genético
- Se estima heredabilidad de la enfermedad en el 60 a 70%
- Se reconoce la importancia de HLA-DRB1, en específico del epítoto compartido en la patogénesis de artritis reumatoide
- Se estima que el 20% de los pacientes con artritis reumatoide no tienen asociación con el epítoto compartido
- El gene *PTPN22* es el segundo con mayor asociación al desarrollo de la artritis reumatoide

El papel de los factores genéticos en la fisiopatogenia de la enfermedad ha sido originado de estudios realizados en familias y gemelos, los cuales han mostrado la importancia que juegan los genes en la AR.

La prevalencia de la enfermedad en familias donde existe un miembro con AR se ha reportado hasta en el 15%. Los estudios de riesgo relativo para hermanos de individuos afectados comparados con población general son 2 a 10 veces mayores; se ha estimado que la heredabilidad de la AR es del 60 al 70%.

Los estudios de secuenciación del genoma completo (GWAS) han encontrado alrededor de 100 *locus* asociados con un incremento de riesgo para desarrollar AR.

Los estudios en gemelos que estiman el valor de heredabilidad oscilan entre el 12 al 65%. Un análisis de población sueca estima 50% de heredabilidad en pacientes con AR ACPA positivo, pero únicamente el 20% para ACPA negativo.

En términos de relevancia en la patogénesis, la región con mayor reconocimiento del genoma humano es el antígeno leucocitario humano (HLA), localizado en el brazo corto del cromosoma 6, cuyas moléculas están codificadas en tres clases de genes reguladores de respuestas inmunes. Las regiones de HLA Clase I y Clase III están involucradas en la presentación de péptidos intracelulares y activación del complemento, respectivamente,

mientras que la región de HLA Clase II está expresada en la superficie de células presentadoras de antígeno (macrófagos, células B, células dendríticas) y es esencial para la presentación de péptidos a las células T cooperadoras CD4+ y su activación. Los antígenos HLA Clase II son codificados en *locus* clásicos como DR, DQ y DP, y no clásicos DM y DO. Previamente la participación de HLA Clase II, especialmente HLA-DR en AR, había sido estimada de 37 hasta el 50%; sin embargo, en el análisis de mapeo fino en población japonesa encontraron el 9.2% de la variante fenotípica ACPA positivo y solo el 1.5% para ACPA negativo; la contribución de HLADRB1 fue del 6.4% vs. el 2.8% para otro *locus* HLA.

Hasta ahora la genotipificación de las variantes HLA-DRB1 no ha sido incluida en la práctica clínica diaria, ni en los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010; sin embargo, se ha mostrado que su detección podría predecir la evolución desfavorable de la enfermedad, alto riesgo de progresión de daño radiográfico y alta incidencia de enfermedad intersticial pulmonar o enfermedades linfoproliferativas. Se plantea que su determinación podría ayudar a personalizar la terapéutica.¹

Un estudio de vanguardia en el tema, realizado en el INER en 147 pacientes con AR, con y sin enfermedad pulmonar intersticial (EPI), determinaron la presencia de anticuerpos anti-HLA II (PRA) y su relación con marcadores clínicos y bioquímicos. Los PRA fueron detectados en el 25% de los pacientes con AR EPI y el 29% en AR. Encontraron una alta correlación de niveles de proteína C reactiva (PCR) con el porcentaje de determinación de antígenos HLA Clase II (PRA). Los niveles de PCR se correlacionaron con la progresión de la enfermedad y encontraron títulos mayores de PCR en el grupo de AR y EPI. La identificación de anticuerpos anti-HLA II en pacientes con AR podría tener un im-

pacto en la severidad de la enfermedad y potencialmente en la respuesta al tratamiento de la EPI.²

Hace más de 30 años Gregersen y colaboradores propusieron la hipótesis de un rol patogénico de tres secuencias de aminoácidos (70QRRRA74, 70RRRAA74 o 70QKRAA74) ubicados en la posición 70-74 en la región hipervariable HVR3 de la cadena DRb1, formando el llamado epítoto compartido (EC en español/SE en inglés). Se postuló que la presencia de estas secuencias permitía la presentación de antígenos propios a linfocitos T, favoreciendo el desarrollo de AR. Se ha confirmado que el proceso autoinmune debe ser detonado por la fijación de péptidos citrulinados por moléculas HLA-DR que contengan secuencia del EC.

El alelo HLA-DRB1 EC está presente en el 64 al 82% de los pacientes con AR, significativamente mayor que sus familiares de primer grado 53.9 a 55% y en población sana puede presentarse hasta en el 39 al 52%; la AR se desarrolló en gemelos hasta 3.7 veces más frecuente cuando HLA-DRB1 EC estaba presente y 5 veces más en homocigotos.

La presencia de HLA-DRB1 EC tiene una fuerte asociación con el desarrollo de AR ACPA positivo, progresión articular destructiva e incremento en la mortalidad. HLA-DRB1 ha sido detectado en AR ACPA positivo en el 82 al 89.6%, en comparación con el 53 al 70% ACPA negativo. HLA-DRB1 EC no ha sido encontrada en sujetos sanos, este fenómeno puede ser parcialmente explicado por el impacto en la glucosilación de ACPA (IgG dominio-V) del EC, más que en la positividad por sí misma.

La frecuencia de alelos EC en AR varía dependiendo de la edad de los primeros síntomas de la enfermedad; el inicio en menores de 40 años está asociado a la presencia de DRB1 *0401 y *0404, mientras que el inicio en mayores de 60 años está asociado a DRB1 *0101.

Diferencias entre la etnia o el grupo racial ha mostrado nexos entre la presencia de secuencias de EC y el aumento en el riesgo de desarrollar AR; DRB1 *0401, *0404, *0405 se ha observado con mayor frecuencia en población latinoamericana. También el efecto protector del desarrollo de la enfermedad tiene variantes étnicas. En poblaciones del sureste de México HLA-DRB1*08 muestra un definitivo efecto protector.³

Se estima que alrededor del 20% de pacientes con AR no tienen alelos del EC, la identificación de variantes en la región del HLA es compleja por su polimorfismo. Raychdauri y colaboradores analizaron el genoma de 20,000 individuos, incluyendo alrededor de 5,000 pacientes con AR ACPA positivo e identificaron variantes genómicas que contribuyen al riesgo de desarrollar AR. Dos aminoácidos localizados en posición 11 y 13 en la región HVR1 de la cadena HLA-DRb1 como Val 11 y Leu 11 han sido asociados con un alto riesgo de desarrollo de AR (OR = 3.8/OR = 1.3, respectivamente). Experimentos realizados en macacos consideran que la explicación más allá de la posición de los aminoácidos, podría ser la capacidad de inducir la respuesta de células T contra péptidos citrulinados. Val 11 también se relaciona con ACPA positivo como las variantes del EC. HLA-DRB1*0901 fue significativamente asociada a AR ACPA negativo, presente principalmente en población caucásica y coreana.

Los múltiples efectos biológicos de los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) explican la relevancia en la patogenia de la AR. La producción de ACPA refleja la pérdida de tolerancia inmunológica y es dependiente de factores genéticos, epigenéticos y ambientales, estos últimos con mayor relevancia.

La citrulinación es una modificación postranslacional de proteínas catalizadas por un grupo de enzimas intracelulares dependientes de calcio llamadas pepti-

dil-arginina-deiminadas (PAD) con varios isotipos dependiendo el sitio de expresión. El proceso resulta en un cambio de la arginina con carga positiva a citrulina con carga neutra, introduciendo epítopes nuevos en proteínas propias, generando ruptura de la tolerancia hacia la citrulina y el inicio de una respuesta autoinmune.

Los ACPA reconocen autoantígenos modificados post-translacionalmente generados por las PAD, principalmente por PAD4 que transforma arginina a un nuevo aminoácido citrulina en fibrinógeno, enolasa, vimentina, filagrina, colágeno tipo I, tipo II y otras varias proteínas resultando en la producción de neoepítopes inmunogénicos. Hay cinco isoformas de PAD; PAD4 se encuentra en neutrófilos, monocitos, eosinófilos, bazo, glándulas secretoras y se relaciona con la diferenciación mieloide. El gen *PADI4* sufre regulación epigenética por medio de metilación de su región promotora, la medición en sangre total de hipermetilación se asocia a bajos niveles de anti-PAD4 y ACPA, por tanto a menor actividad de la enfermedad e incluso remisión. La búsqueda de hipometilación del gen *PADI4* en poblaciones celulares podría ser de utilidad en el tratamiento temprano, incluso en fases preclínicas de AR.⁴

Los complejos de fibrinógeno citrulinado y ACPA se han encontrado en dos tercios de pacientes ACPA positivos y han mostrado estimular receptores Fcγ en macrófagos; induciendo la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), su secreción puede amplificarse si se incorpora IgM FR (Factor Reumatoide) en el inmunocomplejo IC-ACPA. Los isotipos IgM e IgA FR muestran potencial para propagar IC-ACPA mediante la activación del complemento. Los ACPA activan el complemento en ambas vías, la clásica y la alternativa, induciendo trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y la activación de osteoclastos.

Entre los muchos genes que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades

autoinmunes, el alelo que codifica la variante W620 de PTPN22 se ha asociado a lupus eritematoso sistémico, vasculitis, espondiloartritis, miopatías inflamatorias, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil en todas sus variantes, principalmente la poliarticular FR positivo, entre muchas otras.¹

El gen *PTPN22* representa el segundo *locus* de susceptibilidad de mayor importancia que se asocia al desarrollo de AR, codifica a una proteína de 110 kDA conocida como tirosina-linfoide fosfatasa no receptor 22 (LYP). Actualmente solo es referida como PTPN22, se encuentra en todo el linaje leucocitario, se trata de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) particularmente abundante en neutrófilos, células asesinas naturales (NK) y células B. Tiene una proteína tirosina-fosfatasa específica (PTP) en el dominio N-terminal, seguido por dominio C-terminal y más de 200 residuos.

Begovich y colaboradores reportaron en 2004 una asociación estadísticamente significativa en el alelo 1858T de PTPN22 con AR que confería un OR de 1.65. Los pacientes con FR positivo tienen mayor asociación, así como a ACPA positivo, enfermedad erosiva e inicio temprano. Pero el alelo 1858T de PTPN22 no correlacionó con la respuesta a agentes anti-TNF o metotrexato.⁵

Citera y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles en donde evaluaron a pacientes con AR/artritis indiferenciada (UA) de la base de datos de CONAART (Argentine Consortium for Early Arthritis) evaluando factores de riesgo genéticos para AR, específicamente alelos de HLA-DRB1 y el polimorfismo rs2476601 de PTPN22. Reportaron mayor detección de los alelos HLADRB1*04 y HLADRB1*09 en pacientes con AR con un OR de 2.23 y de 1.89, respectivamente. Pacientes con UA y la población general mostraron mayor frecuencia de alelos DRB1*07, DRB1*11 y DRB1*15 que los pa-

cientes con AR. El polimorfismo rs2476601 de PTPN22 fue encontrado con más frecuencia en AR y UA en comparación con la población general, siendo significativamente diferente para AR vs. población general OR = 1.81 ($p = 0.018$). Este fue el primer estudio en población argentina que pudo distinguir con la medición de HLA-DRB1 y PTPN22 entre pacientes con AR temprana, UA y población general.⁶

Desde 2012 Torres Carrillo y colaboradores reportaron que el polimorfismo +1858C/T PTPN22 confiere susceptibilidad genética para AR en población mexicana del Oeste de México OR 2.83 ($p = 0.001$).⁷

El genotipo CC del polimorfismo -1123G>C en el gene *PTPN22* es un factor protector para la AR en la población mestiza mexicana y se asocia con niveles bajos de anticuerpos anti-CCP.⁸

Las variantes genéticas HLA y no HLA son cruciales en el desarrollo de AR, pero no han logrado explicar la heterogeneidad de la enfermedad, por lo que algunas modificaciones epigenéticas que generan cambios reversibles en DNA y cromatina, regulando la expresión génica sin alterar la secuencia del DNA, sugieren ser el enlace entre otros factores causales. Los mecanismos epigenéticos más importantes son metilación del DNA, modificación de histonas y cambios que afectan la expresión de genes y el progreso de la inflamación por microRNA (miRNA) y otros RNA no codificantes.⁹

En la metilación del DNA, un grupo metil es agregado a un dinucleótido de citosina-guanina (C-G) conocido como CpG; aproximadamente el 70 al 80% de todos los CpG en el genoma son metilados e incluidos en regiones promotoras conocidas como islas CpG, las cuales son habitualmente hipometiladas en genes transcripcionalmente activos. El GWAS más extenso que evaluó la susceptibilidad para AR reportó 10 sitios CpG dentro de la región MHC conocida como *locus* de riesgo.¹⁰

Pitaksalee y colaboradores demostraron cambios celulares específicos en la metilación del DNA en pacientes con AR temprana en leucocitos circulantes; reportaron hipometilación de una región del gen TNF- α en pacientes con artritis reumatoide temprana y expresión diferencial de tres citocinas: IL-21, IL-34 y RANKL, así como la metilación diferencial en células T CD4+, células de memoria y en menor medida en monocitos. Las células T CD4+ vírgenes presentaban metilación diferencial en más de 500 genes asociados con severidad de la enfermedad. Los cambios epigenéticos tempranos como la metilación pueden estimular señalización a través de citocinas para el desarrollo de susceptibilidad y severidad de la AR.¹¹

Uno de los fármacos más utilizados para AR es el metotrexato (MTX) que actúa como inmunosupresor en células proliferativas, y de estas la población más relevante son las células T CD4+. En análisis de poblaciones celulares T CD4+ en pacientes de reciente diagnóstico vírgenes a FARME, tratados con MTX y controles sanos, encontraron posiciones de metilación (DMPs) más diferenciadas en células CD4+ de memoria que en células CD4+ vírgenes (904 vs. 19 DMPs). La mayoría de DMPs (72%) identificadas en pacientes de diagnóstico reciente con enfermedad activa muestran aumento en metilación de DNA, mientras que el 80% de las DMPs del grupo tratado con MTX en remisión disminuyó la metilación de DNA. Observaron que alrededor de un tercio de los 101 *locus* de riesgo conocidos para AR se sobreponen con las DMPs. Estos resultados muestran que las diferencias en la metilación del DNA varían en poblaciones celulares, dependientes de actividad de la enfermedad y tratamiento, en este caso con MTX.¹²

La medición de la metilación del DNA es un biomarcador potencial de respuesta a tratamiento que agilizaría la medicina personalizada y la medicina de precisión.

Nair y colaboradores midieron DMPs en pacientes con AR tratados con metotrexato y que habían mostrado buena o mala respuesta EULAR a MTX por 6 meses; dos CpG evidenciaron cambios en la metilación a las 4 semanas en el grupo de buena respuesta EULAR. Otros cuatro CpG correlacionaron con mejoría en la actividad de la enfermedad (PCR, articulaciones inflamadas y dolorosas) en el mismo tiempo.¹³ Estos hallazgos permitirán incluir la medición de CpG con otros biomarcadores tempranos y personalizar la estrategia terapéutica ya sea escalando o cambiando la terapia tan pronto como 4 semanas, limitando cambios epigenéticos asociados a severidad.

La metilación de histonas está involucrada en la patogénesis de AR. HeK-4me3 Histona H3 trimetilada en lisina 4 se encuentra aumentada en la región promotora de MMP correlacionándose con la expresión de MMP-1, MMP-3, MMP-9 y MMP-13 en fibroblastos de la sinovia. PADI4 inhibe la transcripción de p21 para modificar H3 arginina en la región promotora p21 que protege a los fibroblastos sinoviales de apoptosis asociada a la patogénesis en AR.¹⁰

MicroRNAs (miRNAs, miRs) regulan la expresión génica de factores transcripcionales que influyen en el balance Th17/Treg. La AR se caracteriza por un desbalance Th17/Treg y Th17 sufre mayor activación que Treg. Kmiolek y colaboradores reportaron correlación en células Th17 entre miR-26, SMAD3, STAT3, SOCS1, miR-155 y STAT3; en células T reg entre miR-26, SMAD3, STAT3, SOCS1 y miR-155 y SMAD4. El nivel de expresión de miR-31 en las células Th17 de pacientes con AR con DAS28 < 5.1 es mayor y miR-24 en células T reg de pacientes con DAS28 > 5.1. MiR-146a en células Treg se asocia a pacientes con AR FR positivo. La detección de miR-146a y miR-155 podrían ser biomarcadores de AR temprana.¹⁴

Otros perfiles de expresión de miRNA han demostrado que miR-5571-3p y miR-135b-5p se correlacionan positivamente con inflamación y actividad de la enfermedad.¹⁵ También se ha encontrado expresión con un rol protector para desarrollar la enfermedad como miR-613 y miR-22.

Algunas variantes genéticas han sido relacionadas con aspectos clínicos específicos de la enfermedad más que a susceptibilidad o severidad; es el caso del gene *RARB* (rs1161199914) relacionado con el desarrollo de aterosclerosis subclínica en AR, siendo relevante dada la morbimortalidad cardiovascular asociada a la enfermedad.¹⁶

Un considerable número de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) podría modular la producción de diversas citocinas involucradas en el inicio, desarrollo y progresión de AR. Los genotipos INFG-1616 G y INFG1616 GG han sido asociados con susceptibilidad y TNF α -308A con susceptibilidad y severidad. Entre las citocinas asociadas a patogénesis, IL-12 modula la respuesta inmune y autotolerancia; en particular el polimorfismo rs17860508 del gene *IL-12B* se ha asociado a susceptibilidad genética en población búlgara. El alelo rs26232C asociado a susceptibilidad y severidad de la AR se asocia a mayor actividad profibrogénica en los fibroblastos de la sinovia (FLS) y mayor expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 e IP 10.

REFERENCIAS

- Wysocki T, Olesinska M, Paradowska-Gorycka A. Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis—From Research to Clinical Practice. *Cells*. 2020;9:1127.
- Del Angel-Pablo A, Buendía-Roldán I, Mejía M. et al. Anti-HLA Class II Antibodies Correlate with C-Reactive Protein Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis Associated with Interstitial Lung Disease. *Cells*. 2020;9:691.
- Sepulveda-Delgado J, Rizo-Pinto A, Granados-Arriola J. et al. Role of HLA-DRB1*04 in the susceptibility and HLA-DRB1*08 in the protection for development of rheumatoid arthritis in a population of Southern Mexico: Brief report. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2875-79. doi: 10.1007/s10067-020-05060-0.
- Kolarz B, Ciesla M, Dryglewska M, et al. Peptidyl Arginine Deiminase Type 4 Gene Promoter Hypo-Methylation in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020;9:2049.
- Mustelin T, Bottini N, Stanford SM. The contribution of PTPN22 to rheumatological disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):486–495.
- Citera G et al. Frequency of human leukocyte antigens class II-DR alleles (HLA-DRB1) in Argentinian patients with early arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38:675–681.
- Torres-Carrillo N, et al. The +1858C/T PTPN22 gene polymorphism confers genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population from the Western Mexico. *Immunol Lett*. 2012;147(1-2):41-6.
- Muñoz-Valle JF, et al. Polimorfismo -1123G>C en el gen PTPN22 y anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico en la artritis reumatoide. *Med Clin*. 2017;149:95-100.
- Gianini D, Anonucci M, Petrelli F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:387-397.
- Guo S, Xu L, Chang C, et al. Epigenetic regulation mediated by methylation in the pathogenesis and precision medicine of rheumatoid arthritis. *Front Genet*. 2020;11:811.
- Pitaksalee R, et al. Differential CpG DNA methylation in peripheral naïve CD4+ T-cells in early rheumatoid arthritis patients. *Clinical Epigenetics*. 2020;12:54.
- Guderud K, Sunde L, Flam S. et al. Rheumatoid arthritis patients, both newly diagnosed and methotrexate treated, show more DNA methylation differences in CD4+ memory than in CD4+ naïve T cells. *Front Immunol*. 2020;11:194.
- Nair N, Plant D, Verstappen S, et al. Differential DNA methylation correlates with response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2020;59:1364-137.
- Kmiolek T, Rzeszotarska E, Wadja A, et al. The interplay between transcriptional factors and MicroRNAs as an important factor for TH17/Treg balance in RA patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7169.
- Liu C, Pan A, Chen X, et al. MiR-5571-3p and miR-135b-5p, derived from analyses of microRNA profile sequencing, correlate with increased disease risk and activity of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1753-65.
- López-Mejía R, Carmona FD, Genre F, et al. Identification of a 3'-untranslated genetic variant of *RARB* associated with carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis: a genome wide association study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:351-60.
- De Lima C, Rushansky E, Adelino JE, et al. Are key cytokines genetic and serum levels variations related to rheumatoid arthritis clinical severity? *Gene*. 2020;722:144098.

Capítulo 7

Clasificación y clinimetría de la artritis reumatoide

Dra. Gisela Casillas Ramos

PUNTOS CLAVE

- Los criterios de clasificación ACR/EULAR del 2010 tienen cuatro dominios: articular, serológico, reactantes de fase aguda y duración de la sinovitis
- Las medidas de evaluación de la AR se realizan con distintos índices y comprenden la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida

Clasificación de la artritis reumatoide

Todos los paradigmas actuales de tratamiento para la artritis reumatoide (AR) destacan en el uso intensivo y temprano de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME).

La importancia de conocer los criterios del año 1987 es que estos sirvieron como clasificación en la mayoría de los estudios clínicos de AR hasta la fecha; tienen sensibilidad menor del 80% y especificidad del 90 al 93% en el contexto de enfermedad establecida, pero en AR de corta evolución tienen una sensibilidad menor y especificidad entre el 33 y el 77%. Son relativamente sencillos y fáciles de aplicar, en especial en enfermedad

establecida, pero no son adecuados para AR temprana.¹⁻³

Los criterios por miembros del ACR y de EULAR, publicados en el año 2010 (**Cuadro 7.1**), consisten en una puntuación designada a cuatro dominios, que son: la distribución de afección articular (se incluyen articulaciones dolorosas y edematosas, puntuación 0-5 puntos), exámenes serológicos (0-3) con RF o ACPA, duración de la sinovitis (0-1), reactantes de fase aguda (proteína C-reactiva o velocidad de sedimentación globular (0-1)) y el tipo de afectación articular mayor o igual a 6 semanas. Una puntuación igual o mayor de 6 indica que el paciente se clasifique como AR de corta evolución y de esta manera se pueda iniciar un trata-

Cuadro 7.1. Criterios de ACR y EULAR

Dominio	Puntuación ponderada
Afectación articular (0-5)	
1 articulación mediana o grande	0
2-10 articulaciones medianas o grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas	2
4-10 articulaciones pequeñas	3
> 10 articulaciones (con al menos una articulación pequeña)	5
Pruebas serológicas (0-3)	
Ni RF ni ACPA (\leq LSN)	0
Al menos una prueba, título positivo bajo ($> 1 \leq 3 \times$ LSN)	2
Al menos una prueba, título positivo alto ($> 3 \times$ LSN)	3
Duración de la sinovitis (0-1)	
< 6 semanas	0
\geq 6 semanas	1
Reactantes de fase aguda (0-1)	
No VSG, no CRP anormales	0
VSG o CRP elevadas	1
TOTAL (≥ 6 indica AR <i>definida</i>):	

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; ACPA, anticuerpos antipéptidos citrulinados; RF, factor reumatoide; CRP, proteína C-reactiva; LSN, límite superior de la normalidad; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Fuente: Aletaha D, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:1580–8.³

miento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).^{2,3}

Los diagnósticos diferenciales varían entre pacientes con presentaciones diferentes, pero pueden incluir afecciones como lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y gota. Si no está claro cuáles son los diagnósticos diferenciales relevantes para considerar, se debe consultar al reumatólogo.^{2,4}

Aunque es necesaria la presencia de sinovitis en al menos una articulación (sin un diagnóstico alternativo que explique mejor la sinovitis), permanece la controversia sobre si la sinovitis asintomática de articulaciones específicas, definida por resonancia magnética o ecografía de alta resolución, debería incluirse en la puntuación articular.^{2,4}

Si bien las ventajas de estos nuevos criterios están claras, algunas desventajas son la falta de inclusión de las técnicas de imagen en la puntuación, lo que nos daría una clasificación todavía más precoz de los pacientes con AR. También la identificación de una fase presintomática de la enfermedad a través de la detección de autoanticuerpos hasta 14 años antes de la aparición de la enfermedad, lo cual ha despertado interés considerable en la caracterización del pródromo de la AR; aunque algunos autores reclaman que este interés ha provocado el uso de FARME en pacientes que no evolucionarían a AR.^{2,3,5}

Se requieren herramientas de imagen sensibles para evaluar la actividad de la enfermedad, detectar el daño articular, monitorear la respuesta al tratamiento y

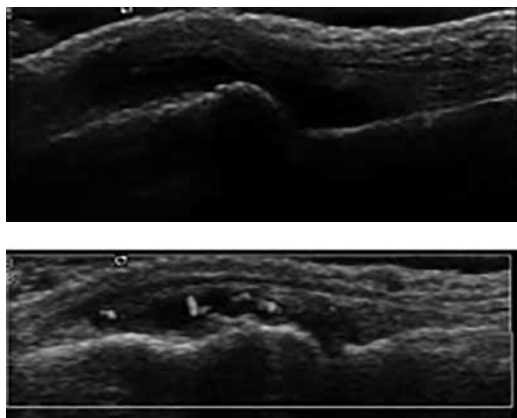


Figura 7.1. Imagen que muestra sinovitis grado 2 en escala de grises con señal DP grado II.

Fuente: Aletaha D, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010.³ Vicente-Herrero MT, et al. Valoración de limitaciones en reumatología. Herramientas más utilizadas en la práctica. *Rev Colomb Reumatol.* 2019.¹³

predecir la evolución. Por sus ventajas en costos y riesgos, por su validez, reproducibilidad y sensibilidad, el US desempeña un papel cada vez más importante en la evaluación de las articulaciones en pacientes con AR. Este, es sensible en la detección de erosiones óseas tempranas.⁶⁻⁸ La mayor sensibilidad para erosiones se relaciona con su capacidad para detectar erosiones más pequeñas y la capacidad multiplanar del ultrasonido (en comparación con la imagen bidimensional con rayos X) de diferenciar entre la sinovitis articular (**Figura 7.1**) y otras causas de inflamación, como bursitis y tenosinovitis.

La resonancia magnética (RMN) ofrece varias ventajas, como la perspectiva de visión tridimensional, la disponibilidad de imágenes de corte transversal de la anatomía en cualquier plano dado, que incluye edema óseo. En la AR demuestra claramente los cambios en los tejidos blandos de la sinovia y el tejido circundante, así las como erosiones. El uso de esta técnica requiere gadolinio intravenoso para demostrar sinovitis. No obstante, el uso de la RMN en pacientes afectados con AR tiene algunas limitaciones, como la necesidad de medio de contraste, el difícil acceso, altos costos y la viabilidad limitada para el seguimiento.^{8,9}

El grupo OMERACT definió las lesiones elementales por US en enfermedades

reumáticas en el año 2005, las cuales fueron actualizadas febrero de 2019.^{10,11}

Se utiliza un sistema semicuantitativo para medir la inflamación sinovial. El mismo contempla un rango de 0 a 3 de acuerdo con la gravedad de la alteración, siendo 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, y 3 = severo. Esta puntuación se calcula por lo general para cada variable analizada (derrame sinovial, hipertrofia sinovial, señal DP).¹²

Clinimetría en artritis reumatoide

En esta sección nos limitaremos en las ventajas y limitaciones de la clinimetría y énfasis en la evaluación de la AR, los aspectos para ser medidos son actividad, función y daño y cada uno de estos requiere de distintas evaluaciones, así mismo, existen a su vez diversos objetivos finales.^{14,15}

Las medidas de evaluación en AR comprenden: la actividad de la enfermedad, capacidad funcional, daño estructural y calidad de vida.

Las propiedades que deben reunir las medidas de evaluación para ser útiles en la práctica clínica son: validez, reproducibilidad y sensibilidad al cambio.

Los objetivos del uso de FARME no son solo mejorar los síntomas y signos de la AR activa, sino también prevenir el daño estructural, así como evitar el dete-

rioro funcional. El desarrollo de nuevas terapias, incluidos agentes biológicos y sintéticos dirigidos contra componentes específicos del sistema inmune, ha requerido la disponibilidad de instrumentos que permitan evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia.^{15,17}

Los principios en Reumatología para la evaluación del paciente están basados en lo siguiente:

- El deterioro funcional y daño articular estructural^{15,17}
- La respuesta a la terapia modificadora de la AR se puede evaluar mediante el grado de actividad de la enfermedad que está presente^{16,18}
- El logro de una remisión sostenida de la enfermedad se asocia con el cese del daño articular. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con enfermedad de larga duración, la remisión puede no ser un objetivo alcanzable y, por lo tanto, la baja actividad de la enfermedad es una alternativa aceptable^{15,17,18}

La monitorización de la actividad de la enfermedad a intervalos regulares a corto plazo (que no excedan los tres meses cuando la enfermedad está activa) y las modificaciones apropiadas de la terapia con FARME para establecer y mantener el control de la enfermedad dan mejores resultados radiográficos y funcionales en los pacientes con AR.^{15,22,23}

Los indicadores de la actividad de la enfermedad en la AR incluyen las siguientes medidas:^{24,26}

Evaluación de la actividad de la enfermedad

Recuento de articulaciones inflamadas y sensibles

- Dolor
- Evaluaciones globales de médico y paciente de la actividad de la enfermedad

- Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva (VSG y PCR)
- Duración de la rigidez matutina
- Fatiga
- Índices compuestos (DAS, DAS28, SDAI, CDAI)
- Criterios de respuesta (ACR, EULAR)

Evaluación de la capacidad funcional

- *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)

Evaluación de la calidad de vida

- *Short Form-36 Health Survey* (SF-36)

Índices de actividad en artritis reumatoide

Conjuntos básicos de variables de actividad de la enfermedad

Los tres conjuntos básicos incluyen recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas, evaluación del dolor del paciente y evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad.^{26,27}

El recuento de 28 articulaciones se ha convertido en el estándar para su uso tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. Es importante destacar que su uso no elimina la responsabilidad de evaluar también los tobillos y los pies en la práctica clínica.

Dolor

El dolor suele medirse mediante escalas analógicas visuales, que suelen utilizar líneas horizontales de 100 mm. Los pacientes indican su grado de dolor (típicamente durante la semana anterior) colocando una marca entre "sin dolor" (extremo izquierdo, 0 mm) y un dolor insoportable (extremo derecho, 100 mm). Las alternativas a las escalas analógicas visuales incluyen escalas de calificación

numérica (que van de 0 a 10 en pasos de 1 o 0.5) y escalas categóricas (por ejemplo, Escalas Likert de 5 puntos).

Escala análoga visual (EVA)

☹ 1 10 ☺

Evaluaciones globales del paciente y médico

La actividad global de la enfermedad calificada por el paciente, el médico o ambos, se evalúa de manera similar utilizando escalas analógicas visuales, escalas de calificación numérica.

Reactantes de fase aguda

En particular la VSG y PCR, constituyen la mayoría de las medidas de la actividad objetiva de la enfermedad. Los niveles de reactantes de fase aguda se correlacionan bien, tanto con las mediciones de la actividad clínica de la enfermedad como con la progresión radiográfica del daño articular.

Otras mediciones séricas, como respuesta a la inflamación, son las citocinas, aunque solo la IL-6 puede medirse de manera consistente y confiable, la que correlaciona directamente con agresividad y pronóstico.

Estos biomarcadores correlacionan con actividad de la AR.²¹⁻²³

Otras variables

Otras variables asociadas con la actividad de la enfermedad incluyen la duración de la rigidez matutina, el grado de fatiga y la reducción de la capacidad funcional. Para medir los niveles de fatiga destacan escalas de vitalidad/fatiga que forman parte del formulario corto (SF-36) y la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas (FACIT); la fatiga también se evalúa simplemente mediante el uso de una escala analógica visual.

Índices compuestos para la evaluación de actividad de la enfermedad

Se han desarrollado índices “compuestos” que combinan diferentes variables.^{24,25}

Las fórmulas para calcular estos índices varían en complejidad: el índice de actividad de la enfermedad (DAS) y su derivado (el DAS28), el índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI) y el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI). La actividad basal de la enfermedad estimada por estas puntuaciones compuestas, especialmente la actividad de la enfermedad después de tres meses de tratamiento con FARME, es altamente predictiva a largo plazo, lo que facilita la adopción de estrategias de tratamiento que permiten cambios rápidos y dinámicos.

Puntuación de actividad de la enfermedad (DAS)

El original es complicado y no es ideal para un uso clínico, incluía 44 articulaciones.

Puntuación DAS28

La alta actividad de la enfermedad se relaciona con DAS28 > 5.1, moderada a DAS28 > 3.2 a 5.1, la baja actividad de la enfermedad se considera en el rango de 2.6 a 3.2 y un punto de corte para la “remisión” (DAS28 < 2.6).^{26,27} El cambio en el valor del DAS28 de 1.2 se considera buena respuesta. Ausencia de respuesta ≤ 0.6.

Una deficiencia muy importante para considerar, cuando se utiliza este índice, es que entre el 15 y el 50% de los pacientes con puntuaciones DAS28 de 2.6 continúan teniendo dos o más articulaciones inflamadas; algunos pueden tener incluso más de 10 articulaciones inflamadas y aún así ser categorizados como en “remisión”. El mayor peso relativo que el DAS28 otorga a los reactantes de fase aguda puede resultar en una estimación más baja de la actividad de la enfermedad en comparación con otras medidas, como el SDAI o el

CDAI; debemos tener mayor cautela al utilizar tocilizumab o inhibidores de las Jak cinasas (disminuyen PCR).

Índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI)

Emplea cinco de las variables, se calcula utilizando una suma lineal de variables.²⁸

El SDAI se define como la suma simple de lo siguiente:

- Evaluación global del paciente (escala de 0 a 10)
- Evaluación global del médico (escala de 0 a 10)
- Nivel de proteína C reactiva (mg/dL)
- Recuento de articulaciones sensibles (con 28 articulaciones)
- Recuento de articulaciones inflamadas (usando 28 articulaciones)

Es validado para su uso tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica.^{29,30} Además, tiene mayor sensibilidad y especificidad para predecir las decisiones de los médicos de cambiar el tratamiento con FARME en comparación con otras puntuaciones compuestas,³⁰ y correlaciona mejor con los resultados ecográficos. Dispone de una calculadora, aunque el SDAI y el CDAI se pueden realizar potencialmente sin el uso de esta en la práctica diaria.

Estableciéndose los puntos de corte para el estado clínico de actividad de la enfermedad, el punto de corte para la remisión SDAI de ≤ 3.3 no permite la presencia de más de dos articulaciones inflamadas o sensibles; también forma parte de la definición de remisión del American College of Rheumatology (ACR) basada en índices y la European League Against Rheumatism (EULAR).^{31,32} Los puntos de corte establecidos son:

- Remisión ≤ 2.8
- Baja actividad 2.9 A 10
- Moderada actividad 11 a 22
- Alta actividad ≥ 22

Índice de actividad clínica de la enfermedad (CDAI)

Simplificación del SDAI, CDAI no requiere la medición de un reactante de fase aguda. Dado que el CDAI no incorpora medidas de reactantes de fase aguda, presumiblemente constituye la medida más válida para todos los tratamientos, incluidos los medicamentos que interfieren directamente con los reactantes de fase aguda.

CDAI se correlaciona bien con otras puntuaciones de actividad de la enfermedad y criterios de respuesta, así como con la progresión del daño articular y el deterioro funcional.³³ El punto de corte para la remisión es 2.8 y el de baja actividad de la enfermedad es 10. La ventaja del CDAI es que facilita las decisiones de tratamiento inmediatas basadas completamente en criterios clínicos. Sin embargo, la contribución de la PCR al SDAI es solo mínima y, por lo tanto, estas dos puntuaciones dan resultados muy similares, independientemente del tipo de fármaco utilizado.³⁴

Criterios de respuesta

El manejo exitoso de la artritis reumatoide requiere la supresión de la respuesta autoinmune, que da como resultado inflamación sinovial, daño del cartílago y hueso. La estrategia para lograr esto se denomina “tratamiento por objetivos” y requiere una revisión frecuente del paciente para escalar la terapia hasta que se logre la remisión o al menos una baja actividad de la enfermedad (**Cuadro 7.2**).³⁵

Criterios de respuesta ACR

Un primer intento de definir los requisitos mínimos de respuesta fue proporcionado por los criterios de Paulus.³⁶ Estos criterios formaron la base de los criterios de respuesta del ACR, que (en su iteración inicial) derivaron las variables necesarias para lograr una mejora del 20% en la ac-

Cuadro 7.2. Criterios de respuesta al tratamiento en la artritis reumatoide

Medida de la actividad de la enfermedad	VARIABLES	Puntuación
DAS	IAR, SAR, VSG/PCR, evaluación global del paciente	Remisión ≤ 1.6
DAS28	IAR, SAR, VSG/PCR, evaluación global del paciente	Remisión ≤ 2.6 ; actividad de la enfermedad: baja 2.6-3.2, moderada 3.3-5.0, alta ≥ 5.1
CDAI	IAR, SAR, evaluación global del paciente, evaluación global del médico	Remisión ≤ 2.8 ; actividad de la enfermedad: baja > 2.8 y ≤ 10 , moderada > 10 y ≤ 22 , alta > 22
SDAI	IAR, SAR, VSG/PCR, evaluación global del paciente, evaluación global del médico	Remisión < 3.3 ; actividad de la enfermedad: baja 3.4-11, moderada 11.1-26, alta 26.1-86
ACR-EULAR booleano	IAR 28, SAR 28, VSG/PCR, evaluación global del paciente	Remisión: todas las puntuaciones ≤ 1 en una escala del 1 al 10
RÁPID 3	Evaluación global del paciente, dolor, HAQ	Remisión ≤ 3 ; gravedad baja 3.1-6.0, gravedad moderada 6.1-12, gravedad alta > 12
RAID	Dolor, fatiga, discapacidad funcional, bienestar físico, bienestar emocional, afrontamiento	Estado aceptable del paciente < 2 , cambio de 3 o 50% considerado relevante

Fuente: Kiely PDW, et al. Management of rheumatoid arthritis. Medicine (Abingdon), 1995.³⁵

tividad de la enfermedad. La respuesta ACR20, una medida estándar para muchos ensayos clínicos realizados desde 1995, se define como una mejora de al menos el 20% en la cantidad de articulaciones inflamadas y sensibles, así como una mejora de al menos el 20% en tres o más de las cinco restantes variables del conjunto básico.

Los criterios de respuesta categórica incorporados en el ACR20, ACR50 y ACR70 miden la frecuencia del beneficio (es decir, la proporción de pacientes que logran una respuesta definida a partir de una intervención de tratamiento).

Mejoría del 20, 50 y 70% en:

- El recuento de articulaciones dolorosas
- El recuento de articulaciones inflamadas

Mejoría del 20, 50 y 70% en al menos 3 de los siguientes parámetros:

- Reactantes de fase aguda VSG o PCR

- Valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico
- Valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente
- Valoración del paciente del grado de dolor (EVA)
- Discapacidad física (HAQ)

Criterios de respuesta EULAR

Estos criterios se basan en el DAS28 y clasifican la mejora en respuestas buenas o moderadas.^{37,38}

- Buena respuesta EULAR: la disminución de la puntuación debe superar 1.2 y dar como resultado el logro de una baja actividad de la enfermedad (DAS28 < 3.2).
- Respuesta moderada EULAR: una disminución en el DAS28 en > 1.2 (sin alcanzar una baja actividad de la enfermedad) o por una disminución de 0.6 a 1.2, además de alcanzar al menos una actividad moderada de la enfermedad (es decir, DAS28 < 5.1).

Criterios de respuesta SDAI y CDAI

Se han definido límites de respuesta para el SDAI y el CDAI que corresponden con las respuestas ACR tradicionales. Estas definiciones de respuesta menor, moderada y mayor, se han definido como mejoras relativas de SDAI o CDAI del 50, 70 u 85%, respectivamente.³⁹

Remisión

ACR y EULAR desarrollaron definiciones,^{31,32} validadas en varios estudios adicionales.^{40,41}

Para los ensayos clínicos, los criterios de remisión ACR/EULAR recomiendan el uso de cualquiera de las siguientes definiciones como medida de resultado primario y la otra como medida de resultado secundario:

- SDAI ≤ 3.3
O todo lo siguiente:
- Recuento de articulaciones inflamadas y sensibles (usando el recuento de 28 articulaciones) ≤ 1
- Evaluación global del paciente (en una escala de 0 a 10) ≤ 1
- Proteína C reactiva (PCR) (expresada en mg/dL) ≤ 1

Para la práctica clínica, se puede utilizar, modificado por exclusión de la PCR:

- CDAI ≤ 2.8
O todo lo siguiente:
- Recuento de articulaciones inflamadas y sensibles (usando el recuento de 28 articulaciones) cada uno ≤ 1
- Evaluación global del paciente (en una escala de 0 a 10) ≤ 1

En general, el estado de remisión constituye una condición clínica en la que no hay enfermedad activa. Como se señaló las definiciones de remisión de la enfermedad permiten técnicamente dentro de sus parámetros cierto grado de enfermedad activa.^{34-38,40,41}

Evaluaciones de la función física

Los instrumentos diseñados para medir la función física también son indicadores útiles de la actividad de la enfermedad. Estos instrumentos, desarrollados para uso genérico, se emplean comúnmente en ensayos clínicos, y con menos frecuencia en la práctica clínica.

Las dos herramientas de evaluación de la función física que se utilizan con mayor frecuencia son el HAQ y SF-36.^{42,43} Si bien el SF-36 es más complejo (36 ítems), el HAQ, que se desarrolló originalmente para la AR, es más corto (20 ítems) y es mucho más fácil de calcular.

Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ)

Es el instrumento específico para enfermedades reumáticas más conocido por los reumatólogos. Se ha aplicado a casi todo tipo de procesos con buenos resultados y numerosos estudios han demostrado su fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio. Su creación se basó en un modelo elaborado por Fries a principios de los ochenta para evaluar el impacto o desenlace de artritis crónica, basado en el punto de vista de los enfermos, y que se puede considerar todavía vigente.⁴⁵

Es un cuestionario autoaplicado de 20 ítems que evalúan el grado de dificultad física autopercebida para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en ocho áreas: a) vestirse y asearse (2 ítems); b) levantarse (2); c) comer (3); d) caminar/pasear (2); e) higiene personal (3); f) alcanzar (2); g) prensión (3), y h) otras actividades (3). Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo. La puntuación final del HAQ es la media de las ocho áreas.^{44,45}

El SF-36

Consta de 35 ítems agrupados en ocho categorías, es un instrumento informado

por el paciente diseñado para evaluar el estado de salud general; no es específico de la enfermedad: función física, limitaciones del rol por problemas físicos, dolor, percepción de la salud general, vitalidad, función social, limitaciones del rol por problemas emocionales y salud mental, cada una de las cuales proporciona una puntuación individual. Un ítem adicional evalúa el cambio de salud en el tiempo. Las ocho categorías se pueden resumir en dos escalas: una física y una mental, con una puntuación para cada una de ellas, pero no se puede obtener un índice global para todo el cuestionario. La puntuación final de las ocho categorías del cuestionario se basa en algoritmos complejos que precisan de un programa informático para su cálculo.

El instrumento consta de 36 preguntas organizadas en ocho dominios: función física, rol físico, salud general, dolor corporal, salud mental, función social, vitalidad/fatiga y rol emocional. Los datos de estos ocho dominios se pueden resumir en dos categorías: puntuación del componente físico y puntuación del componente mental. Los resultados del SF-36 son particularmente útiles para comparar la calidad de vida entre cohortes de pacientes con diferentes enfermedades, pero también se correlacionan bien con otras medidas de la actividad de la AR. El aumento de las puntuaciones del SF-36 es indicativo de una mejora del estado de salud.^{43,44}

Instrumentos informados por el paciente

En 1992 se introdujo el primer autocuestionario para evaluar actividad de AR, denominado RADAR (*Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology*); no otorgaba un índice global, diseñado para la medida de signos y síntomas de la enfermedad por los propios pacientes.⁴⁴ La concordancia de los datos obtenidos en el cuestionario RADAR con los obtenidos por el clínico es buena, lo que indica que los

pacientes son capaces de valorar la actividad de su enfermedad. Fue así como surgió el RADAI (*Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index*) que consta de seis preguntas; las tres primeras evalúan actividad. La primera interroga acerca de los 6 meses previos y las otras dos sobre el momento actual. La cuarta y la quinta preguntas evalúan rigidez matinal y, por último, en la sexta el paciente debe marcar la intensidad del dolor en diferentes articulaciones. Para el cálculo del índice total, los ítems 4 y 5 fueron estandarizados en una escala de 0 a 10 por lo que cada uno debe ser promediado previamente y, luego, el índice resulta del promedio del total. RADAI presentó una buena correlación con DAS28, pero cuando se compararon ambos se observó que difieren entre sus grupos.

El RADAI resultó ser un instrumento de fácil interpretación para el paciente y de cálculo sencillo, por lo tanto, es una alternativa útil para evaluar la actividad de la enfermedad.^{44,46} Estos instrumentos rara vez se utilizan en ensayos clínicos y casi nunca en la práctica clínica.

Puntaje RAPID3

La expansión del RAPID es el índice que se basa únicamente en los resultados autoinformados por el paciente y es fácil realizar. Incluye: el HAQ, la función física, el dolor y la estimación global del paciente, todos normalizados de 0 a 10, contados juntos y divididos por 3 para obtener una puntuación en una escala de 0 a 10.⁴⁷ No requiere un recuento articular formal. Proporciona información cuantitativa similar al DAS28 o al CDAI, con respecto a la actividad de la enfermedad. Sin embargo en la enfermedad establecida, donde el deterioro funcional en gran medida es irreversible debido al daño articular acumulado, es probable que RAPID3 no se correlacione bien con la mejora clínica real. Además, otras comorbilidades, como la osteoartritis y la fibromialgia, pueden

incrementar la puntuación además de la actividad de la AR y confundir su interpretación.^{46,47}

Puntuación de biomarcadores compuestos

Se ha desarrollado un ensayo de actividad de enfermedad de múltiples biomarcadores (MBDA) para medir la actividad de la enfermedad basándose en un sistema de puntuación derivado de los niveles en sangre de una variedad de biomarcadores.⁴⁸

La prueba MBDA disponible comercialmente para la AR (Vectra DA) se desarrolló mediante la prueba inicial de 130 biomarcadores candidatos en estudios de viabilidad, y luego se seleccionaron 25 para el entrenamiento de algoritmos. Los modelos estadísticos de biomarcadores múltiples superaron a los biomarcadores individuales en la estimación de la actividad de la enfermedad evaluada por la puntuación DAS utilizando un recuento de 28 articulaciones y un nivel de proteína C reactiva (DAS28-CRP). El algoritmo final de MBDA utilizó 12 biomarcadores para generar una puntuación de MBDA entre 1 y 100.^{48,50}

Debido a la importancia de los biomarcadores en la AR, muchos estudios han tenido como objetivo descubrir y validar nuevos marcadores para el diagnóstico, la evaluación de la actividad de la enfermedad y el pronóstico. Se presenta una selección de biomarcadores seleccionados en función de la utilidad y la validación independiente. Con base en todos los hallazgos sobre posibles opciones de tratamiento en la fase preclínica de la AR, se necesitan biomarcadores confiables para identificar a los pacientes que se encuentran en la trayectoria para desarrollar AR. Una vez que se ha establecido y validado cuidadosamente un panel de biomarcadores, el cribado poblacional para tratamiento efectivo y basado en la evidencia es un enfoque concebible en los esfuerzos para prevenir la AR.⁴⁹

No está claro cuándo y cómo usarlos. Es necesario realizar más estudios a este respecto antes de que pueda adoptarse en la práctica clínica.⁴⁸⁻⁵⁰

Biomarcadores

- ACPA (anti-PCC) – Isotipos: IgA presente en la AR temprana; bastante específico para la AR, IgM no muy específico. IgA utilizada en CCP3.1 y separada en algunos ensayos
- 14–3–3η (eta): alta sensibilidad, baja especificidad
- Calprotectina circulante: marcador de inflamación mediada por neutrófilos
- Vectra DA®: marcador multiparámetro para la actividad de la enfermedad
- Isotipos de RF: isotipos individuales disponibles en muchas plataformas; valor más allá del diagnóstico
- Anti-Ra33: conocido desde hace mucho tiempo, asociado con una forma leve de AR, enfoque reciente en IgM e IgA
- Anti-PAD4, anti-PAD3/4: establecido recientemente, asociado con una forma grave de AR
- Anti-CarP: no específico para AR, pero útil en combinación con ACPA/RF, asociado con enfermedad erosiva⁴⁹

REFERENCIAS

1. Liao KP. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. En: Rheumatology. Seventh Edition. COMPLETAR LA REFERENCIA
2. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Inmunología clínica. Principios y práctica. 5.ª ed. Elsevier; 2019.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
4. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;6(S3):S33–S37.
5. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The Role of Ultrasound in Rheumatology. *Semin*

- Ultrasound CT MR. 2011 Apr;32(2):66-73. doi: 10.1053/j.sult.2010.11.004.
6. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:35-40.
 7. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al: Comparison of US assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1107-1116.
 8. Iagnocco A, Perella C, Naredo E, et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: Clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol.* 2008;27:491-496.
 9. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2103-2112.
 10. Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, et al. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013;23:36-43.
 11. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Del JR. Kelley y Firestein. *Tratado de reumatología*, 10.ª ed. Elsevier, 2018.
 12. Schneeberger EE. Clinimetría en Artritis Reumatoidea. *Rev Argent Reumatol.* 2008;19(2):8-23.
 13. Vicente-Herrero MT, Delgado-Bueno S, Ramírez Íñiguez-de la Torre V, Capdevila-García L. Valoración de limitaciones en reumatología. Herramientas más utilizadas en la práctica. *Rev Colomb Reumatol.* 2019 Sep; 26(3): 185-193.
 14. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:3-15.
 15. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960-77.
 16. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2009-17.
 17. Aletaha D, Machold KP, Nell VP, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of a survey. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1133-9.
 18. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R796-806.
 19. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2625-36.
 20. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2784-92.
 21. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, et al. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1058-64.
 22. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3226-35.
 23. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1479-85.
 24. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8.
 25. Wong AL, Harker JO, Park GS, Paulus HE. Longitudinal Measurement of RA Disease Activity in a Clinical Practice Setting: Usefulness of the SDAI. *Arthritis Rheum.* 2004;50:S386.
 26. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783.
 27. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
 28. Siegel JN, Zhen BG. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: argument in favor. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1637.
 29. Hock ES, Martyn-St James M, Wailoo A, Scott DL, Stevenson M, et al. Treat-to-Target Strategies in Rheumatoid Arthritis: a Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. *Compr Clin Med.* 2021;3:838-854.
 30. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, et al. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol.* 2006;33:1243.
 31. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573.
 32. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against

- Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:404.
33. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:S100.
 34. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R796.
 35. Kiely PDW, Nikiphorou E. Management of rheumatoid arthritis. *Medicine (Abingdon.* 1995, UK ed. Print). 2018 Mar 2. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.01.006>
 36. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. The Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group. *Arthritis Rheum.* 1990;33:477.
 37. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34.
 38. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1845.
 39. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1190.
 40. Thiele K, Huscher D, Bischoff S, et al. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1194.
 41. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:245.
 42. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2220.
 43. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473.
 44. Battle-Gualda E, Chalmeta Verdejo C. Calidad de vida en la artritis reumatoide. *Rev Española Reumatol.* 2002;1(1):9-21.
 45. Fransen J, Häuselmann, Michel B, Caravatti M, Stucki G. Responsiveness of the self-assessed rheumatoid arthritis disease activity index to a flare of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):53-60.
 46. Schneeberger EE, Fransen J, Häuselmann H, Beat M, Caravatti M, Stucki G. Clinimetría en Artritis Reumatoidea. *Rev Argentina Reumatol.* 2008;19(2):8-26.
 47. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman MJ, et al. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data) on an MDHAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire): agreement with DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) activity categories, scored in five versus more than ninety seconds. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2010;62:181.
 48. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8:e60635.
 49. Mahler M, Martinez-Prat L, Sparks JA, Deane KD. Precision medicine in the care of rheumatoid arthritis: Focus on prediction and prevention of future clinically-apparent disease. *Autoimmun Rev.* 2020 May;19(5):102506. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102506.
 50. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60635.

Capítulo 8

Clínica y biomarcadores en artritis reumatoide

Dr. Sergio Durán Barragán
Dr. Juan P. Bátiz Andrade

PUNTOS CLAVE

- Los biomarcadores son esenciales para ratificar diagnóstico, estimar pronóstico, actividad, gravedad y normar conducta terapéutica
- En artritis reumatoide (AR) establecida, el 75 al 85% de los pacientes tienen seropositividad para factor reumatoide (FR) o para anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (aCCP)
- El FR y aCCP se asocian a gravedad y progresión articular, además de problemas cardiovasculares y pulmonares
- Ningún biomarcador ha resultado ideal para predecir la respuesta terapéutica a los fármacos biológicos
- Un gran número de biomarcadores se encuentran en estudio

En la evaluación de la artritis reumatoide (AR) los biomarcadores bioquímicos son fundamentales para ratificar diagnóstico, estimar pronóstico, actividad, gravedad y normar conducta terapéutica.

Es considerado biomarcador ideal aquel que cumple con las características de sensibilidad, especificidad y predictibilidad, que sea rápido, económico, químicamente estable, no invasivo y adecuado como marcador preclínico, clínico y capaz de modificar la terapéutica.¹

Los biomarcadores como parte fundamental para el progreso terapéutico

Tanto los criterios de clasificación, el diagnóstico, manejo y recomendaciones terapéuticas, se han establecido en función de la presencia o ausencia de biomarcadores diagnósticos, de pronóstico y seguimiento de la enfermedad (**Cuadro 8.1**).

Biomarcadores diagnósticos

Son útiles para identificar y diferenciar a la AR de otras artropatías.

Cuadro 8.1. Biomarcadores con utilidad establecida en artritis reumatoide

Clase	Biomarcador	Diagnóstico	Pronóstico	Seguimiento
Clínicos	Dolor e inflamación articular	++	+++	+++
	Autoanticuerpos FR y anti-CCP	+++	+++ Altos títulos son predictores de mal pronóstico	-
Bioquímicos	Reactantes de fase aguda: VSG, PCR	++	+ Predictor de progresión radiográfica	+++
	Citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF	+	+	* Perfil citoquinas variable entre FARME
Radiológicos	Erosión, disminución del espacio articular y otros signos de daño articular	+	+++ Su presencia predice peor pronóstico	+ Progresión

FR: factor reumatoide; Anti-CCP: anticuerpos contra los péptidos cíclicos citrulinados; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

Fuente: Jin Z, et al. The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as complementary diagnostic tools in the diagnosis of rheumatoid arthritis: A multicenter retrospective study. *J Clin Lab Anal.* 2020.¹⁶

Autoanticuerpos

Al inicio con porcentaje menor, en la AR establecida, el 75 al 85% de los pacientes tienen seropositividad para FR o aCCP, que forman parte de los criterios de clasificación de la ACR/EULAR (2010) y se asocian a gravedad y progresión articular, además de problemas cardiovasculares y pulmonares.

Reactantes de fase aguda y biomarcadores de inflamación

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son dos marcadores de inflamación sistémica, tienen sensibilidad alta y forman parte de los criterios de clasificación, aunque son poco específicos. La presencia de anemia, trombocitosis e hipoalbuminemia son otros biomarcadores; pueden ser útiles en el seguimiento.

Biomarcadores de seguimiento

Los biomarcadores para valorar la actividad de la enfermedad incluyen *dolor* e

inflamación de las articulaciones. Esto ha permitido desarrollar instrumentos clínicos como el conteo articular.

Los parámetros de laboratorio útiles para monitoreo de la actividad incluyen reactantes de fase aguda como PCR y VSG, citocinas proinflamatorias como IL-6 y *TNF*. Se encuentran en concentraciones séricas más altas durante los periodos de alta actividad de la enfermedad; el perfil de citocinas puede ser heterogéneo y se relaciona con los FARME.²

El Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) recomienda utilizar ciertas herramientas tradicionalmente empleadas para dicho fin. Estos instrumentos compuestos, mucho mejor que empleados de manera aislada, han sido diseñados y validados e incluyen DAS28-PCR, DAS-28-VSG, SDAI, CDAI, PAS y PASII.

Biomarcadores pronósticos

La identificación de biomarcadores predictores de mal pronóstico ha permitido

Cuadro 8.2. Biomarcadores con potencial utilidad clínica en estudio

Utilidad clínica	Diagnóstico	Pronóstico	Seguimiento
Séricos/plasmáticos			
Detección sérica de 14-3-3 η	✓	✓	✓
Anti-MCV	✓	✓	
NLR y PLR	✓	✓	✓
Otros ACPA y otras anomalías inmunitarias	-	-	-
Estudios metabólicos		✓	
SNPs		✓	
Clínicos			
Obesidad		✓	
Derivados de un tejido en específico			
Biomarcadores sinoviales		✓	✓
Biomarcadores en cartílago		✓	
Biomarcadores óseos		✓	✓
Marcadores vasculares			✓

Abreviaturas: Anti-MCV: Anticuerpos anti-vimentina citrulinada mutada; NLR: índice neutrófilos/linfocitos; PLR: índice plaquetas/linfocitos; ACPA: anticuerpos contra proteínas citrulinadas; SNPs: *single nucleotide polymorphism*.

Fuente: adaptado de las referencias 2-10,12,14-16.

perfeccionar los algoritmos de tratamiento, en particular en pacientes refractarios.

Cerca del 30% de quienes reciben FARMEb requerirá otro FARMEb o inhibidor JAK, tras exhibir una ausencia de respuesta en 3 meses.

Ningún biomarcador ha resultado ideal para predecir la respuesta terapéutica a los fármacos biológicos.

Biomarcadores en estudio

Desde 2020 se han logrado grandes avances en la validación de biomarcadores con potencial utilidad clínica (**Cuadro 8.2**).

Biomarcadores de diagnóstico

En AR no existe una característica clínica, radiológica, bioquímica o patológica única que pueda fungir como estándar de oro

para establecer su diagnóstico, lo cual dificulta la realización de criterios diagnósticos. A diferencia de los criterios de clasificación, los criterios diagnósticos requieren ser amplios para lograr cubrir todas las posibles formas clínicas de presentación de la enfermedad, al tiempo que deben mantener una sensibilidad y especificidad cercana al 100%. Ante lo que el ACR anunció que dejaría de respaldar criterios diagnósticos tanto de AR como de otras enfermedades reumáticas, en aras de ratificar criterios de clasificación.³

Biomarcadores de pronóstico

En la clase de los biomarcadores de pronóstico, la necesidad más grande quizá sea de identificar marcadores que permitan predecir la respuesta que tendrán

los pacientes con determinados fármacos biológicos.

Biomarcadores con potencial de utilidad clínica en estudio

Proteína 14-3-3 η

Utilidad como biomarcador diagnóstico

La proteína 14-3-3 η (o 14-3-3 ETA) es una de las siete isoformas de una familia de las proteínas intracelulares *chaperonas* denominada 14-3-3. Se designa *chaperonas* a aquellas proteínas cuya función es auxiliar al plegamiento de proteínas recién sintetizadas o desnaturalizadas mediante su unión a una región hidrofóbica. Las proteínas de la familia 14-3-3 interactúan con más de 200 proteínas intracelulares, regulan la síntesis proteica, metabolismo celular, transporte de proteínas, transducción de señales y transporte citoesquelético. De manera fisiológica, todas ellas se encuentran de forma intracelular; sin embargo, en algunos estados degenerativos estas se externalizan, siendo detectables en el ambiente extracelular (como en líquido cefalorraquídeo en pacientes con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). La proteína 14-3-3 η es la única isoforma de la familia que se encuentra presente en el líquido sinovial, la cual se externaliza y alcanza concentraciones altas y detectables en el suero de los pacientes con AR; se encuentra presente en el 100% de los pacientes con AR seronegativa para FR y Anti-CCP (temprana y establecida).⁴ Además, la combinación de esta prueba con FR y Anti-CCP parece aumentar la tasa de diagnóstico.⁵

Un metaanálisis de la literatura disponible al 2020,⁶ de 13 estudios y 3,488 pacientes, concluyó que la proteína 14-3-3 η tiene como prueba aislada, rendimiento diagnóstico moderado, con alta especificidad del 88% y sensibilidad del 66%.

La proteína 14-3-3 η también podría resultar útil para predecir el desarrollo de AR en determinadas circunstancias. En individuos con artralgia, el nivel sérico de este biomarcador parece ser capaz de detectar a aquellos que se encuentran en la fase preclínica de AR. Los pacientes con AR y 14-3-3 η tienen peor pronóstico, con mayor número de erosiones, estrechamiento del espacio interarticular y osteoporosis.⁷

Utilidad como biomarcador de seguimiento

La presencia sérica de 14-3-3 η correlaciona directamente con el daño articular radiográfico basal y a 2 años de seguimiento.⁸

Anticuerpos anti-MCV

En AR existe la presencia de anticuerpos contra ciertas proteínas o péptidos citrulinados (ACPA). Los anticuerpos Anti-MCV se dirigen contra una isoforma de la vimentina citrulinada. La vimentina es una proteína de filamentos intermedios del citoesqueleto. Es secretada y citrulinada por macrófagos en apoptosis.

Originalmente denominados *anti-Sa*, dado que vimentina citrulinada modificada se denominó "MCV", del inglés: *Mutated Citrullinated Vimentin*, el anticuerpo se reconoce anti-MVC; actualmente se utiliza MCV recombinante humana en ELISA para la detección de IgG anti-MCV.

Una revisión sistemática de 14 estudios concluyó rendimiento diagnóstico equivalente a los Anti-CCP; ante la sospecha de AR seronegativa a FR y aCCP podría realizarse anti-MCV.⁹ Un metaanálisis de 33 estudios con 6,044 pacientes con AR y 5,094 también concluyó rendimiento diagnóstico comparable al aCCP y FR.¹⁰

Utilidad como biomarcador de seguimiento

En cohorte prospectiva de 10 años, la presencia sérica tanto de a-CCP como a-

Cuadro 8.3. Autoanticuerpos y anomalías inmunitarias presentes en AR**Autoanticuerpos**

- Anti-queratina
- Anti-perinucleares
- Anti-fibrinógeno citrulinado
- Anti-telopéptido de colágeno tipo I o tipo II
- Anti-PADI4 (Anti-enzima peptidil-arginina deiminasa 4)
- Anti-p68 (BiP)
- Anti-RA33
- Anti- α -enolasa
- Anti-GPI (Anti-glucosa fosfato isomerasa)
- Anti-ferritina

Anomalías inmunológicas

- Sobreexpresión del ligando de CD40 (CD40L) en linfocitos T activados
- Marcadores de la activación del complemento (concentración de los componentes del complemento C1q-C4 por enlace covalente).

Fuente: Lewis MJ, et. al. Cell Rep. 2019;28(9):2455-2470.e5.¹⁹

MCV fueron capaces de predecir el daño articular, donde, además, se encontró que el riesgo de progresión radiográfica tiene asociación directamente proporcional con la concentración sérica de los ACPA.^{11,12}

Otros autoanticuerpos y anomalías inmunitarias

Tenemos otros anticuerpos, pero no han logrado demostrar utilidad en la práctica clínica o no están disponibles comercialmente. La mayor parte de ellos solo conservan relevancia (**Cuadro 8.3**).

Utilidad como biomarcador pronóstico

Es sabido que los valores de PCR y la VSG, y el índice de los neutrófilos/linfocitos (NLR) y de plaquetas/linfocitos (PLR) suelen encontrarse más altas en aquellos pacientes con AR que controles sanos.¹³ Sin embargo, se ha observado que los pacientes que tendrán pobre respuesta al tratamiento con agentes inhibidores de TNF- α (TNFi) tienen NLR y PLR mayores en comparación con aquellos que logran mejor respuesta o remisión.¹⁴

Además, particularmente el NLR, parece tener rendimiento mayor que los biomarcadores actuales para predecir una pobre respuesta a los FARMEsc. Específicamente, NLR > 2.7 parece ser predictor de fracaso terapéutico en pacientes con terapia triple con metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina.¹⁵

Utilidad como biomarcador diagnóstico

NLR y PLR podrían utilizarse como biomarcadores diagnósticos complementarios.

Una de las investigaciones que se han realizado para validar el rendimiento de estos biomarcadores como pruebas diagnósticas, posicionó el rendimiento del NLR por debajo del FR y la PCR, pero superior a la VSG, con área bajo la curva (AUC) de 0.831. Bajo el punto de corte de 2.13, la sensibilidad y especificidad obtenida del NLR fue del 76.7 y del 75.9%, respectivamente (exactitud diagnóstica 76.4%).¹⁶

Utilidad como biomarcador de seguimiento

Hay fluctuaciones de estos biomarcadores en relación con la época del año en

Cuadro 8.4. Polimorfismos potencialmente asociados con la heterogeneidad de respuesta a los FARMEb

Gen	Polimorfismo	Asociación potencial
PTPRC ¹⁷	RS10919563	Peor respuesta a TNFi
NFKB1B ¹⁷	RS9403	
FCGR2A ¹⁷	RS1801274	Mejor respuesta a TNFi
TRAF1/C5 ¹⁷	RS3761847	
CHUK ¹⁷	RS11591741	
IRAK3 ¹⁷	RS 11541076	
CYP3A4 ^a	RS11773597	
CYP2C9 ^a	RS1799853	
ESR2 ^a	eQTL GGG	

Fuente: Bek *et al*, 2017.²³

^a Canet *et al*, 2019.²²

que se obtienen, en particular el PLR, lo que puede disminuir su peso como biomarcador ideal.¹⁷

Metabolitos séricos

Utilidad como biomarcador pronóstico

Algunos metabolitos encontrados en el suero detectados por *CE-TOFMS* (del inglés *Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry*) lucen prometedores como predictores de la respuesta de los pacientes con AR a los fármacos iTNF y abatacept,^{18,19} como etanolamina y lisina; son más específicos para los iTNF (sensibilidad 85.7%, especificidad 100% y AUC de 0.941) que para abatacept (sensibilidad 100% y especificidad 90.9% y AUC de 0.985).¹⁸

Polimorfismos asociados con respuesta a iTNF

Utilidad como biomarcador pronóstico

A través de estudios de asociación de genoma completos (GWAS), se han encontrado asociaciones de ciertos polimorfismos puntuales (SNPs) con la res-

puesta a la terapia biológica, objetivado por DAS28. Sin embargo, no ha sido posible replicar la mayoría de las asociaciones en estudios consecutivos y algunos análisis muestran resultados contradictorios.

Algunos de los SNPs recientemente vinculados con probable asociación con cierta respuesta son: -308G-->A del gen *TNFA* (peor respuesta a iTNF),^{20,21} y algunos polimorfismos de los receptores TNF: *TRAILR1 CC* y *TNFR1A*, relacionados con mejor y peor respuesta, respectivamente.²²

Dos metaanálisis^{22,23} destacaron asociaciones con respuesta a los TNFi (**Cuadro 8.4**).

Obesidad

La obesidad parece ser biomarcador clínico para predecir menor respuesta a FARMEb. Un metaanálisis reciente de 54 cohortes y más de 19 mil pacientes, concluyó que el aumento de 1 kg/m² del índice de masa corporal se asoció con el 6.5% en OR para fracaso terapéutico.²⁴

Marcadores derivados del tejido sinovial

Además de la proteína 14-3-3 η , otros biomarcadores derivados del tejido sinovial podrían tener utilidad diagnóstica o pronóstica.

- Expresión sinovial de CD22 y CD38 para diferenciar AR de otras artropatías inflamatorias
- Ácido hialurónico
- Cinasas Jun N-terminal, para detectar AR temprana
- Metaloproteinasas de la matriz MMP-1 y MMP-3
- Niveles altos del receptor soluble en inmunoglobulina Fcg RIIIa

Marcadores derivados del cartílago

Algunos biomarcadores del metabolismo del cartílago pueden tener algún valor pronóstico, tales como altos niveles séricos de proteína de matriz oligomérica de cartílago (COMP) en AR temprana.

Marcadores óseos

- Sialoproteína ósea
- ICTP (*Crosslinked carboxyterminal telopeptides of type I collagen*)
- Índice osteoprotegerina/RANKL

Marcadores vasculares

Las concentraciones séricas del factor de crecimiento endotelial derivado del endotelio (VEGF) se relacionan directamente con daño y destrucción articular en el siguiente año.

Conclusión

La identificación de nuevos biomarcadores en AR es de interés potencial para el diagnóstico temprano, para identificar la progresión y para predecir la respuesta.

Los biomarcadores diagnósticos que están más cerca de su validación son la proteína 14-3-3 ETA y los anticuerpos anti-MCV.

No existe hasta el momento ningún biomarcador suficientemente confiable como predictor de respuesta a fármacos biológicos.

REFERENCIAS

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
2. Chavarria-Avila E, Vazquez-Del Mercado M, Pizano-Martínez O, Roman-Lugo G, Arrona-Rios K, Perez-Vazquez F, et al. Going Further Comprehensive Disease Control of Rheumatoid Arthritis, Targeting Cytokines and Chemokines. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001515>.
3. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res.* 2015;67:891–7. <https://doi.org/10.1002/acr.22583>.
4. El-Sherif WT, Nigm DA, Abd-Elsamea MH, Kassem AM. Evaluation of Serum Protein 14-3-3 η (Eta) as a Novel Biomarker for Rheumatoid Arthritis. *Egypt J Immunol.* 2019;26:163–75.
5. Guan S-Z, Yang Y-Q, Bai X, Wang Y, Feng K-Q, Zhang H-J, et al. Serum 14-3-3 η Could Improve the Diagnostic Rate of Rheumatoid Arthritis and Correlates to Disease Activity. *Ann Clin Lab Sci.* 2019;49:57–62.
6. Li L, Chen J, Jiang Y. Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23:1602–4. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14007>.
7. Zeng T, Tan L. 14-3-3 η protein: a promising biomarker for rheumatoid arthritis. *Biomark Med.* 2018;12:917–25. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0385>.
8. Hammam N, Salah S, Kholef EF, Moussa EM, Marotta A. 14-3-3 η Protein in serum and synovial fluid correlates with radiographic damage and progression in a longitudinal evaluation of patients with established rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2020;30:664–70. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1637575>.
9. Luime JJ, Colin EM, Hazes JMW, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:337–44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.103283>.

10. Zhu J-N, Nie L-Y, Lu X-Y, Wu H-X. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:1668–79. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0167>.
11. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:212–7. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068247>.
12. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:345–51. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113092>.
13. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49:e13037. <https://doi.org/10.1111/eci.13037>.
14. Lee H-N, Kim Y-K, Kim G-T, Ahn E, So MW, Sohn DH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of 12-week treatment response and drug persistence of anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective chart review analysis. *Rheumatol Int*. 2019;39:859–68. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04276-x>.
15. Boulos D, Proudman SM, Metcalf RG, McWilliams L, Hall C, Wicks IP. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:373–6. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.008>.
16. Jin Z, Cai G, Zhang P, Li X, Yao S, Zhuang L, et al. The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as complementary diagnostic tools in the diagnosis of rheumatoid arthritis: A multicenter retrospective study. *J Clin Lab Anal*. 2020:e23569. <https://doi.org/10.1002/jcla.23569>.
17. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120:586–92. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_096.
18. Takahashi S, Saegusa J, Onishi A, Morinobu A. Biomarkers identified by serum metabolomic analysis to predict biologic treatment response in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58:2153–61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez199>.
19. Cuppen BVJ, Fu J, van Wietmarschen HA, Harms AC, Koval S, Marijnissen ACA, et al. Exploring the Inflammatory Metabolomic Profile to Predict Response to TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016;11:e0163087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163087>.
20. Zeng Z, Duan Z, Zhang T, Wang S, Li G, Gao J, et al. Association between tumor necrosis factor- α (TNF- α) promoter -308 G/A and response to TNF- α blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2013;23:489–95. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0699-5>.
21. Pavy S, Toonen EJM, Miceli-Richard C, Barrera P, van Riel PLCM, Criswell LA, et al. Tumour necrosis factor alpha -308G->A polymorphism is not associated with response to TNFalpha blockers in Caucasian patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1022–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.117622>.
22. Canet LM, Sánchez-Maldonado JM, Cáliz R, Rodríguez-Ramos A, Lupiáñez CB, Canhão H, et al. Polymorphisms at phase I-metabolizing enzyme and hormone receptor loci influence the response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J*. 2019;19:83–96. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0057-x>.
23. Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, Sode J, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2017;17:403–11. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.26>.
24. PLOS ONE Staff. Correction: Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0203499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203499>.

Capítulo 9

Tratamiento de la artritis reumatoide

Dr. Mauricio Montero Luna

PUNTOS CLAVE

- La incorporación de la terapia biológica y FARME sintéticos han provisto opciones en el tratamiento para la mayoría de los pacientes
- Los glucocorticoides son piedra angular del tratamiento y a dosis bajas
- El metotrexato es de primera elección en todas las guías y recomendaciones
- Los antipalúdicos inhiben la actividad lisosomal. Regulan al sistema inmune por mecanismos directos e indirectos
- En un estudio con adición de leflunomida a terapia combinada doble o triple, su adición no presentó una diferencia entre grupos en cuanto a índices de actividad, inflamación y eventos adversos
- La sulfasalazina, además de tener impacto en las enzimas de folatos, tiene efectos en la microbiota intestinal
- La triple terapia es igual de efectiva o incluso más que la terapia biológica. Así mismo, en relación con costo-efectividad presenta superioridad
- Existen cuatro dianas por las cuales funcionan los biológicos: TNF- α , IL6, CTLA4 y CD20. Todos incrementan su efectividad al combinarse con metotrexato
- Los inhibidores de la cinasa de Janus funcionan al modificar la expresión de citocinas
- Dentro del tratamiento farmacológico es importante considerar la actividad física y rehabilitación

Introducción

La incorporación de la terapia biológica y de los FARME sintéticos dirigidos a nuestro arsenal terapéutico, nos ha provisto de opciones de tratamiento altamente efectivas en la mayoría de los pacientes,¹⁻³ con base en la pirámide terapéutica.⁴⁻⁹

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) son piedra angular y se emplean en la mayoría de los pacientes; son responsables en gran medida de los buenos desenlaces tanto de monoterapia, tratamientos combinados de FARME convencionales y biológicos.^{10,11}

Los GC deben utilizarse a dosis bajas (< 10 mg de prednisona o su equivalente al día) durante el menor tiempo posible (3 a 6 meses) en la inmensa mayoría de los casos a manera de terapia “puente”, aunque hay estudios en los que también se han empleado a dosis más altas.¹⁰

Metotrexato

Fármaco de primera elección en prácticamente todas las guías y recomendaciones nacionales e internacionales.¹⁶

El metotrexato (MTX) inhibe competitivamente la unión del ácido dihidrofólico (FH2) con la enzima que es responsable de convertirlo en ácido folínico (FH4), con alteración en la síntesis de purinas y pirimidinas, inhibe síntesis de aminoácidos y poliamina, razón primordial por la cual los pacientes bajo este tratamiento deben recibir suplementación con ácido fólico. Los poliglutamatos del metotrexato inhiben a la enzima aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa (ATIC), llevando a la acumulación intracelular de AICAR e incremento en la liberación de adenosina, esta se une a receptores celulares de superficie y es capaz de suprimir inflamación.⁷ La inhibición de la enzima di-

hidrofolato-reductasa evita la reducción de la dihidrobiopterina (BH2) tetrahydrobiopterina (BH4), lleva a desacoplamiento de la enzima óxido nítrico-sintetasa y aumenta la apoptosis de células T, por lo tanto, disminuye la respuesta inmune. De igual manera inhibe la activación del factor nuclear κB (NF-κB) aumenta tanto la liberación de adenosina como la activación de receptores A2a de adenosina. Al modular varias vías de señalización intracelulares específicas, el MTX inhibe importantes efectos proinflamatorios de las líneas celulares mayormente involucradas en la patogénesis de la artritis reumatoide, incluyendo células T, macrófagos, células endoteliales y sinoviocitos tipo fibroblasto.⁷

Un ensayo clínico controlado de 755 pacientes con AR temprana, asignó aleatoriamente tres grupos de tratamiento (1 MTX en monoterapia, 2 MTX + etanercept y 3 MTX+SSZ+HCQ).^{8,9} A la semana, 102 de los pacientes asignados al grupo de MTX en monoterapia, reportaron resultados de actividad de la enfermedad y progresión radiográfica similares a los grupos de tratamiento combinado; resultados que validan la estrategia de iniciar MTX como monoterapia tan pronto como sea posible.⁷

Antipalúdicos (hidroxicloroquina y cloroquina)

Interfieren con la actividad lisosomal y autofagia, alteran también de manera significativa la estabilidad de la membrana, varias vías de señalización intracelular y la actividad transcripcional. A nivel celular, estos fármacos inhiben la activación del sistema inmune por mecanismos tanto directos como indirecto con reducción de la señalización de receptores tipo Toll y producción de citocinas, y en las células T reduce la expresión de CD 154 (ligando de CD40).⁸

Leflunomida

En un estudio retrospectivo 449 pacientes fueron asignados a cuatro grupos de tratamiento con leflunomida: en monoterapia, grupo combinado con MTX, grupo combinado con HCQ y finalmente en triple terapia (LEF+MTX+HCQ). El objetivo primario fue ACR20 a los 3 meses y los secundarios fueron DAS 28, HAQ, VSG, PCR, recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y perfil de seguridad; los grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.^{9,12,13}

Sulfasalazina

Tiene efectos en la microbiota gastrointestinal, en células proinflamatorias y en la producción de citocinas y anticuerpos, en la inhibición de enzimas folato-dependientes, en la inhibición de la neovascularización sinovial y un aumento en la actividad de “barrido” (*scavenging*) de radicales libres. La eficacia se sostiene en por lo menos 17 ensayos clínicos controlados con grupo placebo.^{1,3,13}

Triple terapia con FARME convencionales

Se alcanza eficacia muy competitiva al compararse con MTX con FARME biológico.^{2,3}

Debido a que la experiencia con el uso de FARME biológicos es mucho mayor, las guías de uso extendido como las de EULAR, recomiendan utilizar este tipo de tratamiento antes de seleccionar un FARME sintético dirigido.^{15,16,17}

La triple terapia con FARMEsc ha demostrado ser superior desde el punto de vista costo-efectividad a la terapia MTX+FARME biológico, además con suficiente evidencia que demuestra niveles de eficacia similares en ambas estrategias de tratamiento.^{1,2}

O'Dell y colaboradores publicaron los resultados de análisis de 353 pacientes que fueron aleatoriamente asignados a

triple terapia FARMEsc o a la combinación de MTX + etanercept. A la semana 24 los resultados en la mejoría en la actividad de la enfermedad, la tasa de progresión radiográfica y las medidas relacionadas con calidad de vida, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.^{9,12}

Un metaanálisis reportó mayor probabilidad de lograr ACR 50 con la terapia combinada (56 a 67%) vs. metotrexato como monoterapia (41%), menor progresión radiográfica y la triple terapia (metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina) alcanzó respuesta ACR 50 del 61% vs. metotrexato y biológicos, que tuvieron respuestas entre el 24 y el 64%. Hubo mayor tasa de eventos adversos (EA) en los grupos de terapia combinada.³

Se recomienda el uso de monoterapia con FARMEsc en pacientes con AR activa sin exposición previa a FARME y se sugiere el uso de terapia combinada con FARMEsc en pacientes con AR activa con factores de mal pronóstico o con falla previa a algún FARMEsc.¹⁷

FARME biológico

Disponemos de 10 FARME biológicos aprobados para tratamiento de AR a nivel nacional (8 innovadores y 2 biosimilares) con 4 mecanismos de acción diferentes (no se incluye al inhibidor de IL-1 anakinra, por no estar disponible en nuestro país, ni a sarilumab, inhibidor de la vía de IL-6, por la misma razón).^{1-3,18}

En primer lugar, se mencionan los inhibidores del TNF: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab, (los dos primeros con su respectivo biosimilar).¹⁸

El resto, incluye un bloqueador del receptor de la IL-6, protagonista primordial de los procesos inflamatorios (tocilizumab), la inhibición de la coestimulación de los linfocitos T CD4, mediante un análogo del receptor de células T, CTLA-4,

(abatacept) y la depleción de las células B CD20+, productoras de autoanticuerpos (rituximab).^{14,37}

No está indicado el uso combinado de biológicos, se pueden emplear como monoterapia sin MTX, particularmente tocilizumab.²⁷ La eficacia de cualquiera de los biológicos es superior al emplearse conjuntamente con MTX.^{18,19}

La capacidad de predecir qué paciente responderá a qué biológico con base en su mecanismo de acción, es un área de investigación sumamente activa a la fecha en aras de lograr una “medicina personalizada” en la práctica clínica en los pacientes con AR.^{18,19}

Todos los biológicos alteran la respuesta inmune de los pacientes, y por ende, aumentan en mayor o menor medida el riesgo de infecciones, tanto comunes (neumonía, infección de vías urinarias, celulitis, etc.) como oportunistas (tuberculosis, herpes zóster, infecciones micóticas) y deben usarse con mucha precaución en pacientes con factores de riesgo como presencia de enfermedades crónicas como la diabetes o de edad avanzada, o bien pacientes con historia previa de infecciones graves. Evidentemente los FARMEd deben suspenderse en caso de que se presente una infección grave durante el tratamiento. Es obligatorio el tamizaje para tuberculosis (particularmente para el caso de los iTNF), hepatitis viral y VIH, en todos los casos previo al inicio del FARMEd.

Idóneamente todos los pacientes deben vacunarse contra influenza, neumococo y herpes zóster (a menos que exista alguna contraindicación) previo al inicio del FARMEd; cuando se está con biológico no se recomienda el uso de vacunas con virus vivos atenuados.^{15,17,19}

En general, no se observa mayor recurrencia del cáncer en pacientes tratados con iTNF con respecto al grupo control.^{26,37}

FARME sintéticos dirigidos o inhibidores de cinasas (iJAK)

Pequeñas moléculas de administración oral. Estas y el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT), modifican la señalización de citocinas y pueden asociarse a herpes zóster tromboembolismo.^{20,46}

A través de un proceso de autofosforilación en las JAK se genera un sitio “puerto” para la proteína STAT, que también se fosforila al unirse a la JAK. Este proceso facilita la transportación o translocación de las STAT dentro del núcleo celular para iniciar el proceso de expresión génica y posteriormente la síntesis de proteínas. Las principales citocinas que operan a través de la vía JAK/STAT incluyen a la IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, GM-CSF, G-CSF, eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), leptina y la hormona del crecimiento (GH).^{46,47}

Ante la inexistencia de estudio comparativo de eficacia entre diferentes iJAK, en un metaanálisis que incluyó cuatro ensayos clínicos controlados en 46 pacientes con AR y respuesta inadecuada a MTX (baricitinib 4 mg + MTX y upadacitinib 15 mg + MTX los iJAK), mostraron las mayores tasas de respuesta ACR en comparación con adalimumab.^{34,35}

Otros agentes biológicos

La vía del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) está emergiendo de manera reciente como blanco terapéutico promisorio en la AR. La citocina GM-CSF es proinflamatoria, tiene influencia en la activación y diferenciación, así como en la supervivencia de los macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. La citocina GM-CSF y su receptor están sobreexpresados en el tejido sinovial y en las células mononucleares circulantes en los pacientes con AR. El GSK3196165, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el GM-CSF, resultó

atractivo en estudio fase Ib/Ila aleatorizado, doble ciego, placebo control.

El mavrilimumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena alfa del receptor del GM-CSF, en estudio doble ciego fase IIb pudiera ser eficaz.^{19,20,45}

Tratamiento no farmacológico de la artritis reumatoide

El tratamiento no farmacológico (sin inclusión del quirúrgico) implica principalmente intervenciones físicas y de rehabilitación que incluyen educación del paciente, ejercicios físicos y de relajación, balneoterapia, terapia ocupacional, uso de ortesis, dispositivos de asistencia para la realización de actividades cotidianas y para la deambulaci3n e intervenciones dietéticas, con el objetivo de reducir el impacto de la AR y sus comorbilidades relacionadas como la osteoporosis o las enfermedades cardiovasculares.⁴⁸

Una revisi3n sistemática sobre intervenciones educativas en AR, con inclusi3n de ensayos clínicos controlados, encontr3 evidencia fuerte sobre la efectividad de diferentes tipos de intervenciones psico-educativas, tambi3n intervenciones psico-sociales como la terapia cognitivo-conductual, terapia de divulgaci3n, etc.⁴⁸

La protecci3n articular es una estrategia de autocuidado dirigida a preservar la funci3n articular a trav3s de modificar h3bitos laborales, mejorar la autopercepci3n de la postura y posici3n articular, el uso adecuado de las articulaciones y los movimientos corporales, con aplicaci3n de principios ergon3micos, ritmo de actividad, adaptaci3n ambiental y uso de ortesis y dispositivos de asistencia. La efectividad de la protecci3n articular tiene nivel de la evidencia bajo y la magnitud del efecto muy peque1o.^{43,53,54}

La actividad física y el ejercicio son componentes muy importantes del tratamiento no farmacológico de la AR. En dos metaanálisis se investigaron los efectos

del ejercicio sobre la fatiga en AR. El primero arroj3 cierta evidencia de que las intervenciones de actividad física, como las realizadas en piscina, yoga, entrenamiento de fuerza dinámica mejoran la fatiga. El segundo estudio report3 los efectos benéficos del ejercicio aer3bico “de piso” en la fatiga a 12 semanas.⁴²

Se recomienda que todos los pacientes con AR reciban la educaci3n y el apoyo para iniciar un programa efectivo de ejercicio aer3bico moderado (alcanzando el 60 al 80% de su frecuencia cardiaca máxima) con sesiones de 30 a 60 minutos de duraci3n por 3 a 5 días por semana, combinado con ejercicios de fortalecimiento moderado. El ejercicio aer3bico utilizado para entrenamiento cardiorrespiratorio incluye la caminata, carrera, bicicleta, nataci3n y otros ejercicios realizados en piscina y el baile.^{40, 41}

Adem3s del ejercicio aer3bico y entrenamiento de resistencia, se recomiendan ejercicios de flexibilidad y neuromotores. El yoga y el tai-chi pueden ser consideradas como terapias auxiliares a este respecto. El entrenamiento neuromotor incluye ejercicios de equilibrio y coordinaci3n.^{42,51}

La enfermedad cardiovascular se asocia a sedentarismo, adicional al efecto de inflamaci3n cr3nica sist3mica propia de la enfermedad. La sarcopenia (caquexia reumatoide) se considera complicaci3n com3n en la AR, se observa del 8 al 67%, puede ser reversible mediante entrenamiento de resistencia de alta intensidad que incrementa la masa muscular. Como es bien sabido, los pacientes con AR tambi3n est3n en alto riesgo de presentar osteoporosis, no solo por la inactividad física, sino por la inflamaci3n sist3mica y el uso cr3nico de glucocorticoides. Se recomienda una combinaci3n de ejercicio aer3bico de alta intensidad y de carga de peso para mejorar la densidad mineral 3sea, debido a que a largo plazo, los programas de este tipo han mostrado ser

efectivos en retrasar la pérdida de masa ósea a nivel de cadera en los pacientes con AR.^{48,50}

Mención aparte merecen los ejercicios de mano, con efectos positivos en amplitud de movimientos y la fuerza de prensión y en algunos aspectos funcionales de la vida diaria sin impacto negativo sobre la actividad de la enfermedad o el dolor, aunque se recomienda precaución con estos ejercicios durante periodos de exacerbación de la enfermedad.^{48,52,55}

Recomendaciones dietéticas

La adecuada alimentación genera beneficios en la salud, en particular para pacientes con AR, con disminución de la inflamación sistémica, incremento en antioxidantes y cambios en la microbiota intestinal. Sin embargo, la evidencia clínica actualmente disponible sobre el efecto de las intervenciones dietéticas en AR establecida es escasa.^{39,48}

REFERENCIAS

1. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):ITC1–15.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(13):1360–72.
3. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim [Internet].* 2018;4:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
4. Luís M, Freitas J, Costa F, Buttgerit F, Boers M, JAP DS, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf [Internet].* 2019;18(7):581–90. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1615052>
5. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open.* 2020;6(1):1–9.
6. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract.* 2019;27(6):501–7.
7. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2020;16(3):145–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0373-9>
8. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2020;16(3):155–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
9. Hua L, Du H, Ying M, Wu H, Fan J, Shi X. Efficacy and safety of low-dose glucocorticoids combined with methotrexate and hydroxychloroquine in the treatment of early rheumatoid arthritis: A single-center, randomized, double-blind clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20824.
10. Poppelaars PBM, van Tuyl LHD, Boers M. Normal mortality of the cobra early rheumatoid arthritis trial cohort after 23 years of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:586–9.
11. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267–76.
12. Deng D, Zhou J, Li M, Li S, Tian L, Zou J, et al. Leflunomide monotherapy versus combination therapy with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69309-z>
13. Ma K, Li L, Liu C, Zhou L, Zhou X. Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2019;15(1):33–54.
14. Gigliucci G, Massafra U, Frediani B, Cata ADE, Gallelli L, Integlia D, et al. A review of network meta-analysis comparing biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):1624–44.
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S685–99.
16. Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2019;3(1):1–13.
17. Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco Tena C, Silveira LH, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018. *Reumatol Clin.* 2019;(xx).
18. Silvagni E, Giollo A, Sakellariou G, Ughi N, D'Amico ME, Scirè CA, et al. One year in review 2020: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):181–94.

19. Law ST, Taylor PC. Role of biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019;150:104497. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104497>
20. Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(3):231–7.
21. Cavalli G, Favalli EG. Biologic discontinuation strategies and outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(12):1313–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1686976>
22. Emery P, Burmester GR, Naredo E, Sinigaglia L, Lagunes I, Koenigsbauer F, et al. Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: Results of the phase IV PREDICTRA study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1023–30.
23. Van Mulligen E, Weel AE, Kuijper TM, Denissen NHAM, Gerards AH, De Jager MH, et al. Two-year cost effectiveness between two gradual tapering strategies in rheumatoid arthritis: Cost-utility analysis of the TARA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1550–6.
24. Van Mulligen E, Weel AE, Hazes JM, Van Der Helm-Van Mil A, De Jong PHP. Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1174–81.
25. Marotte H, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Petiet C, Fautrel B, Fautrel B, et al. Tapering without relapse in rheumatoid arthritis patients with high TNF blocker concentrations: Data from STRASS study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):12–3.
26. Regierer AC, Strangfeld A. Rheumatoid arthritis treatment in patients with a history of cancer. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(3):288–94.
27. Doria A, Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):862–71.
28. Fleischmann R, Takeuchi T, Schiff M, Schlichting D, Xie L, Issa M, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Baricitinib With and Without Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Experience With Baricitinib Monotherapy Continuation or After Switching From Methotrexate Monotherapy or Baricitinib Plus Methotrexate. *Arthritis Care Res*. 2020;72(8):1112–21.
29. Takahashi N, Asai S, Kobayakawa T, Kaneko A, Watanabe T, Kato T, et al. Predictors for clinical effectiveness of baricitinib in rheumatoid arthritis patients in routine clinical practice: data from a Japanese multicenter registry. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):21907. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78925-8>
30. Cohen SB, Van Vollenhoven RF, Winthrop KL, Zerbini CAF, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: Integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2020;1–8.
31. Nader A, Mohamed MEF, Winzenborg I, Doelger E, Noertersheuser P, Pangan AL, et al. Exposure–Response Analyses of Upadacitinib Efficacy and Safety in Phase II and III Studies to Support Benefit–Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(4):994–1003.
32. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511–21.
33. Hayashi S, Matsubara T, Fukuda K, Funahashi K, Hashimoto M, Maeda T, et al. Predictive factors for effective selection of Interleukin-6 inhibitor and tumor necrosis factor inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73968-3>
34. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, Fiore S, Blachley T, Kimura T, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217209.
35. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Relative wirksamkeit und sicherheit von tofacitinib, baricitinib, upadacitinib und filgotinib im vergleich zu adalimumab bei patienten mit aktiver rheumatoider arthritis. *Z Rheumatol*. 2020. doi:10.1007/s00393-020-00750-1
36. Plein S, Erhayiem B, Fent G, Horton S, Dumitru RB, Andrews J, et al. Cardiovascular effects of biological versus conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug therapy in treatment-naïve, early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1414–22.
37. Alemao E, Bao Y, Weinblatt ME, Shadick N. Association of Seropositivity and Mortality in Rheumatoid Arthritis and the Impact of Treatment With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Results From a Real-World Study. *Arthritis Care Res*. 2020;72(2):176–83.
38. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31–40.
39. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjerdtsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) - A randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2020;111(6):1203–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/>

- nqaa019.Katz P, Andonian BJ, Huffman KM. Benefits and promotion of physical activity in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):307–14.
40. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(5):669–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.03.013>
 41. Ganesan S, Gaur GS, Negi VS, Sharma VK, Pal GK. Effect of Yoga Therapy on Disease Activity, Inflammatory Markers, and Heart Rate Variability in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Altern Complement Med*. 2020;26(6):501–7.
 42. Herren DB. 20 years of rheumatoid hand surgery: what did I learn? *J Hand Surg Eur*. 2018;43(3):237–49.
 43. Garcia-Montoya L, Villota-Eraso C, Yusof MYM, Vital EM, Emery P. Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020;2(8):e497–509. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30033-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30033-3)
 44. Senolt L. Emerging therapies in rheumatoid arthritis: Focus on monoclonal antibodies [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8:1–12.
 45. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: An evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res*. 2020;13:519–31.
 46. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58:V51–5.
 47. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(5).
 48. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, Simon TA, Michaud K. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: Data from an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):1–10.
 49. Cramp F, Thomas R, Haase AM, Domaille M, Manns S, Swales C, et al. Promoting engagement in physical activity in early rheumatoid arthritis: A proof-of-concept intervention study. *Musculoskeletal Care* [Internet]. 2020;18(4):487–500. Available from: <https://doi.org/10.1002/msc.1493>
 50. Yentür SB, Ataş N, Öztürk MA, Oskay D. Comparison of the effectiveness of pilates exercises, aerobic exercises, and pilates with aerobic exercises in patients with rheumatoid arthritis. *Ir J Med Sci*. 2020;
 51. Rodrigues M, Rodrigues J, Afonso C, Santos-Faria D, Peixoto D, Teixeira F, et al. Hand function and adaptive equipment use in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(4):273–80.
 52. Azeez M, Clancy C, O'Dwyer T, Lahiff C, Wilson F, Cunnane G. Benefits of exercise in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial of a patient-specific exercise programme. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1783–92.
 53. Chapman LS, Redmond AC, Landorf KB, Rome K, Keenan AM, Waxman R, et al. Foot orthoses for people with rheumatoid arthritis: A survey of prescription habits among podiatrists. *J Foot Ankle Res*. 2019;12(1):1–12.
 54. Levitsky A, Kisten Y, Lind S, Nordström P, Hultholm H, Lyander J, et al. Joint Mobilization of the Hands of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From an Assessor-Blinded, Randomized Crossover Trial. *J Manipulative Physiol Ther* [Internet]. 2019;42(1):34–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.04.007>
 55. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ, Adams K, Englbrecht M, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug; 51(8): 1416–25.

Capítulo 10

Estrategias de referencia de pacientes con sospecha de artritis reumatoide

Dr. Jorge Jaimes Hernández

PUNTOS CLAVE

- Ventana de oportunidad como momento hipotético ideal para tratamiento oportuno en artritis reumatoide y evitar progresión
- Se reconocen tres pausas en la referencia de artritis inflamatoria: del malestar reumático a la primera consulta, del médico de primer contacto al especialista y recepción del paciente con el especialista
- En pacientes con artritis reumatoide el tiempo para referencia desde inicio de sintomatología oscila entre 6 a 24 semanas
- Hay estrategias para difundir información de artritis reumatoide y favorecer el reconocimiento de artritis inflamatoria en la población
- Existen diversas estrategias de cribado a centros de referencia reumatológicos para el reconocimiento de la artritis inflamatoria

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular inflamatoria con evolución crónica, que causa discapacidad, invalidez y acorta la vida, lo que obliga al diagnóstico y tratamiento para alcanzar remisión cuanto antes.¹

La prevalencia mundial de la AR oscila entre 0.5 y 2%; en México se ha estimado una prevalencia del 1 al 2%.²⁻⁵

Los tratamientos antirreumáticos han sido usados en etapas cada vez más tempranas con la intención de tratar de evitar la progresión de la enfermedad y con ello la destrucción e incapacidad física que sufren los pacientes;^{6,7} sin embargo, la realidad que se observa en diferentes países, pero mayormente en los países de Latinoamérica, es la existencia de un evidente retraso en la sospecha del diag-

nóstico y la referencia oportuna del paciente por el médico de primer contacto (MPC) al médico especialista;⁸ como consecuencia de ello, se pierde lo que se ha denominado la “ventana de oportunidad”, momento hipotético ideal para brindar un tratamiento oportuno con base en la presentación clínica inicial del paciente.⁹ La falla en la posibilidad de aplicar una terapéutica en esta “ventana”, permite la progresión muchas veces acelerada de la enfermedad, con deterioro del estado clínico en forma continua y con frecuencia con lesiones irreversibles, condicionando un incremento de gastos al paciente y a las instituciones de salud.¹⁰⁻¹²

Resulta sustantivo identificar pacientes con sospecha de AR en forma temprana (ART) y así poder ser referidos en tiempo y forma al médico especialista en reumatología, lo que facilita establecer un adecuado diagnóstico y, en su caso, otorgar una terapéutica antirreumática inmediata, dar seguimiento estrecho y ajustar la terapéutica con base en su respuesta clínica, hasta lograr idealmente una remisión clínica sostenida.¹³⁻¹⁵

Frente al caso clínico de un paciente con sospecha de AR, frecuentemente surge la pregunta: ¿cuándo se debe clasificar a un paciente como ART?; de acuerdo a las bases fisiopatológicas de la enfermedad existe un periodo preclínico identificado por la presencia de alteraciones celulares que inducen una respuesta inmune inicial, seguramente asentada en factores de predisposición genética, con la consecuente activación de señales responsables del proceso patogénico. El ejemplo más claro es la presencia de autoanticuerpos como los antipéptidos cíclicos-citrulinados (ACPA), meses o años previos al desarrollo de la fase inflamatoria o sintomática,^{16,17} la siguiente fase que se caracteriza por la detonación del proceso inflamatorio ya con expresión clínica, lo que permite con los síntomas y signos evidenciar la presencia

de sinovitis aguda, la cual debiese mantenerse presente al menos las siguientes 6 semanas para hablar entonces de la denominada artritis inflamatoria (AI), término acuñado por la dificultad de poder establecer un diagnóstico definido. Por otro lado, existen pacientes que durante la fase clínica de inflamación articular no muestran presencia de anticuerpos para factor reumatoide (FR) ni anti-CCP, lo que dificulta su clasificación clínica, pudiendo estar frente a otro tipo de trastorno autoinmune o inflamatorio sistémico diferente a la AR. Finalmente, aunque es factible seguir utilizando los criterios para clasificación de AR 1987, idealmente deberá aplicarse los criterios vigentes de clasificación de ACR/EULAR 2010 para los casos sospechosos de ART con el objetivo de homogeneizar grupos de pacientes y dar seguimiento a mediano y largo plazo (**Figura 10.1**).¹⁸

La justificación de la referencia inmediata para el tratamiento antirreumático ha sido publicada en diversos trabajos, tratando de definir la posibilidad de una mejor respuesta terapéutica para la ART, proponiendo tiempos desde 12 semanas hasta los 2 años, pero en general se consideran pacientes con ART con evolución de 3 a 12 meses desde el inicio de los síntomas¹⁹⁻²¹ y con seguimientos hasta de décadas.^{22,23}

Pausas de tiempo en referencia de AI

En un intento de analizar los factores que intervienen en el proceso de referencia de los pacientes con AI y la sospecha de ART, se reconocen al menos tres pausas de tiempo que involucran el proceso de referencia al médico especialista.^{24, 25}

Del malestar reumático a la primera consulta

El primer compás de tiempo se define desde el reconocimiento que realiza el paciente cuando se enfrenta por vez primera a síntomas subjetivos, como

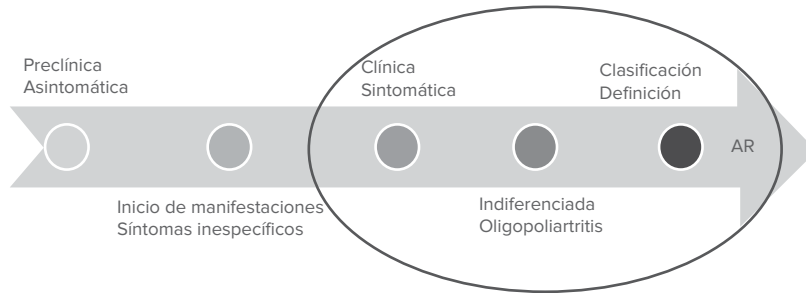


Figura 10.1. Evolución de la artritis reumatoide.

malestar general, fatiga, febrícula, dolor articular, hasta la aparición del signo “pivote” de inflamación articular y que en el mejor de los casos le despierta la necesidad de acudir a valoración por su médico familiar.²⁶

La evidencia para identificar los segmentos de tiempo desde el inicio de los síntomas a la referencia al especialista, ha sido analizada y publicada en diferentes estudios, oscilando entre 6 a 24 semanas en unidades o clínicas de artritis temprana y mucho mayor cuando no existe un programa de referencia de pacientes,^{14,15} incluyendo muchas veces pacientes clasificados como AI a los cuales se les da seguimiento para que con base en su evolución se clasifiquen como artritis inflamatoria erosiva, pudiendo ser ART, resolución del cuadro inflamatorio articular (artritis reactiva) o permanezcan como AI aplicando otros diagnósticos diferenciales a través de su evolución y ser revalorados posteriormente con referencia a las clínicas reumatológicas correspondientes.^{27,28}

El tiempo que toma el paciente del inicio de síntomas (TIS) a la primera consulta con el médico familiar o de primer contacto (MPC) no ha sido estudiado con profundidad en todas sus variables, sin embargo, describimos algunas publicaciones interesantes.

El retraso significativo del tiempo desde el inicio de síntomas a la primera

consulta del MPC, resulta trascendente, ya que el 62% de los pacientes retrasan por más de 6 semanas la valoración por el MPC.²⁹⁻³¹ En nuestro país ocurre lo anterior de magnitud similar o peor,^{33,34} esto como consecuencia de la falta de educación (probablemente lo más importante en los países en desarrollo), la diversidad de sistemas de salud y su accesibilidad a ellos, además del grado de pobreza, limitación geográfica y falta de cobertura de los sistemas de salud, distractores culturales como la automedicación o el uso de medicina alternativa y “tratamientos milagro”, los cuales retrasan frecuentemente la valoración médica inicial.³⁵

Estrategias para difundir información de AR a la población general y detectar AI

Se tiene evidencia de que la participación de los medios de difusión es esencial para permear a la población información de salud, desde estrategias locales con infografías o carteles, espectaculares, audiencias en la radio y difusión en televisión en programas de salud. Estas últimas atendiendo a un lenguaje sencillo, pero objetivo de temas relacionados a enfermedades reumáticas; generalmente logran un gran impacto en el público.

Otra forma de hacer llegar información a la población es como lo realizan algunas

asociaciones médicas o de pacientes al tratar de destacar la importancia de las enfermedades reumáticas, organizando caravanas o *tours* donde se brinda información general de las enfermedades, ejemplo de ello es el llamado “Reumabús”, unidad móvil que logra llegar a diferentes áreas geográficas en los países que cuentan con este apoyo.²⁵ Una estrategia que se ha utilizado en algunos países para detectar pacientes en población abierta ha sido a través de las llamadas “pesquisas” de pacientes, estas también pueden ser llevadas a cabo en conjunto con los programas de difusión de las unidades móviles como el “Reumabús”, una práctica común para detectar pacientes potenciales a ser portador de enfermedades reumáticas, en especial el detectar AI. También un escenario interesante se puede dar en las denominadas “ferias de salud”, un sitio ideal para pesquisa de pacientes, con la aplicación de encuestas autoadministradas enviadas vía correo previamente, autocuestionarios y tomas de muestras de laboratorio directas en la unidad móvil o en centros temporales de atención dentro de las mencionadas ferias. Al respecto, como un proyecto de “pesquisa” de pacientes, Eberhardt y colaboradores describen un estudio realizado en la ciudad rural de Lund, Suecia, donde a través de un autoexamen se filtraron pacientes para detectar alteración funcional de la mano. Analizaron a través de un autocuestionario que se envió vía postal, con la descripción para realizar la prueba de funcionalidad de mano, la cual básicamente consistía en evaluar el grado de presión del 2° al 4° dedo, valorar la pinza de los 1° y 2° dedos y la fuerza de presión en general con un apretón de manos de la mano explorada; cualquier dolor o incapacidad de presión se calificó como positiva (+). Se enviaron 5,262 solicitudes por correo regular, teniendo una respuesta del 89%; el rango de edad

fue de 40 a 70 años. Se obtuvo una prueba positiva (+) en el cuestionario en 873 individuos (16.6%) de los cuales 758 fueron examinados 1 mes posterior en forma presencial. Se confirmó en examen clínico prueba positiva en 689 (91%), clasificando a los individuos en tres grupos: enfermedad inflamatoria, degenerativa y otros. Del primer grupo clínicamente se pudo definir como AI en 48 de 53 casos y de ellos al seguimiento solo 4 cumplieron criterios de AR, de acuerdo con la Asociación Americana de Reumatología (ARA, por sus siglas en inglés) de 1959, y ocho clasificados como probables, calculando una prevalencia para la población estudiada del 1.1%.^{36,37}

Otra metodología se aplica en las “ferias de salud”, las cuales se realizan en forma sistemática como parte de las políticas de salud propias de cada país o como participación de asociaciones médicas o de pacientes. El formato es muy amplio y variable, pero en concreto se basa en realizar de forma voluntaria cuestionarios autoadministrados para conocer antecedentes de enfermedades reumáticas, manifestaciones clínicas de sospecha de artritis inflamatoria, hasta la toma de pruebas de laboratorio incluyendo reactantes de inflamación, FR o anti-CCP. Me permito revisar el estudio realizado por Deane KD y colaboradores, de datos realizados en ferias en Denver Colorado, USA, en donde se evaluaron 601 individuos que participaron en forma voluntaria para la búsqueda de AI y AR con la aplicación de un “cuestionario de búsqueda de enfermedades del tejido conectivo” (CSQ), examen físico realizado en el sitio y la toma de estudios inmunológicos en sangre. El instrumento definido para AI (CSQ \geq 1 articulación inflamada + FR/Anti-CCP) mostró una sensibilidad del 95.3% y especificidad del 32.3%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 18.8%.

La artropatía inflamatoria (AI) fue definida con al menos una articulación inflamada e identificada por un médico previamente capacitado. Los motivos de participación de los individuos en su registro fueron: antecedentes de síntomas articulares 51%, interés del estado de salud 28% y antecedentes familiares de AR en el 21%. Una vez examinados los individuos y en forma ciega para los resultados de laboratorio, se clasificaron en tres grupos; el primero fue de 84 de 601 individuos clasificados como AI (14%), de ellos solo 9 cumplieron con criterios de clasificación de ACR 1987 para AR. Un segundo grupo mostró a 73 personas con FR+/anti-CCP+ pero sin llenar criterios para AR, de ellos 10 fueron FR+ y 5 con positividad para ambos. El último e interesante grupo fue constituido por 41 (6.8%) individuos, pero sin datos clínicos de AI, de los cuales 27 mostraron FR+, 11 con anti-CCP+ y 3 con ambos anticuerpos presentes. No se describe el seguimiento de este último grupo de pacientes, que para esta revisión muestra interés en definir los momentos de intervención del tratamiento antirreumático. En conclusión, se analiza el valor de identificar en población abierta pacientes primordialmente con AI y ART a través de estas metodologías; sin embargo, siempre habrá de considerarse la infraestructura, el recurso humano y los insumos del programa para definir su costo/beneficio con los resultados obtenidos.³⁸

La última parte y que actualmente es una herramienta de gran utilidad, es la consulta de información de la enfermedad a través del acceso a sitios de internet; sin embargo, el problema es que existen múltiples páginas que no precisamente otorgan información adecuada y verídica al paciente, con el riesgo de optar por tratamientos no profesionales o medicinas alternativas. Las asociaciones médicas y de pacientes, así como los colegios médicos tienen la responsabilidad de mantener

sus páginas actualizadas y ponderarlas para un fácil acceso de información a la población en general, con temas sencillos de enfermedades reumáticas.³⁹⁻⁴²

Del médico de primer contacto al especialista

La segunda pausa la constituye el tiempo que invierte el MPC en valorar al paciente a través de estudios de laboratorio clínicos y de imagen pertinentes para definir si el paciente pueda ser portador de una enfermedad reumática. Una vez con la sospecha del médico, el camino por seguir regularmente es el brindar al paciente algún tratamiento para el dolor e inflamación con base en su conocimiento y experiencia. Existen importantes diferencias al poder acceder al sector de salud público o privado en el mejor de los casos, sin embargo, lo ideal es la referencia temprana al médico especialista sobre todo en el caso de tener la sospecha de ART. En nuestro país, de acuerdo con las Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento (CENETEC) de la Secretaría de Salud 2010 en México, el paciente deberá ser referido a la brevedad a un médico especialista en reumatología ante la sospecha de ART para su tratamiento; se hace mención en el segmento de “abordaje y diagnóstico” para aquellos que presenten inflamación de más de tres articulaciones, idealmente dentro de las primeras 6 semanas desde el inicio de los síntomas y con un tiempo de espera para la atención de consulta del especialista no mayor a 2 semanas.⁴³ Desafortunadamente la realidad es muy diferente, como ha sido comentado en la primera pausa, en donde existe un considerable retraso de tiempo desde el apercibimiento de los primeros síntomas y signos de la enfermedad y la valoración por el MPC.

Analizando algunos estudios que tratan de dar respuesta al retraso de la referencia al médico reumatólogo, Hernán-

dez-García y colaboradores reportan en un estudio realizado en España, los motivos por los cuales existe un retraso del paciente al MPC y su referencia oportuna al especialista para el inicio del tratamiento antirreumático. En este estudio de cohorte analizan 527 pacientes del género femenino (74.3%), con una edad media al inicio de síntomas de 55 años; todos llenaron criterios de AR de ACR 1987. En los resultados se observó retraso considerable entre el tiempo de inicio de síntomas (TIS) y la valoración por el reumatólogo, con una media de 17 meses (RR 0.73, IC 95% 0.71 a 0.76) y para el inicio de tratamiento antirreumático de 19 meses; hubo asociación significativa de varias variables, como nivel de educación, edad al inicio de síntomas, estado laboral, estado civil, entre los más importantes; para el tiempo de retraso al inicio de tratamiento la asociación fue significativa con el nivel de educación.⁴⁴ El 57% de los pacientes presentaron una demora para ser atendidos por el reumatólogo. El retraso obedeció al espacio entre TIS y acudir a cita con MPC, con una media de 23 semanas (12 a 54 semanas); sin embargo, el tiempo entre la referencia del MPC al especialista fue tan solo de 2 semanas (< 1 a 10 semanas), pero que impacta en la suma total de tiempo hasta la evaluación e inicio de tratamiento por el reumatólogo, situación que expresa que la posibilidad de estudio y sospecha diagnóstica por parte de MPC no fue un obstáculo en este caso.²⁹

En estudio de la accesibilidad de servicios de salud, basados en un estándar de calidad denominado ARMA (*Arthritis and Musculoskeletal Alliance*, por sus siglas en inglés). Se analizaron 1,715 cuestionarios de 11 centros reumatológicos. Con base en los cuestionarios autoadministrados, los pacientes se clasificaron como portadores de AI. Los pacientes que buscaron ser agendados con el médico de primera vez fueron 38.3% en las primeras

6 semanas desde el inicio de síntomas y el 62.1% a las 12 semanas; sin embargo, el 22.4% tomó más de 6 meses para reportarse con el MPC. Después de la valoración por MPC, el 42.5% fue referido dentro de las siguientes 6 semanas y el 66.8% dentro de las 12 semanas. Pero aun así el 14% del paciente requirió una espera de más de 6 meses para ser referido al reumatólogo. Del total de los pacientes referidos por el MPC el 53.4% fueron vistos por el reumatólogo en las primeras 6 semanas. Al final el 84.5% de los pacientes fueron vistos a las 12 semanas por reumatología para los casos derivados con TIS < 2 años, de acuerdo con la evaluación estándar de ARMA, reportando que el 82.8% de pacientes clasificados como AR fueron iniciados en tratamiento con modificadores de enfermedad.³¹

Estrategias para mejorar la identificación de AI y su referencia oportuna

Las estrategias sustantivas para mejorar este problema, recae desde la formación del médico general o médico familiar, donde las escuelas de medicina tienen la responsabilidad de contar dentro de sus asignaturas con la de reumatología. Las diferentes Asociaciones Médicas y Colegios de Reumatología, dentro de sus prioridades han desarrollado programas de capacitación y actualización médica continua, dirigidos principalmente a los médicos generales y familiares (MPC), medicina interna y ortopedistas entre otros, con el objetivo principal de mantener la capacitación para identificar pacientes con AI, su protocolo de estudios clínicos con apoyo de laboratorio y gabinete, y de esta manera lograr que no se retrase la referencia del paciente hacia el médico reumatólogo responsable del inicio del tratamiento. Así, diversas estrategias, como la rotación de MPC a los centros hospitalarios que cuentan con clínicas de ART o AR establecida,

talleres de práctica clínica, conferencias, cursos de actualización médica, congresos nacionales e internacionales, etc., son herramientas que permiten mejorar la referencia de pacientes.⁴⁵

La posibilidad para establecer la sospecha de la presencia de AR en fase inflamatoria temprana es compleja, incluso para los médicos especialistas, pero las evidencias con la intervención temprana antirreumática han demostrado beneficios en los pacientes cuando son identificados y referidos en forma inmediata; es decir, en el periodo entre 3 a 12 semanas.

Pacientes referidos a la clínica de ART, comparando con aquellos que son enviados en forma rutinaria. Un grupo de 233 individuos fue referido a la clínica de ART y un comparativo de 241 referidos por el proceso habitual a la clínica de reumatología. Se identificó el tiempo desde el inicio de síntomas (TIS) y la referencia al médico especialista, otorgando seguimiento a un año. Los signos y síntomas que se tomaron en cuenta fueron el dolor articular, inflamación articular o reducción de movilidad y duración de síntomas en un periodo menor a los dos años. Los resultados mostraron que el 70% de los casos fueron clasificados como AR con criterios de ACR 1987 y establecidos en las dos primeras semanas de haber sido valorados por el médico reumatólogo, concluyendo que la referencia inmediata de pacientes con sospecha de ART debe considerarse como una “emergencia” médica.⁴⁶

Otra estrategia es el apoyo con la aplicación de autocuestionarios en el consultorio médico de MPC o a través del uso de internet. Estos programas específicos para la detección de pacientes con AI y sospecha de ART facilita al MPC la referencia oportuna del paciente y permite establecer un protocolo de estudio sistemático en búsqueda de establecer un diagnóstico concreto. Me permito comentar un par de publicaciones que hacen

referencia de ello, no ciertamente son los únicos, pero representan un ejemplo de la necesidad de apoyar la identificación temprana de la enfermedad en las clínicas de primer contacto.

El primer estudio que presentamos, desarrollado en Canadá, bajo herramienta en forma de cuestionario autoadministrado con 12 preguntas y con repuestas dicotómicas “sí” o “no” para la identificación de AI de 143 pacientes en lista de espera para ser consultados; se aplicó y se presentaron en forma ciega a médicos reumatólogos para su evaluación, definiendo si tenían criterios o no de AI. Se aplicó para validación un modelo de regresión logística multivariable, incluyendo variables de género y edad para determinar sensibilidad y especificidad. Los resultados mostraron que 30 condiciones de artritis incluyeron AR, AI indiferenciada, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y, por otro lado, 113 condiciones de artritis no-inflamatoria. El análisis multivariado mostró probabilidad de punto de corte de 0.33, con sensibilidad de 80% y especificidad de 89%, concluyendo los autores que esta herramienta es de utilidad para identificar AI.⁴⁷

Otra propuesta interesante, donde se comparte la participación del paciente y el MPC, es el realizar en forma abierta y voluntaria para la participación de individuos evaluados en forma ambulatoria o a través de internet, denominado estudio *e-triage rheumatoid arthritis study in early arthritis* (ERASE, por sus siglas en inglés). El estudio se basa en tener acceso a un cuestionario digital en tres partes. El primero es un formato de acceso para el registro de datos demográficos del paciente, como edad, género, contacto; la siguiente sección consta de un cuestionario de cinco preguntas: 1) ¿hay inflamación visible?, 2) si la hay ¿horario de presentación? y tiempo de rigidez articular, 3) tiempo de dolor articular, 4) uso de antiinflamatorios no este-

roideos y su beneficio, y 5) los cuatro datos clínicos específicos (cefalea, colitis, fatiga crónica y dolor mandibular). En la siguiente y última sección, en forma gráfica, se tiene la opción de definir digitalmente en un modelo anatómico cuáles son las articulaciones inflamadas y dolorosas.

Una vez completado el cuestionario, se emiten los resultados de puntaje final para AI, clasificados como: “alta posibilidad”, “moderada posibilidad” o “improbable”, con la consecuente advertencia de visitar inmediatamente al MPC, discutir con él el caso o, definitivamente, no requiere ser valorado, al menos en forma inmediata. Para ello, reportan el registro y resultados de 124 pacientes enrolados en forma consecutiva en el formato digital, con los datos obtenidos y los resultados del cuestionario. Se clasificó a 21 pacientes con AR de acuerdo con criterios de ACR (1987), el punto de corte fue de 2.5, con área bajo la curva de 0.93, sensibilidad del 98% y especificidad del 95%.⁴⁸

Recepción del paciente con el especialista en Reumatología

La última pausa se refiere al tiempo en el cual el médico especialista tiene la oportunidad de recibir y evaluar al paciente. Existe una gran variación de opciones para esta actividad, generalmente es conocido como el proceso de “referencia-contrarreferencia” hablando en el escenario institucional de los Servicios de Salud del gobierno del país del que se trate. Esta

gestión se efectúa generalmente con los “criterios de referencia” idealmente elaborados por el receptor (Clínica de Artritis o Servicio de Reumatología); el proceso administrativo permite llenar un formato u hoja de referencia que contiene los datos básicos del paciente, “diagnóstico de presunción”, resumen clínico del caso, el cual puede incluir estudios de laboratorio básicos o específicos de la enfermedad y en su caso imágenes radiológicas que soporten el diagnóstico. El problema que observamos con este proceso es que en el formato “abierto”, con frecuencia no se respetan los criterios de referencia acordados o los datos son incompletos, imprecisos o no verídicos, lo que condiciona una saturación de pacientes que no requieren atención por reumatología, generando que los filtros internos sean más estrictos y finalmente repercutan sobre los tiempos en que los verdaderos pacientes con AI y sospecha de ART debiesen ser valorados y tratados. Esta actividad en nuestro país, a nivel de la práctica clínica privada, es totalmente heterogénea por las múltiples variables culturales y socioeconómicas que intervienen, por lo que es prácticamente imposible lograr un proceso controlado (**Figura 10.2**).^{33,34}

En un estudio retrospectivo y observacional que incluyó a 117 pacientes con diagnóstico de AR, de acuerdo con los criterios del ACR de 1987⁴⁹ de la clínica de AR del Hospital Universitario en Monterrey, México, se les realizó una entrevista



Figura 10.2. Imagen de referencia del paciente al hospital.

personal y por vía telefónica, obteniendo los siguientes datos: tiempo de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico de AR, número y tipo de personal de salud que intervino con algún esquema terapéutico relacionado a la AR. Los resultados mostraron que la diferencia en años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 2.22 años (DE \pm 4.89). En el 87.2% de los pacientes, el primer contacto fue un médico general y el resto diferentes médicos especialistas 33.3%, por lo que el tiempo para inicio del tratamiento oportuno antirreumático se ve claramente rebasado.⁸

Estrategias en implementación de filtros y referencias tempranas a centros reumatológicos

Las estrategias para poder acceder a las diferentes instituciones de salud, en especial las clínicas de reumatología o las clínicas de ART, han sido muy variadas en cada país. Para facilitar la identificación y referencia de pacientes al especialista a través de una guía clínica, Emery P. y colaboradores, a través de un análisis de resultados de estudios con evidencia científica suficiente, experiencia de las clínicas de ART y de la opinión de un panel de expertos, hacen una propuesta para identificar pacientes con AI, los cuales puedan ser referidos con sospecha de ART con una evidencia de categoría III y recomendación grado C. Con base en estos antecedentes se propuso incluir tres datos clínicos específicos: 1) evidencia de tres o más articulaciones inflamadas; 2) manobra de presión positiva (+) al dolor de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y metatarsofalángicas (MTF); y 3) rigidez matinal de \geq 30 minutos. Es un sencillo formato clínico de utilidad para intentar identificar pacientes de AI, sin embargo, el problema identificado frecuentemente es la necesidad de preparación clínica del

MPC, ya que le cuesta trabajo identificar las diferencias entre AI y artritis no-inflamatoria, que frecuentemente incluyen los signos y síntomas “pivote” de dolor y rigidez articular, los cuales se toman en cuenta para referir al paciente sin considerar la adecuada exploración clínica. La aplicación de esta guía permite tratar de establecer en forma sistemática un anexo a una adecuada historia y exploración clínica, un beneficio para la referencia temprana de pacientes.⁵⁰

De esta manera se han intentado diferentes estrategias, incluyendo los denominados “filtros” o “*triage*” en inglés, que permiten seleccionar a los pacientes con base en criterios de recepción en clínicas dedicadas a identificar enfermedades inflamatorias articulares o de ART. El objetivo de mejorar el tiempo de referencia y recepción de pacientes al especialista se basa, en su mayoría, en estudios publicados sobre detección de personas con AI. En varias clínicas de “reconocimiento temprano de artritis” (EARC, por sus siglas en inglés) se estableció el protocolo para el llenado básico por el paciente con información general del inicio y tipo de síntomas, evaluación por el MPC y la participación valiosa a través de la exploración minuciosa realizada por un médico reumatólogo para la identificación de pacientes con sospecha de AI. De estos, se revisaron 612 pacientes; la detección de AI osciló en promedio el 45%. El retraso total hasta su llegada a la Clínica de Reumatología fue para ambos en promedio de 9 semanas, con aproximadamente 55% de diagnósticos de AI o ART y recibidos en el 60% a las 12 semanas; cifras superiores al formato regular de referencia de tan solo el 35%. Se concluye que la participación de reumatólogos en la detección incrementa favorablemente la identificación de AI, situación que en Latinoamérica por la densidad de pobla-

ción o en países con un número reducido de reumatólogos hace complejo el desarrollo de este tipo de programas.^{14,25}

En algunos otros centros de atención han intentado priorizar, con base en la clínica o resultados de laboratorio, la referencia con sospecha de ART. Es el caso del reporte del uso de un “*triage*” aplicado a las hojas de referencia elaboradas por los MPC. Con la participación de ocho reumatólogos, quienes revisaban mensualmente las hojas de referencia de los MPC, en forma simple y sin establecer ningún criterio estandarizado, ni tampoco con la necesidad de incluir estudios de laboratorio o gabinete (a menos que ya estuviesen reportados), los médicos en el programa le otorgaron una clasificación de diagnóstico presuntivo de: AI o artritis no-inflamatoria y con base en ello se podían determinar tres posibles rutas en relación con el tiempo de la referencia a la clínica de evaluación reumatológica. Así se establecieron de acuerdo con la necesidad que debiese ser evaluado el paciente en la clínica los tiempos: “Urgente”, “Pronta” o “Rutinaria”, acorde con cada uno de ellos para otorgar tratamiento antirreumático correspondiente. Los resultados fueron comparados con las referencias previas a la implementación del programa y se hizo un análisis de las variables antes referidas. Los resultados mostraron que de 3,476 referencias la implementación del “*triage*” permitió catalogar 2,183 casos para valoración “rutinaria”, 1,137 “pronta” y 131 individuos en forma “urgente”. De todas las referencias se pudo identificar 344 casos de AI, que analizando el tiempo total para ser tratados por el médico reumatólogo fue de 37.5 días (5.36 semanas), con un promedio previo a la instalación del programa de 50 días; sin embargo, no se logró encontrar una diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, al analizar los 189 casos filtrados para “pronta” evaluación, el

promedio de tiempo fue de 25 días (3.5 semanas), lo que se redujo en 50% con relación al proceso de referencia previo ($p < 0.0001$). Ciento treinta pacientes fueron filtrados erróneamente como “rutinario”, los autores lo aducen responsabilidad con relación a la curva de aprendizaje del personal médico y a variables confusoras referidas en el interrogatorio por el MPC. De los 344 pacientes referidos como AI, se corroboró en la evaluación clínica una correlación del 90%. Se concluye que esta propuesta de “*triage*” simple, sin implicaciones económicas, permite optimizar los tiempos de referencia de los pacientes. Sin embargo, parece prudente la homogenización de criterios para definir entre AI y no-inflamatoria, además de requerir de una organización adecuada con capacitación continua al MPC y contar con recursos médicos para destinar tiempo para la evaluación de cada referencia.⁵¹

Otra forma en que se puede priorizar la referencia de pacientes es a través de la hoja de referencia que elabora el MPC, en la cual se agreguen marcadores de AR como datos “pivote” de prioridad, de los cuales el FR y anticuerpos anti-CCP son los más importantes en la clínica, reconociendo que este último presenta una mayor sensibilidad que el FR para la clasificación de ART. En un estudio observacional con un número pequeño de pacientes clasificados clínicamente como portadores de AI y FR+, se categorizaron en tres grupos: el grupo A, con sospecha diagnóstica de AI, a los cuales se les garantizó su valoración en las siguientes dos semanas; el grupo B, catalogados como AR establecida (ARE) o nuevos casos de AR, para ser recibidos en las siguientes ocho semanas; y el grupo C, donde con base en el criterio médico no se requería priorizar su referencia y podría ser valorado hasta en las siguientes 13 semanas. Se determinó la presencia de anticuerpos anti-CCP

en los tres grupos. El grupo A incluyó 28 pacientes, en todos se corroboró AI y presencia de anti-CCP. El grupo B quedó conformado por 10 pacientes, de los cuales ocho casos no mostraron presencia de anti-CCP (-) y solo dos fueron positivos leves; ninguno de estos casos se clasificó como AI a pesar de tener FR+. Finalmente, el grupo C estuvo compuesto por 13 pacientes, ninguno presentó anti-CCP positivos (+) ni datos de AI, concluyendo la posibilidad del reporte de FR falso (+). Dado que es un estudio observacional con una muestra muy pequeña de pacientes, podría considerarse de bajo valor científico, pero que alerta sobre lo que se observa con frecuencia en nuestro medio, la referencia basada en la positividad de FR. Los dos problemas que se identifican inmediatamente son la posibilidad de FR falsos + y la dificultad de acceso para realizar pruebas de anti-CCP en las clínicas de medicina general.^{52,53}

Finalmente, presentamos nuestra experiencia en el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), el cual forma parte de la infraestructura que otorga los servicios de salud a la población derechohabiente en el Estado de México. El departamento de Reumatología del Centro Médico ISSEMYM Toluca identificó la existencia de retraso en forma importante para la referencia y recepción de pacientes con sospecha de ART, encontrando un tiempo de referencia promedio de 18 semanas ($DE \pm 7.4$) en 122 pacientes referidos al Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades ISSEMyM Toluca (1998-1999) [datos no publicados]. Con el conocimiento de que los pacientes con AI requieren ser evaluados y clasificados lo antes posible para lograr una intervención temprana de tratamiento antirreumático, se propuso y se aprobó en el año 2005 la implementación del “Programa de Detección de AR Temprana” (PRODART) que

se mantiene a la fecha actual; este programa está dirigido a los MPC de las clínicas de consulta externa, clínicas regionales y hospitales generales del instituto, proporcionando una capacitación continua e intermitente para la valoración de los pacientes a los MPC.⁵⁴

El Programa tiene como objetivo primario que el MPC realice el protocolo del estudio clínico adecuado para pacientes con la sospecha de ART y sean referidos en forma rápida a la Clínica de Artritis Temprana (CLINART). A través de la curva de aprendizaje, diseñamos y mejoramos un instrumento de referencia para optimizar el envío de los pacientes con sospecha de ART al médico especialista de reumatología (FORSAR V 2.0 SR/CMI/2013). En forma paralela se implementó un programa en CLINART para otorgar tratamiento oportuno a los pacientes clasificados como ART bajo el programa de referencia, el cual se denomina “Programa de Tratamiento de AR Temprana” (PROTART), que tiene como objetivo fundamental restablecer la función y calidad de vida del paciente con base en estrategias de tratamiento antirreumático en forma oportuna.⁵⁵

Formato de referencia de sospecha de ART (FORSAR)

En un estudio piloto propusimos definir la sensibilidad y especificidad de un Formato de Referencia de Sospecha de Artritis Reumatoide (FORSAR), el cual permite realizar un “escrutinio clínico” para clasificar los pacientes con sospecha de ART, considerando los aspectos clínicos y de laboratorio básicos en las unidades de primer nivel y realizar una referencia oportuna a la CLINART para su evaluación y clasificación ulterior; así mismo, determinamos su correlación con los Criterios de Clasificación Diagnóstica de ART del ACR/EULAR 2010 en los pacientes referidos al departamento de Reumatología del Centro Médico ISSEMYM (CLINART), Toluca,

Estado de México. El objetivo principal del uso del FOR SAR fue mejorar el tiempo de referencia del MPC a la CLINART. Para uso del formato, desde el inicio del Programa se había estado capacitando en forma continua e intermitente a los MPC de las clínicas y hospitales regionales que remiten pacientes a nuestra unidad, incluyendo la última versión del formato. Se seleccionaron en forma prospectiva pacientes con sospecha de ART, bajo los siguientes criterios: individuos de ambos géneros, edad > 16 años y < 65 años que hubiesen iniciado con manifestaciones clínicas sugestivas de AI de menos de 12 meses de evolución.

Datos demográficos del grupo de pacientes

A todos los pacientes referidos previos a la última versión de FOR SAR se les aplicaron los mismos criterios. Así mismo, fueron reclasificados en su caso y clasificados en forma prospectiva bajo los criterios de ACR/EULAR 2010 para ART. Se determinó el tiempo de referencia del MPC a la CLINART. Para el formato se propuso su valor de confiabilidad y validez, se aplicó estadística descriptiva e inferencial. Los resultados incluyeron 289 pacientes referidos a CLINART entre 2005 al 2015; el tiempo que tomó la referencia en el primer año fue de 3.5 (DE \pm 2.9) semanas, manteniendo un promedio de referencia a los 10 años de 4.5 (DE \pm 2.4) semanas, con reducción del 74% con el histórico de referencia. De los 289 pacientes analizados, 182 (62.9%) fueron clasificados como ART con criterios de ACR/EULAR 2010; sin embargo, 27 no fueron AR, a pesar de ello de los 155 restantes se muestran los datos demográficos de 146 pacientes. El instrumento FOR SAR mostró alfa de Cronbach de 0.49, sensibilidad del 85.1% y especificidad del 93.5%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 92.2%. El resto de los pacientes referidos correspondieron prin-

cialmente a artritis no-inflamatoria, fibromialgia reumática y otras enfermedades del tejido conectivo. La correlación entre los criterios de referencia de FOR SAR y la clasificación diagnóstica de ACR/EULAR 2010 fue de 0.75 ($p < 0.000$). A la fecha de corte de junio del 2020, el número de pacientes con ART en el PROTART reclutados son 190, dos pacientes no completaron los estudios y se eliminaron de la cohorte; se ha logrado mantener un tiempo promedio de referencia del MPC a la CLINART de 4.67 semanas y el lapso desde los primeros síntomas al inicio de tratamiento antirreumático es de 16 semanas.

El facilitar establecer la sospecha de pacientes con AI y sospecha de ART, sobre todo en programas de instituciones de salud, permitiría mejorar la oportunidad de asistencia a nuestros pacientes.⁵⁶

Es recomendable que los procesos de referencia-contrarreferencia sean revisados y validados por las Clínicas de estudio y tratamiento de AI o ART, con el objetivo de implementar la mejor estrategia que se adapte a la estructura de trabajo de las instituciones de atención a la salud, para que en conjunto se logre una referencia expedita e iniciar en forma oportuna el tratamiento antirreumático en beneficio del paciente.²⁵

REFERENCIAS

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3. Erratum in: *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):1984. PMID: 27156434.
2. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;86 (Suppl):3-6.
3. Abud-Mendoza C, Garzón T, Alfaro-Goldaracena A, Moreno-Valdés R, Navarro-Cano G, Saldaña-Barnad M, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en México. *Rev Mex Reumatol*. 2005;20:20.

4. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide del Adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010.
5. Smolen JR, Aletaha D, Bijlisma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
6. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):744-759.
7. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr., Akl EA, Bannuru RR, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
8. Velarde-Ochoa MA, Fernández-Pérez MA, Galarza-Delgado DA, Esquivel-Valerio JA, Villarreal-Alarcón MA, et al. Tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico de artritis reumatoide en la clínica del Hospital Universitario. *Reumatol Clín*. 2011;7 Supl.1:36.
9. Schumacher HR, Pessler F, Chen LX. Diagnosing early rheumatoid arthritis (RA). What are the problems and opportunities? *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 (Suppl. 31):S15-S19.
10. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. Erratum in: *Lancet*. 2016;388(10055):1984. PMID: 27156434.
11. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballesteros I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J y cols. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *Gac Med Mex*. 2008;144(3):225-231.
12. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H. Delay to Institution of Therapy and Induction of Remission Using Single-Drug or Combination–Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):894-898.
13. Emery P, Breedveld F C, Dougados M, Kalden J R, Schiff M H, Smolen J S. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290–297.
14. van Nies J, Brouwer E, van Gaalen FA, Allaart CF, Huizinga TWJ, et al. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1295-1301.
15. Kate LM, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(3):282-288.
16. Bell DA. Editorial: Can We Rely on Anti-Citrulline Antibody Determination for the Diagnosis of Early Rheumatoid Arthritis? *J Rheumatology*. 2006;33(12):2369-2371.
17. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2741–9.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-1588.
19. van Nies JAB, R Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AHM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:806–812.
20. Kuriya B, Villeneuve E, and Bombardie C. Diagnostic and Prognostic Value of History-taking and Physical Examination in Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2011;38 Suppl 87:10–14.
21. Huizinga TW, Machold KP, Breedveld PC, Lipsky PE, and Smolen JS, Criteria for Early Rheumatoid Arthritis. From Bayes' Law Revisited to New Thoughts on Pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1155–1159.
22. Jacoby RK, Jayson MIV, Cosh JA: Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: A clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J*. 1973;2:96-100.
23. Sokka T, Pincus T. A historical perspective concerning population-based and clinical studies of early arthritis and early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 (Suppl.31):s5-s14).
24. Kuriya B, Villeneuve E, and Bombardie C. Diagnostic and Prognostic Value of History-taking and Physical Examination in Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2011;38 Suppl 87:10–14.
25. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Et al, A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:13–22.
26. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1-ITC16.
27. Deane KD, Striebich CC, Goldstein BL, et al. Identification of undiagnosed inflammatory arthritis in a community health fair screen. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1642–9.
28. Zhao J, Li ZG. The challenges of early diagnosis and therapeutic prediction in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(12):2059-2062.
29. Kumar K, Daley E, Carruthers DM et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology*. 2007;46:1438–40.

30. Kumar K, Raza K, Editor letter, comment on: Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists: reply. *Rheumatology*. 2008;47:560.
31. Sandhu RS, Trehan GJ, Justice EA et al. Accessibility and quality of secondary care rheumatology services for people with inflammatory arthritis: a regional survey. *Clin Med*. 2007;7:579–84.
32. Zonana-Nacacha A, Campana-Parra A y Santana-Sahagún JE. Tiempo entre comienzo de síntomas, acudir al médico e inicio de fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2014;10(2):131–132.
33. Cardiel MH, Pons-Estel BA, Sacnun MP, Wojdyla D, Saurit V, Marcos JC, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis in a multinational inception cohort of Latin American patients: the GLADAR experience. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(7):327–35.
34. Ramagli A, Corbacho I, Linhares F, de Abreu P, Teijeiro R, Garau M, et al. Characteristics of patients with early-onset arthritis in Latin America: description of the REPANARC cohort. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(6):283–8.
35. Ramagli A, Corbacho I, Linhares F, et al. Pan-American League for Rheumatology Early Onset Arthritis (PANLAR-EOA) Study Group. Characteristics of Patients With Early-Onset Arthritis in Latin America: Description of the REPANARC Cohort. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(8):1135–1143.
36. Ropes MV, Bennet GA, Cobb S, et al. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1959;2:16–20.
37. Eberhardt K, Recht L, Wollheim F, Lithman T, Pettersson H and Schersten B. Detection of suspected inflammatory joint disease with a new simple self-administered hand test. *Br J Rheumatol*. 1988;27:457–46.
38. Deane KD, Striebich CC, Goldstein BL, Derber LA. Et al. Identification of Undiagnosed Inflammatory Arthritis in a Community Health Fair Screen. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1642–1649.
39. Mayo Clinic. Artritis Reumatoide. (7 de marzo de 2022). <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/symptoms-causes/syc-20353648>.
40. <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/artritis-reumatoide> <http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/artritis-reumatoide/>
41. <https://es-la.facebook.com/Fumerac>.
42. Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. México. Secretaría de Salud 2010. <http://www.cenotec.salud.gob.mx/>.
43. Hernández-García C, Vargas E, Abasolo L, Lajas C, Bellajdell B et al. Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:2323–28.
44. Mitchella KL and Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:278–283.
45. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JMW. Diagnosis and course of early onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1084–8.
46. Bell MJ, George A, Wells GA, Vivian P, Bykerk VP, Tugwell P, Validation of a Self-Administered Inflammatory Arthritis Detection. Tool for Rheumatology Triage. *Arthritis Rheum*. 2010;62(suppl 10):S332.
47. Maksymowych WP, et al. E-triage rheumatoid arthritis study in early arthritis (ERASE) <http://www.arthritisdoctor.ca/erase-intro.php> November 2011.
48. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–324.
49. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, J S Smolen. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290–297.
50. Thirza Carpenter T and Katz SJ. Review of a rheumatology triage system: simple, accurate, and effective. *Clin Rheumatol*. 2014;33:247–252.
51. Madan A, Belshaw R, Grennan D. Anti-CCP antibodies as an aid to prioritization of patients referred to the rheumatology clinic. *Q J Med*. 2007;100:737–739.
52. Sathi N, Whitehead E, Grennan DM. Can a rheumatologist accurately prioritize patients on the basis of information in the general practitioners referral letter? *Rheumatology*. 2003;42:1270–1.
53. Jaimes-Hernández J, Aranda-Pereira P, Santana I, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A. Programa de detección de Artritis Reumatoide Temprana (PRODART). *Reumatol Clin*. 2014;10 ext 1:7.
54. Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A. Programa de tratamiento de Artritis Reumatoide Temprana (PROTART). *Reumatol Clin*. 2014;10 ext 1:8.
55. Jaimes-Hernandez J, Aranda-Pereira P, Melendez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, Guzman-Sanchez I, Rodriguez-Romo RM. Pilot study of the early rheumatoid arthritis diagnosis program with a structured referral format. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 (Suppl 2):515.

Capítulo 11

Editores de la Sección

Dr. Rubén Burgos Vargas y Dr. Julio C. Casasola Vargas

Espondiloartropatías

Dr. David Vega Morales

PUNTOS CLAVE

- La espondiloartritis es la enfermedad que resulta de la inflamación de las entesis y membrana sinovial de articulaciones periféricas y axiales
- En México la prevalencia se estima del 0.14%
- Factores de riesgo: historia familiar y tabaquismo
- El cuadro clínico se caracteriza por dolor lumbar crónico, entesitis y artritis periférica
- Manifestaciones extraarticulares son: uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal
- Existen nuevas técnicas de imagen que pueden ayudar en el diagnóstico; la resonancia magnética nuclear de sacroilíacas sigue siendo la mejor herramienta para el diagnóstico temprano
- El tratamiento va dirigido a mejorar calidad de vida y capacidad funcional. Dentro de las medidas farmacológicas resaltan como novedad los nuevos biológicos y moléculas pequeñas
- La terapia física ayuda a mantener funcionalidad

Introducción

Espondiloartritis (EspA) es el término que actualmente denota la enfermedad que resulta de la inflamación de las entesis y la membrana sinovial de las articulaciones periféricas y axiales.

Historia

Recientemente se reportó un caso paleopatológico de origen europeo, que data del Neolítico tardío (3621-3023 cal a.C.), el cual contiene un bloque vertebral aislado que combina la presencia de erosión, osificación y anquilosis anterior y posterior severa.¹

Evolución de los criterios de clasificación²

En 1977 los criterios de Calin de dolor lumbar inflamatorio, en 1984 los criterios de Nueva York de espondilitis anquilosante, en 1990 los criterios de espondiloartritis de Amor, en 1991 los criterios del grupo europeo de espondiloatropatías. Adiciones y modificaciones hasta 15 años después, en 2006, los criterios de Berlín para dolor lumbar inflamatorio y en 2009 los criterios de ASAS para dolor lumbar y de espondiloartritis axial. Así mismo, en 2009 y 2011 las definiciones operacionales para lesión de inflamación sacroilíaca y de columna por resonancia magnética, respectivamente (y sus actualizaciones en 2016 y 2019). En 2012 ASAS publica los criterios para espondiloartritis periférica.

Hitos en la evolución del concepto de la espondiloartritis³

De la misma forma, desde la descripción patológica de la espondilitis anquilosante por Bernard Connor en 1695, así como su descripción clínica por Becherew, Marie y Strümpell en 1890, hasta 1904 se utilizó por primera vez el término de espondilitis anquilosante. Pero no fue hasta 1963 que la ARA separó los términos de artritis reumatoide de espondilitis anquilosante gracias al descubrimiento de factor reumatoide mediante la prueba de Waaler-Rose en 1940. La asociación del HLA-B27 con la espondilitis anquilosante marcó la nueva etapa y, en 1974, se introdujo el término de espondiloatropatías seronegativas; en 1985 se reconoció la presencia de espondilitis anquilosante clínica sin características radiográficas, que en 1994 se evidenció con resonancia magnética.

Terminología

La espondiloartritis (EspA) axial no radiográfica y radiográfica conlleva una afectación funcional similar y requieren opciones de tratamiento parecidas.⁴

Epidemiología

La prevalencia es probablemente alrededor del 1% de la población mundial, relacionado a la prevalencia del HLA-B27. Las tasas de incidencia por 100 000 personas-año son de 4 (Islandia) a 15 (Canadá), mientras que las tasas de prevalencia por 100 000 personas de 6.5 (Japón) y 540 (Turquía), respectivamente.⁶

En Dinamarca, se identificaron 3,042 casos incidentes (EA: 1,849; EspA: 1,193). La incidencia de EA aumentó de 476 en 2000-2004 a 660 en 2010-2013. La incidencia de EspA aumentó de 156 en 2000-2004 a 707 en 2010-2013,⁷ lo que se explica por los criterios clasificatorios. En Polonia, aproximadamente el 0.1% de la población sufre de EA; la prevalencia se mantuvo estable durante la última década. La prevalencia de otras espondiloartritis aumentó notablemente durante el periodo estudiado, lo que presumiblemente refleja una prevalencia creciente de EspAax-nr como efecto de la introducción de los criterios de clasificación ASAS para EspAax.⁸

En México la prevalencia de EA es del 0.14% (0.09 a 1.19), en hombres del 0.18% (0.09 a 0.28) y mujeres del 0.11% (0.05 a 0.17). Se reportó por regiones en CDMX del 0.09% (0.02 a 0.2), Nuevo León del 0.04% (0.05 a 0.10), Yucatán del 0.04% (0.05 a 0.10) Sinaloa del 0.2% (0.1 a 0.40) y Chihuahua del 0.6% (0.2 a 1.1).⁹ La prevalencia de dolor lumbar crónico en 4,059 personas evaluadas fue del 14.6% (IC 95%, 13.6 a 15.8). La prevalencia de dolor lumbar inflamatorio y de espondiloartritis fue del 1.3% (IC 95%, 1.0 a 1.7) y del 0.6% (IC 95%, 0.4 a 0.9), respectivamente. La prevalencia de espondilitis anquilosante del 0.1% (IC 95%, 0.02 a 0.2).¹⁰

Factores que influyen en la sospecha de espondiloartritis

Historia familiar

Se analizaron 1,818 pacientes con sospecha de espondiloartritis axial (As-

assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS, por sus siglas en inglés, $n = 594$; Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes, DESIR, $n = 647$, y SPondyloArthritis Caught Early, SPACE, $n = 577$); un tercio tiene antecedentes familiares positivos, los que no se asociaron con diagnóstico de espondiloartritis axial independientemente del HLA-B27. Estos resultados pueden tener implicaciones para el diagnóstico y clasificación de la espondiloartritis axial.¹¹

Tabaquismo se asocia con mayor actividad inflamatoria

Se incluyeron 406 pacientes con EspA axial (52% hombres, 40% fumadores y 18% trabajadores manuales); el tabaquismo se asoció de forma independiente con más inflamación de la articulación SI detectada por resonancia magnética en cada visita durante los 5 años, un efecto que se observó solo en pacientes con profesiones manuales ($\beta = 5.41$ [intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 1.35, 9.48]) y en pacientes con bajo nivel educativo ($\beta = 2.65$ [IC 95% 0.42, 4.88]). El tabaquismo también se asoció significativamente con la inflamación espinal ($\beta = 1.69$ [IC 95%: 0.45; 2.93]) y el daño de la articulación sacroilíaca ($\beta = 0.57$ [IC 95%: 0.18; 0.96]) en todos los pacientes, independientemente de los factores socioeconómicos y otros posibles factores de confusión.¹²

Fisiopatología

Mecanismos de lesión

Tolerancia inmunológica en EspA: se indagó acerca de la participación de la tolerancia inmunológica en células de ratas transgénicas de HLA-B27. Se reportó frecuencia reducida de cCD4-DC (células dendríticas de tolerancia) en ratas B27-Tg, en comparación con las ratas de control.¹³

Por otra parte, también se realizó descripción del perfil de células T citotóxicas

en pacientes con EA; las células T CD8 + o citotóxicas se reclutan en las articulaciones, donde exhiben un fenotipo activado.¹⁴

Genética: HLA

Efectos del HLA-B27 sobre la formación de hueso

Los inhibidores de TNAP (*tissue-nonspecific alkaline phosphatase*, incluidos el levamisol y el pamidronato), inhiben la mineralización de células madre mesenquimales de pacientes con EA *in vitro* y bloquean la formación de hueso *in vivo*. También se demostró que el nivel sérico de TNAP óseo específico (BAP) es biomarcador de pronóstico potencial para predecir pacientes con EA con alto riesgo de progresión radiográfica. Se destaca la importancia de la activación mediada por HLA-B27 del eje sXBP1/RARB/TNAP en la patogénesis de los sindesmofitos de EA y proporciona estrategia para el diagnóstico y la prevención de la progresión radiográfica de EA. Además se reportó la activación mediada por HLA-B27 del eje sXBP1/RARB/TNAP en la EA patogénesis y formación de sindesmofitos.¹⁵

La interacción antagonista de HLA-B27 con la cinasa del receptor de activina, que ejerce funciones inhibitoras sobre la vía de señalización de TGF β /BMP en la encrucijada entre la inflamación y la osificación, podría explicar el desarrollo de las espondiloartritis.¹⁶

La caracterización de los subtipos de HLA

La acumulación de cadenas pesadas HLA-B mal plegadas junto con $\beta 2$ microglobulina en vesículas derivadas de retículo endoplásmico, son rasgo característico de los subtipos HLA-B27 que predisponen a EspA.¹⁷

Estudios de asociación de HLA-B27 con otros genes

La asociación de los haplotipos ERAP2 con HLA-B27 + o con HLA-B15 + en pacientes

con EspA podría condicionar el patrón de presentación clínica de la enfermedad, preferentemente enfermedad axial o periférica. Se encontró asociación entre los pacientes HLA-B15 + con EspA y el haplotipo TGT de los SNP ERAP2. Por otro lado, los pacientes HLA-B27 + con EspA se asociaron con los haplotipos ERAP2 TGC y CAT.¹⁸

Otros HLA

El alelo HLA-B-35 se asoció con probabilidad 6 veces mayor de identificar edema de la médula ósea en las articulaciones sacroilíacas en la resonancia magnética en pacientes EspA no axial. El alelo HLA-B-35 también se asoció con probabilidad 4.7 veces mayor de encontrar PCR elevada y 5 veces mayor de sinovitis articular periférica en pacientes EspA no axial. El alelo HLA-B-35 podría ser factor de riesgo potencial para desarrollar sacroilitis y EspA axial.¹⁹

Los datos genéticos indican que la espondiloartritis axial no radiográfica es desde el punto de vista etiopatogénico más heterogénea que la espondilitis anquilosante.²⁰

El *locus* del gen *IL23R* se asoció con la inflamación de la articulación sacroilíaca detectada por resonancia magnética y podría ser marcador de enfermedad más reactiva en la aparición reciente de EspA.²¹

Como se mencionó anteriormente, los marcadores SNP asociados a la enfermedad explican el 27.8% de la heredabilidad de EA, con la mayor contribución,^{20,21} 45% procedente del *locus* del MHC y el 7.4% de *locus* no relacionados al MHC.²²

Los genes agrupados por vías patogénicas explican su interacción. En la vía de IL23, se encuentran genes de los receptores 1 y 2 de IL1, receptor de IL6, IL23 y genes asociados a interleucinas 10, 12B y 19; así como JAK2 y TYK2. En la vía del factor de necrosis tumoral encontramos a los genes del factor nuclear Kappa B 1 y 1A, así como a los genes de las proteínas inducidas por el FNT. Y por último los ge-

nes relacionados a las aminopeptidasas (ERAP 1 y 2).³⁰ Sin dejar de mencionar los polimorfismos de nucleótidos reportados para las vías de las interleucinas 12 y 17, tanto de riesgo como protectoras.²³

Aunque se observaron numerosas asociaciones entre los alelos HLA y EA en blancos, entre los pacientes EA negativos para HLA-B27, se observaron asociaciones positivas con HLA-A29, B38, B49, B52, DRB111 y DPB103:01 y asociaciones negativas con HLA-B07, -B57, -DRB1 15: 01, -DQB102: 01 y -DQB106: 0, así como asociaciones adicionales con HLA-B14 y B 40 (B60) mediante análisis de RPE, que excluye los alelos HLA-B27. El aumento de la frecuencia de HLA-B40: 01 y la disminución de la frecuencia de HLA-B07 también se observó en chinos Han y afroamericanos con EA. HLA-B08 disminuyó en blancos con uveítis anterior aguda.²⁴

Se ha informado en varios estudios que los polimorfismos 2p15 aumentan la susceptibilidad a EA. Zhang Z et al. incluyeron varios estudios con un total de 18,555 pacientes con EA y 43,777 individuos sanos no relacionados. Investigaron la asociación entre el polimorfismo rs10865331 en el gen 2p15 y la presencia de EA. Encontraron OR del modelo recesivo en la cohorte de análisis de genotipo de 1.3 (IC 95% = 1.2-1.5, $p < 0.001$, $I^2 = 56.30\%$). Estos hallazgos sugieren que los individuos que portan este polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) son aproximadamente 30% más susceptibles a desarrollar EA.²⁵

Descripción de bacterias intestinales asociadas a citocinas proinflamatorias

La mayoría de los pacientes con espondiloartritis tienen inflamación intestinal subclínica. Los factores genéticos asociados a la presentación de espondilitis anquilosante son compartidos por la enfermedad inflamatoria intestinal. Un efecto inflamatorio

final es el efecto de la IL-17 tanto en el intestino como en las articulaciones. La tasa de falla terapéutica en espondilitis podría ser explicada por la disbiosis intestinal.²⁶

El análisis térmico y de redes de los microbios intestinales y la respuesta inmune del huésped en la EspA en modelo experimental proporciona una visión sin precedentes de los organismos fuertemente vinculados a IL-23, IL-17, IL-1, IFN γ y TNF desregulados. Agrupación I vías de respuesta inflamatoria con correlación positiva (por ejemplo, *Parabacteroides distasonis*, *Rhizobiaceae*, *Lachnospira*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium saccharogumia*, *rc4-4*, *Bacteroides uniformis*).²⁷

Epigenética

La metilación es un proceso de reducción de expresión de genes, con alteraciones de metilación en espondilitis anquilosante, con y sin HLA-B27 y con mediciones en la expresión diferenciada de interleucinas como la IL12.²⁸

Modificación de histonas

Las histonas acetiladas dependen del balance de transferasas de acetil y deacetilasas que regulan el reclutamiento de polimerasas de RNA en los promotores de moléculas inflamatorias mediadas por el factor nuclear kappa B.

Micro RNA

La expresión aberrante de Micro RNA relacionada a la patogénesis de la EA y al pronóstico. Aumento con estimulación de IL23, IL6 y FNT alfa.

Fogel y colaboradores demostraron desregulación constante de los miR tanto en monocitos como en células T CD4 + de EspA axial, lo que podría contribuir a la fisiopatología de la enfermedad con potencial interés terapéutico.²⁹

También se informó que la expresión elevada de miR -17 -5p, miR -27a, miR -29a y miR -126 -3p en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con

EspA axial, por lo que se propone que estos cuatro miARN podrían usarse como un marcador diagnóstico útil.³⁰

Biomarcadores

Marcadores óseos

Las tenascinas forman una familia de glicoproteínas de gran tamaño presentes en la matriz extracelular con una estructura molecular haxamérica modular. Se producen diferentes tipos de tenascina por maduración alternativa de su ARN mensajero. Hay varios tipos: la tenascina-C fue el primer tipo descubierto y se libera a la matriz extracelular de tendones, huesos y cartílago durante el desarrollo embrionario, pero también en otros tejidos del embrión. Los niveles de tenascina C (TNC) no se correlacionaron con las medidas de actividad de la enfermedad (PCR sérica o BASDAI); hubo débil correlación de los niveles de TNC con los diferentes estadios de la enfermedad ($r = 0.25$, $p = 0.025$), con los niveles más altos en pacientes con sindesmofitos; los niveles de TNC pueden reflejar cambios espinales estructurales crónicos en pacientes con EspA.³¹

Calprotectina

En un estudio observacional se incluyeron un total de 1,729 sujetos [RA = 969, EspA = 451, PsA = 237 y HC = 72]. Los niveles medios de calprotectina sérica fueron más altos en cada grupo de enfermedad en comparación con controles sanos ($p < 0.01$). En EspA, una asociación entre los niveles de calprotectina y la actividad de la enfermedad, se observó una puntuación ASDAS ($p < 0.01$) y prevalencia de coxitis ($p = 0.02$).³²

Anticuerpos

De varios candidatos antigénicos, la colágena tipo II oxidada,³³ la proteína Double Homebox 4³⁴ y el más estudiado, CD74, son destacables.

La frecuencia de anticuerpos IgG anti-CD74 positivos fue tan alta en pacientes con EspA temprana como en aquellos con EspA tardía, sin diferencias significativas. Hubo una diferencia significativa en la frecuencia de anticuerpos IgG anti-CD74 positivos entre pacientes con o sin actividad de la enfermedad. Basado en la sensibilidad y especificidad de IgG anti-CD74, esta es una herramienta de diagnóstico prometedora para apoyar el diagnóstico clínico de axSpA.^{35,36}

Metabólica

Pacientes con EspA se caracterizan por niveles séricos aumentados de aminoácidos, acetato, colina, N-acetilglicoproteínas, N α -acetil lisina, creatina/creatinina y niveles disminuidos de lipoproteínas de baja/muy baja densidad y lípidos poliinsaturados. El análisis PLS-DA también reveló diferencias metabólicas entre pacientes con EspA axial y periférica. Otros perfiles de metabolitos difieren con la actividad de la enfermedad y el tratamiento.³⁷

Además, la combinación de concentraciones de H- o L-ficolina por encima del percentil 75 de la respectiva concentración de H- o L-ficolina medida en controles con positividad del antígeno leucocitario humano (HLA) -B27 produjo especificidades diagnósticas de EspA del 99/99% y relaciones de probabilidad positivas de 68/62, respectivamente. Se encontró que las concentraciones plasmáticas de H-ficolina y L-ficolina estaban elevadas en pacientes con EspA axial independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.³⁸

Formación de hueso

El S100A4 es un miembro de la familia de proteínas S100 de unión al calcio bien conocida por su papel en la progresión del cáncer y metástasis. Los niveles plasmá-

ticos de S100A4 fueron significativamente más altos en pacientes con espondiloartritis axial en comparación con los controles sanos ($p < 0.0001$). Los niveles de S100A4 fueron mayores en estadios tempranos de la enfermedad y menores en pacientes con presencia de sindesmo-fitos ($p = 0.009$); hay correlación inversa débil pero significativa del plasma S100A4 con el mSASSS ($r = -0.363$, $p = 0.030$). Los niveles de S100A4 se asociaron negativamente con la duración de la enfermedad ($r = -0.404$, $p = 0.002$) y positivamente con la capacidad de unión de Dickkopf-1 ($r = 0.312$, $p = 0.023$).³⁹

Durante 5 años de seguimiento, la BMP-7 y esclerostina sérica aumentan, pero la DKK-1 no cambió. El aumento de la BMP-7 sérica fue pronunciado en la enfermedad activa, pero menos pronunciado con el uso de iTNF. La esclerostina sérica se correlacionó positivamente en línea base con formación ósea y negativamente con nivel de PCR.⁴⁰

La inflamación y la formación de hueso nuevo (NBF) caracterizan la espondiloartritis, lo que puede ocurrir simultáneamente o seguir a la inflamación. La osteítis en la RM se correlaciona con el edema intersticial de la médula ósea; este también se observa en áreas donde la resonancia magnética no muestra osteítis. La vía de la IL-17/23 y el TNF son actores clave en la mediación de la inflamación y, por lo tanto, los iTNF y los anti IL-17 son eficaces al bloquear la inflamación. Se ha observado disbiosis intestinal en pacientes con EspA. Los inhibidores de JAK orales como el tofacitinib son prometedores en el tratamiento de la EspA axial.⁴¹

REFERENCIAS

Se registran al final del capítulo 12

Capítulo 12

Clasificación de espondiloartritis

Dra. Arelia Solórzano Ruiz

Los criterios de clasificación para la espondiloartritis (Esp) en general y para la EA, específicamente, se desarrollaron para su uso en investigación epidemiológica y clínica. Al igual que para otras enfermedades reumáticas,⁴² no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para su uso como las únicas herramientas de diagnóstico en la práctica clínica y, por lo tanto, no pueden considerarse en la práctica clínica como reglas inviolables.⁴³

El uso de los criterios ASAS ha reemplazado otros criterios de clasificación

más antiguos, incluidos los criterios de Nueva York modificados para la EA, los criterios del European Spondyloarthritides Study Group (ESSG) y los criterios Amor, entre los investigadores de SpA.⁴⁴

Criterios de clasificación ASAS: dos conjuntos de criterios de clasificación para la EspA han sido emitidos por la ASAS; uno para aquellos que se presentan con afectación axial, publicado en 2009, y el otro para aquellos que se presentan con afectación periférica, publicado en 2011 (**Figura 12.1**).⁴⁵

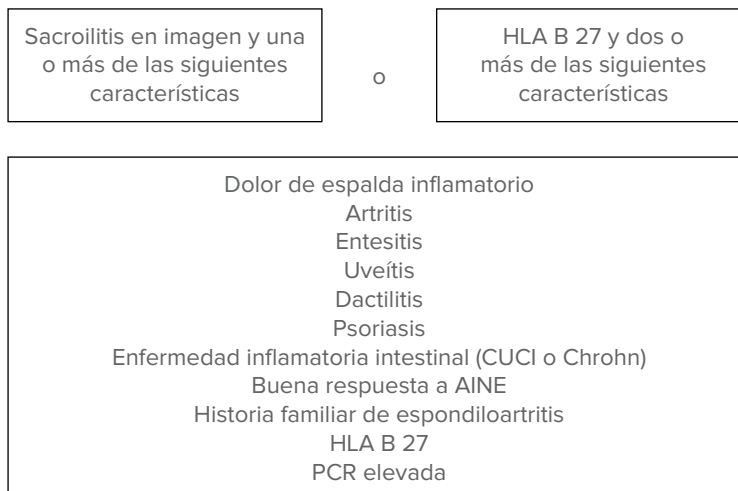


Figura 12.1. Criterios ASAS para Clasificación Axial.

El paciente debe haber tenido dolor de espalda de cualquier tipo durante al menos 3 meses y la edad de inicio debe ser menor de 45 años.

Los criterios de clasificación se generaron a partir de un estudio transversal de pacientes recién derivados por posible EspA. En la población del estudio ASAS, en cambio, en su mayoría, los pacientes tenían menos de 45 años y presentaban dolor de espalda no diagnosticado o artritis periférica (o entesitis o dactilitis); se observó que los criterios combinados tenían sensibilidad del 80% y especificidad del 83%.⁴⁶

Con el avance y mayor uso del estudio de resonancia magnética se ha observado una reducción relativa de la especificidad de los pacientes de diagnóstico por clínica (97 vs. 83%, respectivamente).⁴⁷

Recientemente se ha observado un aumento de la prevalencia de EspA no radiográfica y también con cambios radiográficos en pacientes mujeres⁴⁸ con antecedentes de dolor lumbar de origen desconocido reportado en varios estudios multicéntricos. El dolor duró al menos 3 meses y comenzó antes de los 45 años; los criterios de clasificación de la EspA axial mostraron sensibilidad del 83% y especificidad del 84%.⁴⁷ Aunque estudios adicionales prospectivos se requieren para identificar a más pacientes de EspA sin lesiones radiográficas.⁴⁸

Cuadro clínico, comorbilidades e imagen

Dr. Julio César Casasola Vargas

Las manifestaciones clásicas de EspA, además de ser parte de los criterios de clasificación, han cobrado interés en cuanto a su prevalencia, asociación con enfermedad más agresiva y deterioro de la capacidad funcional y calidad de vida.

Entesitis

Mease y colaboradores caracterizaron a los pacientes con EspA y la presencia de entesitis periférica, con prevalencia del 25.4%; el promedio de entesitis hiper-

sensibles fue de 3.9 sitios. Lo más importante que aportó este estudio fue que los pacientes con entesitis usan con mayor frecuencia FAME en combinación con biológicos, tienen peor actividad de la enfermedad y mala capacidad funcional evaluado mediante el número de articulaciones dolorosas e hipersensibles, ASDAS, BASDAI y BASFI.⁴⁹ La entesitis, además de su papel como órgano blanco en la EspA, también cobra mayor relevancia como manifestación clínica de gravedad de la enfermedad.

Dolor lumbar crónico

La piedra angular en el diagnóstico de EspA es el dolor lumbar crónico; la mayoría de las veces se considera mecánico, con naturaleza inflamatoria del dolor. Se diagnosticó dolor lumbar inflamatorio en 108 pacientes con hernias discales (34%) y 40 pacientes (13%) según los criterios de Calin y los criterios de ASAS, respectivamente. La prevalencia de EspA entre todos los pacientes se estimó en el 17.7% según los criterios ESSG y en el 8.7% según los criterios Amor. Cinco de las 308 radiografías pélvicas tenían sacroilitis radiográfica definida según los criterios modificados de NY, cuatro con edema de médula ósea en el examen de resonancia magnética, de acuerdo con las definiciones de ASAS (**Cuadro 12.1**). La prevalencia global de sacroilitis (sacroilitis por resonancia magnética + sacroilitis por rayos X) entre los pacientes que acudieron a la clínica fue del 7.3% [(4 + 5)].⁵⁰

Artritis periférica

Otra de las manifestaciones clásicas de las EspA es la afección articular periférica que anteriormente se consideraba no muy frecuente en espondilitis anquilosante y más asociada a enfermedad de inicio juvenil. Recientemente, un estudio de cohorte permitió evaluar esta manifestación en un grupo de enfermos con EspA de inicio reciente, encontrando que la

prevalencia de al menos un episodio de artritis periférica se presentó en el 36% de los pacientes, asociado a la presencia de entesitis, HLA B27 negativo, mayor uso de terapia biológica, FAMEc, uso de esteroides, valores más altos de BASDAI y BASFI, peor calidad de vida y más tiempo de enfermedad, los autores concluyen que la artritis periférica en pacientes con EspA de inicio reciente se asocia con mayor carga de la enfermedad.⁵¹

Manifestaciones extraarticulares (MEA)

Uno de cada tres pacientes con EspA tiene MEA, la uveítis es la más común; la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son las tres más frecuentes que describe un estudio británico de 2,419 pacientes, en donde se registró la incidencia acumulada y se analizó si estas tenían que ver con la preferencia de usar alguna terapia biológica. Los factores asociados a estas fueron, para la uveítis, presencia de HLA B27 tasa de incidencia (IRR) 1.95, IC 95 % 1.40 a 2.73), lo cual no se encontró para la psoriasis ni en la EII; la presencia de uveítis o EII se asoció con mayor preferencia para usar adalimumab y menor preferencia para uso de etanercept comparado con otros iTNF.⁵²

Comorbilidades

La mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas tiene repercusión a mediano y largo plazo en relación con el riesgo cardiovascular y su asociación con la mortalidad. Los pacientes con EspA tienen más prevalencia de factores de riesgo cardiovascular respecto a población general, por ende, la mortalidad cardiovascular también se incrementa. En los pacientes con EA poco se sabe acerca de la morbilidad cardiovascular más allá del hecho de tener dos veces más riesgo para enfermedad isquémica coronaria que el resto de la población debido a la

coexistencia de hipertensión, dislipidemia y tabaquismo.

En un estudio de agrupaciones o *clusters* para evaluar las comorbilidades presentes en los pacientes con espondiloartritis, la hipertensión con la enfermedad coronaria, la depresión y ansiedad, la fibromialgia y el síndrome de colon irritable y, el distiroidismo y asma, reportaron peor calidad de vida, salud global y fatiga cuando la enfermedad está activa.⁵³

Se analizaron las diferencias por sexo en pacientes con EspA axial en cohorte de la vida real. Aunque los hombres presentaban con mayor frecuencia daño estructural en las radiografías, las mujeres tenían enfermedad similar.⁵³ En otro metaanálisis se evaluaron las diferencias en las comorbilidades prevalentes divididas por sexo, las mujeres fueron más propensas a tener comorbilidades asociadas.⁵⁴

El impacto de las comorbilidades

La obesidad se asoció con una puntuación de BASDAI más alta. El sobrepeso u obesidad se asociaron con mayor grado de rigidez de la columna vertebral y mayor número de comorbilidades en comparación con los encuestados con peso normal/bajo. Los resultados destacan el grave impacto de la obesidad en el estado de salud, por lo que la obesidad debe considerarse como factor de riesgo modificable para la actividad de la enfermedad dentro del tratamiento de EspA axial.⁵⁵

Las comorbilidades son comunes en los pacientes con EspA axial, en particular hipertensión (prevalencia del 22%), hiperlipidemia (17%) y obesidad (14%). Las comorbilidades fueron más prevalentes en EspA axial que en los controles, con 80% más de probabilidades de insuficiencia cardíaca y depresión, y se asociaron con peores resultados informados por los pacientes; productividad laboral, respuesta al tratamiento y mortalidad.⁵⁶

Cuando se analizaron por separado, la hipertensión, la depresión y la enfermedad pulmonar crónica fueron comorbilidades con una asociación significativa e independiente con BASFI, mientras que para BASDAI, tal asociación se encontró solo para la depresión y la enfermedad pulmonar crónica.⁵⁷

Nuevas técnicas de imagen

La técnica VIBE de resonancia magnética

El edema óseo en las articulaciones sacroilíacas no es específico de EspA; las erosiones pueden ser de gran relevancia.

Existe una nueva técnica denominada VIBE (*Volume-Interpolated Breath-hold Examination*) que es secuencia 3D eco de gradiente, ponderada en T1, que se emplea con saturación grasa y aplicación de gadolinio. Proporciona un alto contraste de la interfaz cartílago-hueso con cortes más delgados que conducen a la detección de anomalías estructurales a mayor resolución.

En el estudio SIMACT, la RMN-VIBE identificó 16% más pacientes con erosiones en comparación con el estándar RMN T1W. También la RMN-VIBE detectó aún más erosiones que con la TACid que se ha utilizado como estándar de referencia, mientras que no hubo diferencia en los pacientes sin erosiones.

La sensibilidad a las erosiones aumenta con RMN-VIBE (Sen: 0.95 [0.82-0.99]) sin disminuir la especificidad (Espec: 0.93 [0.85-0.98]). La RMN-VIBE fue mejor y más confiable en la detección de erosiones en las articulaciones sacroilíacas sin aumentar el número de resultados positivos falsos. Del mismo modo, otro estudio demostró que se detectaron significativamente más erosiones en las articulaciones sacroilíacas con la técnica RMN-VIBE en comparación con la RMN-T1W y TAC, comprobando nueva-

mente que esta nueva técnica puede ser prometedora, ya están realizando más investigaciones necesarias para definir mejor su rendimiento diagnóstico y sus limitaciones.

Recientemente otras técnicas de imagen han sido propuestas para evaluar las articulaciones sacroilíacas, RMN-DWI (*Diffusion-weighted imaging*). Esta técnica se ha utilizado como una herramienta objetiva para fines de diagnóstico, mejorando la especificidad en la detección de sacroilitis y para el seguimiento de la respuesta a la terapia biológica en los ensayos clínicos controlados, sin embargo, su valor aditivo todavía se debate.

El método Dixon en RMN tiene la ventaja de tener menos artefactos inducidos por la falta de homogeneidad del campo en contraste con la supresión grasa, aunque no hay estudios que demuestren que su utilidad no es mayor que las secuencias convencionales T1W y STIR.

La tomografía con emisión de positrones se ha evaluado en el campo de las EspA, con tres trazadores:¹⁸F Fluorodexosiglucosa, ¹¹C-PK11195, y el ¹⁸F Fluoruroide, este último parece ser el que tiene más correlación con el edema óseo encontrado en la RMN y además tiene el plus de que detecta inflamación activa con formación de hueso nuevo.

Otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada con energía dual (DECT), la centellografía ósea con TC con emisión de fotón único, la inmunocentellografía y la resonancia magnética de cuerpo entero son otras herramientas que aún están en proceso de validación, comparándolas con los estudios convencionales.

A pesar de todas estas nuevas técnicas de imagen, la RMN sigue siendo la mejor herramienta para el diagnóstico temprano de las EspA. En los siguientes años será un reto incorporar las nuevas técnicas que ofrecen mayor detalle de las

alteraciones estructurales, edema óseo y formación de hueso.⁵⁸

Tratamiento

Dr. Rubén Burgos Vargas

El manejo de la EspA se basa en las recomendaciones terapéuticas del Colegio Mexicano de Reumatología (CMR)(2018),⁵⁹ de la EULAR publicadas en el 2006, 2010 y 2016,⁶⁰ y las recomendaciones del *American College of Rheumatology/National Ankylosing Spondylitis, la Spondyloarthritis Research and Treatment Network* y la *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ACR/NASS/SPARTAN)* del 2015 y 2019.^{61,62}

Objetivos principales del tratamiento

Establecer un manejo multidisciplinario, coordinado por el reumatólogo, que tome en cuenta la gravedad de los síntomas y signos de la enfermedad y sus comorbilidades.

Mantener al máximo la calidad de vida, conservar la capacidad funcional y sociabilidad del paciente a través del control de la inflamación y, de ser posible, la prevención del daño estructural.

Apoyar el tratamiento farmacológico y no farmacológico en decisiones comparadas por el paciente y el reumatólogo. La enseñanza de aspectos relevantes de la enfermedad y tratamiento, incluyendo el costo, mejoran el apego del paciente.

Evaluación del tratamiento

Exámenes de laboratorio y estudios de imagen

Los parámetros incluidos en las áreas de evaluación más importantes (excluyendo los propios de la artritis psoriásica) son:

- a) Conteo de las articulaciones periféricas con dolor, inflamación y reducción de la movilidad.

- b) Conteo de las entesis con o sin dolor.
- c) Evaluación del estado de salud.
- d) Evaluación de la calidad de vida.
- e) Evaluación de la capacidad funcional.
- f) Valoración del estado de salud.
- g) Evaluación radiográfica de alteraciones estructurales.
- h) Valoración de la inflamación y el daño estructural utilizando el ultrasonido y la resonancia magnética.
- i) Evaluación de biomarcadores.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se incluye la aplicación de cuestionarios que evalúan la actividad inflamatoria, (por ejemplo, BASDAI, ASAS20,40,60), la capacidad funcional (BASFI, SF36, ASAS-HI), la exploración física (conteo de articulaciones y entesis) y estudios de laboratorio (PCR, VSG) e imagen como son las radiografías (mSASSS) y la resonancia magnética (SPARCC). Los primeros se evalúan alrededor de cada 3 meses y los segundos por periodos mayores.

Antiinflamatorios no esteroideos

Se utilizan para reducir la intensidad del dolor y la inflamación, solos o en combinación con analgésicos y opioides. En general, se recomienda su administración en forma intermitente de acuerdo con la presencia e intensidad de las manifestaciones clínicas. No se ha confirmado que su uso cotidiano disminuya la proliferación ósea en las entesis. No existe diferencia entre uno y otro antiinflamatorio.

Analgésicos (tipo paracetamol) y opioides

Los analgésicos no opioides están indicados en caso de dolor leve a moderado o como tratamiento coadyuvante. El uso de opioides no parece ofrecer ninguna ventaja adicional al tratamiento y la gravedad de sus eventos adversos limitan considerablemente su uso.

Glucocorticoides

Pueden utilizarse en el tratamiento local de manifestaciones periféricas, tales como la artritis y excepcionalmente la entesitis. Por el contrario, por vía oral o parenteral se podrían utilizar para el control de la artritis y entesitis periféricas, e incluso en algunos casos de inflamación axial.

Fármacos modificadores del curso de la enfermedad

Un porcentaje considerable de enfermos con EspA recibe metotrexato, sulfasalazina o leflunomida sin que se haya demostrado eficacia. De hecho, no existe ninguna evidencia sólida de su utilidad en el caso de afección del esqueleto axial o periférico.

Fármacos biológicos

Los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la EspA en nuestro país son los inhibidores del TNF α , IL-12 e IL-17. La indicación principal es la persistencia de actividad inflamatoria a pesar del tratamiento estándar. Esta indicación incluye a los pacientes con artritis periférica, afección axial o entesitis. La eficacia antiinflamatoria de los agentes biológicos es mayor que el efecto placebo en los estudios doble ciego de 12 y 16 semanas y en las extensiones a largo plazo. Sin embargo, hasta ahora no se ha demostrado la detención del deterioro estructural.

En caso de falla terapéutica, se puede hacer el cambio de un inhibidor de TNF α a otro biológico con el mismo mecanismo de acción o a un inhibidor de IL17/23.

Moléculas pequeñas

En esta categoría se encuentra tofacitinib. Se recomiendan en casos que no mejoraron con biológicos; sin embargo, se están usando después de la falta de respuesta al tratamiento estándar.

Tratamiento quirúrgico

Las modalidades terapéuticas quirúrgicas para la artritis psoriásica dependen de la estructura afectada, el tipo de grado y la gravedad de la lesión encontrada, generalmente en los hombros, los dedos de las manos y los pies, las caderas y las rodillas. Los procedimientos más frecuentes son la sinovectomía artroscópica, el reemplazo articular y la artrodesis.

Fisioterapia y rehabilitación

La evidencia es escasa, pero el ejercicio aeróbico y anaeróbico mejora la capacidad funcional. Aparentemente, la eficacia y apego son mayores cuando se hace en lugares especializados y menores en casa. El objetivo principal es sostener y mejorar la movilidad de las articulaciones y la fuerza muscular. A pesar de que los ejercicios son más fáciles de llevar a cabo en el agua, la mayoría de los pacientes no tiene acceso a centros de terapia física, gimnasios y deportivos; por otro lado, muchos enfermos no gustan de este tipo de actividades.

La eficacia de los iTNF es relativamente similar. Lo mismo sucede con la frecuencia y gravedad de eventos adversos, de tal manera que la elección del agente biológico dependerá de factores relacionados con la accesibilidad y comodidad de uso.

La eficacia de los agentes biológicos es poco mayor en pacientes con menor tiempo de evolución que en los pacientes con 10 o más años de síntomas. Los pacientes del sexo masculino con HLA-B27 y proteína C reactiva elevada tienen mayor posibilidad de mejorar que las mujeres HLA-B27 negativas.

Si la enfermedad se encuentra en remisión, es recomendable alargar el intervalo de aplicación del agente biológico. Si en este caso hubiera alguna recaída, se recomienda el retratamiento con el mismo agente biológico o la administración de

Cuadro 12.1. Evolución de los criterios de clasificación

	Criterios modificados de New York	Criterios Amor	Criterio ESSG	Criterio Axial ASAS SpA	Criterios periféricos ASAS SpA
Año de publicación	1984	1990	1991	2009	2011
Sensibilidad-especificidad	85 % 83 %	90 % 96 %	83 % 95 %	83 % 97 %	80 % 83 %
Inclusión o entrada de criterios	Sacroilítis en radiografía más 1 > o = criterio clínico	Ninguna, se considera 6 puntos a base de las características clínicas.	Dolor lumbar o sinovitis (asimétrica o predominantemente de extremidades bajas) más otra característica de SpA	Lumbalgia > o = a 3 meses, edad < 45 años, y sacroilítis en imagen (radiográfica o resonancia) más > 0 = 1, o HLA-B 27 positivo, 2 o más características	Artritis, dactilitis o dactilitis + > o = 1 de las características marcadas con a 0 > o = 2 criterios marcados con b
SpA criterios a considerar					
Dolor lumbar inflamatorio		X	X	✓	✓ b
dolor en glúteos alternante	X	✓ 1 punto	✓	X	X
Dolor nocturno o rigidez articular matutina	X	✓ 1 punto	X	X	X
Artritis	X	✓ Oligoartritis asimétrica (2 puntos)	X	✓	✓ b
Dactilitis	X	✓ (2 puntos)	X	✓	✓ b
Entesitis (Aquiles)	X	✓ (2 puntos)	✓	✓	✓ b
Buena respuesta a AINE	X	✓ (2 puntos)	X	✓	X
Psoriasis	X	✓ (2 puntos)		✓	✓ a
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	X	✓ (2 puntos)	✓	✓	✓ a
Balanitis	X	✓ (2 puntos)	X	X	X
Uveítis	X	✓ (2 puntos)	X	✓	✓ a
Diarrea < 1 mes antes de la artritis	X	✓ (1 punto)	✓	X	X
Uretritis, cervicitis > 1 mes	X	✓ (1 punto)	✓	X	X
Antecedente de infección	X	X	X	X	✓ a

	Criterios modificados de New York	Criterios Amor	Criterio ESSG	Criterio Axial ASAS SpA	Criterios periféricos ASAS SpA
Historia familiar positiva para SpA	X	✓ (2 puntos)	✓	✓	✓ b
HLA – B27	X	✓ (2 puntos)	X	✓	✓ a
Elevación de PCR	X	X	X	✓	X
Sacroilitis	No aplica	(radiográfica; 3 puntos)	(radiográfica)	No aplica	(radiográfica)
Limitación en movilidad lumbar	✓	X	X	X	X
Limitación de expansión torácica	✓	X	X	X	X

Fuente: autoría propia.

alguno de los otros, lo que reduce la actividad inflamatoria en forma significativa.

El uso de agentes biológicos, excepto etanercept, reduce la frecuencia y la aparición de ataques nuevos de uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal.

Cirugía

En caso de alteraciones graves en las caderas o en la columna vertebral, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico, artroplastia de caderas y osteotomía vertebral.

Guías de tratamiento del Colegio Mexicano de Reumatología (CMR), ASAS-EULAR y ACR

Aunque en general las guías de tratamiento actuales, tanto del ACR como de ASAS-EULAR, están hechas con metodología diferente que al final llegan a las mismas conclusiones. A continuación, se hará una descripción de cada una de ellas y al finalizar se puntualizará en las principales diferencias que son aplicables en la

práctica clínica cotidiana en el entorno del reumatólogo mexicano.

La actualización de las recomendaciones de ASAS EULAR del 2017 se basa en cinco principios fundamentales y en 13 recomendaciones, dentro de estas se menciona el principio de tratamiento dirigido al blanco ([T2T] *treat to target*) y se divide en tres fases dependiendo de la manifestación predominante: axial o periférica. El tratamiento es escalonado dependiendo de la respuesta o no a las fases del tratamiento. La primera fase se propone el uso de los antiinflamatorios no esteroideos, terapia, física y la modificación del estilo de vida. Se considera el uso de sulfasalazina o iTNF en la segunda fase y el cambio de iTNF o el uso de inhibidores de IL17 en la fase III. La respuesta al tratamiento se realiza evaluando ASDAS y BASDAI cada 12 semanas y así se dirige el tratamiento buscando un objetivo de tratamiento.

Las guías del ACR consideran el estado activo o estable de la enfermedad y otros determinantes clínicos como la

artritis periférica, entesitis, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal; marca también tres líneas de tratamiento escalonado, la primera línea de tratamiento incluye el uso de antiinflamatorios no esteroideos, FARME, glucocorticoide local y la terapia física.

En la segunda línea propone el inicio de la terapia biológica con iTNF sobre los inhibidores de IL17 y tofacitinib y hace diferencia entre el grupo de iTNF dependiendo de algún determinante clínico como uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal como es el caso de los anticuerpos monoclonales sobre etanercept.

En la tercera línea, en caso de falla iTNF, se propone el cambio a inhibidores de IL17 y si hay una segunda falla se puede usar otro iTNF o tofacitinib. De igual manera la evaluación de la actividad de la enfermedad es con ASDAS y BASDAI.

En ambas guías, el pronunciamiento en contra del uso de glucocorticoides sistémicos es coincidente, lo cual es una diferencia con las guías del Colegio Mexicano de Reumatología, en donde se consideran una opción en pacientes con actividad persistente y sin acceso al uso de terapia biológica por el alto costo. A continuación, describimos más acerca de estas guías.

Las guías constan de 10 recomendaciones, las cuales están clasificadas por su nivel de evidencia y el porcentaje de acuerdo; es importante resaltar que surgen del análisis de las guías ASAS EULAR y de una nueva revisión sistemática actualizada y adecuación del perfil del paciente mexicano con EspA. La propuesta del CMR propone el uso de antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y esteroides sistémicos, a diferencia de las otras guías. En relación con los FARME no solo se incluyó sulfasalazina sino también metotrexato.

REFERENCIAS

1. Donat R, Mokrane FZ, Rousseau H, et al. The antiquity of the spondyloarthritides: Presentation of one of the oldest Neolithic cases in Western Europe. *Int J Paleopathol.* 2019; 24:229–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2018.12.005>.
2. Baraliakos X, Weisman MH. Spondyloarthritis: The Changing Landscape Today. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46:i. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(20\)30021-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0889-857X(20)30021-1).
3. Ashrafi M, Ermann J, Weisman MH. Spondyloarthritis evolution: What is in your history? *Curr Opin Rheumatol.* 2020, 32:321–329. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000712>.
4. Michelena X, López-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology.* 2020;59:iv18–iv24. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa422>.
5. Navarro-compán V, Otón T, Loza E, et al. Consenso ASAS en nomenclatura en espa nol. 2020;16:333–338.
6. Bohn R, Cooney M, Deodhar A, et al. Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:263–274.
7. Nygaard A, Ljungdalh PS, Iachina M, et al. Incidence of ankylosing spondylitis and spondyloarthritis in 2000–2013: a nationwide Danish cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2020;49:21–27. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1616324>.
8. Tłustochowicz M, Brzozowska M, Wierzbna W, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatol Int.* 2020;40:323–330. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04482-7>.
9. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011;38:3–6. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100951>.
10. Peláez-Ballestas I, Navarro-Zarza JE, Julian B, et al. A community-based study on the prevalence of spondyloarthritis and inflammatory back pain in Mexicans. *J Clin Rheumatol.* 2013;19:57–61. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182862e65>.
11. Van Lunteren M, Van Der Heijde D, Sepriano A, et al. Is a positive family history of spondyloarthritis relevant for diagnosing axial spondyloarthritis once HLA-B27 status is known? *Rheumatol.* 2019;58:1649–1654. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez095>.
12. Nikiphorou E, Ramiro S, Sepriano A, et al. Do Smoking and Socioeconomic Factors Influence Imaging Outcomes in Axial Spondyloarthritis? Five-Year Data From the DESIR Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1855–1862. <https://doi.org/10.1002/art.41408>.

13. Ermoza K, Glatigny S, Jah N, et al. Tolerogenic XCR1 + dendritic cell population is dysregulated in HLA-B27 transgenic rat model of spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1827-9>.
14. Gracey E, Yao Y, Qaiyum Z, et al. Altered Cytotoxicity Profile of CD8+ T Cells in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:428–434. <https://doi.org/10.1002/art.41129>.
15. Liu CH, Raj S, Chen CH, et al. HLA-B27-mediated activation of TNAP phosphatase promotes pathogenic syndesmophyte formation in ankylosing spondylitis. *J Clin Invest*. 2019;129:5357–5373. <https://doi.org/10.1172/JCI125212>.
16. Grandon B, Rincheval-Arnold A, Jah N, et al. HLA-B27 alters BMP/TGF β signalling in *Drosophila*, revealing putative pathogenic mechanism for spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1653–1662. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215832>
17. Jah N, Jobart-Malfait A, Ermoza K, et al. HLA-B27 Subtypes Predisposing to Ankylosing Spondylitis Accumulate in an Endoplasmic Reticulum-Derived Compartment Apart From the Peptide-Loading Complex. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1534–1546. <https://doi.org/10.1002/art.41281>.
18. Londono J, Santos AM, Rueda JC, et al. Association of ERAP2 polymorphisms in Colombian HLA-B27+ or HLA-B15+ patients with SpA and its relationship with clinical presentation: Axial or peripheral predominance. *RMD Open*. 2020;6:1–8. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001250>.
19. Šošo D, Aljinović J, Marinović I, et al. The occurrence of sacroiliitis in HLA-B*35-positive patients with undifferentiated spondyloarthritis. A cross sectional MRI study. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2299–2306. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04999-4>.
20. Brown MA, Xu H, Li Z. Genetics and the axial spondyloarthritis spectrum. *Rheumatology*. 2020;59:iv58–iv66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa464>.
21. Ruysse-Witrand A, Luxembourger C, Cantagrel A, et al. Association between IL23R and ERAP1 polymorphisms and sacroiliac or spinal MRI inflammation in spondyloarthritis: DESIR cohort data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1807-5>.
22. Díaz-Peña R, Castro-Santos P, Durán J, et al. The genetics of spondyloarthritis. *J Pers Med*. 2020;10:1–19.
23. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1167–1178. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215356>.
24. Reveille JD, Zhou X, Lee MJ, et al. HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:66–73. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213779>.
25. Zhang Z, Deng C, Ma X, Liu X. rs10865331 in 2p15 increases susceptibility to ankylosing spondylitis: a HuGE review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:993–1000.
26. Gracey E, Vereecke L, McGovern D, et al. Revisiting the gut-joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:415–433. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0454-9>.
27. Gill T, Brooks SR, Rosenbaum JT, et al. Novel Inter-omic Analysis Reveals Relationships Between Diverse Gut Microbiota and Host Immune Dysregulation in HLA-B27-Induced Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1849–1857. <https://doi.org/10.1002/art.41018>.
28. Cherqaoui B, Crémazy F, Hue C, et al. Epigenetics of spondyloarthritis. *Jt Bone Spine*. 2020;87:565–571. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.06.003>.
29. Fogel O, Bugge Tinggaard A, Fagny M, et al. Deregulation of microRNA expression in monocytes and CD4+ T lymphocytes from patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:1–14. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1829-7>.
30. Li X, Lv Q, Tu L, et al. Aberrant expression of microRNAs in peripheral blood mononuclear cells as candidate biomarkers in patients with axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1188–1195. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13563>.
31. Bubová K, Prajzlerová K, Hulejová H, et al. Elevated tenascin-C serum levels in patients with axial spondyloarthritis. *Physiol Res*. 2020;69:653–660. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934414>.
32. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, et al. Serum calprotectin: A promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02190-3>.
33. Vinci C, Infantino M, Raturi S, et al. Immunoglobulin A antibodies to oxidized collagen type II as a potential biomarker for the stratification of spondyloarthritis from rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2020;49:281–291. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1713395>.
34. Quaden D, Vandormael P, Ruytinx P, et al. Antibodies Against Three Novel Peptides in Early Axial Spondyloarthritis Patients From Two Independent Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:2094–2105. <https://doi.org/10.1002/art.41427>.
35. Abdelaziz MM, Gamal RM, Ismail NM, et al. Diagnostic value of anti-CD74 antibodies in early and late axial spondyloarthritis and its relationship to disease activity. *Rheumatology*. 2020;76:1–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa292>.
36. Riechers E, Baerlecken N, Baraliakos X, et al. Sensitivity and Specificity of Autoantibodies Against CD74 in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:729–735. <https://doi.org/10.1002/art.40777>.

37. Gupta L, Guleria A, Rawat A, et al. NMR-based clinical metabolomics revealed distinctive serum metabolic profiles in patients with spondyloarthritis. *Magn Reson Chem.* 2020;12:1–14. <https://doi.org/10.1002/mrc.5083>.
38. Troldborg A, Thiel S, Mistegaard CE, et al. Plasma levels of H- and L-ficolin are increased in axial spondyloarthritis: improvement of disease identification. *Clin Exp Immunol.* 2020;199:79–87. <https://doi.org/10.1111/cei.13374>.
39. Šumová B, Cerezo LA, Hulejová H, et al. S100A4 is elevated in axial spondyloarthritis: A potential link to disease severity. *BMC Rheumatol.* 2020;4:1–6. <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0110-7>.
40. Descamps E, Molto A, Borderie D, et al. Changes in bone formation regulator biomarkers in early axial spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2020;1–10. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa296>.
41. Nakamura A, Talukdar A, Nakamura S, et al. Bone formation in axial spondyloarthritis: Is disease modification possible? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33:101491. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101491>.
42. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res.* 2015;67:891.
43. Collantes E, Veroz R, Escudero A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathy. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine.* 2000;67:516.
44. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;34:124-156.
45. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:501.
46. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011;22:554.
47. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, et al. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population-based cohort of individuals aged <45 years. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:186.
48. Hayward RJ, Machado PM. Classification Criteria in Axial Spondyloarthritis: What Have We Learned; Where Are We Going? *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46:259.
49. Mei Liu MP, Rebello S, Hua W, McLean RR, Yi E, Park Y, Ogdie A. Characterization of Patients With Axial Spondyloarthritis by Enthesitis Presence: Data from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry ACR Open Rheumatology. 2020;2(7):449–456 DOI 10.1002/acr.2.11154.
50. Soysal Gündüz Ö, Akar S, Solmaz D, et al. Prevalence of spondyloarthritis among patients who underwent lumbar disc herniation surgery. *Arch Rheumatol.* 2020;35:189–195. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7323>.
51. López-Medina C, Dougados M, Ruysen-Witrand A, Moltó A. Evaluation of concomitant peripheral arthritis in patients with recent onset axial spondyloarthritis: 5-year results from the DESIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:139-43.
52. Zhao SS, Radner H, Siebert S, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: A cluster analysis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019;58:1746–1754. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez119>.
53. de Jong HMY, Paramarta JE, de Winter JJH, et al. Differences between females and males in axial spondyloarthritis: data from a real-life cross-sectional cohort. *Scand J Rheumatol.* 2020;49:28–32. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1627410>.
54. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50:687–694. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.05.005>.
55. Andreasen RA, Kristensen LE, Egstrup K, et al. The impact of sex and disease classification on patient-reported outcome measures in axial spondyloarthritis: A descriptive prospective cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2012-x>.
56. Bindesbøll C, Garrido-Cumbrera M, Bakland G, Dagfinrud H. Obesity Increases Disease Activity of Norwegian Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from the European Map of Axial Spondyloarthritis Survey. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00917-4>.
57. Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:iv47–iv57. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa246>.
58. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: Results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02301-0>.
59. Reyes-Cordero G, González V, Enriquez F, Castillo D, Durán S Espinosa R, Gámez I, González L, Gómez C, Mendoza A, Ramos-Remus C, Rodríguez T, Santos S, Pacheco-Tena C. El manejo de la espondiloartritis axial. Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología. *Burgos Vargas R. Reumatol Clin.* 2021;17:37-45. doi: 10.1016/j.reuma.2019.03.010.
60. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan

13. pii: annrheumdis-2016-210770. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770.
61. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-98.
62. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1599-1613. doi: 10.1002/art.41042.

Capítulo 13

Editor de la sección

Dr. César Francisco Pacheco Tena

Fisiopatología en artritis psoriásica

Dra. Greta Reyes Cordero

PUNTOS CLAVE

- Los péptidos catiónicos microbianos, incluidos los LL37, son producidos por los queratinocitos en las lesiones de psoriasis
- Anticuerpos anti LL37(IgG) se demuestran en la sinovial de pacientes con APs y también como anticuerpos circulantes (hasta en el 30%)

La artritis psoriásica (APs) parece ser multifactorial y su etiopatogenia se abordará desde 4 aristas: susceptibilidad genética, activación de las células inmunes de la respuesta innata, mecanismos autoinmunes y factores ambientales.

Susceptibilidad genética

Bajo la clasificación de ser enfermedad fuertemente asociada al complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (CMH-1), a continuación se esquematiza la participación de los alelos con el fenotipo implicado (**Cuadro 13.1**).¹

El papel estudiado en la epigenética se destaca ante la participación de genes de expresión de microARN (ARN monocatenario de 21 a 25 nucleótidos) las cuales se describen como moléculas endógenas

participantes en la fase postranscripcional o represión de la traducción proteica; hay 34 microARN implicados, 21 están sobreexpresados y 13 infraexpresados. Al hacer la misma comparación entre pacientes con APs activa o no activa, resulta que aquellos activos tienen una alteración en la expresión de 22 mientras que en los no activos solo 10. Los microARN, expresados en pacientes activos, guardan una relación directa en las vías de señalización de TNF (Factor de Necrosis Tumoral), MAPK (proteínas cinasas activadoras de mitógenos) y WNT (proteínas Wingless e Int).²

Activación de las células inmunes de la respuesta innata

La participación de la respuesta innata (neutrófilos, células dendríticas y masto-

Cuadro 13.1. Alelos HLA y no HLA con evidencia de asociación en APs y su fenotipo clínico

HLA	B*27	Axial + Entesitis grave
	B*27:05:02	Axial + Sacroilitis simétrica + Entesitis + Dactilitis
	B*0801	Axial + Sacroilitis asimétrica + Entesitis + Dactilitis
	C*07:01:01	
	B*08:01:01	Periférico + ungueal
	B*44	Enfermedad leve
	Bw4	Susceptibilidad APs
	B*13:02	Ateroesclerosis acelerada
	IL-6	Involucro periférico
	IL-1B	Mayor actividad periférica
	IL-23R	Actividad periférica erosiva
	ERAP1/ERAP2	
	IL12B	Alelos de susceptibilidad, presentes también en psoriasis
TRAF3IP2 ^a		
No HLA	KIR3DL1 ^b	
	FBXL19 ^c	
	5q31	
	TNIP1 ^d	Alelos de susceptibilidad
	NOS2 ^e	
	IFIH1 ^f	
	TNF prom. ^g	
	RUNX3 ^h	

Del inglés: a) *Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factors 3 Interacting Protein 2*; b) *Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptor, Three Ig Domains And Long Cytoplasmic Tail 1*; c) *F-Box And Leucine-Rich Repeat Protein 19*; d) *Interacting Protein 1*; e) *Nitric Oxide Synthase 2*; f) *Interferon Induced With Helicase C Domain 1*, g) *Tumor Necrosis Factor Promoter*; h) *Runt Related Transcription Factor 3*.

citosis) en APs tiene relevancia; en la **Figura 13.1** se describe esquemáticamente la participación de las células inmunes.^{1,3,4}

Mecanismos autoinmunes

A pesar de que esta enfermedad se considera inmunomediada, no se ha generado un campo amplio de investigación respecto a la base autoinmune. Se conoce que pueden haber autoanticuerpos (antinucleares, antirribonucleoproteína nuclear y citoplasmático, e inclusive, antipéptidos microbianos).⁵

Los péptidos catiónicos microbianos, incluidos los LL37, son producidos por los

queratinocitos en las lesiones de psoriasis. Estos son liberados por los neutrófilos por degranulación durante el proceso de netosis, por mastocitos y por células presentadoras de antígeno. Los LL37 tienen la afinidad de unirse a ácidos nucleicos e inducir la producción de interferón por las células dendríticas; además, son considerados autoantígenos ya que son reconocidos por linfocitos T autorreactivos.

Anticuerpos anti LL37(IgG) se demuestran en la sinovial de pacientes con APs y también como anticuerpos circulantes (hasta en el 30%).⁶

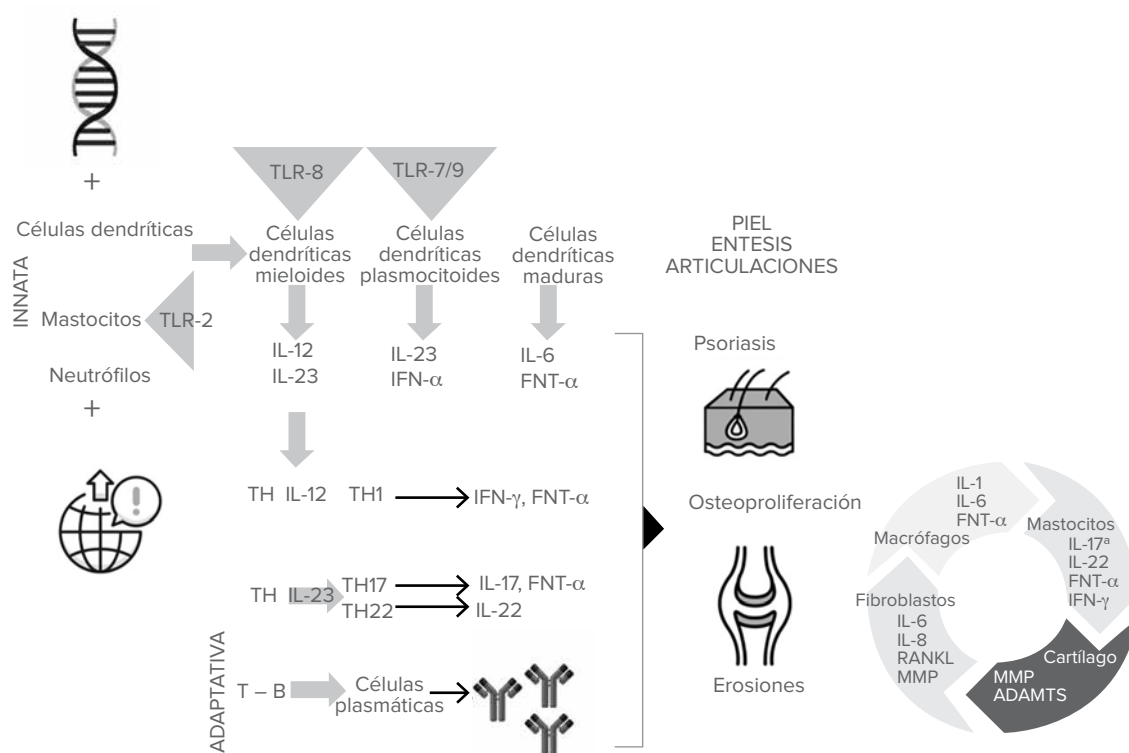


Figura 13.1. Descripción de los procesos involucrados en la etiopatogenia y fisiopatogenia en la artritis psoriásica.

Fuente: autoría propia

Recientemente también han sido detectados autoanticuerpos contra la agrecanasa ADAMTS-L5 (del inglés *A Disintegrin-like and Metalloprotease domain containing Thrombospondin type 1 motif-like 5*) producida en los melanocitos y condrocitos bajo estudios de biología molecular. Estos, igual que los anti-LL37 están elevados significativamente al compararlos con controles.⁷ Además, ambos guardan relación directa de disminución franca cuando se inhibe la vía de IL-17 y de TNF α .

Dos moléculas más se suman a la búsqueda intencionada de la implicación autoinmune: queratina 17 y PLA2G4D. La primera es un tipo de queratina ácida, la cual le confiere fuerza mecánica a la epi-

dermis. La PLAG2G4D, fosfolipasa está altamente expresada en la dermis de las placas de psoriasis, libera neolípidos a través de queratinocitos y mastocitos, los cuales son presentados a las células dendríticas y posteriormente se genera una reacción por linfocitos autorreactivos.

Estos 4 antígenos juntos, constituyen la base inicial del camino de la autoinmunidad de la psoriasis y la APs, además de que algunos de ellos son presentados por el HLA-C*06:02.⁸

Factores ambientales

Obesidad

El tejido adiposo es un elemento activo de respuesta inflamatoria tipo 1 debido

a la producción de adipocitocinas como IL-6, TNF α , resistina y leptina. La leptina tiene funciones diversas: inhibe respuesta de los linfocitos T reguladores, promueve la proliferación de las células NK y de monocitos, además de incrementar la producción de IL-6, TNF α y de IL-12, y por último, aumenta la quimotaxis de los neutrófilos. Estos intermediarios se encuentran aumentados en el suero de los pacientes con APs y psoriasis y se modifican de acuerdo a la actividad de la enfermedad.⁹ Estudios epidemiológicos intentan demostrar que la obesidad es inductor y/o perpetuador de la enfermedad, bajo la evaluación de 200 mil pacientes con psoriasis. La obesidad resultó con razón de momios de 1.46 en psoriasis leve y 2.23 de psoriasis grave, en comparación con la población general.¹⁰

Disbiosis: microbioma intestinal

La disbiosis intestinal induce a cambios epiteliales que incrementan la inflamación intestinal y, por ende, la permeabilidad de la barrera. La explicación a ello radica en el cambio metabólico realizado por algunas bacterias de las divisiones de Bacteroidetes (disminuidas) y Firmicutes (aumentadas) en pacientes con psoriasis, en comparación con controles sanos. A este efecto se le ha denominado radio F/B, el cual a su vez tiene correlación positiva con el grado de severidad medido por PASI. Por otro lado, en pacientes con APs, hay disminución de *Actinobacteria*, *Akkermansia*, *Ruminococcus*, *Pseudobutyrvibrio*, *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Coproccoccus* y *Proteobacteria*.¹¹ El efecto de este desequilibrio radica en la detección disminuida de ácidos grasos de cadena media y de RANKL. Además, existe un aumento en la detección de calprotectina en pacientes con APs en comparación con

aquellos solo con psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal.¹²

REFERENCIAS

1. Chimenti MS, Triggianese P, De Martino E, Conigliaro P, Fonti GL, Sunzini F, et al. An update on pathogenesis of psoriatic arthritis and potential therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(8):823-36.
2. Pelosi A, Lunardi C, Fiore PF, Tinazzi E, Patuzzo G, Argentino G, et al. MicroRNA Expression Profiling in Psoriatic Arthritis. *BioMed Res Int*. 2018;2018:1-15.
3. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945.
4. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
5. Bravo A, Kavanaugh A. Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):645-56.
6. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Tolusso B, Bui L, et al. Anti-LL37 Antibodies Are Present in Psoriatic Arthritis (PsA) Patients: New Biomarkers in PsA. *Front Immunol*. 2018;9:1936.
7. Yuan Y, Qiu J, Lin Z, Li W, Haley C, Mui UN, et al. Identification of Novel Autoantibodies Associated With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. ;71(6):941-51.
8. ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol [Internet]*. 2020 [citado 14 de diciembre de 2020];92(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12945>.
9. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643-63.
10. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2(12):e54-e54.
11. Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, Bhutani T, Chang HW, Liao W. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101494.
12. Adarsh MB, Dogra S, Vaiphei K, Vaishnavi C, Sinha SK, Sharma A. Evaluation of subclinical gut inflammation using faecal calprotectin levels and colonic mucosal biopsy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):401-402.

Capítulo 14

Artritis psoriásica: diagnóstico

Dra. Diana Elsa Flores Alvarado

PUNTOS CLAVE

- La artritis psoriásica forma parte de las espondiloartropatías, se desarrolla en el 30% de los pacientes con psoriasis
- Factores de riesgo: gravedad de psoriasis y número de lesiones
- Asociación con cambios ungueales, dactilis y entesitis
- Los criterios CASPAR se utilizan para clasificación, tienen el 98.7% de sensibilidad y el 91.4% de especificidad
- La ausencia de factor reumatoide es una característica distintiva aunque hasta el 16% de los pacientes puede tener títulos bajos
- La radiografía simple es la técnica de imagen más utilizada, con cambios erosivos hasta en el 47% de los pacientes

La artritis psoriásica (APs) suele clasificarse con las espondiloartropatías y está asociada a psoriasis. Afecta a hombres y a mujeres con frecuencia similar, con edad máxima de inicio entre los 40 y 50 años.¹ La APs se desarrolla en el 30% de los pacientes con psoriasis y se caracteriza por diversos hallazgos clínicos, que a menudo resultan en diagnóstico y tratamiento tardíos.² Es heterogénea, con afectación de articulaciones periféricas y axiales, entesis, piel y uñas.

La APs se encuentra asociada con diversas comorbilidades como osteoporosis, uveítis, inflamación intestinal subclínica y enfermedad cardiovascular. Los estudios iniciales describieron un curso benigno en la mayoría de los pacientes, pero en la actualidad se reconoce que la APs a menudo conduce a deterioro en la funcionalidad y calidad de vida, comparable con la de los pacientes con artritis reumatoide.^{2,3} La gran diversidad de manifestaciones clínicas hace que el diagnóstico no sea rara vez un reto.

El retraso en el diagnóstico de entre 6 y 12 meses³ se asocia a peor desenlace y mayor impacto a largo plazo en el daño articular, el cual resulta en mayor número de erosiones articulares periféricas, sacroilitis y menor puntaje en el cuestionario HAQ (*health assessment questionnaire*).⁴ Además de las alteraciones en la función y en la calidad de vida, el estado inflamatorio en la APs conduce al desarrollo de diversas complicaciones, como el síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y depresión; lo anterior, conduce a aumento en mortalidad, por lo que el diagnóstico temprano es de vital importancia, con el fin de establecer estrategias de tratamiento oportunas que impacten en el curso clínico de la enfermedad y sus comorbilidades.

Características clínicas

La psoriasis en placa es el fenotipo más común en pacientes con APs, generalmente la artritis se desarrolla en el contexto de un diagnóstico establecido de psoriasis y en algunos casos, la psoriasis puede presentarse después de la artritis en el 15% de los casos.

Son factores de riesgo para APs, la gravedad de la psoriasis y el número de lesiones (más de tres sitios afectados incrementan el riesgo 2.24 veces), así como la presencia de lesiones en cuero cabelludo, interglúteas y perianales.¹⁵

Los cambios a nivel ungueal están presentes en más del 80% de los pacientes con APs y el puntillado ungueal es factor de riesgo asociado para APs. Otras características relacionadas incluyen dactilitis, presente en hasta el 33.5% de los pacientes con APs al momento del diagnóstico⁶ y la entesitis, en el 38%, principalmente en la inserción del tendón de Aquiles y fascia plantar.⁷

Diagnóstico diferencial

Dada su heterogeneidad, los diversos patrones de afección de la APs pudieran

simular otras artropatías inflamatorias, como artritis reumatoide (AR), por cristales y otras espondiloartritis.

Existen diversas características clínicas útiles para diferenciar la APs de la AR, particularmente la forma poliarticular, como son la dactilitis, afección de las interfalángicas distales, la inflamación en sitios de entesis y la sacroilitis, las cuales son características poco comunes en la AR. Es importante diferenciar la APs de otras espondiloartritis, como la espondilitis anquilosante (EA) en la que la afección de las sacroilíacas tiende a ser bilateral y simétrico, a diferencia de la APs, que tiende a ser más asimétrico. Otra diferencia descrita, es que algunos pacientes con APs y compromiso axial no lo tiene de sacroilíacas, y la afectación de estas es indispensable para hacer el diagnóstico de EA.

Criterios de clasificación

Se han propuesto y utilizado varios criterios de clasificación, sin embargo, no está claro cuál de estos representa mejor la APs “verdadera”, como los criterios propuestos por Moll y Wright, Bennett, Gladman *et al.*, Vasey y Espinoza, los del Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatías (ESSG), los de McGonagle *et al.* y Fournie y colaboradores. En el 2006, el grupo de estudio CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) propuso los criterios de clasificación basado en el análisis de 588 pacientes con APs, los que fueron validados por diversos estudios, y aunque se establecieron de forma inicial en pacientes con enfermedad de larga evolución, se ha demostrado su utilidad en pacientes con APs temprana (**Cuadro 14.1**). Estos criterios han demostrado especificidad del 98.7% y sensibilidad del 91.4%.¹⁸ Sin embargo, no se consideran herramienta de tamizaje sensible.⁹

Contamos con herramientas de tamizaje enfocadas en la detección tem-

Cuadro 14.1. Criterios de Clasificación de CASPAR

Para cumplir con los criterios de CASPAR (criterios de clasificación para APs), un paciente debe tener enfermedad articular inflamatoria (articulación, columna vertebral o entesitis) con > 3 puntos de las siguientes cinco categorías:

1. Evidencia de psoriasis actual, antecedentes personales de psoriasis o antecedentes familiares de psoriasis
2. La psoriasis actual se define como una enfermedad psoriásica de la piel o de la piel cabelluda presente en la actualidad, según lo juzgue un reumatólogo o dermatólogo [†]
3. Historia personal de psoriasis se define como historia de psoriasis que se puede obtener del paciente, del médico de familia, dermatólogo, reumatólogo u otro proveedor de atención médica calificado
4. Historia familiar de psoriasis se define como historia de psoriasis en un pariente de primer o segundo grado según el informe del paciente
5. Distrofia ungueal psoriásica típica que incluye onicólisis, picaduras e hiperqueratosis observada en el examen físico actual
6. Un resultado negativo de la prueba para la presencia de factor reumatoide por cualquier método excepto látex, pero preferiblemente por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas o nefelometría, de acuerdo con el rango de referencia del laboratorio local
7. Dactilitis actual, definida como hinchazón de un dedo entero, o un historial de dactilitis registrado por un reumatólogo
8. Evidencia radiográfica de formación de hueso nuevo yuxtaarticular, que aparece como una osificación mal definida cerca de los márgenes articulares (sin incluir la formación de osteofitos) en las radiografías simples de la mano o el pie

Los criterios CASPAR tienen una especificidad del 98.7% y una sensibilidad del 91.4%. [†] A la psoriasis actual se le asigna una puntuación de 2; todas las demás funciones tienen una puntuación de 1.

Fuente: Ritchlin CT, et al. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017.²

prana de pacientes con APs en aquellos que presentan psoriasis, como el ToPAS (*Toronto PsA Screen*), PASE (*Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire*), PEST (*Psoriasis Epidemiology Screening Tool*), EARP (*Early Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire*), STRIPP (*Screening Tool for Rheumatologic Investigation in Psoriatic Arthritis*) y SiPAS, (*Simple Psoriatic Arthritis Screening questionnaire*), todos con una adecuada sensibilidad y especificidad y con diferencias pequeñas entre ellos. El PEST es el utilizado con más frecuencia en la práctica clínica; sin embargo, tiene la desventaja de omitir pacientes con involucro espinal o de entesis.¹⁰

Características de laboratorio

Actualmente no existe un estudio de laboratorio útil para el diagnóstico de APs.

La ausencia de factor reumatoide (FR) es característica distintiva importante; sin embargo, hasta en el 16% pueden detectar títulos bajos de FR y hasta el 5% anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.^{3,11} Los reactantes de fase aguda como la proteína C-reactiva y la velocidad de sedimentación globular se encuentran elevados solo en el 50% de los pacientes, particularmente en aquellos con involucro poliarticular.

Características radiográficas

La radiografía simple continúa siendo la técnica de imagen más utilizada, los cambios erosivos pueden ser observados hasta en el 47%.^{7,12} Las ventajas de la radiografía simple sobre otras técnicas de imagen son la accesibilidad, la rapidez y el costo; sin embargo, es menos sensible que otras técnicas de imagen para detec-

ción de erosiones tempranas o pequeñas, así como para la evaluación de los tejidos blandos. La principal característica radiográfica observada es la presencia de cambios destructivos (erosión y resorción) y proliferativos (caracterizados por formación ósea yuxtaarticular), siendo este último parte de los criterios de clasificación CASPAR. La afección articular es asimétrica, hay afección de articulaciones interfalángicas distales, disminución del espacio articular, rara vez deformidad de “lápiz en copa”, entesitis con desarrollo de periostitis y a nivel axial, la asimétrica y menos severidad diferencian de la EA.

Existen diversos sistemas de puntaje para la evaluación del daño radiográfico como el *Modified Sharp Score* (MSS), el *Sharp/van der Heijde Modified Method* (SHS), *Modified Steinbrocker Method* y el *Psoriatic Arthritis Ratingen Score*; sin embargo, con excepción de este último, el resto de los sistemas han sido creados para su uso en pacientes con AR y posteriormente modificados para uso en APs y no se encuentran ampliamente validados.¹²

Ultrasonido (US) musculoesquelético

Es sensible para la detección de sinovitis subclínica, para la detección de entesitis, tenosinovitis y tendinitis. Hallazgos a nivel de los sitios de entesis incluyen engrosamiento, cambios hipoecoicos e incremento en la vascularidad con la técnica Doppler.¹³

Resonancia magnética

Puede revelar la presencia de erosiones focales y sinovitis; es particularmente útil para la visualización de edema óseo (secuencia STIR), tanto en estructuras axiales como periféricas, sin embargo, estos hallazgos no son específicos de la enfermedad. Su utilidad en la evaluación de articulaciones sacroilíacas radica en establecer

si existe enfermedad axial activa. Las limitaciones de la resonancia magnética es la necesidad de tiempo prolongado para su realización y análisis, los potenciales efectos adversos por la administración de contraste intravenoso y la imposibilidad de realizarla en pacientes con implantación de dispositivos metálicos o pacientes con claustrofobia.^{2,12,13}

Otros estudios de imagen

El uso de la tomografía axial computarizada (TC) usualmente se reserva para pacientes en quienes la resonancia magnética está contraindicada o no se encuentra disponible. El micro-TAC es modalidad que ha demostrado detectar cambios óseos yuxtaarticulares.¹⁴ La tomografía por emisión de positrones (TEP)-TC ha logrado detectar cambios tempranos, como entesitis asintomática en pacientes con psoriasis.¹⁵

Biomarcadores

Se han identificado alelos HLA que diferencian pacientes con APs de aquellos con psoriasis sin artritis. Los alelos HLA-B*08, B*27 y B*38 han demostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de APs. Estudios de asociación del genoma (GWAS) han demostrado relación de la APs con HLA-C e IL-12B.¹ Los biomarcadores MMP-3, OPG y CRP-hs han logrado diferenciar a los pacientes APs de aquellos con psoriasis sin artritis.¹⁶

Recientemente se descubrió que pacientes con desarrollo de APs presentan niveles séricos más altos de CXCL10, lo que indica que pudiera ser un biomarcador para el desarrollo de artritis en pacientes con psoriasis. Otro biomarcador que ha sido implicado en la identificación temprana de APs es un precursor de osteoclasto (OCP) que ha sido identificado en la mayoría de los pacientes con APs y se relaciona con enfermedad erosiva.¹

REFERENCIAS

1. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019 Sep 20;8:F1000 Faculty Rev-1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1. PMID: 31583079; PMCID: PMC6758836.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DG. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970.
3. Coates L, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70.
4. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045-1050.
5. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.e1-573.e13.
6. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: A marker for disease severity?. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):188-190.
7. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerard O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: An early synovitis clinic experience. *Rheumatology*. 2003;42(12):1460-1468.
8. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The CIASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria - A retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012;39(1):154-156.
9. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Mavarakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017;76: 21-37.
10. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):736-740.
11. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2005;44(8):1056-1060.
12. Felbo SK, Terslev L, Østergaard M. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: Contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36: S24-34.
13. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: A cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):523-33.
14. Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):330-339.
15. Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, Terada Y, Sano S. Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients: An onset of psoriatic arthritis? *J Dermatol*. 2016;43(6):650-654.
16. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology*. 2010;49(7):1399-1405.

Capítulo 15

Actualidades en el tratamiento de la artritis psoriásica

Dra. Alejandra López Rodríguez

PUNTOS CLAVE

- El compromiso cutáneo en artritis psoriásica (APs) precede al articular en 80% de pacientes
- La APs puede afectar esqueleto axial, periférico, entesis, piel, uñas y causar manifestaciones oftálmicas e intestinales
- Hay evidencia de la eficacia de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de APs e incluyen inhibidores de factor de necrosis tumoral (iTNF), inhibidores de interleucina (iIL) 12-23, iIL-23, iIL-17, inhibidores Jak y de fosfodisestrasa A4
- La relativa falta de eficacia de metotrexato (MTX) en ensayos clínicos llevó a ACR / NPF a recomendar iTNF, inhibidores de cinasas u otros biológicos en APs activa
- Se ha sugerido que los iTNF previenen la progresión de aterosclerosis subclínica y reducen la rigidez arterial en artropatías inflamatorias

Introducción

Reconocemos clara diferenciación fisiopatológica entre la artritis psoriásica (APs) y la artritis reumatoide (AR), así como en diagnóstico y tratamiento tempranos,¹ en ambas con remisión o mínima actividad de la enfermedad (MDA) como objetivo del tratamiento.^{2,3} La APs con expresión más allá de la afección cutánea y musculoesquelética, con evaluación de dominios,^{4,6} medición frecuente de la actividad

de la enfermedad y ajuste de tratamiento (T2T)⁷⁻⁹ han dado como resultados un mejor control de la enfermedad.

Es muy recomendable la evaluación conjunta de dermatólogo-reumatólogo; el compromiso cutáneo precede el articular en el 80% de los pacientes, con postura privilegiada del dermatólogo para la detección y manejo temprano de la enfermedad.

Los principales objetivos del tratamiento sistémico de la APs son el control de los

signos y síntomas de (todas) las manifestaciones musculoesqueléticas, afectación de la piel, normalización de la calidad de vida, prevención de daño estructural, preservación de la funcionalidad y la contención de comorbilidades directamente relacionadas con el padecimiento. Estudios clínicos con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales (cFARME) no han demostrado eficacia sustancial en el control de los dominios de la APs ni inhibición clara de la progresión radiográfica.

Intervención terapéutica temprana en artritis psoriásica (APs)

La importancia del inicio temprano de la terapia es imperativa, ya que la APs es una enfermedad más grave de lo que se pensaba. Hasta el 60% de los pacientes experimentan artritis grave y deformante con cambios radiográficos tempranos;¹⁰⁻¹² hay enfermedad erosiva en el 47% de los pacientes a los 2 años, a pesar de mejoría clínica general,¹³ con evidencia de que un retraso de tan solo 6 meses desde el inicio de los síntomas hasta la primera evaluación reumatológica se asocia al desarrollo de erosiones articulares periféricas y peor resultado funcional.¹⁴ Ante el conocimiento de que la psoriasis precede hasta por 10 años a la APs en más del 80%, sabemos del potencial para identificar y tratar a los pacientes con manifestaciones musculoesqueléticas en las primeras etapas de la enfermedad.

FARME convencionales y APs: necesidades no cubiertas

La APs es tanto o más agresiva y discapacitante que la AR, y de dificultad diagnóstica al no contar con biomarcadores serológicos, ni estudios de imagen estandarizados para su diagnóstico. La APs puede afectar el esqueleto axial y periférico, entesis, piel y uñas, además de otros

órganos y sistemas (uveítis anterior, enfermedad inflamatoria intestinal) y las ya muy documentadas comorbilidades asociadas que incluyen la obesidad, síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad cardiovascular, depresión y ansiedad; las que deben de tenerse en cuenta al seleccionar el tratamiento.¹⁵ Los cFARME representan la opción terapéutica de primera línea en la APs, a pesar de lo limitado de la eficacia y falta de estudios clínicos de evidencia alta.

Metotrexato (MTX)

Los estudios de MTX como monoterapia en APs no alcanzan los resultados esperados;^{15,16} el estudio 'MIPA', ensayo controlado con placebo de MTX en APs no encontró diferencia significativa del MTX sobre placebo en ACR20.¹⁷ La relativa falta de eficacia del MTX en los ECA llevó a ACR/National Psoriasis Foundation (NPF) a recomendar los iTNF, otros biológicos e inhibidores de cinasas en lugar de metotrexato para APs activa.¹⁸ Actualmente se encuentra en curso el ensayo SEAM-PsA, ensayo aleatorizado con etanercept y MTX en combinación o como monoterapia en APs.¹⁹

Leflunomida (LEF)

Mostró mejoría en artritis periférica de APs en ECA controlado con placebo, sin demostrar detener la progresión radiográfica.²⁰

Sulfasalazina (SSZ)

Con eficacia limitada en ECA, sin embargo, tampoco mostró inhibición de la progresión radiográfica.²¹

Ciclosporina (CsA)

Ha demostrado eficacia en la afección periférica, en monoterapia y en combinación con MTX.

Biológicos en APs

Hay evidencia de anticuerpos monoclonales contra antagonistas solubles para

el tratamiento en todos los dominios de la APs, que incluyen a los iTNF, iIL12-23, iIL23, iIL17, iJak y de fosfodiesterasa A4.

Evidencia de la eficacia de los iTNF en APs

Hay estudios que sugieren que los iTNF previenen la progresión de la aterosclerosis subclínica y reducen la rigidez arterial en artropatías inflamatorias,¹⁷ con respuesta de comorbilidades asociadas al lograr actividad mínima de la enfermedad (MDA). Etanercept muestra mediciones de respuesta articular equiparable con el resto de los iTNF, con respuestas PASI muy por debajo del promedio respecto del resto de iTNF.

Etanercept (ETA)

Etanercept y MTX en combinación o como monoterapia en APs, ensayo aleatorizado que está en curso, proporcionará evidencia adicional respecto a las diferencias de la monoterapia de ambos medicamentos.¹⁸

Infliximab (IFX)

Con eficacia y seguridad de infliximab en la APs,²⁰ para respuestas ACR, PASI y mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Adalimumab (ADA)

Con evidencia científica bastante robusta, con múltiples ensayos clínicos.²¹⁻²³

Golimumab (GOL)

También con amplia documentación científica respecto a la mejoría en pacientes con ApS en sus distintas formas de presentación;²⁴ en el estudio GO-DACT con significancia estadística en mejoría de la dactilitis vs. MTX.²⁵

Certolizumab pegol (CZP)

El estudio fase III, que estableció la eficacia de CZP en ApS, se denominó RAPID-PsA²⁶ con respuesta de PsARC significativa, con progresión radiográfica menor.

Otros agentes que han demostrado eficacia en APs y que han sido aprobados para su uso o están en desarrollo incluyen aquellos que inhiben IL-12/23 (ustekinumab), IL-17 (secukinumab, ixekizumab), IL-23 (guselkumab, tildrikizumab, risankizumab) y abatacept.

Inhibir el eje celular Th17 en ApS

Los estudios realizados en los últimos años han demostrado que hay citocinas clave involucradas en la activación de la respuesta celular Th17; IL-23, IL-17 e IL-22.²⁷ Sus funciones en la fisiopatología incluyen la proliferación de queratinocitos, proliferación sinovial y la activación de una variedad de células efectoras implicadas en la destrucción de cartílago y hueso.^{28,29} Los ensayos de agentes terapéuticos que inhiben la IL-23 y la IL-17, muestran beneficio significativo en varios dominios clínicos de la PsA.³⁰

Inhibición de IL-12/23

Ustekinumab

Anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p40 común de IL-12 e IL-23, inhibe así la actividad de esas dos citocinas y las vías celulares Th1 y Th17; logra respuestas ACR 20 y mejoría en otras medidas clave de la APs como: entesitis, dactilitis, piel, uñas, función y calidad de vida, así como inhibición del daño estructural.³¹

Inhibición de IL-17

Secukinumab

Anticuerpo IgG1 monoclonal humano que se dirige a IL-17A para APs; el ensayo FUTURE 1 y a dos años FUTURE 2, con eficacia sostenida y ningún aumento de los efectos adversos.^{32,33} FUTURE 1 es el nombre del estudio que evaluó ACR 20/50/70 con mejoría estadísticamente significativa y otras

medidas secundarias importantes en ApS como entesitis, dactilitis, enfermedades de la piel, evidencia radiográfica de inhibición de la progresión, función y calidad de vida en comparación con el placebo.

Ixekizumab

Con alto grado de eficacia y buen perfil de seguridad³⁴ el estudio *face to face* de Ixekizumab vs. adalimumab a 1 año, mostró superioridad de Ixekizumab sobre entesitis, dactilitis, calidad de vida e inhibición de la progresión radiográfica.³⁵

Inhibidores de IL-23

Guselkumab

Dirigido contra la subunidad p19 de IL-23. Estudio DISCOVER-1, ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo mostró buenos resultados respecto a mejoría ACR20, 50 y 70, respuesta PASI 75 y mejoría de entesitis y dactilitis.³⁶

Tildrakizumab

Aprobado para el manejo de psoriasis en placas de moderada a severa.³⁷ Este agente está en desarrollo para PsA.

Risankizumab

Excelente eficacia, incluida la reciente comparación directa con ustekinumab, en la que se demostró su superioridad.³⁸ Este agente está en desarrollo para el tratamiento de la APs.

Moléculas pequeñas

Apremilast

Inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4); ensayo pivotal es PALACE 3 demostró respuesta ACR20.³⁹ La evidencia actual de la eficacia de la APR para el tratamiento de la PsA activa no es muy buena comparada con los índices de respuesta que demuestran los anticuerpos monoclonales.

Tofacitinib

iJAK, JAK3 y JAK1 con eficacia en el tratamiento de la APs en varios ensayos aleatorizados, que incluyeron tanto a pacientes con una respuesta inadecuada a un FARME sintético convencional⁴⁰ como a pacientes con una respuesta inadecuada al iTNF.⁴¹ En OPAL Broaden, más del 90% de los pacientes que recibieron tofacitinib cumplieron los criterios radiográficos de no progresión en el mes 12 que se definió como el cambio de la puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde.

Baricitinib

iJAK1 y JAK2, tiene eficacia inequívoca en los pacientes con AR activa; baricitinib inhibe señalización de IFN γ e IL-6, mejora la afección articular en APs, tiene efecto regulatorio sobre IL-12/23 a través de JAK2/TYK2 que se asocia a mejoría cutánea de APs.⁴² Actualmente existen estudios fase III con baricitinib en pacientes con psoriasis⁴³ con mejoría de PASI 75.

Upadacitinib

La respuesta ACR 20 a 12 semanas fue significativamente mejor que placebo a dosis de 15 y 30 mg; con esta última dosis también fue superior a adalimumab.⁴⁴

Filgotinib

Inhibidor selectivo oral de JAK1. Se está desarrollado para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, como ApS, AR, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa; sin embargo, aún no ha sido aprobado para su comercialización.

Medicamentos con otros mecanismos de acción

Abatacept

Su uso está justificado en situaciones en las que otros fármacos han fallado o tienen contraindicaciones.

REFERENCIAS

1. Gladman DD. Early psoriatic arthritis. *RheumDis Clin North Am.* 2012;38 (2):373–86.
2. Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28 (5):1045–8.
3. Acosta Felquer ML, Ferreyra Garrott L, Marin J, et al. Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33 (9):1323–30.
4. Gladman DD, Landewe R, McHugh NJ, et al. Composite measures in psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol.* 2010;37 (2):453–61.
5. Gladman DD, Mease PJ, Healy P, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34 (5):1159–66.
6. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34 (5):1167–70.
7. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC musculoskeletal disorders.* 2013;14:101.
8. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):238–42.
9. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386 (10012):2489–98.
10. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:778–83.
11. Gladman DD, Stafford-Brady F, et al. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:809–12.
12. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1842–6.
13. Kane D, Stafford L, et al. A prospective clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology.* 2003;42:1460–8.
14. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1045–50.
15. Rajitha P, Biswas R, Sabitha M, Jayakumar R. Methotrexate in the Treatment of Psoriasis and Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights, Current Issues and Novel Delivery Approaches. *Current pharmaceutical design.* 2017;23(24):3550–66.
16. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 1984;27(4):376–81.
17. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2012;51(8):1368–77.
18. Merola JF et al. SEAM-PsA: Seems like methotrexate works in Psoriatic Arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1027-1029.
19. Kavanaugh A, A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial of Anti TNF α (Infliximab) for the Treatment of Subjects with Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498–505.
20. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150–7.
21. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:702–9.
22. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34:1040–50.
23. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 476–88.
24. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1777.
25. Vieira-Sousa E, Alves P. GO-DACT: a phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):490-498.
26. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48–55.
27. Patel DD, Lee DM, Kolbinger Fet al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii116 23.

28. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;44(2):183–93.
29. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):496–502.
30. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):127–33.
31. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780–9.
32. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1329–39.
33. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137–46.
34. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1190–9.
35. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87.
36. Deodhar A, Helliwell PS Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.; DISCOVER-1 Study Group. *Lancet*. 2020;395(10230):1115–1125. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8. Epub 2020 Mar 13.
37. Papp K, Thaci D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):930–9.
38. Papp K, Menter A, Sofen H, et al. Efficacy and safety of different dose regimens of a novel selective IL-23p19 inhibitor (BI 655066) compared with ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. 73th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD). March 2015; Late-Breaking Research in Dermatology Forums, abstract 2586.
39. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065.
40. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537.
41. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525.
42. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:Suppl 10.1136/annrheumdis-2012-202576.
43. Papp KA, Menter MA, Raman M, Disch D, Schlichting DE, Gaich C, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;174:1266–1276. doi: 10.1111/bjd.14403.
44. McInnes IB, Anderson JK, Magrey DOM, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384:1227-39. doi: 10.1056/NEJMoa2022516.

Capítulo 16

Guías de manejo para artritis psoriásica

Dr. Jorge Enrique Aguilar Arreola

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad con manifestaciones heterogéneas que se presentan en pacientes que tienen psoriasis (Ps) latente o manifiesta. Estas pueden involucrar tanto al sistema musculoesquelético como no musculoesquelético; incluyendo piel, uñas, pero también potencialmente el intestino (enfermedad intestinal inflamatoria) o los ojos (uveítis). La actividad crónica de la APs también se asocia con comorbilidades cardiovasculares, psicológicas y metabólicas, lo cual, junto con las manifestaciones musculoesqueléticas, impactan potencialmente sobre la calidad de vida y condicionan un aumento del riesgo de mortalidad.¹

El manejo cotidiano de pacientes con APs incluye intervenciones farmacológicas como no farmacológicas (**Cuadro 16.1**). El número de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), indicados para APs, ha incrementado durante la última década. Las posibilidades terapéuticas ahora no solo incluyen FARME sintéticos convencionales como el metotrexato (MTX), sulfasalazina, leflunomida y los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), sino también otros agentes biológicos con objetivos dirigidos a diferentes citocinas como la interleucina (IL) -12/23 y la IL-17A; también los blancos sintéticos dirigidos (FARMEsd)

que inhiben la fosfodiesterasa-4 (PDE4) o Janus quinasa (JAKs).¹

En muchos países, y en todas las especialidades médicas, las recomendaciones internacionales de manejo son consideradas como la principal fuente de orientación para médicos, son tomadas en cuenta al desarrollar recomendaciones locales y proporcionan información importante para los administradores hospitalarios, pagadores (incluido el seguro de empresas, seguridad social pública, etc.) y autoridades reguladoras.²

Las guías de tratamiento internacionales más reconocidas para el manejo de la APs en la actualidad son: la guía EULAR actualizadas del 2019, las desarrolladas por ACR y la National Psoriasis Foundation (NPF) del 2018 y las del Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) del 2015.³

En el presente capítulo realizaremos un análisis de las recomendaciones de las guías de manejo propuestas por cada uno de los grupos de trabajo y examinaremos sus similitudes y diferencias.

En la metodología de las guías analizadas, ambas recomendaciones y algoritmos de tratamiento están propuestos mediante un proceso estructurado de revisión de la literatura y un consenso de expertos. Los equipos de trabajo desarrollaron preguntas de investigación, reali-

Cuadro 16.1. Herramientas para el tratamiento de la artritis psoriásica

Tipo de terapia	Tratamiento
Terapia oral*	MTX, sulfasalazina, ciclosporina, leflunomida, apremilast
Inhibidores TNF	Etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
Inhibidor de IL-12/23	Ustekinumab
Inhibidor de IL-17A	Secukinumab, ixekizumab
CTLA-4 Ig	Abatacept
JAK/STAT Inhibidor	Tofacitinib
Terapias sintomáticas	AINE, glucocorticoides, inyección de glucocorticoides locales
Terapias para psoriasis	Tratamientos tópicos. Fototerapia Otros tratamientos orales: retinoides. Bloqueador IL-17R: brodalumab. Inhibidor de IL-23: guselkumab, tildrakizumab, rizankizumab**
Tratamiento no farmacológico	Terapia física, terapia ocupacional, suspensión de tabaquismo, pérdida de peso, terapia con masajes, ejercicio

*Las terapias orales se denominan “moléculas pequeñas orales” en las pautas de tratamiento ACR / NPF y se dividen en “cs-DMARD” en las recomendaciones GRAPPA y EULAR y apremilast en su propio grupo (inhibidor de la fosfodiesterasa-4).

**Rizankizumab está aprobado en Japón y recientemente en EE. UU. (abril de 2019), por lo tanto, se incluyó en las guías de tratamiento de psoriasis de la Academia Estadounidense de Dermatología / Fundación Nacional de Psoriasis (AAD / NPF).

Fuente: Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2020; 59(Suppl 1):i37–i46.

zaron una revisión de la literatura extensa y predefinieron el proceso de consenso para desarrollar sus recomendaciones. Así, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en APs fueron tomados en cuenta en todos los grupos para asegurar que las recomendaciones se basaran en la evidencia cuando esto fuera posible.

Tanto en las guías EULAR como en las de GRAPPA intervinieron reumatólogos y pacientes en el desarrollo de las recomendaciones.^{4,5}

El conflicto de interés fue declarado por cada miembro del equipo para la elaboración de las guías analizadas.

El uso de la nomenclatura para el tratamiento de APs fue similar en las publicaciones EULAR y GRAPPA. Medicamentos como el MTX y sulfasalazina (SSZ), fueron agrupados para el término fármacos anti-

reumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Una de las diferencias es que las guías EULAR se centran en la enfermedad reumatológica y solo contaron con el apoyo de un médico dermatólogo. En contraste, GRAPPA cuenta con muchos miembros dermatólogos y estos fueron bien representados en el equipo de trabajo de sus guías. En consecuencia, el aspecto dermatológico del tratamiento fue específicamente considerado. Otro punto, es que las recomendaciones EULAR se enfocan sobre las manifestaciones musculoesqueléticas de la APs, incluyendo sinovitis, entesitis, dactilitis e involucro axial; GRAPPA está dirigida a todos los aspectos del espectro de la Ps abarcando la relevancia de la piel o enfermedad ungueal. GRAPPA reconoce la posibilidad del reumatólogo en influir sobre la elección del tratamiento

Cuadro 16.2. Fortalezas y debilidades de las diferentes guías de tratamiento para la APs y Ps

Método usado para la evaluación de los datos	Fortalezas	Debilidades
GRADE (utilizado por GRAPPA, ACR/NPF)	<ul style="list-style-type: none"> Las recomendaciones pueden ser hechas como “Fuerte o Condicional” siguiendo la evaluación si las consecuencias son deseables y no deseables, calidad de la evidencia, valor y preferencias, y recursos de uso. Este abordaje es recomendado por muchas organizaciones incluyendo la OMS. 	<ul style="list-style-type: none"> A los usuarios se les presenta un número de complejidades, particularmente dado que las preguntas PICO deben ser escritas en forma binaria. Dado que varios dominios de la APs y la creciente multiplicidad de tratamientos, en el enfoque GRADE crea innumerables escenarios. Los médicos pueden encontrar el uso de recomendaciones “condicionales” desafiantes.
OCEBM Niveles de evidencia (utilizado por EULAR)	<ul style="list-style-type: none"> Las recomendaciones pueden ser realizadas tan solo basadas en la opinión de los expertos cuando hay carencia de evidencia. El nivel de la evidencia disponible y la calidad de los datos son claramente reflejados a través de la fuerza de la recomendación. 	<ul style="list-style-type: none"> Los lectores pueden pasar por alto el hecho de que algunas recomendaciones son basadas sobre una evidencia débil o solo por la opinión de los expertos, a pesar de los niveles de evidencia declarados.

*Las terapias orales se denominan “moléculas pequeñas orales” en las pautas de tratamiento ACR / NPF y se dividen en “cs-DMARD” en las recomendaciones GRAPPA y EULAR y apremilast en su propio grupo (inhibidor de la fosfodiesterasa-4).

**Rizankizumab está aprobado en Japón y recientemente en EE. UU. (abril de 2019), por lo tanto, se incluyó en las guías de tratamiento de psoriasis de la Academia Estadounidense de Dermatología / Fundación Nacional de Psoriasis (AAD / NPF).

Fuente: Adaptado de Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2020; 59(Suppl 1):i37–i46.

de la piel en pacientes con APs ayudando a la elección del tratamiento. EULAR recomienda que la condición musculoesquelética deberá ser tratada por el reumatólogo, pero también el dermatólogo deberá ser considerado en caso de enfermedad severa de piel.

Ambos, EULAR y GRAPPA, tienen representación internacional, con la diferencia que el equipo de trabajo para EULAR fue predominantemente compuesto por participantes europeos, mientras que GRAPPA tiene un comité aproximadamente igual representando Europa y Norteamérica.^{2,5,6}

En relación con la metodología para la revisión sistemática de la literatura y el grado de recomendación, EULAR utilizó el OCEBM (por sus siglas en inglés, Oxford Centre for Evidence-based Medicine), mientras que GRAPPA utilizó el sistema GRADE (por sus siglas en inglés, Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation); cada una de estas metodologías tienen sus fortalezas y debilidades (**Cuadro 16.2**).

Principios del tratamiento

En general, los principios fueron similares en los tres grupos de recomendaciones:

(i) los objetivos del tratamiento son la mejoría en la calidad de vida y la función y prevención del daño estructural y complicaciones; (ii) esta es una enfermedad que requiere atención multidisciplinaria involucrando otras especialidades (dermatólogos, gastroenterólogos, etc.); (iii) compartir la toma de decisiones es un principio importante para optimizar las decisiones de tratamiento; (iv) identificar y considerar comorbilidades, así como su impacto en la selección del tratamiento.³

Definición de severidad de la enfermedad

La guía ACR/NPF ofrece una definición específica de enfermedad severa (**Cuadro 16.3**). Las recomendaciones GRAPPA y EULAR definen severidad de la enfermedad sobre la presencia de factores de mal pronóstico. Las recomendaciones GRAPPA sugieren que la presencia de factores de mal pronóstico podrían acelerar el tratamiento.³ En cambio, las recomendaciones EULAR señalan que los pacientes con factores de mal pronóstico deben ser tratados más agresivamente y estos incluyen muchas articulaciones inflamadas, daño estructural en presencia de inflamación, velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR) elevados y/o manifestaciones clínicas extraarticulares importantes, dactilitis e involucro de uñas.⁶

Uso de antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides

En general, se incluye poco sobre los AINE y los glucocorticoides en cualquiera de las recomendaciones de tratamiento, con excepción de señalar en las tres que los AINE son un tratamiento sintomático y los glucocorticoides deben usarse solo cuando sea necesario y en la dosis más baja durante el periodo de tiempo más corto. En las recomendaciones EULAR, hay una nota de que los AINE deben ser efectivos en unas

pocas semanas y solo deben usarse como monoterapia hasta tres meses. Los glucocorticoides pueden ser particularmente problemáticos en la APs debido al riesgo de una agudización de psoriasis con la suspensión, sin embargo, a veces pueden ser necesarios.³

Orden de selección del tratamiento

Primero, la selección de tratamiento difiere entre los tres grupos de la enfermedad. Para el paciente promedio con artritis predominantemente periférica sin tratamiento previo, las recomendaciones de EULAR y GRAPPA sugieren comenzar con un FARMEsc (aunque en las recomendaciones de GRAPPA se sugiere que se puede seleccionar primero un biológico si la situación amerita una terapia más agresiva). En particular EULAR recomienda MTX como primer FARMEsc a menos que existan contraindicaciones.^{3,6}

En contraste a GRAPPA y EULAR, para el mismo paciente con actividad periférica de APs, las de ACR/NPF recomiendan un TNFi primero sobre FARMEsc (MTX, SSZ, leflunomida, ciclosporina e incluyen apremilast). Esta recomendación es condicional y tiene varias salvedades. Por ejemplo, si el paciente prefiere un fármaco oral, tiene una enfermedad leve (ausencia de definiciones de enfermedad grave del **Cuadro 16.3**) o tiene contraindicaciones para TNFi, el paciente comenzaría primero con FARMEsc.³

En las recomendaciones GRAPPA los agentes TNFi están recomendados al lado de IL-12/23i y de IL-17i como primera opción de tratamiento después de FARMEsc, mientras que en las recomendaciones EULAR los IL-12/23i y los IL-17i se sugieren después de FARMEsc, cuando el involucro de la piel es importante.^{3,6}

Otra diferencia entre las recomendaciones fue el lugar de apremilast en el algoritmo de tratamiento, mientras que en

Cuadro 16.3. Definición de severidad de la enfermedad

ACR/NPF artritis psoriásica severa	ACR/NPF psoriasis severa	EULAR
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad erosiva • Marcadores inflamatorios elevados (VSG, PCR) atribuidos a APs • Daño crónico que interfiere con la función (por ejemplo, deformidad articular) • Alta actividad de la enfermedad que cause un mayor impacto en la calidad de vida • Actividad de la APs de muchos sitios incluyendo dactilitis y entesitis • APs de pocos sitios que limitan la función • Enfermedad rápidamente progresiva 	<ul style="list-style-type: none"> • PASI de 12 o más • BSA de 5-10% o más • Involucro significativo en áreas específicas (por ejemplo, cara, manos o pies, uñas, áreas intertriginosas, cráneo) donde la actividad de la enfermedad cause una discapacidad significativa • El deterioro físico o mental puede justificar la designación de enfermedad moderada o severa a pesar de una menor cantidad de superficie de piel involucrada 	<ul style="list-style-type: none"> • Muchas articulaciones inflamadas • Daño estructural en presencia de inflamación • Elevación de VSG o PCR • Manifestaciones extraarticulares clínicamente relevantes • En 2019 se agrega dactilitis y afección ungueal

BSA: área de superficie corporal; PASI: área de psoriasis e índice de severidad.

Fuente: Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2020; 59(Suppl 1):i37–i46.

GRAPPA dejan la opción de tratamiento abierta para su uso a través de las vías de tratamiento para maximizar la flexibilidad de los clínicos. En la guía ACR/NPF apremilast fue incluida con los FARMEsc, llamando esta opción como pequeñas moléculas orales (PMO); estas pueden ser usadas como primera línea en pacientes con enfermedad leve.³ EULAR, en cambio, lo ha considerado como enfermedad leve después de falla a FARMEsc si un FARMEb y un JAKi no son apropiados. Considerado ante falla tanto de un FARMEsc y un FARMEb, al mismo nivel de JAKi.⁶

Cambio de terapia entre pacientes que ha fallado el primer TNFi en las recomendaciones de tratamiento EULAR y GRAPPA es bastante amplio. Todas las posibles terapias biológicas (TNFi, IL-12/23i, IL-17i) se enumeran como opciones. En las pautas ACR/NPF la recomendación es cambiar de un primer TNFi a un segundo TNFi antes de cambiar a una clase diferente y luego, en general, se recomienda IL-17i sobre IL-12/23i.³

Otra diferencia en este punto es que EULAR considera JAKi como posibilidad de tratamiento en pacientes con artritis periférica y una respuesta inadecuada a por lo menos un FARMEsc o a un FARMEb, o cuando un FARMEb no es apropiado.⁶

Tratamiento no farmacológico

Las recomendaciones ACR/NPF sugieren se recomienden las siguientes terapias no farmacológicas en circunstancias apropiadas: ejercicio de bajo impacto (sobre el de alto impacto), terapia física, terapia ocupacional, pérdida de peso en pacientes quienes están con sobrepeso u obesidad, masajes y acupuntura. Estas recomendaciones son condicionales debido al pobre nivel de evidencia, específicamente en APs, con excepción de la pérdida de peso de la cual hay evidencia que soporta esta intervención. Una de las pocas recomendaciones en las guías de ACR/NPF fue dejar de fumar, entre los que fuman, ya que el fumar está asociado con enfermedad

cardiovascular y es generalmente asociada con peor respuesta al tratamiento. Las recomendaciones EULAR y GRAPPA no abordan específicamente el uso de terapias no farmacológicas. Después de las recomendaciones de EULAR 2015 para APs, EULAR publicó recomendaciones actualizadas sobre enfermedad cardiovascular y recomendaciones para actividad física, las cuales se aplican a la APs.³ En las recomendaciones EULAR 2019, solo mencionan que el óptimo manejo de los pacientes con APs también requieren de estrategias no farmacológicas como educación del paciente y ejercicio regular.⁶

Abordaje de dominios individuales

Las recomendaciones GRAPPA son las únicas que proporcionan recomendaciones de tratamiento para dominios individuales, sin embargo, las tres recomendaciones señalan que la APs axial debe tratarse de manera similar a las recomendaciones de espondiloartritis axial. La guía ACR/NPF se refiere a las recomendaciones ACR/SPARTAN para espondiloartritis axial, pero agrega recomendaciones que se refieren a IL-17i. Las tres guías también tratan la entesitis. En GRAPPA y EULAR las recomendaciones sugieren que, en presencia de entesitis predominante, se puede adelantar al tratamiento un tratamiento más agresivo (por ejemplo, inicio de tratamiento biológico temprano).³

En las guías ACR/NPF se señala la falta de datos para PMO distintos de apremilast en el tratamiento de entesitis. En el caso de entesitis predominante en un paciente sin tratamiento previo las comparaciones de tratamiento ACR/NPF sugieren un AINE sobre PMO, TNFi sobre PMO y tofacitinib sobre otras PMO; esta recomendación se acerca a la sugerida por GRAPPA.

Psoriasis es la condición más común asociada con APs; en las recomendaciones GRAPPA es abordado a detalle. De

hecho, los dermatólogos formaron parte del grupo de trabajo para enfermedad de piel y uña y fueron incluidas todas las terapias disponibles en 2015. Por otro lado, las recomendaciones EULAR abordan mínimamente la psoriasis en el tratamiento, pero denotan que un dermatólogo debe ser involucrado en el manejo de pacientes con psoriasis severa y que el FARMEsc preferido en pacientes con psoriasis es MTX. El grupo de trabajo de ACR/NPF eligió incluir la severidad de la psoriasis, sin embargo, el tratamiento no se abordó a detalle. En cambio, la guía remite a los médicos a las recomendaciones de la Academia Americana de Dermatología (ADD)/NPF, que se estaba desarrollando en paralelo. Estas guías se publicaron en 2019 e incluyen una serie de terapias que aún no están aprobadas para la APs.³

Selección de tratamiento en comorbilidades

Un número de comorbilidades (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, diabetes, hígado graso, osteoporosis) y manifestaciones extraarticulares (por ejemplo, enfermedad intestinal inflamatoria y uveítis) son asociadas con APs. Las recomendaciones GRAPPA son las únicas que discuten de manera extensa las comorbilidades relacionadas a APs y las implicaciones en el manejo. En las recomendaciones de GRAPPA se incluye una tabla con las comorbilidades y cómo la selección de la terapia es afectada por cada comorbilidad, si se requiere un monitoreo especial y cuál terapia es preferida. En contraste, EULAR incluye una recomendación que señala que las comorbilidades y las manifestaciones extraarticulares deben tenerse en cuenta en la selección de la terapia. Sin embargo, EULAR ha publicado recomendaciones sobre enfermedades cardiovasculares para pacientes con artritis inflamatoria que, en general, también se aplican para APs. El ACR/NPF tiene tres

Cuadro 16.4. Resumen de diferencias en las recomendaciones

	EULAR 2019	GRAPPA 2015	ACR/NPF 2018
Proceso			
Método	OCEBM	GRADE modificado	GRADE
Composición del comité	Principalmente reumatólogos; pacientes y profesionales de la salud	Mayor participación de dermatólogos involucrados, dos grupos de trabajo, pacientes involucrados en cada grupo	Relativamente pocos dermatólogos; pacientes en el panel de expertos con voto y panel de pacientes por separado; profesionales de salud involucrados y votando en los paneles
Estructura de recomendaciones	Diagramas de flujo con advertencias.	Diagramas de flujo por cada característica con advertencias	Solo comparaciones por pares; no pudieron ser creados diagramas de flujo
Manejo de psoriasis	Mínimamente dirigido, excepto para referirse como manejo adjunto	Aborda enfermedad de piel y uña	Aborda las condiciones con respecto a la severidad de la psoriasis en particular; referida como co-tratamiento y similares a las guías de manejo de psoriasis AAD/NPF
Enfermedad axial	Abordado	Abordado	Solo algunas preguntas abordadas, pero por otra parte se refiere a las guías ACR/SPARTAN
Entesitis	Abordado	Abordado	Abordado
Medicamentos			
MTX	Recomendado como FARMEsc, preferido en pacientes con poliartritis e involucro de piel relevante	Considerado junto con otros FARMEsc	Generalmente considerado junto con otras PMO
Inhibidores TNF	Recomendados después de falla a FARMEsc para artritis periférica. Uso temprano cuando predomina la enfermedad axial o entesitis, o si hay indicadores de mal pronóstico o enfermedad severa. Los TNFi se consideran juntos con otros FARMEsc	Recomendados después de falla de FARMEsc para artritis periférica, aunque pueden ser usados primero en enfermedad severa, entesitis o enfermedad axial. No está clara la preferencia sobre otros biológicos	Recomendados condicionalmente primero en tratamiento para APs sin tratamiento previo con PMO. Preferencia condicional por TNFi sobre otros biológicos

Secukinumab	Recomendado después de falla de FARMEsc y puede ser preferido sobre otro FARMEb cuando existe involucro de piel relevante	Recomendado al lado de otros biológicos	Condicionamente recomendado después de TNFi, pero puede ser usado tempranamente en contraindicaciones para TNFi o pacientes con psoriasis severa o enfermedad ungueal
Ixekizumab	Recomendado después de falla de FARMEsc y puede ser preferido sobre otro FARMEb cuando existe involucro de piel relevante	No disponible	Condicionamente recomendado después de TNFi, pero puede ser usado tempranamente en contraindicaciones para TNFi o pacientes con psoriasis severa o enfermedad ungueal
Ustekinumab	Recomendado después de falla de FARMEsc y puede ser preferido sobre otro FARMEb cuando existe involucro de piel relevante	Recomendado a lado de otros biológicos	Condicionamente recomendado después de IL-17i excepto en enfermedad intestinal inflamatoria y en pacientes quienes desean inyecciones menos frecuentes
Apremilast	Considerado en enfermedad leve. Después de falla a FARMEsc si un FARMEb y un JAKi no son apropiados. Considerado ante falla tanto de un FARMEsc y un FARMEb, al mismo nivel de JAKi	Recomendado para su uso después de falla de FARMEsc o si estos están contraindicados. Recomendado condicionalmente antes de FARMEsc en algunos casos	Considerado al lado de otras PMO
Abatacept	Considerado con eficacia relativamente baja, por lo que se limita al uso potencial después de falla a otros FARMEb. No recomendado en pacientes con enfermedad axial predominante	No disponible	Generalmente recomendado condicionalmente después de TNFi
Tofacitinib	Considerado en pacientes con artritis periférica y una respuesta inadecuada a por lo menos un FARMEsc y al menos un FARMEb o cuando un FARMEb no es apropiado. Debe ser prescrito con MTX	No disponible	Generalmente recomendado condicionalmente después de TNFi

AAD/NPF: American Academy of Dermatology/National Psoriasis Foundation; AAPs: artritis psoriásica; EULAR: European League Against Rheumatism; FARMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; FARMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos clásicos; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; IL-17i: interleucina 17 inhibidores; MTX: metotrexato; OCEBM: Oxford Evidence Based Medicine categorisation; PMO: pequeñas moléculas orales; SPARTAN: Spondyloarthritis Research and Treatment Network; TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Fuente: Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2020; 59(Suppl 1):i37–i46.

Cuadro 16.5. Agenda de investigación: datos necesarios a ser reconocidos en las guías para la APs

Tema	Preguntas que abordar
Identificación temprana/ diagnóstico de APs	Identificación de enfermedad temprana.
Factores pronósticos	Identificación de factores que predicen una enfermedad más agresiva o destructiva que ayudará a seleccionar tratamientos.
Biomarcadores	Se necesitan biomarcadores pronósticos, medidas de actividad de la enfermedad y respuesta a la terapia, y biomarcadores que predigan respuesta al tratamiento.
Medidas de resultados	Necesidad de medidas para definir respuestas en estudios que son específicos para APs y medidas para monitoreo de respuesta al tratamiento; los resultados del tratamiento específicos del paciente ayudarían a personalizar la selección y el seguimiento del tratamiento.
Efectividad comparativa de las terapias	Estudios clínicos aleatorizados controlados cara a cara y estudios de vida real que podrían informar el orden del tratamiento.
Estrategias de tratamiento	Se desconoce en gran medida la secuencia de la terapia (incluida la importancia de la primera terapia seleccionada), el valor de la terapia combinada biológica y oral para la persistencia de la terapia, los protocolos para la suspensión de la terapia y la identificación y manejo de los brotes.
Personalización de la terapia	El tratamiento podría personalizarse más adecuadamente si se entendieran mejor los biomarcadores, la genética y otros factores que predicen la respuesta o no a la terapia, el impacto de las comorbilidades individuales en la respuesta a la terapia y el manejo de la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal en el contexto de la APs.

Fuente: Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2020; 59(Suppl 1):i37–i46.

recomendaciones sólidas en el contexto de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incluido el evitar el uso de etanercept (no eficaz en la EII) y la IL-17i (no eficaz en la EII y una alerta de que estos fármacos pueden provocar o exacerbar la EII).

Resumen de las guías/ recomendaciones de APs

En general estas guías son bastante similares, pero hay diferencias principalmente en su estructura y recomendaciones finales. Las diferencias principales son en parte el resultado de diferentes procesos para lograr la decisión y el peso relativo establecido a la opinión de los expertos vs. evidencia, en el caso de evidencia de baja calidad (**Cuadro 16.4**).

Resumen de las agendas de investigación para cada guía

Los tres documentos incluyeron necesidades de futuras investigaciones en forma de agenda de investigación o notas en la discusión del documento. Se resumen en el **Cuadro 16.5**.

Conclusiones

En resumen, las guías EULAR, GRAPPA y ACR/NPF han sido creadas usando tres diferentes enfoques. En general, hay muchas similitudes en las recomendaciones de tratamiento con algunas diferencias: las guías ACR/NPF recomiendan un TNFi primero en el escenario de APs activa sin tratamiento previo, el uso de términos FARMEsc vs. PMO y los fármacos incluidos

en estas categorías, los medicamentos disponibles en el momento del desarrollo y la estructura de las recomendaciones finales. Todas recomiendan el tratamiento por objetivos y utilizaron diferentes metodologías para su desarrollo.

No existe una mejor guía de recomendaciones. GRAPPA fue diseñada de manera internacional y tiene más información sobre enfermedad de piel y uñas, pero los reumatólogos de Estados Unidos y de Europa pueden beneficiarse de consultar las guías ACR/NPF y EULAR, respectivamente, las cuales tomaron en cuenta las economías de salud locales. Uno de los aspectos más útiles de estas recomendaciones es la claridad que aportan sobre la evidencia disponible, así como la identificación de las brechas críticas como lo es la necesidad de más estudios de investigación para poder avanzar en este campo y con ello mejorar los resultados en los pacientes.^{7,8}

REFERENCIAS

1. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:499-510.
2. Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:743-50.
3. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2020; 59(Suppl 1):i37-i46.
4. De Wit MP, Berlo SE, Aanerud GJ, Aletaha D, Bijlsma JW, Croucher L, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the inclusion of patient representatives in scientific projects. *Ann. Rheum Dis.* 2011;70(5):722-6.
5. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-71.
6. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159. PMID: 32434812; PMCID: PMC7286048.
7. World Health Organization. WHO handbook for guideline development [online]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf?ua=1 (2012).
8. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30499246.

Capítulo 17

Editora de la sección

Dra. Nadina Eugenia Rubio Pérez

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Dra. Nadina Eugenia Rubio Pérez

Dra. Araceli Arellano

PUNTOS CLAVE

- Es aquella que afecta cuatro o menos articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad
- Es la forma más común de AIJ en países occidentales
- Se presenta clásicamente con artritis de extremidades inferiores (rodillas y tobillos) y adicionalmente codos y carpos
- La AIJO es la que presenta el mayor número de casos de uveítis asociada, aproximadamente en el 40%
- Dos tercios de los niños son positivos a ANA

Definición

La artritis idiopática juvenil oligoarticular (AIJO), se define en la clasificación ILAR, como aquella que afecta cuatro o menos articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Se subdivide en dos categorías: 1. Oligoartritis persistente, en la que no se afectan más de cuatro articulaciones durante el curso completo de la enfermedad y 2. Oligoartritis extendida con afección de más de cuatro articulaciones, después de los primeros 6 meses de la enfermedad.¹

De la AIJO debemos excluir los pacientes con artritis sistémica, con psoriasis o historia de psoriasis en familiar en primer

grado; varones HLA B27 positivos, artritis de inicio después de los 6 años; espondilitis anquilosante, artritis relacionada a entesitis, sacroilitis de la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, en familiar en primer grado y aquellos pacientes con factor reumatoide.¹

La mayoría de los pacientes clasificados en esta entidad se incluyen dentro de los nuevos criterios provisionales en la categoría AIJ de inicio temprano, ANA positivo, que se define como artritis de más de 6 semanas, con inicio antes de los 6 años y ANA positivo en dos determinaciones, con intervalo de al menos 3 meses entre ambas, a título > 1:160 (por in-

munofluorescencia en células Hep-2). De esta categoría se excluyen los pacientes con AIJ sistémica, FR positivo y la AIJ relacionada a entesitis/espondilitis. Esta entidad es exclusiva de la edad pediátrica, sin tener contraparte en la edad adulta.¹

Epidemiología

La incidencia de AIJO, es de aproximadamente 1 en 10 000 niños/año, con prevalencia aproximada de 30 por 100 000 habitantes. Tiene predominio en el sexo femenino en proporción de 3:1, con pico de presentación entre los 1 a 3 años.²

Es la forma más común de AIJ en países occidentales, y constituye el 50 al 80% del total de artritis crónicas en niños blancos, en Norteamérica y Europa.²

Fisiopatología

Etiopatogenia

La causa de la AIJO es desconocida, con algunos factores asociados.³

Factores ambientales

Las infecciones son factor gatillo en la AIJ. La exposición a animales domésticos no se reconoce como factor desencadenante.³

La exposición a terapia antibiótica, en particular en edad temprana, altera la composición bacteriana, con desarrollo posterior de AIJ. El uso de medicamentos múltiples, especialmente macrólidos, alteran ciertas bifidobacterias y bacteroides que se encuentran aumentados en AIJ. La microbiota intestinal aumenta también la permeabilidad de la mucosa y es suficiente para originar inflamación articular, además de que puede inducir la diferenciación de los linfocitos Th17 en la lámina propia y activar la inflamación articular por la migración de células T desde el intestino. Se ha demostrado que las formas oligoarticulares tienen grandes cantidades de *phylum Bacteroidetes*, comparados con controles sanos.³

El nacimiento por cesárea sin trabajo de parto y con pobre exposición del niño al canal del parto, conlleva diversidad microbiana intestinal baja y disminuye la proporción de bifidobacterias, bacteroides y lactobacilos, puede predisponer a disfunción inmune, con niveles bajos de quimiocinas circulantes como CXCL10 y CXCL11 y pobre respuesta leucocitaria.³

La alimentación al seno materno ejerce efecto sobre la colonización microbiana intestinal, predominan bifidobacterias, que son factor protector contra el desarrollo de AIJ, especialmente de la forma oligoarticular.³

Factores genéticos

En pacientes con AIJO de inicio temprano (antes de los 6 años) hay mayor expresión de genes relacionados a la inmunidad humoral, codifican inmunoglobulinas, marcadores de superficie y proteínas específicas de células B, incluyen algunos factores de transcripción, así como mayor frecuencia de positividad de ANA. Los alelos de clase II de asociación consistente con la entidad, son el DRB1*08, DQA1*04, DQB1*04. Otros alelos reportados con frecuencia en AIJO son DR8, DR5, DR6, DPb1*0201 y algunos alelos DQ.⁴

Marcadores inflamatorios

Hay infiltración sinovial por células mononucleares, incluyen linfocitos T y B, células dentríticas y macrófagos. Las células T más representadas en la sinovia son las Th1 que migran en respuesta a la quimiocina CXCL10, por lo que se consideran claves en la patogénesis de la AIJO, así como Th17, niveles elevados de IL-17A y del factor de transcripción ROR- γ T. En el líquido sinovial de pacientes con AIJO hay grandes cantidades de células Th17, Th17/Th1 y Th1 no clásicas, con correlación entre las frecuencias de Th17/Th1, CD4+CD161+, en líquido de las articulaciones inflamadas y los parámetros de actividad. El cambio de Th17 a Th1 no clásico, es conducido

por IL-12, la cual está también elevada en el líquido sinovial en la AIJO. Th17 inducen producción de IFN γ y factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (FEC-GM), el que también es producido por Th1 no clásicas y existe correlación positiva entre los niveles de FEC-GM en líquido sinovial y los parámetros séricos de actividad en AIJO.⁴

Los factores de transcripción Eomes, promueven las células Th1 no clásicas y la producción de IFN γ , mantienen la estabilidad del fenotipo Th1 por inhibición y prevención de la reexpresión de ROR- γ T y de IL-17A, y promueven la secreción de FEC-GM y de IFN γ por las células CD4+, que también están elevadas.⁴

Las células T CD4+CD161+, las células Th17 puras y sus fenotipos derivados Th17/Th1 y Th1 no clásicas, expresan CHI3L1, proteína similar a quitinasa, conocida como marcador de actividad de la enfermedad y cuyos niveles son elevados en el líquido sinovial de niños con AIJO

correlacionan positivamente con los parámetros inflamatorios. Todo lo anterior, participa en la patogénesis.⁴

Recientemente se describió un patrón de activación y polarización distinto de los monocitos de los niños con AIJO, con fenotipo mixto M1 (IFN- γ)/M2(IL-4) en líquido sinovial, sin expresión del fenotipo M2 (IL-10) y con fagocitosis reducida, mientras que en la membrana sinovial se encontraron recubrimientos densos de macrófagos que expresan IL-10, TNF, CD40 y CD206, lo que parece indicar un papel distintivo de los macrófagos y monocitos en la activación de la AIJO.²

Cuadro clínico

La presentación típica de la AIJO es con el inicio a edad temprana, marcada prevalencia de género femenino y alta frecuencia de anticuerpos antinucleares. Clásicamente se presenta con artritis de extremidades inferiores, especialmente las rodillas (**Figura 17.1**), con afección de



Figura 17.1. Artritis de rodillas, de predominio de la derecha, en paciente de 6 años con AIJ oligoarticular.

otras articulaciones grandes como codos, carpos y tobillos, aunque las articulaciones pequeñas de las manos pueden también afectarse; lo hacen con menor frecuencia codos, caderas, carpos y temporomandibulares, que se afectan con poca frecuencia. Cerca de 2/3 de los pacientes debutan con monoartritis, principalmente de rodilla.⁵

La artritis de carpos y tobillos se asocia con riesgo de progresión a poliartritis. La forma extendida se presenta en el 25 a 50% de los casos. En este subgrupo, el daño articular crónico es frecuente y la probabilidad de alcanzar la remisión es baja.⁵

Los pacientes con AIJO pueden presentar alteraciones del crecimiento generalizadas, manifestadas con talla baja o localizadas a una extremidad, principalmente en las formas de afección monoarticular de rodilla donde la extremidad afectada se desarrolla más. Los músculos periarticulares pueden ser atróficos.⁵

Aunque la afección extraarticular es rara, la AIJO es la que presenta el mayor número de casos de uveítis asociada, aproximadamente el 40%; la mayoría anterior y crónica, usualmente asintomática, con factores asociados: edad temprana al inicio de la artritis, género femenino, afección oligoarticular y positividad de ANA.⁶

Aproximadamente dos tercios de los niños con oligoartritis son positivos a ANA (65%). El FR es negativo en la mayoría de los casos.² Puede haber elevación leve a moderada de la PCR y la VSG. Radiográficamente con cambios poco frecuentes y en general leves y se manifiestan con disminución del espacio articular, sobrecrecimiento óseo y menos frecuentes erosiones. En la resonancia magnética se evidencian sinovitis, derrame y en algunos casos edema óseo. El ultrasonido articular es útil en detectar inflamación subclínica.⁵

Tratamiento

La primera línea de manejo en AIJO consiste en antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides intraarticulares (GCia). Los AINE se utilizan de manera inicial como monoterapia en pacientes con baja actividad de la enfermedad, con solo una articulación activa y VSG y PCR normales por periodo de 2 meses; de persistir la actividad inflamatoria se utilizan GCia. En general, los AINE se utilizan a demanda como terapia adyuvante en todos los escenarios clínicos.⁷

Los GCia están indicados y son ampliamente utilizados para el alivio a corto plazo de los síntomas inflamatorios y la recuperación funcional. Pueden ser el tratamiento inicial en monoterapia, en pacientes con monoartritis de rodilla. Son altamente eficaces, evitando la necesidad de terapia sistémica regular y en ocasiones pueden lograr la remisión de la enfermedad, aunque la mayoría de los niños tiene recurrencia de la artritis luego de un periodo variable.⁷

El metotrexato en AIJO no se inicia de forma rutinaria, en especial en pacientes con afección monoarticular. Sin embargo, se ha demostrado que la administración concomitante de metotrexato con GCia en dos o más articulaciones puede tener efecto protector y alargar el tiempo de recaída, y en menor grado, incrementar la efectividad del tratamiento intraarticular, pero no parece reducir nuevos brotes de artritis en articulaciones previamente no afectadas.⁷

El tratamiento con terapias biológicas ha sido poco explorado en pacientes con AIJO, se reserva para aquellos con pobre respuesta al tratamiento con AINE, GCia y metotrexato. Etanercept ha mostrado buena respuesta para alcanzar una enfermedad inactiva, medida por JADAS, con buen perfil de seguridad a largo plazo.⁷

REFERENCIAS

1. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresdorf M, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46:190-197.
2. Schmidt T, Berthold E, Arve-Butler S, Gullstrand B, Mossberg A, Kahn F, Bengtsson AA, Månsson B, Kahn R. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have skewed synovial monocyte polarization pattern with functional impairment—a distinct inflammatory pattern for oligoarticular juvenile arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):186.
3. Xin L, He F, Li S, Zhou Z, Ma X. Intestinal microbiota and juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospective. *World J Pediatr*. 2021;7(1):40-51. doi: 10.1007/s12519-020-00371-3
4. Maggi L, Mazzona A, Cimaz R, Liotta F, Annuziato F, Cosmi L. Th17 and Th1 lymphocytes in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol*. 2019;10:450.
5. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):657-674.
6. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322.
7. Foeldvari I, Constantin T, Vojinović J, Horneff G, Chasnyk V, Dehoorne J, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):125.

Capítulo 18

Artritis idiopática juvenil psoriásica

Dra. Araceli Arellano

PUNTOS CLAVE

- Artritis asociada a psoriasis o a dos de los siguientes: dactilitis, puntillero ungueal u onicólisis, o historia de psoriasis en familiar en primer grado
- 5% (0 a 11%) del total de pacientes con AIJ; con dos picos de presentación (uno de ellos en la adolescencia)
- Casi la mitad de los pacientes inicia con artritis y la psoriasis se presenta a los 2 meses hasta los 12 años
- La afección axial se da especialmente en pacientes de mayor edad, con sacroilitis asimétrica en el 10 al 30%, acompañada de entesitis y mayor frecuencia de HLA-B27 positivo
- La uveítis en AIJps está presente en el 19%, predomina en inicio temprano y en el 9% de niños con inicio posterior

Definición

De acuerdo con la clasificación ILAR, la artritis idiopática juvenil psoriásica (AIJps), enfermedad inflamatoria crónica de inicio en menores de 16 años, se caracteriza por artritis asociada a psoriasis o en ausencia de psoriasis asociada a dos de los siguientes tres criterios: dactilitis, puntillero ungueal u onicolisis, o historia de psoriasis en familiar en primer grado. De este grupo deben excluirse varones HLA B27

positivos con artritis de inicio después de los 6 años, pacientes con espondilitis anquilosante, artritis relacionada a entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis reactiva (antes denominada Reiter), uveítis anterior aguda o historia en familiar en primer grado de: factor reumatoide en dos determinaciones y la presencia de AIJ sistémica. Es una entidad heterogénea que comparte manifestaciones con otros subtipos de AIJ.¹ Con los

criterios CASPAR para artritis psoriásica del adulto, algunos pacientes pediátricos clasificados en otros subtipos pueden ser diagnosticados como AIJps. Así mismo, algunos pacientes con AIJps y afección axial pueden ser clasificados como artritis relacionada a entesitis o como AIJ indiferenciada. Por este motivo, en los nuevos criterios provisionales de clasificación la variedad psoriásica quedó temporalmente incorporada en el grupo denominado “otras artritis idiopáticas juveniles”, hasta el análisis de datos de validación prospectiva para la identificación de entidad homogénea.²

Epidemiología

La AIJps constituye el 5% (0 a 11%) del total de pacientes con AIJ, con incidencia y prevalencia desconocidas. La psoriasis, criterio mayor para el diagnóstico de AIJps, afecta del 0.5 al 1.4% de los niños a nivel global, con el 2% de afección articular.³

La AIJps tiene presentación bimodal, cuyo punto de inflexión son los 4 a 6 años. El primer pico de presentación es entre los 2 y 3 años, con predominancia en el sexo femenino y el segundo pico a la mitad de la adolescencia o en la infancia tardía, sin predominio de género. Debido a la preponderancia de niñas en la forma de inicio temprano el sexo femenino suma alrededor del 60% del total de los casos.¹

Fisiopatología

Etiología

No se conoce la causa de la AIJps, ni de la asociación absoluta de psoriasis y artritis. Se han descrito algunos factores asociados a su desarrollo.

Factores ambientales

El virus sincicial respiratorio, en pacientes de inicio temprano y el *Streptococcus* del grupo A en la forma tardía, se describen como factores desencadenantes de la

AIJps. Los factores biomecánicos, como el trauma repetido o la presión, también son gatillos, principalmente en las formas de inicio tardío con estrés mecánico sobre las articulaciones que soportan mayor peso o sobre las entesis.¹ Los factores que han sido relacionados con riesgo mayor de desarrollar artritis en niños con psoriasis son la presencia de uveítis y la mayor edad al inicio de la psoriasis.³ La obesidad incrementa también el riesgo de artritis en pacientes con psoriasis.¹

Marcadores genéticos

La contribución genética en la AIJps está confirmada con el antecedente familiar de psoriasis en más del 30% y en menor porcentaje antecedentes de espondiloartritis (1.4%) y de EIJ (1.7%). Se han reportado marcadores genéticos en AIJps diferentes a los de los otros subtipos. La presencia de HLA-DR5 (HLA-DRB1*11/12) es predictor del desarrollo de AIJps y como marcador de diferenciación entre AIJps y los otros subtipos de AIJ. El HLA-DR8 (DRB1*0801) y el HLA-DR 5 se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con AIJps de inicio temprano. Otras asociaciones HLA clase II relacionadas con AIJps son DQA1*0401 y DQB1*0402. Las asociaciones de clase I son HLA-B27, presente en el 10.6%, principalmente en AIJps de inicio tardío y el HLA-C*0602. Las asociaciones clase II son compartidas con la AIJ oligoarticular, y las de clase I con la artritis psoriásica del adulto. Se ha confirmado la asociación de AIJps con el IL-23R. La traducción clínica del total de estas asociaciones no está completamente establecida.¹

Mediadores inflamatorios

En la AIJps el infiltrado celular en la membrana sinovial es oligoclonal, en su mayoría por linfocitos T CD45RO, con predominio de CD4 colaboradores. Son comunes las células cebadas que expresan IL-17. El TNF α participa; los niveles de TNF α son

elevados en la membrana sinovial, en las lesiones cutáneas y en el líquido sinovial y muestran correlación con la actividad de la enfermedad. El TNF α induce la expresión de genes asociados con inflamación, coagulación y proliferación.⁴ También se encuentran elevados en membrana y líquido sinovial, IL-1 β , IL-6, IL-1 α , IL-8, IL-2, IFN γ y factor de crecimiento endotelial vascular. La IL-23, involucrada en la diferenciación de las células Th17, se encuentra incrementada en la circulación y en las articulaciones en artritis psoriásica; en modelos animales las células Th17 contribuyen de manera importante al desarrollo de la artritis. Las entesis son factor iniciador de artritis; las células T $\gamma\delta$ de las entesis espinales producen IL-17 independiente de la estimulación por IL-23.¹

Cuadro clínico

En los pacientes con inicio de la artritis antes de los 5 años, hay predominio en el sexo femenino, mayor positividad de ANA, artritis periférica oligo o poliarticular, dactilitis, tendencia a la afección de carpos y de las pequeñas articulaciones de las manos y hallazgos similares a los de la artritis oligoarticular ANA positivo y de la AIJ poliarticular. En los pacientes mayores de 5 años los síntomas se presentan con alta prevalencia de entesitis, sacroilitis y psoriasis, pero menor presencia de uveítis, dactilitis y ANA. Con la evolución hay nuevamente mayor tendencia a la artritis periférica. Los pacientes de este grupo se asemejan a la artritis psoriásica del adulto.¹

Enfermedad articular

Casi la mitad de los pacientes inician con artritis y la psoriasis se presenta a los 2 meses hasta los 12 años.³

Las manifestaciones musculoesqueléticas incluyen poliartritis en el 55.3%, oligoartritis en el 44.7%, entesitis en el 32.7%, dactilitis en el 29.7% y sacroilitis/dolor espinal inflamatorio en el 16.7%. El 60 a 80%

de los niños presentan oligoartritis al inicio y la presentación con monoartritis es relativamente común, afecta rodilla y tobillo en orden de frecuencia, también puede presentarse en cadera. Aun en afección oligoarticular, la inflamación de muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de manos es más frecuente que en la AIJ oligoarticular. La progresión a forma poliarticular es común sin tratamiento adecuado. El inicio poliarticular se observa en el 20 al 40% de los casos, con tendencia de distribución asimétrica. Las interfalángicas distales se afectan en el 30 al 50% de los pacientes con inicio temprano. La artritis *mutilans* es rara en niños.¹ Aunque en general, la evolución de la afección articular es menos agresiva en niños, se han reportado casos de evolución rápida, con presentación temprana de enfermedad erosiva y formación de quistes, en asociación con manifestaciones ungueales.⁵

La afección axial se da especialmente en pacientes de mayor edad, con sacroilitis asimétrica en el 10 al 30%, acompañada de entesitis y mayor frecuencia de HLA-B27 positivo. La afección de la columna lumbar es baja, presente en menos del 5%. La enfermedad axial es generalmente más leve que en la espondilitis anquilosante y no progresa a anquilosis.

Enfermedad extraarticular

La entesitis y la dactilitis son las manifestaciones más frecuentes. La entesitis está presente en el 57% de los niños mayores, contra el 22% en la forma de inicio temprano. La dactilitis se presenta en el 20 al 40% de los pacientes, afecta con más frecuencia el segundo orjejo y el índice. Algunos pacientes debutan con dactilitis y esta puede ser el único signo de afección musculoesquelética. Puede presentarse importante tenosinovitis subyacente en las zonas de dactilitis.¹

La psoriasis está presente en el 40 al 60% de los pacientes, la mayoría con la

forma vulgar clásica seguida por la forma *guttata*. La afección ungueal en AIJps es mayor que en la psoriasis y se presenta en el 50 al 80% de los casos, asociada a artritis de las interfalángicas distales; el puntillero ungueal puede encontrarse en ausencia de artritis.

La uveítis en AIJps está presente en el 19%, predomina en inicio temprano y en el 9% de niños con inicio posterior. Puede ser anterior o media, de afección unilateral o bilateral y parece no estar directamente asociada con ANA. Los niños con inicio de la enfermedad antes de los 6 años tienen mayor afección bilateral de tipo crónico, tanto anterior como intermedia y particularmente más grave, con mayor requerimiento de terapia sistémica, incluyendo la biológica.⁶

Comorbilidades

Los niños con AIJps tienen riesgo significativamente mayor de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), uveítis, diabetes y depresión, que el resto de la población. Han sido demostrados *locus* de susceptibilidad compartida en pacientes con psoriasis y EII en el 1.4%. Los pacientes con artritis psoriásica tienen también mayor riesgo de uveítis, diabetes y depresión que los niños con psoriasis aislada.³ Otras manifestaciones sistémicas son la presencia de anorexia, anemia, déficit del crecimiento, obesidad, síndrome metabólico, colitis, fiebre y amiloidosis. En pacientes con AIJps de inicio posterior a los 4 años, se han identificado índices significativamente mayores de sobrepeso y obesidad (35%), que en los pacientes con AIJ FR+ y FR- y que en los niños sanos. Los pacientes obesos con AIJps, tienen menor probabilidad de alcanzar actividad mínima de la enfermedad y peores resultados en la evaluación global de bienestar y en el CHAQ.¹

La medición del flujo posoclusivo en la arteria braquial ha demostrado disfunción endotelial en pacientes con AIJps, en com-

paración con controles sanos, con flujos significativamente bajos en pacientes con AIJps de inicio temprano. Esta disfunción es causa de aterosclerosis y marcador de riesgo cardiovascular futuro que muestra correlación con niveles de PCR y VSG, duración de la enfermedad, puntaje de CHAQ y evaluación global de la enfermedad por el médico.⁴

Manifestaciones paraclínicas

Los ANA están presentes en el 46.2% de los pacientes con AIJps, en el 60% de los niños con inicio temprano y en el 30% en niños mayores. Las formas de inicio temprano presentan frecuentemente trombocitosis leve. Por definición el FR es negativo, aunque en algunas series se reporta hasta en el 4% y los ACPA en alrededor del 10%. Las manifestaciones radiográficas tempranas son aumento de volumen de tejidos blandos con o sin derrame y osteopenia yuxtaarticular; en la evolución temprana hay neoformación de hueso perióstico en zonas de dactilitis y en etapas tardías disminución del espacio articular por pérdida de cartílago y enfermedad erosiva. En resonancia magnética se evidencian sinovitis, tendinitis y edema de médula ósea articular y no articular, en la pelvis y las extremidades inferiores.¹

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión de los síntomas con la normalización de los marcadores clínicos y bioquímicos de inflamación.

Los AINE se utilizan como terapia inicial y su uso es más frecuente en pacientes de mayor edad. Su utilidad principal es la afección axial.

Los glucocorticoides son utilizados mayormente en pacientes de inicio temprano. Las grandes articulaciones son efectivamente tratadas con inyecciones intraarticulares. También se utilizan en sacroilitis refractaria, sistémica o local.

La afección poliarticular se maneja con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), principalmente con metotrexato seguido por sulfasalazina; su utilidad en la afección axial es mínima. La terapia biológica se ha utilizado en pacientes con pobre respuesta a FARME, especialmente con inhibidores de TNF, de los cuales etanercept ha probado su eficacia y seguridad a largo plazo.⁷ Los inhibidores del TNF tienen especial utilidad en la afección axial y hay reportes de buena respuesta en formas graves de artritis periférica.⁵

Los pacientes con AIJps, en general, tienen curso más complicado con probabilidad aumentada de extensión a enfermedad poliarticular y mayor afección de articulaciones pequeñas de manos y pies. Su desenlace funcional a largo plazo es más pobre que el de las formas de AIJ oligo y poliarticulares, con actividad persistente en un alto porcentaje¹ y con alto riesgo de recaída después de alcanzar la enfermedad inactiva y suspender el tratamiento.³ La inhibición de IL12/23 con ustekinumab es eficaz en mayores de 12 años con psoriasis, pero se carece de datos en AIJps. Actualmente, se encuentran en desarrollo ensayos clínicos para secukinumab e ixekizumab en artritis psoriásica juvenil.

REFERENCIAS

1. Stoll L, Mellins E. Psoriatic arthritis in childhood: A commentary on the controversy. *Clin Immunol.* 2020;214:108396.
2. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresdorf M, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019;46:190-197.
3. Brandon T, Manos C, Xiao R, Ogdie A, Weiss P. Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2018;3(4):131-136.
4. Turoňová L, Kubejová K, Vorčáková K, Ďurdík P, Pěčová T, Martinásková K. Endothelial dysfunction in children with Juvenile Psoriatic Arthritis. *Acta Medica.* 2018;61(3):79-85.
5. Felix MD, Ostrov BE. Rapid Resolution of Erosive Psoriatic Juvenile Idiopathic Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *J Clin Rheumatol.* 2020 Oct 30. doi: 10.1097/RHU.0000000000001602.
6. Salek S, Pradeep A, Guly C, Ramanan A, Rosenbaum J. Uveitis and Juvenile Psoriatic Arthritis or Psoriasis. *Am J Ophthalmol.* 2018;185:68-74.
7. Foeldvari I, Constantin T, Vojinović J, Horneff G, Chasnyk V, Dehoorne J, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):125.

Capítulo 19

Artritis idiopática juvenil sistémica

Dra. Nadina Eugenia Rubio Pérez

PUNTOS CLAVE

- La AIJs es considerada enfermedad autoinflamatoria, con participación de IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL18, factor de inhibición de migración de macrófagos y TNF
- Criterios de clasificación ILAR incluyen fiebre de 2 semanas con ≥ 3 días consecutivos con poliartritis más cualquiera de los siguientes: eritema asalmonado evanescente, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o serositis
- Fármacos anti-IL1 se están utilizando para pacientes con manifestaciones sistémicas con predominio de la fiebre y los anti-IL-6 para manifestaciones principalmente articulares; actualmente se están corriendo estudios con inhibidores de Jak quinasa
- El síndrome de activación macrofágica (SAM), se presenta en el 10% de los niños con AIJs y es una complicación que puede poner en peligro la vida del niño

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) se debe tener en mente ante un niño con fiebre sin causa obvia. Durante mucho tiempo se conoció como la enfermedad de Still, en reconocimiento a la descripción inicial que hizo George Frederic Still.

Se presenta con fiebre, artritis, dermatosis, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y serositis. La artritis puede estar ausente al inicio de la enfermedad, lo que represen-

ta un reto; es diagnóstico de exclusión, ya que no existe una prueba de laboratorio que sea definitiva para establecerlo.

La AIJs tiene mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, complicaciones y opciones terapéuticas distintas.

Incidencia

La AIJ es la enfermedad reumática más frecuente de la infancia con prevalencia

estimada de 1 a 4 por cada 1,000 niños y la AIJs se presenta en aproximadamente el 10 al 20% de los casos de AIJ con incidencia del 0.4 % y del 0.8%/100 000 niños.

Demografía

La edad más frecuente de presentación va del 1º al 5º año de vida, pero puede presentarse a lo largo de la infancia y la adolescencia; afecta al género masculino y femenino con la misma frecuencia. Tiene prevalencia ligeramente más alta en Japón y en la India en relación con los Estados Unidos o Canadá.¹

Patogénesis

La AIJs es considerada enfermedad autoinflamatoria más que autoinmune, lo que la distingue del resto de los subtipos de AIJ. Las enfermedades autoinmunes son trastornos del sistema inmune adaptativo y a menudo se caracterizan por autoanticuerpos, mientras que las enfermedades autoinflamatorias están relacionadas a desregulación del sistema inmune innato.

En la AIJs se ha identificado el papel clave que juegan algunas citocinas proinflamatorias del sistema inmune innato, particularmente la IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-18, factor de inhibición de migración de macrófagos y TNF; los polimorfismos en los genes que codifican o regulan estas citocinas contribuyen en su aparición.

Algunas citocinas específicas correlacionan más cercanamente con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, en particular la IL-6 se ha encontrado en niveles muy altos en sangre y en líquido sinovial y sus niveles se correlacionan con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad con el grado de anemia, trombocitosis, reactantes de fase aguda, además de relacionarse con la osteoporosis, la artritis y el retardo en el crecimiento. Se ha observado que los pacientes que presentaban una elevación predominante

de IL-18 tienen fenotipo asociado a SAM en contraste con aquellos que presentaban predominantemente una elevación de IL-6 y mostraban fenotipos asociados a artritis.

La rápida respuesta de los síntomas de la AIJs a los antagonistas de IL-1 e IL-6 apoya el papel central de estas citocinas en la patogénesis de la AIJs. El SAM asociado a AIJs puede ser detonado por infecciones por virus de Epstein-Barr.²

La AIJs se caracteriza por fatiga, anemia, fiebre y pérdida de peso. Estos síntomas predominan al inicio de la enfermedad y pueden eclipsar a la artritis. La fiebre es prolongada, se presenta con uno o dos picos a lo largo del día y puede estar asociada a dermatosis intermitente, artralgias o artritis. La fiebre ocurre en el 98% de los casos, la artritis en el 88% y la dermatosis en el 81% de los casos; menos comunes son la linfadenopatía (39%), la hepatoesplenomegalia y rara vez la pericarditis (10%).

Criterios de clasificación

Los Criterios de Clasificación para la AIJs están basados en los criterios de Clasificación de ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) del 2001, incluyen:

Artritis que afecta una o más articulaciones, con o precedida de fiebre de al menos 2 semanas de duración, cotidiana al menos por 3 días y se acompaña > 1 características clínicas:

1. Dermatitis "asalmonada" evanescente.
2. Linfadenopatía generalizada.
3. Hepatomegalia o esplenomegalia.
4. Serositis.

Exclusiones:

- Psoriasis o historia de psoriasis en familiar de primer grado.
- Artritis de inicio > 6 años, en niño HLA-B27 +.

- Espondilitis anquilosante, entesitis relacionada a artritis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis anterior aguda o historia de estas condiciones en familiar de primer grado.
- Factor reumatoide IgM en al menos dos ocasiones con 3 meses de diferencia.³

El término de enfermedad de Still del adulto puede considerarse como parte del espectro de la AIJs y se refiere a los pacientes cuyos síntomas inician después de los 16 años, son muy similares. La sobreexpresión de las IL-1, IL-6, IL-18, apoyan la hipótesis de ser consideradas como síndrome autoinflamatorio. Existen criterios distintos para la enfermedad de Still del adulto, los

más reconocidos son los criterios de Yamaguchi (**Cuadro 19.1**) y los criterios de Fautrel.⁴

Características clínicas

Fiebre

En la mayoría de los pacientes > 39 °C con uno o dos picos en el día de predominio, pero no exclusivamente vespertina y puede asociarse a la dermatosis. Es frecuente que durante el periodo febril el niño tenga aspecto tóxico, pero una vez que la fiebre pasa usualmente los niños se ven bien. Si la fiebre se presenta en forma alta y sostenida en un paciente con sospecha de AIJs se deberá de considerar la posibilidad de un síndrome de activación de macrófagos (SAM), el cual puede ocurrir al inicio de la enfermedad.

Cuadro 19.1. Criterios de clasificación para AIJ sistémica y enfermedad de Still del adulto

Criterios ILAR	Criterios Yamaguchi
<p>Dos semanas de fiebre diaria documentada por ≥ 3 días con artritis y uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rash evanescente no fijo 2. Serositis 3. Oranomegalia 4. Linfadenopatía 	<p>Presencia de cualquiera de 5 o más criterios (≥ 2 deben ser criterios mayores) siguientes:</p> <p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre > 39 °C 2. Rash típico 3. Leucocitosis (leucocitos > 10 000/mm³ con > 80% granulocitos) 4. Artralgia(s) por más de 2 semanas <p>Criterios menores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor de garganta 2. Adenopatías o esplenomegalia 3. Enzimas hepáticas anormales 4. Estado seronegativo (anticuerpos antinucleares y factor reumatoide negativos)
<p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis o antecedente de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado • Artritis con HLA-B27 positivo en masculino > 6 años de edad • Enfermedades asociadas s HLA-27, tales como espondilitis anquilosante, entesitis relacionada con artritis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o uveítis anterior aguda, o historia de estas en algún familiar de primer grado • Factor reumatoide positivo en 2 ocasiones con ≥ 3 meses de diferencia 	<p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección conocida, malignidad u otra enfermedad reumática

Fuente: Shenoj S, et al. Diagnosis and Treatment of Systemic Idiopathic Arthritis. J Pediatr. 2016.⁴

Manifestaciones cutáneas

Dermatosis. Se presenta en el 80% de los pacientes, eritematosa maculo-papular color salmón y acompaña a la fiebre, migratoria y característicamente no pruriginosa; sin embargo, en algunos pacientes puede ocasionar prurito y ser indistinguible de urticaria u otras. Aparece principalmente en el tronco y en las extremidades proximales, pero puede presentarse en la cara, palmas o plantas de los pies. Es muy importante explorar al paciente durante el periodo febril para buscar la presencia de la erupción cutánea ya que cuando pasa la fiebre desaparece; puede cursar con fenómeno de Koebner. Puede ser persistente y reaparecer en exacerbaciones.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Aunque las artralgias con frecuencia están presentes al inicio de la enfermedad, la artritis no siempre se presenta en forma inicial y puede desarrollarse semanas o meses después del inicio de los síntomas, la mayoría con artritis en los primeros 3 meses del inicio; puede ser oligoarticular o poliarticular, las articulaciones más afectadas con más frecuencia son las muñecas, rodillas y tobillos.

Al inicio de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad la artritis puede ser leve, pero usualmente se intensifica a lo largo de las semanas o meses siguientes.

La artritis en la AIJs puede ser rápidamente destructiva, ocasiona erosiones y anquilosis, de aquí la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento tempranos. Las mialgias son comunes durante los periodos de inflamación sistémica activa y pueden ser más dolorosas que la artritis. Es frecuente observar la tenosinovitis en pacientes con poliartritis.

Involucro a otros órganos

La linfadenopatía generalizada puede presentarse en el 25% de los pacientes en forma inicial e invita a descartar malignidad; comúnmente cervical, axilar e inguinal, los ganglios no son dolorosos, son firmes y móviles. La linfadenopatía mesentérica puede causar dolor abdominal y distensión que simula abdomen agudo. Hepatomegalia es menos común que la esplenomegalia y la esplenomegalia puede llegar a ser extrema, sin embargo, no se asocia a Síndrome de Felty.

La pericarditis en AIJs tiene prevalencia del 3 al 9%, usualmente acompaña a los periodos de exacerbación de las manifestaciones sistémicas, pero puede ocurrir en cualquier momento en el curso de la enfermedad. La mayoría es asintomática y solo podrá ser detectada por ecocardiograma; sin embargo, en algunos niños se puede presentar dolor torácico o disnea y en ocasiones la pericarditis puede progresar rápidamente a un taponamiento cardíaco que requiera drenaje de urgencia. La miocarditis es menos común que la pericarditis, pero puede provocar cardiomegalia o insuficiencia cardíaca.

La afección al parénquima pulmonar es rara, puede observarse enfermedad pulmonar intersticial. El derrame pleural puede acompañar a la pericarditis. Algunas manifestaciones menos frecuentes son hipertensión pulmonar y proteinosis.

La afección al sistema nervioso central es rara e incluye meningitis aséptica y edema cerebral asociado a hiponatremia y secreción inapropiada de hormona anti-diurética, lo cual conlleva riesgo alto de mortalidad.

La amiloidosis secundaria es complicación extremadamente rara en Norteamérica y ha sido reportada con más frecuencia en Europa.⁵

Síndrome de activación de macrófagos (SAM)

El SAM también conocido como linfocitosis hemofagocítica secundaria (HLH) es complicación de la AIJs que puede poner en peligro la vida del niño, con prevalencia del 10% y es muy raro que se presente en el resto de los subtipos de AIJ.

El SAM puede presentarse al inicio de la enfermedad, durante reactivación o aun cuando los pacientes se encuentran en remisión, al igual que en otras enfermedades autoinmunes como enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, etcétera.

El SAM es un proceso inflamatorio intenso asociado a sobreproducción de citocinas proinflamatorias conocido también como “tormenta de citocinas”. Hay activación de células T y macrófagos. A menudo el SAM se presenta posterior a infección, especialmente con los virus de la familia del herpes y del Epstein-Barr o con el uso de algunos medicamentos como la sulfasalazina. Los niños con SAM pueden desarrollar rápida inestabilidad hemodinámica y requerir terapia intensiva, cursa con fiebre alta sostenida que no remite, incremento en la hepatoesplenomegalia, sangrado de mucosas, equimosis, falla orgánica múltiple, niveles muy altos de ferritina, disminución de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y elevación de la proteína C reactiva (PCR), anemia, leucopenia, trombocitopenia, disminución del fibrinógeno y de albúmina, incremento de transaminasas y DHL, incremento de triglicéridos, dímero-D y de los tiempos de coagulación.

La presencia de hemofagocitosis en biopsia de médula ósea (30 a 60%), ganglio, hígado o bazo es diagnóstica, pero puede ocurrir SAM en ausencia de la demostración de hematofagocitosis en tejidos. En el 2016, Ravelli y colaboradores desarrollaron los criterios de clasificación de SAM para AIJs, estos incluyen:

Ferritina mayor de 684 ng/mL y cualquiera de los dos siguientes:

1. Cuenta de plaquetas \leq 181,000
2. AST mayor de 48 U/L
3. Triglicéridos mayores de 156 mg/dL
4. Fibrinógeno \leq 360 mg/dL

Sin tratamiento adecuado el SAM puede ser fatal.⁶ Minoia y colaboradores reportaron 362 pacientes con AIJs y SAM, con el 30% que requirió terapia intensiva y la mortalidad fue del 8%.⁷

Diagnóstico de AIJs

El diagnóstico de AIJ sistémica es clínico y puede ser difícil porque las características clínicas de este padecimiento pueden ser similares a infecciones, malignidad, enfermedades autoinflamatorias u otras enfermedades autoinmunes.

El diagnóstico diferencial de la AIJs puede ser difícil, especialmente al inicio de la enfermedad cuando el niño tiene fiebre alta, evidencia de inflamación sistémica pero no hay artritis, ni signos o síntomas específicos que permitan establecer un diagnóstico definitivo. En estos pacientes se deberá de considerar la posibilidad de malignidad, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis como poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico o alguna otra enfermedad del tejido conectivo. Documentar la presencia de artritis o dermatosis son características que ayudan a establecer el diagnóstico de AIJs.

No hay un examen de laboratorio patognomónico que distinga a la AIJs de otras condiciones clínicas.

Las alteraciones hematológicas reflejan la naturaleza inflamatoria de la AIJs, especialmente, trombocitosis. No es infrecuente que se presente anemia con microcitosis. Puede haber reacción leucemoide ($30\,000/\text{mm}^3$) con neutrofilia.

Los marcadores de inflamación VSG y PCR usualmente están elevados y pueden ser útiles en monitorear la respuesta al tratamiento; ante discrepancia entre la VSG y PCR (VSG muy baja con PCR ele-

vada) se debe sospechar SAM. Debido a que la hiperferritinemia es marcador clave de SAM, la ferritina debe medirse en cualquier paciente febril con AIJs o sospecha de AIJs. Otros marcadores que reflejan la respuesta de fase aguda incluyen: complemento elevado, fibrinógeno, dímero-D, proteínas S100, particularmente la S100A12 y S100A8/A9 las cuales están elevadas significativamente en la AIJs.⁸ Los ANA y FR casi siempre son negativos.

Las anomalías radiográficas más frecuentes son: aumento de tejidos blandos y osteoporosis yuxtaarticular. Las erosiones óseas y la pérdida del cartílago articular aparecen dentro de los 2 primeros años del inicio de la enfermedad. El uso rutinario de las radiografías de articulaciones para monitorizar la actividad de la enfermedad no es útil.

El aspirado de médula ósea o la biopsia no son útiles en el diagnóstico de paciente con AIJs, pero están indicados si se quiere excluir algún proceso mieloproliferativo. Estudios han demostrado que el uso anticipado de glucocorticoides en procesos malignos puede aliviar síntomas, pero pueden conducir a retraso en el diagnóstico y disminución en la respuesta a la quimioterapia.⁹

Tratamiento AIJs

En el 2013 se publicaron¹⁰ las recomendaciones basadas en el avance del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y en nuevos datos sobre tratamiento con nuevas terapias biológicas como tocilizumab y canakinumab.

La meta del tratamiento en la AIJs es el control de la inflamación para aliviar los síntomas y prevenir complicaciones y comorbilidades relacionadas a la enfermedad.

El curso de la enfermedad es variable, 40 a 50% de los pacientes experimentarán curso monofásico y el resto, crónico, con peor pronóstico y alto índice de reem-

plazos articulares en relación con el resto de los subtipos de AIJ.

Los niños con sospecha diagnóstica de AIJs con frecuencia están enfermos en forma aguda y pueden requerir ser hospitalizados para su evaluación y manejo. Los pacientes que están estables, sin síntomas sistémicos graves, en general reciben antiinflamatorios no esteroides (AINE) como primera línea de tratamiento, mientras se realizan los estudios iniciales para establecer el diagnóstico.

Los AINE como monoterapia se asocian a respuesta incompleta. Con frecuencia tenemos que asociar glucocorticoides sistémicos y/o terapia biológica; metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg/día) máximo de 1 gramo, en días consecutivos de 1 a 3, lo cual es efectivo para el control de las manifestaciones sistémicas y articulares, sin embargo, su efecto es corto por lo que posteriormente se requerirá el uso de prednisona 1 a 2 mg/kg/día (máximo de 60 mg).

El descenso o suspensión de GC es difícil. Las manifestaciones sistémicas de la AIJs responden muy poco al uso de medicamentos modificadores de la enfermedad (FARME) como el metotrexato o los bloqueadores de TNF (iTNF).

Los GC intraarticulares pueden ser complementarios en la artritis refractaria; sin embargo, la duración de la respuesta tiende a ser menor que en el resto de los subtipos de AIJ, en especial si tienen manifestaciones sistémicas activas; ante persistencia de actividad, deben de ser tratados con agente biológico. Se han llevado a cabo estudios controlados de anakinra (antagonista del receptor de IL-1 recombinante humano), canakinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β), rilonacept (una proteína de fusión consistente en los dominios de enlace del receptor humano de IL-1 tipo 1 acoplado a la proteína accesoria del receptor de IL-1 y al fragmento Fc de la inmunoglo-

bulina IgG1) y de tocilizumab (anticuerpo monoclonal en contra del receptor de IL-6); todos con eficacia.

En un metaanálisis publicado por Tarp y colaboradores, para definir el agente biológico óptimo para el tratamiento de la AIJs basado en seguridad y eficacia de estudios controlados aleatorizados, el rilonacept mostró ser menos efectivo cuando se comparó con canakinumab y

tocilizumab; canakinumab debería utilizarse principalmente en pacientes con manifestaciones sistémicas generalizadas y afección articular limitada y tocilizumab es más útil en pacientes con extenso involucro articular.¹¹

En nuestro país solo está aprobado el uso de tocilizumab en pacientes con AIJs y no se cuenta con ninguno de los otros biológicos ya mencionados (**Cuadro 19.2**).

Cuadro 19.2. Agentes terapéuticos usados con frecuencia para el tratamiento de AIJ sistémica

Medicamentos	Dosis/Vía de administración	Otros comentarios
AINE	Varía dependiendo del AINE elegido	Usados para enfermedad moderada o durante evaluación inicial mientras se excluyen otras causas de fiebre
Corticoides Prednisona	1-2 mg/kg/d oral Dosis máxima 60 mg/d	
Pulsos de metilprednisolona	30 mg/kg/d por 3 días IV Dosis máxima 1 g/d	Usar en SAM o AIJs grave con involucro orgánico tal como pericarditis, miocarditis, pulmonar o involucro de SNC
Metotrexato	10-20 mg/m ² sc Dosis máxima 25 mg/sem	Autores prefieren el uso SC, usar cuando la artritis domina el cuadro clínico; absorción oral del metotrexato puede disminuir, en especial a dosis altas
Ciclosporina	3-5 mg/kg/d dividido dos veces al día, oral o IV	Usar en SAM; absorción oral es del 60% de la dosis IV
Anti-IL1 Anakinra Canakinumab	1-4 mg/kg/d IV o SC	Autores lo han usado en dosis de 10-15 mg/kg/d IV para AIJs grave o SAM * Vida media 4-6 horas * Vida media en > 4 años: 23-26 días
Rilonacept	> 2 años: 4 mg/kg/dosis cada 4 semanas SC Dosis máxima 300 mg	Autores han usado dosis mayores y frecuentes de cada 3 semanas para obtener control adecuado de AIJs * Vida media: una semana
	Dosis de carga 4.4 mg/kg, después 2.2 mg/kg/sem SC Dosis de carga máxima 320 mg Dosis semanal máxima 160 mg/sem	
Anti IL-6 Tocilizumab	< 30 kg 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas > 30 kg 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas infusión IV Dosis máxima 800 mg	* Vida media: 1 semana

Fuente: Tarp S, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2016.¹¹

Actualmente se están llevando a cabo estudios para evaluar el uso de inhibidores de IL-1 o IL-6 como tratamientos de primera línea, así como estudios controlados para evaluar la eficacia de tofacitinib y baricitinib. La falta de respuesta a inhibidor de IL-1 o IL-6 indica reconsiderar otros diagnósticos como infección o malignidad.

El tratamiento del SAM asociado a AIJs, incluye el uso rápido de dosis altas de GC intravenosos. La gammaglobulina intravenosa puede utilizarse antes de la administración de los GC si el paciente está estable y la evaluación diagnóstica para SAM no se ha completado especialmente, la exclusión de malignidad.

Se pueden utilizar otros medicamentos si los GC no producen adecuado control del SAM, como ciclosporina A. Anakinra puede ser útil en el tratamiento del SAM y de la AIJs activa y ayudar a reducir GC. Si se presentan episodios más graves de SAM se podrá requerir el uso de etopósido o de globulina antitímocito. Si los pacientes con AIJs presentan SAM grave es mejor que sean trasladados a terapia intensiva para su cuidado y manejo.

Crecimiento

Se reconoce que la inflamación crónica puede provocar retraso en el crecimiento y pobre ganancia de peso, mientras que las dosis acumuladas y de larga duración de GC pueden provocar retraso en el crecimiento e incremento en la ganancia de peso. Los biológicos tienen impacto benéfico en la velocidad del crecimiento de los pacientes. Benedetti y colaboradores reportaron que los pacientes con AIJs, en un estudio de fase 3 de tocilizumab y bajas dosis de GC, alcanzaron velocidad de crecimiento normal y compensatorio (*catch-up*) durante el tratamiento, resultado de mejor control de la inflamación y menores dosis acumuladas de GC, así como de los efectos potenciales del tocilizumab sobre el eje hormona de crecimiento/factor de

crecimiento semejante a la insulina tipo 1 y metabolismo óseo.¹²

Es importante que durante las visitas médicas se monitoree las medidas antropométricas, se calcule la velocidad de crecimiento y el índice de masa corporal y se evalúe el desarrollo puberal.

Efectos secundarios de los medicamentos

Los niños que son tratados con GC en forma crónica deberán de ser monitorizados para evidenciar la presencia de hipertensión, diabetes y se deberá evaluar la dosis óptima de calcio y vitamina D para mantener la salud ósea. La densitometría ósea deberá de realizarse en aquellos pacientes que continúen con glucocorticoides. Las evaluaciones oftalmológicas deberán de llevarse a cabo en forma anual para descartar glaucoma y cataratas. Asimismo, es importante considerar los efectos psicológicos que el uso crónico de GC (ganancia excesiva de peso, acné, estrías y cambios de humor).

Los pacientes con AIJs que desarrollen fiebre y que estén en tratamiento inmunosupresor, deberán de ser vistos idealmente dentro de las primeras 24 horas del inicio de la fiebre; además de evaluar si se trata de reactivación de AIJs o de SAM, el médico deberá de descartar infección.

Aun las infecciones bacterianas simples, deberán de ser tratadas con antibióticos; los GC orales no deben suspenderse y en algunos casos se requerirá añadir dosis para estrés y evitar una insuficiencia adrenal. La suspensión de los biológicos dependerá de la naturaleza de la infección. Las infecciones pueden desencadenar reactivación de la enfermedad, SAM o ambos; pueden exacerbarse si se suspende el tratamiento.¹³

Uveítis

La uveítis ocurre en el 2% de los pacientes con AIJs; de acuerdo con las guías

del Colegio Americano de Reumatología publicadas en el 2019 se considera que los pacientes con AIJs presentan un riesgo bajo o moderado de padecer uveítis, por lo que las evaluaciones oftalmológicas pueden llevarse a cabo cada 6 a 12 meses.¹⁴

Pronóstico

Cerca del 50% de los pacientes con AIJs presentaban curso persistente caracterizado por manifestaciones sistémicas activas y artritis y solo la tercera parte alcanza remisión sin tratamiento 10 años después del inicio de la enfermedad. En muchos casos de enfermedad persistente, las manifestaciones sistémicas se resolvían eventualmente, pero la artritis persistía con daño funcional subsecuente.

Antes de la era de los biológicos se describían tres patrones de curso de la enfermedad en los pacientes con AIJs con un pronóstico diferente de 30 a 40% con curso monofásico de un solo episodio caracterizado por síntomas sistémicos y artritis de 2 años, seguido de remisión completa sin tratamiento y sin recurrencias < 20% curso policíclico con múltiples recurrencias de enfermedad activa alternando con periodos de remisión sin medicamentos de meses o años, los que previamente a la era de biológicos, dos tercios evolucionaban a clase funcional III o IV de Steinbrocker y el 75 % requerían artroplastias, pero en estudios más recientes reportan una proporción de pacientes de clase funcional III o IV entre el 0 al 30 %.

Los pacientes con AIJ y sus cuidadores experimentan deterioro en calidad de vida. Shenoi y colaboradores publicaron en el 2018, los resultados de una encuesta internacional sobre la carga que representa específicamente la AIJs en pacientes tratados con biológicos y en sus cuidadores, con afectación en las evaluaciones de calidad de vida, particularmen-

te en los dominios físico y en el bienestar mental de sus cuidadores. Las familias de pacientes con AIJs experimentaron menor productividad en la escuela y en el trabajo; en promedio los pacientes perdieron el 10 % de asistencia anual a la escuela y sus cuidadores tuvieron ausentismo laboral del 10 % y presentismo del 11 % con pérdida anual de 50 días de trabajo.¹⁵

La muerte asociada a AIJs es de alrededor del 1 % en Europa y se relaciona principalmente a amiloidosis y menos del 0.5 % en Norteamérica en donde se relaciona a infecciones asociadas al uso de GC. El SAM sigue siendo condición grave y causa potencial de muerte en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Lee Y, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):691-709.
2. Pardeo M, Bracaglia C, Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):505-516.
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmontn,2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
4. Shenoi S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Idiopathic Arthritis. *J Pediatr.* 2016;177:19-26.
5. Woerner A, Von Scheven-Gête A, Cimaz R, et al. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(5):575-588.
6. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organization Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):481-9.
7. Cron RQ, Davi S, Minoia F, et al. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *A.Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):1043-53.
8. Swart JF, de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile Idiopathic arthritis. How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur J Immunol.* 2016;46(9):2068-7.

9. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(9):931-934.
10. Ringold S, Weiss P, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment for Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499-2512.
11. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology.* 2016;55(4):669-679.
12. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):840-8.
13. Dewoolkar M, Cimaz R, Chickermane P, et al. Course, Outcome and Complications in Children with Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis *Indian J Pediatr.* 2017;84(4):294-298.
14. Sheila T, Angeles-Han ST, Ringold S, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):703-716.
15. Sheno S, Horneff G, Cidon M, et al. The burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: an international survey and retrospective chart review. *Clin Exp. Rheumatol.* 2018;36(5):920-928.

Capítulo 20

Espondiloartritis de inicio juvenil

Dr. Rubén Burgos Vargas
Dra. Cynthia Pérez Sevilla
Dr. Rodrigo Tirado Constantino

PUNTOS CLAVE

- La EspA-J incluye pacientes con entesitis relacionada con artritis (ERA) y pacientes con artritis psoriásica (APs), dos de las siete categorías incluidas bajo el concepto de artritis idiopática juvenil
- El subtipo HLA-B27 B*2705 se encuentra en el 90% de la población y B*2704 están asociados con EspA-J en mexicanos y chinos
- Los niños y adolescentes con EA típicamente presentan artritis periférica y entesitis en los primeros años, con síntomas axiales que aparecen de 5 a 10 años después
- Las manifestaciones extraarticulares de la artritis reactiva incluyen estomatitis aftosa, conjuntivitis, eritema nodoso, balanitis circinada, queratoderma blenorrágica, uveítis y uretritis/cervicitis
- En pacientes con AIJ y poliartritis y moderada o alta actividad de la enfermedad se recomienda agregar un biológico sobre cambiar o añadir un segundo o tercer FARME

Antecedentes

El término espondiloartritis (EspA) se refiere a un grupo de enfermedades reumáticas de naturaleza inflamatoria, en cuya patogenia se encuentra la susceptibilidad genética evidente por la agregación familiar y la fuerte asociación con el HLA-B27.

Históricamente, el concepto de EspA surgió en la década comprendida entre

1970 y 1980 cuando se confirmó la superposición de ciertas manifestaciones clínicas en pacientes con el prototipo del grupo, la espondilitis anquilosante (EA) y el agrupamiento en familias con psoriasis, enfermedad de Crohn, uveítis anterior no granulomatosa, síndrome de Reiter o artritis reactiva. Tiempo después se describió la ausencia de factor reumatoide, nódulos

reumatoides y anticuerpos antinucleares; posteriormente en 1973, la asociación con HLA-B27.

Desde el punto de vista patológico las EspA se caracterizan por inflamación crónica en la membrana sinovial de las articulaciones de la columna vertebral y sacroilíacas, así como en articulaciones periféricas. La lesión más característica ocurre en las entesis, el sitio donde los tendones y ligamentos se unen al hueso y donde hay mayor estrés mecánico. La mayoría de los individuos afectados son mayores de 18 años cuando comienzan los signos y síntomas de la enfermedad; solo alrededor del 10 al 20% tienen inicio juvenil. En este capítulo se revisarán los aspectos actuales y de mayor relevancia en la forma juvenil de la enfermedad (EspA-J).

La EspA-J incluye pacientes con entesitis relacionada con artritis (ERA) y pacientes con artritis psoriásica (APs), dos

de las siete categorías incluidas bajo el concepto de artritis idiopática juvenil (AIJ), según la clasificación de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés) y criterios de clasificación de Amor y ESSG validados para población pediátrica.

Recientemente la organización PRINTO (*Pediatric Rheumatology International Organization*) reunió a un grupo de expertos con la intención de proponer una nueva clasificación de la AIJ que tomase en cuenta los avances en el conocimiento de los diferentes subgrupos. La definición de AIJ y los subgrupos se encuentra en el **Cuadro 20.1**. En general, esta propuesta considera a las EspA como la variante infantil de la enfermedad que inicia en los adultos.¹

Aspectos epidemiológicos

La incidencia de EspA-J/ERA (entesitis relacionada a la artritis) en Estados Unidos y

Cuadro 20.1. Subgrupos de artritis idiopática juvenil

Definición general

Grupo de trastornos inflamatorios que empieza antes de los 18 años de edad y persiste por lo menos durante 6 semanas, que posee los criterios de los subgrupos de la A a la E una vez excluidas otras condiciones conocidas:

- A. AIJ sistémica
- B. AIJ factor reumatoide positivo
- C. AIJ relacionada con entesitis/espondilitis
- D. AIJ con inicio precoz y anticuerpos antinucleares
- E. Otros tipos de artritis
- F. Artritis no clasificable

AIJ relacionada con entesitis/espondilitis

Artritis periférica y entesitis o artritis o entesitis más

Artritis o entesitis más dos de las siguientes

Tres meses con dolor dorso lumbar inflamatorio e imagen positiva de sacroilitis

- Hipersensibilidad al presionar las articulaciones sacroilíacas
- Dolor dorsolumbar de origen inflamatorio
- Presencia de HLA-B27
- Uveítis anterior aguda (sintomática)
- EspA en algún familiar de primer grado

En caso de artritis, su duración deberá ser mayor de 6 semanas

Fuente: Martini A, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) toward new classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019.¹

Canadá varía de 2.1 a 24 casos por cada 100 000 habitantes. La proporción de EspA-J/ERA en todas las formas de AIJ va del 10 al 36% en diferentes poblaciones. En aproximadamente el 20 al 30% de los mexicanos, indios, africanos del norte y algunos grupos asiáticos, el inicio de la enfermedad ocurre antes de la edad adulta, específicamente para EspA-J/ERA.²

Patogénesis

La causa de la EspA-J/ERA, aún se desconoce. La principal hipótesis se basa en el papel patogénico del HLA-B27; sin embargo, se encuentra en investigación la participación de otros genes, en especial ERAP-1 e IL-17. Por otro lado, el papel de factores mecánicos, de crecimiento y de desarrollo requieren mayor investigación.

La EspA-J/ERA está fuertemente ligada al HLA-B27, en especial en pacientes con espondilitis anquilosante (EA). En general el subtipo HLA-B27 B*2705 se encuentra en el 90% de la población y B*2704 están asociados con EspA-J en mexicanos y chinos. Algunas explicaciones de cómo el HLA-B27 contribuye a la susceptibilidad a EA incluyen la hipótesis del péptido artritogénico, el plegamiento anormal del HLA-B27 y la formación de homodímeros de HLA-B27 en la superficie celular, aunque se desconoce lo que dispara los fenómenos inflamatorios y proliferativos en la EA, atribuido a la interacción entre el HLA-B27 e infecciones por enterobacterias, el inicio de la enfermedad después de haber pasado por una forma de artritis reactiva.³

El papel de la microbiota intestinal ha cobrado importancia, la disminución de *F. Prausnitzii* puede ser, al menos en parte, responsable de la patogénesis de EspA-J, posiblemente debido a menor producción de butirato; los ácidos grasos de cadena corta fungen como fuente de energía para los enterocitos y participan en la diferen-

ciación de células T, lo que promueve fenotipo regulador.⁴

Manifestaciones musculoesqueléticas

Artritis periférica y entesitis

Los pacientes con EspA-J/ERA suelen llegar a la consulta con historia reciente de monoartritis, oligoartritis o entesitis en las articulaciones y entesis de las extremidades inferiores. En algunas ocasiones pueden presentar poliartritis o sacroilitis como síntoma inicial. Los diagnósticos diferenciales incluyen infección articular, sinovitis villonodular, trauma, lesiones deportivas o por uso excesivo, osteocondrosis, síndromes de hiper movilidad y alteraciones del crecimiento y desarrollo. Por lo menos la tercera parte de pacientes recuerda haber realizado alguna actividad deportiva intensa varias semanas previas al comienzo de la artritis/entesitis.⁵

Las manifestaciones de la EspA-J/ERA aparecen en secuencia y gravedad diferente a como ocurren en el adulto, en especial en los primeros años de evolución. Los niños y adolescentes con EA típicamente presentan artritis periférica y entesitis en los primeros años, con síntomas axiales que aparecen de 5 a 10 años después; en cambio, en la mayoría de los adultos se presenta de forma inicial dolor lumbar de tipo inflamatorio. La afección temprana de los miembros inferiores puede conducir a mayor necesidad de remplazo articular de cadera en niños comparado con la EA de inicio en el adulto y terminar en clases funcionales III-IV.^{6,7}

Por lo general, el curso de la artritis consiste en episodios recurrentes de mono/oligoartritis que duran semanas a meses, seguidos de periodos de remisión. Sin embargo, no es raro el curso con artritis persistente e incremento del número de articulaciones afectadas, que incluye a las caderas.

Al comienzo o durante el curso de la enfermedad, la entesitis y la artritis podrían no ser simultáneas. Aproximadamente, el 16% de los pacientes con AIJ pueden desarrollar entesitis en los 5 años posteriores al diagnóstico, pero solo dos tercios llegan a cumplir criterios diagnósticos para ERA.⁵ En la mayoría de los casos la inflamación en sitios periféricos determina la gravedad de la enfermedad y en última instancia afecta la función física y la calidad de vida de los pacientes. La fascia plantar, el tendón de Aquiles y los ligamentos rotulianos son las entesis más frecuentemente afectadas, seguidas por el ligamento e inserción del tendón de la articulación talonavicular y la base del quinto metatarsiano. También puede encontrarse entesitis de las extremidades superiores, como en el caso de los hombros, epicóndilos y en las crestas ilíacas.⁸ En los pies, además del edema de tobillos, la entesitis de la fascia plantar y del tendón de Aquiles, a menudo se encuentra tenosinovitis de los tendones peroneos y tibiales que conduce a inflamación masiva, que se extiende hasta el mediotarso. Este proceso resultante provoca la tarsitis característica que se observa hasta en un tercio de los pacientes con EspA-J/ERA al inicio de la enfermedad.⁹

Los cambios radiográficos van desde el crecimiento excesivo del hueso y entesofitosis hasta los puentes óseos y la anquilosis. Por otro lado, en ocasiones pueden formarse quistes óseos subcorticales y erosiones en sitios de entesis de sitios periféricos, y en particular, en los pies (**Figura 20.1**).^{3,10}

Afección axial

Hasta en el 80% de los pacientes con EspA-J/ERA no hay evidencia clínica de sacroilitis o de espondilitis al inicio de la enfermedad o durante los primeros años. Sin embargo, algunos niños pueden tener episodios aislados de dolor glúteo o dorsolumbar o un patrón de afectación que incluye el cuello, la espalda y dolor glúteo, con reducción de la movilidad de la columna vertebral y sacroilitis radiológica y cumplir con el diagnóstico de EA, acompañados de poliartritis grave y entesitis en menos de 3 años de evolución (**Figura 20.2**).^{5,10,11}

La mayoría de los niños y adolescentes desarrollan síntomas axiales de 5 a 10 años después del inicio de la enfermedad, sin embargo, la sacroilitis puede aparecer hasta 20 años después del comienzo clínico. Esta evolución es más común en varones, en particular aquellos que son

Figura 19.1. Afectación del pie en pacientes con EspA-J. A) Dactilitis del tercer dedo en un niño de 12 años con EspA indiferenciada. B) Edema difuso de la región del tarso en un niño de 11 años con EA-J. C) Edema del tarso, hiperextensión de los dedos y queratodermia blenorragica en un niño de 16 años con artritis reactiva crónica. D) Edema posterior difuso del pie que incluye tobillos, tendón de Aquiles, tibial y peroneal posterior en un niño de 12 años con SpA indiferenciada.

Fuente: Tomado de Burgos R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012; 10: 14.⁹





Figura 20.2. Sacroilitis bilateral grado III en un niño de 14 años con 6 años de duración de la enfermedad. Se observa esclerosis subcondral del hueso ilíaco, irregularidades en las caras articulares que incluye erosiones en ambos lados, estrechamiento del espacio articular de la cadera.

Fuente: Burgos R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.*2012; 10: 14.⁹

HLA-B27 positivos, con edad de inicio ≥ 8 años e involucro temprano de la cadera, dolor lumbar, poliartritis, entesitis, tarsitis y VSG incrementada durante al menos 6 meses. La sacroilitis radiográfica y la sacroilitis y espondilitis por RM se pueden encontrar en pacientes sin dolor lumbar o en aquellos que presentan síntomas que rara vez cumplen con criterios de dolor lumbar inflamatorio (DLI) (inicio insidioso, dolor glúteo alternante, mejoría con el ejercicio, pero no con el reposo y dolor nocturno). En la mayoría de los casos, los síntomas axiales aumentan con la duración y la progresión de la enfermedad en pacientes con EA (**Figura 20.3**).^{3,10,11}

Tarsitis anquilosante

Se refiere a un conjunto distintivo de hallazgos clínicos y radiográficos que incluye cambios inflamatorios (sinovitis, entesitis, tenosinovitis, bursitis) y proliferativos (periostitis, entesofitosis, anquilosis), descrito originalmente en EspA-J/ERA asociada a HLA-B27. Algunos de estos hallazgos se asemejan a los de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas de la EA. Los pacientes con tarsitis anquilosante presentan edema del mediopié asociado con inflamación del tendón Aquileo y perimaleolar; disminución de la movilidad del tarso, del tobillo y de las articulaciones metatarsofalángicas (MTF); pie plano e hiperextensión de las articulaciones MTF.² Radiográfica-



Figura 20.3. Efecto de los bloqueadores TNF en la sacroilitis. (A) Imagen por resonancia magnética en secuencia STIR de articulaciones sacroilíacas de un niño de 16 años con historia de dolor glúteo durante 3 meses, previa artritis periférica y entesitis, después de 14 semanas con infliximab en tratamiento de base con 5 mg/kg y semanas 2 y 6. (B) Amplio edema del hueso ilíaco, sacro y parte del cuadrante inferior del sacro opuesto que se aclaró después del tratamiento.

Fuente: Tomado de Burgos R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012; 10: 14.⁹

mente se observa osteopenia difusa, disminución del espacio articular y anquilosis de las articulaciones del tarso, así como quistes óseos, erosiones y entesofitos. La RM muestra señales hiperintensas en el hueso, vainas sinoviales, bursas y en raras ocasiones en el espacio articular. Los hallazgos histopatológicos incluyen cambios inflamatorios leves junto con la formación de islotes óseos incrustados dentro de la matriz de la entesis. La tarsitis anquilosante puede ocurrir en pacientes con EspA-J/ERA indiferenciada y con espondiloartritis axial antes de la aparición de sacroilitis radiográfica.^{3,8}

Manifestaciones extraarticulares

Las manifestaciones extraarticulares pueden variar de acuerdo a las formas clínicas de las AIJ:

Artritis reactiva (ARe)

Se limita a la forma de artritis asociada con HLA-B7 desencadenada por la infección de *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* o *Shigella*. La infección se produce normalmente 2 a 4 semanas antes de la aparición de la artritis. ARe se produce hasta en el 10% de niños con yersiniosis, en el 8% con salmonelosis y en el 12% con infección por *Salmonella typhimurium* PT135a.^{3,10}

Las manifestaciones extraarticulares incluyen estomatitis aftosa, conjuntivitis, eritema nodoso, balanitis circinada, queratoderma blenorrágica, uveítis y uretritis/cervicitis.^{3,10}

Artritis psoriásica de inicio juvenil (APs-J)

Se define por la aparición concomitante de artritis y psoriasis en individuos menores de 16 años. En la APs-J la artritis se

produce antes de la psoriasis en el 50% de los casos, la psoriasis como manifestación inicial en el 40% y la ocurrencia simultánea de psoriasis y artritis en el 10%. La mayoría presenta lesiones en la piel y en las uñas de leves a moderadas, el 80% puede presentar psoriasis vulgar.

La iridociclitis crónica se presenta en el 15% de los pacientes, mientras que la fiebre, la pericarditis, la EII y la amiloidosis se ven raramente.^{3,10,12}

Artropatía de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Del 18 al 30% de los pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y el 15% de aquellos con colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) tienen sus primeros síntomas antes de los 20 años de edad. Se produce artritis periférica en el 9 al 20% de los pacientes con EC y CUCI, respectivamente. Aproximadamente, el 1.7% presenta artritis un año después del comienzo de la EII y el 4.2% en 10 años. La mayoría de los pacientes tienen artritis periférica con o sin síntomas axiales. Aproximadamente el 50% de los niños con artritis asociada a EII tienen ataques aislados o recurrentes de monoartritis de extremidades inferiores u oligoartritis de menos de 4 semanas; la mitad de estos niños tienen episodios simultáneos de artritis y exacerbaciones intestinales. A diferencia de la EspA-J/ERA, en este tipo de artritis la mayoría no desarrolla limitaciones funcionales permanentes o daño articular. La espondilitis y la sacroilitis radiográfica, en pacientes con EII, generalmente no tiene ninguna relación con las exacerbaciones intestinales y se observan con mayor frecuencia en niños mayores que son HLA-B27 positivo.^{3,10}

Recomendaciones terapéuticas

El objetivo del tratamiento es reducir los signos y síntomas de actividad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. La enfermedad tiene un curso crónico que

se extiende hasta la edad adulta, caracterizado por exacerbaciones y remisiones. Hasta ahora no existe evidencia de que el tratamiento pueda detener la gravedad creciente de la enfermedad.³

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) proporcionan alivio sintomático para la mayoría de los pacientes con síntomas leves. Casi todos los pacientes reciben sulfasalazina o metotrexato en algún momento, pero su eficacia es limitada. Los glucocorticoides orales e intraarticulares pueden ser benéficos en pacientes con actividad de moderada a grave que no responden a los AINE.¹³ El uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) representa el avance más significativo en la terapia para EspA-J/ERA. Se prescriben con frecuencia en pacientes con artritis periférica y entesitis que no responden a los tratamientos ya comentados. El uso de 5 mg/kg/dosis de infliximab en EspA-J ha demostrado mejoría significativa en artritis, entesitis, marcadores inflamatorios, dolor y funcionalidad.^{13,14}

Se han establecido 5 grupos de tratamiento para AIJ, de los cuales las EspA-J podrían representarse en los grupos 1, 2, 3 y 5 a expensas de artritis.¹³

Las recomendaciones del ACR para el tratamiento de ERA incluyen el uso de agentes biológicos en ciertas situaciones, especialmente artritis y entesitis periférica, sacroilitis y espondilitis. Nosotros consideramos que el uso de glucocorticoides equivalente a 5 a 15 mg de prednisona por día, es medida terapéutica para el control de las crisis de inflamación siempre y cuando se utilicen por periodos cortos. La eficacia y seguridad de los agentes biológicos estudiada hasta ahora demuestran diferencias significativas cuando se comparan los desenlaces primarios en el grupo que recibe adalimumab 24 mg/m²sc máximo 40 mg cada 2 semanas, etanercept 0.8 mg/kg/máximo 50 mg por semana o infliximab 5 mg/

kg/dosis de carga posteriormente cada 6 semanas *versus* placebo. Cualquiera de los tres requiere de la falta de respuesta satisfactoria con el tratamiento estándar, además de datos de actividad que produzcan inflamación y consecuencias a largo plazo.¹⁵

Desafortunadamente se desconoce si el uso de biológicos es capaz de detener el deterioro articular, periférico y axial.

Es importante tener en cuenta los aspectos psicológicos, educativos y socioeconómicos de la vida del paciente en el plan de tratamiento. La actividad de la enfermedad y el daño articular con el tiempo pueden afectar la vida social del individuo, incluyendo las actividades personales, familiares y de educación.^{3,12}

REFERENCIAS

1. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos R, Cuttica R, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) toward new classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46:190-197.
2. Burgos R, Peláez I. Epidemiology of spondyloarthritis in México. *Am J Med Sci*. 2011;341 (Suppl 4): 298-300.
3. Burgos R. The juvenile-onset spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28: 531-60.
4. Stoll ML, Weiss PF, Weiss JE, Nigrovic PA, Edelheit BS, Bridges SL, et al. Age and fecal microbial strain-specific differences in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20 (Suppl 1): 14.
5. Burgos R, Vázquez J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38 (Suppl 6):835-44.
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34: 1218-27.
7. Shih YJ, Yang YH, Lin CY, Chang CL, Chiang BL. Enthesitis-related arthritis is the most common category of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan and presents persistent active disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17 (Suppl 1):58.
8. Rumsey DG, Guzman J, Rosenberg AM, Huber AM, Scuccimarri R, Shiff NJ, et al. Characteristics and course of enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Care Res*. 2018;70 (Suppl 2): 303-8.
9. Phatak S, Mohindra N, Zanwar A, Aggarwal A. Prominent midfoot involvement in children with enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36 (Suppl 8):1737-1745.
10. Burgos R, Pacheco C, Vázquez J. The juvenile-onset spondyloarthritis: rationale for clinical evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16 (Suppl 4): 551-72.
11. Burgos R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10 (Suppl1): 14.
12. Marino A, Weiss PF, Brandon TG, Lerman MA. Juvenile Spondyloarthritis: focus on uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18 (Suppl 1): 70.
13. Tse SM, Burgos R, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations. *Am J Med Sci*. 2012;343:367-70.
14. Chhabra A, Robinson C, Houghton K, Cabral DA, Morishita K, Tucker LB, et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the ReACCh-Out cohort: a two-centre experience. *Rheumatology*. 2020;59 (Suppl 12): 3727-30.
15. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritides, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res*. 2019;71 (Suppl 6): 717-734.

Capítulo 21

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Dr. Gabriel Vega Cornejo

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad reumática crónica con múltiples formas de comienzo y evolución, y un diagnóstico de exclusión en la edad pediátrica. A pesar de haberse incrementado la educación médica, así como el número reumatólogos pediatras en el país, esta enfermedad continúa siendo un reto diagnóstico.¹ Todas las formas de AIJ están asociadas con una disminución en la calidad de vida y un riesgo de daño permanente articular, pudiendo persistir la enfermedad durante la edad adulta causando incremento en la morbilidad, así como impactar permanentemente.²

La artritis idiopática juvenil (AIJ), a través de la historia, ha recibido múltiples nombres como: artritis reumatoidea juvenil, artritis crónica juvenil, artritis juvenil, entre otras.

Trataremos específicamente la AIJ poliarticular, la cual se divide a su vez en factor reumatoide positivo y factor reumatoide negativo;¹ teniendo nuevas propuestas de clasificación para poder tener un grupo más homogéneo.

Epidemiología

Este tipo de artritis es aproximadamente el 20% de los tipos de AIJ y del total de los casos únicamente el 15% de los pacientes cursan con factor reumatoide positivo. La

incidencia y prevalencia a nivel global es desconocida, sin embargo, las tasas más bajas se tienen reportadas en población asiática, siendo la India meridional en donde se tiene mayor frecuencia mientras que en Europa y descendientes de esta raza se tiene mayor frecuencia.^{1,3} Lamentablemente en México no contamos con estadísticas confiables sobre la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, se tienen únicamente referentes internacionales como Japón con 0.83 por cada 100 000 o Noruega con 23 por cada 100 000, entre muchas otras. Los picos de presentación se tienen de forma bifásica entre los 1 y 3 años y en la adolescencia con una relación 10:1 entre mujeres y hombres.³

Clasificación

En diciembre de 2015, 13 panelistas y un moderador propusieron la nueva clasificación para AIJ dividida en las siguientes seis categorías, que aún no está validada:⁴

- 1) Artritis sistémica: la principal modificación fue la inclusión de paciente con fiebre sin evidencia de artritis.
- 2) Artritis con factor reumatoide positivo: incluye los anti CCP como parte de esta definición.
- 3) Entesitis/espondilitis relacionada a AIJ.

- 4) Aparición temprana con anticuerpos antinucleares positivos.
- 5) Otras artritis idiopáticas juveniles.
- 6) Artritis idiopática juvenil no clasificada.

Dicha clasificación para AIJ elimina el número de articulaciones afectadas.⁴ Sin embargo, al no tener todavía la validación de la clasificación previa en este apartado, únicamente se aborda la artritis poliarticular con factor reumatoide negativo y positivo que estarían incluidos, los anti CCP en la nueva propuesta.

Genética

Se tienen algunos estudios de genética de la AIJ. Actualmente la epigenética está ayudando a dilucidar el origen de múltiples enfermedades. Las modificaciones epigenéticas más importantes se refieren a la conformación de la cromatina, la metilación del DNA y el sistema de interferencia mediado por micro RNA, siendo todos estos los mecanismos reguladores tanto de la inmunidad innata como adaptativa.² La afección genética también se puede dividir como relacionada a HLA y no relacionada a HLA .

Dentro de los genes HLA asociados con susceptibilidad a AIJ poliarticular con factor reumatoide negativo están los HLA clase I Alelo A2 y clase II alelos DRB1*08, DQAI*04 y DPB1*03 teniendo una relación con la AIJ poliarticular lo que hace pensar que se tiene un componente genético diferente en la AIJ con factor reumatoide positivo.¹ Estudios actuales también encuentran una relación importante entre mecanismos epigenéticos y variantes genéticas con relación directa entre linfocitos T, B y monocitos elucidando una posible relación de la AIJ con modificaciones en histonas, cromatina abierta y zonas de unión. Dentro de los marcadores de histonas se encuentra H3K27ac, H3K4me1 y H3K4me3 (5). Hay genes no HLA

involucrados como lo son el cromosoma 9 que codifica para el receptor asociado a factor de necrosis tumoral (TNF) y al complemento en su porción C5, así como un incremento en el alelo A de SNP en la región TRAF1/C5.^{1,5}

Fisiopatología

Aunque los subtipos de AIJ probablemente difieran en sus mecanismos fisiopatológicos específicos, la mayoría de las formas de AIJ parecen tener sus raíces en la ruptura de la autotolerancia inmunológica. Algunas de las asociaciones genéticas más tempranas y más fuertes reconocidas involucran los alelos de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (HMC), lo que sugiere un papel crítico para las células T Helper (Th) CD4 +. El líquido sinovial de las articulaciones inflamadas en niños con AIJ oligoarticular, poliarticular y sistémica (AIJs) muestra una proporción anormal de subconjuntos de células Th17 a células T reguladoras, y el número de células Th17 se correlaciona con la gravedad de la artritis. La AIJ sistémica es un subtipo distinto impulsado en gran parte por defectos en los mecanismos inmunitarios innatos. Curiosamente, sin embargo, un trabajo reciente de Ombrello y sus colegas destaca las numerosas diferencias genéticas entre la AIJs y las otras formas de AIJ, pero aún identifica el vínculo genético más fuerte de la AIJs con el alelo DRB1 * 11 del HMC de clase II. Estos hallazgos apoyan la noción de que las células T CD4 + autorreactivas son contribuyentes clave a la patogénesis de cada uno de los subtipos de AIJ.

Una forma en que las células T CD4 + contribuyen a la patogénesis de la AIJ es proporcionando ayuda a las células B autorreactivas. En general, el reconocimiento de autoantígenos por células T y B enlazadas permite que las células T CD4 + promuevan la maduración por afinidad de los clones de células B. El análisis del líquido sino-

vial de AIJ revela cambios consistentes con la activación de células B, incluidas alteraciones en el repertorio de cadenas ligeras de inmunoglobulina que sugieren recombinación secundaria V (D) J, y un mayor número de células B de memoria con cambio de clase y células plasmáticas que secretan IgG dentro del líquido sinovial de las articulaciones afectadas.

Aunque las células B autorreactivas también tienen otras funciones patogénicas importantes en la AIJ, funcionan como células presentadoras de antígenos dentro de la membrana sinovial con producción de autoanticuerpos como consecuencia de la activación de las células B autorreactivas. Se han asociado varios autoanticuerpos con la AIJ, incluidos los anticuerpos antinucleares (ANA), el factor reumatoide (FR), los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) y otros.^{1,2,4,8}

Factor reumatoide (FR)

Es una clase de inmunoglobulinas que tienen diferentes isotipos y afinidades. Fue detectado hace más de 70 años, se encuentra positivo en sujetos sanos hasta en el 4% de la población caucásica y no es exclusivo de artritis reumatoide o artritis idiopática juvenil. Puede estar presente en múltiples enfermedades reumáticas, infecciones virales, infecciones bacterianas, parásitos y otras enfermedades como la crioglobulinemia mixta tipo II, en la que está 100% positivo en los pacientes estudiados.⁶ La mayor cantidad de estudios son sobre anticuerpos de tipo M, pero es importante el abordaje de anticuerpos de tipos A y G en población pediátrica.

Anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (ACPA)

La historia comienza cuando en 1964 Nienhuis reporta un factor antiperinuclear contra gránulos humanos de Keratohialina en células de mucosa de pacientes con artritis reumatoide y 15 años después

Young identifica anticuerpos contra keratina, ambos anticuerpos son contra filagrina citrulinada. ACPA tiene una especificidad más elevada que el factor reumatoide, aplicándose en adultos que la positividad puede incrementar el riesgo de artritis hasta en el 67%;⁷ la citrulinación es una modificación postranslocación en la cual los residuos de arginina son cambiados por citrulina. Esta modificación es mediada por las deaminasas de peptilarginina o también llamadas PADS, de las cuales existen múltiples isoformas, sin embargo, PAD2 y PAD4 están implicadas en los estados inflamatorios.

En los niños con AIJ poliarticular con FR positivo los ACPA pueden estar positivos, sobre todo en pacientes con HLA DRB1*0401 (DR4) y HLA DRB1*0101 (DR1) marcando una relación de estos pacientes con la artritis reumatoide del adulto. Sin embargo, en pediatría los ACPA tienen muy baja sensibilidad para diagnosticar AIJ, solo son altamente específicos en paciente con AIJ poliarticular factor reumatoide positivo. No está claro el rol de estos anticuerpos en la población pediátrica por el limitado número de estudios.⁸

Manejo para AIJ poliarticular

Actualmente, se tienen propuestas de manejo en donde destacan las guías de ACR de 2019 que plantean para el manejo los siguientes factores de riesgo:

- ACPA positivos o daño articular

Categorizando la actividad mediante cJADAS - 10 (*Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) ≤ 2.5 vs. > 2.5 y la remisión articular mediante la definición de ACR, las recomendaciones generales son AINE (antiinflamatorios no esteroideos), FARME (fármacos modificadores de enfermedad), glucocorticoides intraarticulares y terapia biológica. El uso de AINE está recomendado con terapia adjunta y solo para el control de los síntomas o la escalada de tratamiento a FARME. Meto-

trexato es recomendado sobre el uso de leflunomida y sulfasalazina. Los glucocorticoides intraarticulares son recomendados en terapia conjunta. Es altamente recomendado el uso de hexacetonido de triamcinolona sobre el uso de acetónido de triamcinolona a nivel articular y en el caso de esteroides vía oral como terapia puente con un uso menor de 3 meses contraindicado en pacientes con baja actividad. En el caso de las terapias biológicas se sugiere el uso de etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept o tocilizumab combinada con FARME. El uso de terapia combinada con FARME es altamente recomendado, principalmente con el uso de infliximab. Pero no es solo necesario el uso de terapias farmacológicas, también está propuesta la terapia física y la terapia ocupacional para disminuir el riesgo de limitación funcional.⁹

Por otro lado, tenemos *treat to target* (T2T) que formuló recomendaciones en el 2018 y tiene tres puntos pendientes:

1. ¿Cuál es el mejor objetivo? No se recomienda ningún instrumento para determinar la remisión o inactividad de la enfermedad.
2. El tratamiento agresivo tiene impacto dominó en otros objetivos del tratamiento, este efecto no es confirmado en dolor, fatiga y rigidez.
3. La toma de decisiones compartida y el papel de los pacientes.

Una estrategia conjunta de T2T es un prometedor enfoque para la AIJ. El Grupo de trabajo formuló valiosos principios generales y una primera versión de recomendaciones.

Estudios recientes cuestionan la suposición de que alcanzar la remisión en T2T conducirá a alcanzar también los objetivos posteriores. La implementación de T2T, por lo tanto, necesita capturar algo más que una enfermedad inactiva.¹⁰

La agenda de T2T dejó pendientes los siguientes puntos:

- Implementación de ensayos estratégicos orientados a mostrar la superioridad de un enfoque de T2T basado en el T2T sobre un enfoque no dirigido.
- Aceptación y aplicabilidad de estrategias de T2T en práctica clínica.
- Aceptación y aplicabilidad de estrategias de T2T en países de bajos ingresos.
- Evaluar si las estrategias de T2T deben tener diferentes características en pacientes adolescentes.
- Impacto de la evaluación de padres/pacientes, particularmente en la presencia de una sensibilidad particular al dolor en T2T.
- Comparación de remisión definida clínicamente *versus* remisión con base en métodos de imagen o biomarcadores en relación con resultados estructurales y funcionales.
- Análisis de las mejores modalidades de respuesta o retirar tratamientos en pacientes con AIJ que alcanzan la enfermedad inactiva o la remisión completa.
- Revisión de las recomendaciones T2T en relación con el examen de los criterios de clasificación para AIJ, actualmente en curso.¹¹

REFERENCIAS

1. Rosenberg A, Oen K. Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier; 2016: 217-228.
2. Coto Hermosilla C. Reumatología Pediátrica, Volumen I. Artritis idiopática Juvenil. Corporativo V y T; 2014: 125-159.
3. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky J. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis – epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*. 2014;6:379-393. doi: 10.2147/CLEP.S53168
4. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Michael W, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic

- Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus for the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). *J Rheumatol.* 2019;46:2. doi: 10.3899/jrheum.180168.
5. Wong L, Jiang K, Chen Y, Jarvis JN. Genetic insights into juvenile idiopathic arthritis derived from deep whole genome sequencing. *Scientific Reports.* 2017;7:2657. doi: 10.1038/s41598-017-02966-9.
 6. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical applications. *Disease Markers.* 2013;35(6):727–734. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/726598>.
 7. Finckh A, Courvoisier D, Lamacchia C. Measuring ACPA in the general population or primary care: is it useful. *RMD Open.* 2020;6:e001085. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001085.
 8. Binstadt M. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front. Immunol.* 2019;9:3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168.
 9. Ringold S, Sheila T, Angeles-Han, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, et al. Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care & Research.* 2019;71:6: 717–734. DOI 10.1002/acr.23870.
 10. Schoemaker CG, Swarta JF, Wulffraat NM, Schoemaker, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: what is the optimal target definition to reach all goals?. *Pediatric Rheumatology.* 2020;18:34 doi.org/10.1186/s12969-020-00428-7.
 11. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;0:1–10. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030.

Capítulo 22

Editora de la sección

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris

Epidemiología y patogenia

Dra. Sandra M. Carrillo Vázquez

PUNTOS CLAVE

- La incidencia anual de lupus eritematoso sistémico (LES) se reporta en 2 a 7.6 por 100 000 habitantes
- La prevalencia de LES va de 19 a 159 casos por 100 000 habitantes
- En México se reporta prevalencia del 0.06% (IC 95% 0.03 a 0.10)
- La relación mujer/hombre es de 10:1
- El curso clínico parece ser más grave en afroamericanos, hispanos y asiáticos
- El LES se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra componentes celulares, predominantemente nucleares
- La concordancia entre gemelos monocigotos es del 25% y en gemelos dicigotos del 2%

El LES es crónico, autoinmune, multi-sistémico, con diversas presentaciones clínicas, de predominio en mujeres, con múltiples autoanticuerpos y alteraciones profundas de inmunorregulación, que se asocia a discapacidad y menor supervivencia; es más común en algunas etnias, principalmente africanos, asiáticos y latinoamericanos.^{1,2}

Al parecer la primera definición de la enfermedad la hace Hipócrates (460-375 a. C.), llamándola *herpes esthiomenos* o

dermatosis persistente. Herbernus de Tours aplicó el término de *lupus* a una enfermedad de la piel en 916 a. C. y en 1872, Kaposi subdividió el lupus en *discoide* y *sistémico*, introduciendo el concepto de enfermedad sistémica con desenlace potencialmente fatal.^{3,4}

La incidencia anual es de 2 a 7.6 por 100 000 habitantes y la prevalencia varía de 19 a 159 casos por 100 000. En México se ha reportado una prevalencia de 0.06% (IC 95% 0.03 a 0.10).⁵

Ocurre predominantemente en mujeres jóvenes, más frecuente entre los 20 a 40 años; la relación mujer:hombre es de 10:1 y de curso clínico más grave en afroamericanos, hispanos y asiáticos. El género masculino se asocia a enfermedad más agresiva y mayor incidencia de daño renal. Algunas series han encontrado que los pacientes con una edad de inicio más temprana (menores de 16 años) tienen mortalidad más elevada; el inicio después de los 50 años tiene curso más benigno y menor incidencia de afección renal.⁶ Los factores involucrados en el impacto y la “órgano-especificidad” del LES son ambientales, geográficos, infecciosos, sociodemográficos, étnicos y genéticos, lo que se ha enfatizado en la cohorte de GLADEL (Grupo Latino Americano de Lupus), la cual desde hace más de 20 años ha reunido datos de diferentes centros en países latinoamericanos.⁷

Patogenia del LES

El LES es una enfermedad autoinmune, prototípica, caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos en contra de componentes celulares, predominantemente nucleares. La concordancia entre gemelos monocigotos es del 25% y en gemelos dicigotos del 2%. Esto sugiere que los factores genéticos juegan un papel importante en la predisposición a la enfermedad. Sin embargo, la mayor parte de los casos de LES son esporádicos sin factores genéticos predisponentes identificables, sugiriendo múltiples factores ambientales, que en su mayor parte son desconocidos.⁸ Se estima que se requieren al menos cuatro genes de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad. La mayor parte de los genes involucrados están relacionados con el sistema de antígeno leucocitario humano (HLA), aunque otros genes que codifican para componentes del sistema inmune pudieran estar involucrados. Una de las asociaciones más fuertes con alteraciones genéticas, defectos en los genes

de C1Q C2 y C4, contribuyen a alteraciones en depuración de restos celulares. La mayoría de los pacientes con lupus tienden a tener un rasgo cuantitativo con varios genes que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han implicado varios locus candidatos como factor regulador 5 (IFR5) de interferón; mutaciones en los cuales se ha asociado con incremento en la expresión de genes inducibles de interferón tipo 1 en sangre periférica y en tejidos (“Firma de Interferón”).^{9,10}

No solo los estrógenos, sino también sus metabolitos, muestran una mayor correlación con la actividad clínica de la enfermedad tanto en hombres como en mujeres. Los estrógenos pueden modular la activación de linfocitos. Los niveles de andrógenos se correlacionan de forma inversa a la actividad de la enfermedad en mujeres y en hombres; con la enfermedad se han demostrado titulaciones más bajas de andrógenos. Así mismo, se han encontrado niveles de prolactina elevada en pacientes con lupus, aunque no se ha demostrado de forma clara la asociación entre la prolactina elevada y actividad de lupus.¹¹

Es posible que las hormonas no jueguen un papel causal directo, pero la mezcla de diferentes hormonas hipotálamo-hipofisarias y gonadales pueden crear un ambiente endógeno propicio para que individuos susceptibles desarrollen la enfermedad. Los cambios en las concentraciones de esteroides sexuales aunados a ciertos agentes ambientales que aún no se han descrito, pueden llevar a periodos de actividad clínica y bioquímica de la enfermedad y sirven para explicar la naturaleza fluctuante de la enfermedad. Los eventos genómicos cuidadosamente orquestados en las células germinales con hipometilación, pueden proveer recursos de estimulación de complejos de contenido nucleico que pueden acceder a activación inmune dependiente de TLR o independiente del mismo.¹²

Las características histopatológicas básicas del LES son inflamación y anomalías en los vasos sanguíneos, lo cual incluye vasculopatía oclusiva, vasculitis y depósito de complejos inmunes. Estos fenómenos han sido caracterizados extensamente a nivel renal en donde se observa inflamación, proliferación de células mesangiales y depósito de complejos inmunes. En otros órganos, como el sistema nervioso central, es posible observar microinfartos y vasculopatía blanda con cambios degenerativos. La vasculopatía oclusiva se ha relacionado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Otro hallazgo muy común asociado tanto a la actividad inflamatoria de la enfermedad como a efecto adverso de fármacos es la aterosclerosis.

La principal alteración inmunitaria observable en LES es la presencia de autoanticuerpos¹³ (**Cuadro 22.1**). Otros autoanticuerpos se dirigen en contra de antígenos que se pueden encontrar en el citoplasma y la superficie celular, así como algunas moléculas solubles (IgG y factores de la coagulación). La característica más notable de los anticuerpos anti-DNA es su asociación con la nefritis.¹⁴

Existen otros componentes de la respuesta inmune que son anormales en el LES. Entre otros se encuentran la hiperactividad del linfocito B, asociada a incremento en la secreción de citocinas tales como IL-6 e IL-10. Los linfocitos T también muestran comportamiento hiperactivo. El

número de células activadas en sangre periférica es mayor y la activación de estas células es anormal (por ejemplo, una menor secreción de IL-2). Se ha demostrado que IL-21 estimula la producción de factor de activación de células B (BAFF, también conocido como BLyS o TNRSF13B). La función de las células T se orienta hacia el apoyo de la función de los linfocitos B.¹⁵

Los fagocitos sufren de una menor capacidad para unirse a complejos inmunes y así removerlos de la circulación general y también tienen defectos en la remoción de células apoptóticas, lo cual favorece la liberación de antígenos nucleares. Adicionalmente, hay defectos cualitativos o cuantitativos en los receptores para factores del complemento, autoanticuerpos en contra del receptor para C1q, alteración de actividad supresora de los linfocitos T y las células NK es inadecuada, mientras que existe una falta en la regulación de la red antiidiotípica. También hay defectos en la apoptosis y su aumento conlleva a liberación de los componentes celulares (del núcleo, del citoplasma, de la membrana) con deficiente remoción de estos componentes por parte de los fagocitos y se generan autoanticuerpos.

Reconocemos que hay disparadores o “gatillos” ambientales, como factores físicos o químicos, como las aminas aromáticas, algunos fármacos (hidralazina, procainamida, clorpromazina, isoniazida) (**Cuadro 22.2**), el consumo de tabaco y la luz ultravioleta (esta

Cuadro 22.1. Anticuerpos antinucleares (inmunofluorescencia)

Patrón	Especificidad antigénica	Asociación clínica
Homogéneo	Cromatina, histonas desoxirribonucleoproteínas	LES, AR
Periférico	DNA, laminina, cromatina	LES renal
Moteado grueso	URNP, SM, Ro, La, Ku	LES (piel, hematológico, renal), Sjögren, esclerodermia
Nucleolar	RNA polimerosa 1, fibrilarina, PM-Scl	Esclerosis sistémica, sobreposición
Centromérico	Centrómero	CREST
Moteado fino	P ribosomal	LES afec, hepática, neurológica

Fuente: Tesija-Kuna A et al. Assessment of antinuclear antibodies (ANA): National recommendations on behalf of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 202.¹⁹

Cuadro 22.2. Fármacos que pueden inducir LES

Asociación fuerte
Procainamida
Hidralazina

Asociación moderada
Quinidina
Isoniazida
D-Penicilamina
Sulfasalazina
Propiltiouracilo
Carbamacepina
Metildopa

Fuente: Arnaud L, et al. Drug-Induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the who pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis.* 2019.¹⁶

última bien documentada y evidenciada fácilmente a nivel de piel);¹⁶ el consumo de grandes cantidades de grasas saturadas o de alfalfa, componentes bacterianos (DNA) y agentes virales (Epstein Barr) juegan un papel en el desarrollo del lupus.¹⁷

Como se ha podido ver la patogenia del LES es multifactorial. Múltiples genes contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad, así como interacciones hormonales, desregulación inmune y agentes ambientales.¹⁸

REFERENCIAS

1. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1603–11.
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988;14:1–14.
3. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J.* 2007;100:896–8.
4. Norman RA. The history of lupus erythematosus and discoid lupus: from Hippocrates to the present. *Lupus.* 2016;1:102.
5. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al.; Grupo de Estudio Epidemiológico de enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011;86:3-8.
6. Rees F, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:136–141.
7. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR) *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1549–1557.
8. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:1229–1256.
9. Deng Y, Tsao B. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:683–692.
10. James JA. Clinical perspectives on lupus genetics: advances and opportunities. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40:413–432.
11. Scofield RH, et al. Klinefelter’s syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2511–2517.
12. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1251–1262.
13. Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE, et al. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:911–3.
14. Nikolopoulos D, Kostopoulou M, Pieta A, et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the ‘Attikon’ cohort. *Lupus.* 2020;29:514–22.
15. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
16. Arnaud L, Mertz P, Gavand P-E, et al. Drug-Induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the who pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:504–8.
17. Oliveira, L, et al. Dysregulation of antiviral helicase pathways in systemic lupus erythematosus. *Front Genet.* 2014;5:418.
18. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.
19. Tesija-Kuna A, Drvar V, Kozmar A, Gugo K. Assessment of antinuclear antibodies (ANA): National recommendations on behalf of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine. *Biochem Med (Zagreb).* 2021;31:1-20.

Capítulo 23

Lupus neuropsiquiátrico

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris

PUNTOS CLAVE

- La afección neuropsiquiátrica (NP) en lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por diversos síndromes neurológicos y psiquiátricos, ninguno es específico y la etiopatogenia aún no está bien comprendida
- La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede emplearse como primera línea terapéutica
- La plasmaféresis puede emplearse en psicosis o en manifestaciones trombóticas asociadas a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico
- EULAR 2019 recomienda ciclofosfamida en casos graves de afección neuropsiquiátrica
- Rituximab se ha empleado en casos de enfermedad refractaria
- Si las manifestaciones son debidas a inflamación deberán emplearse glucocorticoides e inmunosupresores, si son por isquemia está indicado la anticoagulación o los antitrombóticos

La afección neuropsiquiátrica (NP) en el LES está conformada por diversos síndromes neurológicos y psiquiátricos, ninguno de los cuales es específico para el LES y cuya etiopatogenia aún no es del todo comprendida, por lo que su asociación directa con la enfermedad (atribución) suele ser difícil de determinar.¹ A continuación, se mencionarán algunas publicaciones

recientes en aspectos seleccionados de este tipo de manifestaciones.

Atribución

En 1999 el Colegio Americano de Reumatología desarrolló la nomenclatura y definiciones de casos para LESNP,² esto permitió estandarizar la metodología para definir los casos, pero la atribución aún

no se resuelve hasta la fecha.³⁻⁶ Diversos autores han publicado modelos de atribución de un evento NP cuando este cumple con los criterios del ACR, y la proporción de los eventos atribuibles a LES varía del 17 al 30%.

Bortoluzzi y colaboradores,⁷ desarrollaron y validaron un algoritmo para atribuir evento NP determinado a la enfermedad de base. Los pacientes fueron identificados con base en cuatro rubros: tiempo de presentación y tipo de evento, factores confusores y factores facilitadores. Se emplearon dos cohortes, una para entrenamiento y otra para validación con más de 200 pacientes cada una. Se registraron todas las variables clínicas, serológicas y clinimétricas pertinentes, tanto neurológicas como sistémicas, y después de varios pasos se llegó a un nuevo algoritmo de atribución que en la clínica y práctica diaria resulta difícil de aplicar. Este proceso deberá ser validado en publicaciones posteriores.

Tratamiento

El único ensayo clínico controlado en manifestaciones NP graves data del 2005.⁸

Los ensayos clínicos controlados que evalúan la eficacia de belimumab incluyen, dentro de sus criterios de exclusión, a pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas, por lo que su eficacia en las mismas no ha podido probarse.^{9,10} Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), purificadas a partir del plasma de donadores sanos, representan una buena opción de tratamiento en pacientes con infecciones concomitantes, enfermedad refractaria o en algunos casos de afección neurológica, en los que pueden emplearse como primera línea terapéutica.^{11,12}

La plasmaféresis puede emplearse en casos de psicosis o en manifestaciones trombóticas asociadas a síndrome de anticuerpos anifósfolípidos catastrófico.¹³ En

las Guías EULAR 2019 se sigue recomendando ciclofosfamida en casos graves de afección neuropsiquiátrica.¹⁴

El rituximab se ha empleado en casos de enfermedad refractaria, que ha fallado a por lo menos un agente inmunosupresor.¹⁵ El tratamiento dependerá de si la manifestación subyacente es debido a inflamación o a isquemia.¹⁶ En el primer caso deberán emplearse glucocorticoides e inmunosupresores, en tanto que en el segundo está indicado el tratamiento anticoagulante o antitrombótico.¹⁷

Cambios histopatológicos en estudios *post mortem*

En un estudio reciente de autopsias efectuadas en pacientes con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas, se encontró que las lesiones histopatológicas de los pacientes con afección NP representan un “continuo”, que varía desde lesiones inespecíficas tales como vasculopatía local, hasta lesiones más específicas tales como microtrombos con depósito de C4d y C5B-9 y vasculopatía difusa. El depósito de complemento puede ser un factor fundamental en la interacción entre los anticuerpos circulantes y las lesiones trombóticas e isquémicas observadas en LES NP, por lo que los tratamientos “anticomplemento” podrían resultar útiles en un futuro.¹⁸

Guías

En los últimos años se han actualizado o publicado por primera vez guías terapéuticas que incluyen recomendaciones y tratamientos para LES NP, tales como las de **EULAR**,¹⁴ **GLADEL-PANLAR**¹⁹ y **Colegio Mexicano de Reumatología**,²⁰ cuya lectura y conocimiento es indispensable para el manejo del LES NP.

Manifestaciones clínicas

Una de las manifestaciones NP más ampliamente estudiada en LES es el déficit

cognitivo, su frecuencia, atribución e impacto son controversiales ya que generalmente no se cuenta con valoraciones previas al diagnóstico de lupus y a que puede modificarse por tratamientos tales como glucocorticoides. Se sabe que es un problema significativo y frecuente,²¹ no existen evaluaciones consistentes y la correlación entre función cognitiva y daño estructural es limitada.

Recientemente Barraclough y colaboradores evaluaron las alteraciones conductuales, estructurales y anatómicas asociadas al déficit cognitivo en LES, comparando pacientes con LES sin historia de afección NP vs. controles sanos. Los sujetos con LES tenían peor desempeño en tareas que requieren concentración y atención. Los estudios funcionales de imagen consistentes con déficit cognitivo se asociaron a mayor daño orgánico y expresión de VCAM-1.²²

Etiología

En revisión sistemática sobre los mecanismos inmunológicos e histopatológicos que se asocian a manifestaciones psiquiátricas, Dejins y colaboradores²³ encontraron evidencia suficiente para las siguientes alteraciones:

- a) Disfunción transitoria de la barrera hematoencefálica con el subsecuente acceso de autoanticuerpos.
- b) Probable producción intratecal de autoanticuerpos.
- c) Disfunción neuronal mediada por anticuerpos anti NMDA, antifosfolípidos y anti-P ribosomal.
- d) El interferón puede producir aislamiento o atrapamiento de neuronas en microglia, toxicidad neuronal directa, y liberación de citocinas y quimiocinas en pacientes con LES NP.
- e) Diversas quimiocinas, citocinas y metaloproteinasas pueden contribuir a la etiopatogenia de las manifestaciones psiquiátricas al activar y atraer células B y Th1.

REFERENCIAS

1. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:358-67.
2. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.
3. Pons-Estel G, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, et al. Applying the 2019 EULAR/ACR lupus criteria to patients from an established cohort: a Latin American perspective. *RMD Open*. 2020;6:1-6.
4. Hanly JG, McCurdy J, Fougere L, et al. Neuropsychiatric events in Systemic Lupus Erythematosus: Attribution and Clinical significance. *J Rheumatol*. 2004;31:2156-62.
5. Hanly JG. Demystifying neuropsychiatric lupus- is it possible? *Bull NYU Jt Dis*. 2009;67:276-80.
6. Sciascia S, Bertollacini ML, Baldovino S, et al. Central Nervous System Involvement in systemic lupus erythematosus: overview on classification criteria. *Autoimmune Rev*. 2013;12:426-29.
7. Bortoluzzi A, Sciré CA, Bombardieri S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2015;54: 891-898.
8. Barile L, Ariza R, Olguín L, Jara LJ, Miranda JM, Fuentes J, et al. Controlled Clinical Trial of Methylprednisolone vs. Cyclophosphamide in severe neurological manifestations in SLE. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):620-25.
9. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and Safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus : a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2011;31: 377-82.
10. Van Vollehoven RF, Pretri MA, Cervera R. et al. Belimumab in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1833-8.
11. Martínez T, García Robledo JE, Plata I, et al. .Mechanims of Action and historical facts on the use of intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2019;18:279-86.
12. Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of SLE: a systematic review and meta analysis. *Medicina (Baltimore)*. 2014;16:e86.
13. Saison J, Costedolat- Chameloa M, Maulcort Boulch D, et al. Systemic Lupus Erythematosus Associated Acute transverse Myelitis. *Lupus*. 2015;27: 74-81.
14. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 Update of the EULAR Recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.

15. Basta F, Fasola F, Tryantafyllis K, Swarting A. Systemic Lupus Erythematosus Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):433-446.
16. Tomietto P, Anesse V, Dagostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1461-72.
17. Bertis J, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. Recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for Clinical Affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074-82.
18. Cohen D, Rijnik EC, Nabuurs RJA, et al. Brain histopathology in systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology.* 2017;56:77-86.
19. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR) *Ann Rheum Dis* 2018;77:1549–1557
20. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo Vázquez S, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2019;15(1):3–20.
21. Hanly JG, Sue L, Prospective Study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus *J Rheumatol.* 2009;36:1449-59.
22. Deijns S, Broen JCA, Kruyt ND, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood-brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev.* 2020;19:2-15.
23. Barraclough M, McKie S, Parker B, et al. The effects of disease activity on neuronal and behavioural cognitive processes in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021;1:195-204.

Capítulo 24

Nefritis lúpica (NL)

Dra. Lilia Andrade Ortega

PUNTOS CLAVE

- Del 31 al 48% de los pacientes con LES desarrollan nefritis lúpica (NL), con tasa de progresión a enfermedad renal terminal (ERT) del 19 al 25% a 15 años
- Biomarcadores como NGAL, lipocalina-2, relación neutrófilo-linfocito e lncRNA se han tratado de utilizar para diagnóstico y pronóstico en NL
- El objetivo del tratamiento es lograr reducción por lo menos del 25% de la proteinuria a 3 meses, el 50% a 6 meses y respuesta renal a 12 meses
- Rituximab tiene buen perfil de eficacia y seguridad en LES, se ha observado beneficio en pacientes con NL proliferativa, sobre todo como parte de la terapia combinada en falla al tratamiento habitual
- Trasplante renal tiene baja tasa de rechazo de injerto en NL, comparado con otra patología

La nefritis lúpica (NL) es manifestación frecuente y grave en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Según una revisión sistemática de la literatura (RS),¹ del 31 al 48% de los pacientes con LES desarrollan NL, del 7 al 31% como manifestación inicial de la enfermedad y el 90% en los primeros 5 años. La NL clase IV es la más frecuente y agresiva y ocurre transformación histológica en el 40 al 76% de los pacientes, en especial desde

clases no proliferativas a proliferativas. La tasa de progresión a enfermedad renal terminal (ERT) es del 19 al 25% a 15 años.

Aspectos genéticos

Múltiples interacciones de factores genéticos, epigenéticos y ambientales contribuyen a la patogenia y desarrollo de la NL. Los estudios de asociación genética y últimamente los análisis de genoma extendido (GWAS) han permitido definir

múltiples genes/*locus* que participan en vías de inmunidad, inflamación y adhesión celular y que parecen influir en la susceptibilidad para NL.² Predominan genes del HLA (DR3, DRB1, DR15), asociados a factores del complemento (C1QA, C2, C4), factores de crecimiento (PDGFRFA), factor de necrosis tumoral (TNF-308G/A, TNF-376G/A), receptores de inmunoglobulinas relacionados con eliminación de complejos inmunes y presentación de antígenos (FCGR2A, FCGR3A), genes que participan en la señalización de células T y B (TNFSF4, CARD11, IKZF1, BLK, BANK1) y genes relacionados con vías de la inflamación (*STAT4*, *ITGAM*, *TNIP1*). Sin embargo, en algunos casos el mecanismo por el que polimorfismos de estos genes confieren susceptibilidad a NL no es claro y la susceptibilidad varía en función racial o etnia.

El gen *TNIP1* expresa la proteína ABIN1 que funciona como inhibidor fisiológico del NF-KB.³ Las mutaciones en este gen pueden contribuir al desarrollo de NL al parecer por activación de esta vía. Las variantes que más parecen asociarse con LES y NL son rs7708392 y rs4958881. Otros polimorfismos ((rs6889239, rs10036748 y rs13168551) se asocian con LES pero desconocemos su papel en NL.

Biomarcadores

Diversos biomarcadores séricos y urinarios se han estudiado como complemento o sustitución de la biopsia renal para evaluar la presencia de NL o actividad.

Aragón y colaboradores⁴ analizan en forma detallada la literatura referente a los diferentes biomarcadores urinarios propuestos (citocinas, quimiocinas, enzimas, proteínas, moléculas vasculares, micro RNAs y perfiles proteómicos) y concluyen que al momento no hay evidencia suficiente para validar la utilidad de alguno específico en la práctica clínica y que probablemente se requerirá de índice que incluya varios biomarcadores para eva-

luar en forma adecuada a la NL. Destacan la pentraxina 3, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos, la ceruloplasmina, la adiponectina y la molécula de lesión renal; el índice de actividad renal para lupus (RAIL) con base en marcadores de laboratorio parece ser útil para diagnóstico y pronóstico de la NL en niños y adultos.

Bona y colaboradores⁵ realizaron un estudio para comparar biomarcadores de actividad, inflamación y estrés oxidativo en pacientes con NL, LES sin nefritis y controles; los primeros, tuvieron mayores niveles ($p < 0.05$) que incluyeron marcadores de oxidación (total de antioxidantes, glutatión oxidado y malondialdehído), marcadores inflamatorios (PCR sérica y proteína quimiotáctica de monocitos MCP-1 urinaria), de daño tubular renal (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos NGAL y beta 2 microglobulina b2-MG) y tradicionales de actividad renal (relación P/Cr, anti-DNAdc, anti-C1q, C3 y C4). Se observó correlación significativa entre las concentraciones de estos marcadores y la relación P/Cr. Los datos apoyan la utilidad de estos biomarcadores para la evaluación diagnóstica y de respuesta terapéutica en pacientes con NL; los autores sugieren emplearlos en forma combinada.

La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo (NGAL) o lipocalina-2, gluco-proteína de fase aguda expresada por los neutrófilos en respuesta al estrés celular, es biomarcador valioso para diagnóstico y pronóstico en casos de lesión renal aguda, trasplante renal y pacientes en estado crítico. En metaanálisis (MA),⁶ se describe la utilidad de la NGAL urinaria en la NL, con sensibilidad de 0.72 a 0.87 y especificidad de 0.67 a 0.91; con áreas bajo la curva (AUC) todas por arriba de 0.70 para el diagnóstico de NL, de NL activa y de recaída renal. En especial se mostró desempeño diagnóstico muy adecuado para identificar NL (AUC = 0.92). A pesar de que los estudios incluidos en el MA mues-

tran heterogeneidad significativa, el estudio sugiere que la NGALu puede ser biomarcador promisorio para el diagnóstico y vigilancia de pacientes con NL.

La relación neutrófilo-linfocito (RNL), como indicador del estado inflamatorio, puede ser útil como elemento diagnóstico y de monitoreo de actividad en los pacientes con LES. Wang L. y colaboradores⁷ encontraron en el MA que esta RNL fue significativamente mayor en pacientes con LES comparado con sanos y LES activo comparativamente con inactivo. Además, también en NL en comparación con pacientes sin nefritis (con diferencia estadística promedio SMD = 0.77), lo que sugiere que puede ser biomarcador sencillo, económico, reproducible y promisorio.

Se han empleado métodos novedosos, como el escrutinio basado en aptámeros para evaluar biomarcadores asociados a NL. Los aptámeros son elementos moleculares sintéticos formados por DNA de cadena sencilla; esta técnica permite reconocer y cuantificar amplio espectro de péptidos en líquidos corporales. Stanley y colaboradores⁸ emplearon esta técnica y la validaron por ELISA. Diversos biomarcadores en orina parecen distinguir NL activa, con diferencias según la etnia: ALCAM, PF-4, properdina y VCAM-1 en afroamericanos; E-selectina, VCAM-1, BFL-1 y hemopexina en caucásicos y ALCAM, VCAM-1, TFPI y PF-4 en asiáticos.

Otros biomarcadores promisorios en NL son los lncRNAs, proteínas RNA no codificantes de más de 200 nucleótidos que regulan amplio espectro de procesos biológicos y participan en la patogenia de padecimientos neoplásicos, metabólicos y autoinmunes. Recientemente se ha sugerido su utilidad como marcadores diagnósticos y pronósticos tanto en LES como en NL.⁹

Tratamiento

Kostopoulou y colaboradores¹⁰ realizaron una revisión sistemática (RS) de la literatura

hasta diciembre 2018 del tratamiento de la NL; enfatizaron el uso de inmunosupresores para la NL clase III y IV, con nivel de evidencia 1a y moderada (2b) a favor de estos fármacos en NL V sin componente proliferativo; la duración de la inmunosupresión favorece tratamiento a largo plazo.

El objetivo del tratamiento debe ser lograr reducción en por lo menos el 25% de la proteinuria a 3 meses, 50% a 6 meses y respuesta renal a 12 meses (NE 2a, 2b).

Micofenolato de mofetilo (MFM) o ciclofosfamida (CFM) como manejo de inducción de la NL III/IV con NE 1a, con mismo nivel para tacrolimus (TAC) con MFM y CFM. No se encontró evidencia de calidad respecto al uso y dosis de glucocorticoides (GC).

Llama la atención la discordancia entre la remisión clínica y la histológica en re-biopsias; hasta el 80% con biopsia inicial clase II sufren transición a clases III, IV o V. En el caso de la nefritis terminal, son aceptables todos los métodos de sustitución, teniendo el trasplante los resultados más favorables (NE 2b).

MA realizado por Jiang YP y colaboradores¹¹ para inducción de remisión en NL, encontró que no hubo diferencia entre MFM y CFM respecto a mejoría en creatinina sérica, aunque MFM fue superior a CFM para incrementar el nivel sérico de C3 (SMD = 0.475, IC 95% 0.230 a 0.719) y para lograr remisión completa de la nefritis (RR 1.31). En el subgrupo de pacientes asiáticos la CFM demostró ser mejor para disminuir proteinuria, en especial en pacientes con niveles menores a 4 g/día; MFM se asoció con menos infecciones (RR = 0.727), menor frecuencia de alteraciones menstruales y menos síntomas gastrointestinales (RR = 0.639).

En MA semejante, pero que incluyó solo pacientes de China con NL proliferativa,¹² se informó mayor eficacia de MFM comparado con CFM para lograr remisión completa y total (RR 1.34 y 1.16), así como

menor riesgo de infección, amenorrea, leucopenia y alopecia. No hubo diferencias en tasa de recaídas al comparar MFM contra azatioprina (AZA) como terapia de mantenimiento.

Respecto de la eficacia de inhibidores de calcineurina en NL a largo plazo, Mok y colaboradores¹³ compararon la evolución a 10 años de pacientes con NL activa tratados con MFM o tacrolimus durante 6 meses; incluyó 150 pacientes que tuvieron tasa de respuesta renal completa en porcentaje similar (59% vs. 62%; $p = 0.71$). Después de 118.2 ± 42 meses ocurrieron recaídas renales proteinúricas y nefríticas en el 34 y el 37% del grupo que recibió MFM y en el 53 y el 30% de los que recibieron TAC ($p = 0.49$). La incidencia acumulada de desenlace compuesto por TFG $< 30\%$, enfermedad renal crónica (ERC) 4/5 o muerte fue del 33% a 10 años en ambos grupos. Los factores asociados a mal pronóstico renal en ambos grupos de pacientes fueron el tiempo de NL (RR = 0.12, IC 95% 0.031 a 0.39, $p = 0.01$), TFG (RR = 0.98, IC 95% 0.96 a 0.99, $p = 0.008$) y la no respuesta a 6 meses (RR = 5.18, IC 95% 1.40 a 19.1, $p = 0.01$). Los datos de este estudio confirman la no inferioridad de TAC comparado con MFM a largo plazo, lo que lo convierte en alternativa adecuada como terapia de inducción, con respuestas semejantes a largo plazo.

Apoyando los resultados de este estudio, se realizó un MA sobre los ensayos clínicos controlados (ECC) que analizaron la eficacia de TAC solo o combinado con MFM como terapia de inducción en pacientes con NL.¹⁴ Se encontraron cuatro ECC con 543 pacientes, el tratamiento combinado de TAC con MFM logró respuesta global (RC y RP) mejor que CFM (RM = 4.22, IC 95% 11.2 a 29.23) y que TAC en monoterapia (RM = 2.02, IC 95% 0.24 a 28.51). Además, también se observó mejor respuesta global con TAC que con CFM (RM = 2.14, IC 95% 0.38 a 12.33). Al

calificar los tratamientos respecto a respuesta global según el área bajo la curva se observó que el mejor tratamiento fue TAC + MFM (AUC = 0.876), seguido de TAC (AUC = 0.533) y después CFM (AUC = 0.091). El riesgo de infecciones fue menor con TAC comparado tanto con CFM como con la combinación TAC + MFM.

Rituximab tiene buen perfil de eficacia y seguridad en LES; Stoylar y colaboradores¹⁵ en RS de 31 estudios (que incluyeron solo pacientes adultos) de calidad adecuada para evaluar respuestas renales completas (RC) y parciales (RP); seis estudios tuvieron RC y RP en el 66%, un estudio que comparó la combinación RTX más CFM vs. CFM mostró superioridad (64 vs. el 21% en RRC y 19 vs. el 36% en RRP) con la terapia combinada y 7 estudios que evaluaron terapia combinada de RTX más CFM o MFM encontraron también RC y RP en el 66%, con tasas de RC diferente según la raza (caucásicos, asiáticos e hispanicos con el 77, 38 y 28%, respectivamente). Aunque la mayoría de los estudios fueron abiertos y no controlados, prospectivos o retrospectivos, esta publicación sugiere que RTX es benéfico para algunos pacientes con NL proliferativa, sobre todo como parte de la terapia combinada en pacientes con antecedente de falla al tratamiento habitual.

Otra RS¹⁶ que incluyó solo ensayos clínicos prospectivos o aleatorizados sobre la eficacia de RTX en NL, comparado con MFM o CFM, encontró cinco estudios con 238 pacientes con calidad adecuada y la tasa de RC con RTX fue significativamente más alta que en el grupo que recibió CFM (RM = 2.80, IC 95% 1.08 a 7.26, $p = 0.03$). No se observó diferencia en las tasas de RP o remisión total (RT), ni tampoco en tasas de RC, RP o RT entre los pacientes tratados con RTX o MFM o RTX + CFM comparado con MFM. La tasa de eventos adversos fue semejante entre los diferentes grupos terapéuticos. Sin duda se requieren estu-

dios de suficiente calidad para definir la eficacia real del RTX en la NL, aunque en forma reciente se han observado resultados promisorios con otros fármacos con mecanismo de acción semejante, como obinutuzumab¹⁷ que demostró en estudio Fase II ser superior a placebo para RC o RP en pacientes con NL.

El belimumab, anticuerpo monoclonal que inhibe al factor activador de células B, autorizado para pacientes con LES con anticuerpos positivos, es eficaz en NL activa. Se publicó en 2020¹⁸ un ECC fase III, aleatorizado, doble ciego, con 448 pacientes con NL que recibieron belimumab (10 mg/kg) o placebo más el tratamiento estándar. A las 104 semanas más pacientes que recibieron belimumab alcanzaron la respuesta renal primaria de eficacia (definida como relación proteína/creatinina urinaria ≤ 0.7 , VFG no peor del 20% del basal o ≥ 60 mL/min/m² sc y no necesidad de terapia de rescate): 43 vs. 32%, $p = 0.03$, y respuesta renal completa (relación proteína/creatinina urinaria ≤ 0.5 , VFG no peor del 10% del basal o ≥ 90 mL/min/m² sc y no necesidad de terapia de rescate): 30 vs. 20%, $p = 0.02$. El riesgo de evento de recaída renal o muerte fue menor en los pacientes tratados con belimumab que en los controles: RR 0.51, IC 95%, 0.34 - 0.77; $p = 0.001$) y el perfil de seguridad de belimumab semejante al de estudios previos. Recientemente se publicaron los resultados de otro estudio controlado y abierto fase II: CALIBRATE¹⁹ en el que se evaluó el uso de belimumab posterior a rituximab en pacientes con NL refractaria. Los pacientes fueron tratados con CFM y RTX seguido de belimumab o placebo durante 48 semanas, en el que no se observó incremento de eventos adversos ni existió diferencia en RC ni RP (51 vs. 42%, $p = 0.452$) entre los grupos de tratamiento.

Zhou y colaboradores²⁰ realizaron MA que incluyó 11 ECC en 1,001 pacientes con

NL, encontrando que la terapia combinada (MFM + TAC o MFM + leflunomida (LEF)) logró mayores tasas de RC (RM = 3.06, IC 95% 2.35 a 3.99, $p < 0.00001$) y RP (RM = 3.83, IC 95% 2.77 a 5.31, $p < 0.00001$) que la CFM, con menores tasas de eventos adversos (RM = 0.28, IC 95% 0.01 a 0.81, $p = 0.02$).

En otro MA reciente se analiza la respuesta de la NL refractaria a terapia combinada incluyendo rituximab,²¹ de 19 ECC con 1,127 pacientes. Se encontró que, en comparación con el esquema tradicional de CFM + GC, fueron superiores respecto a eficacia la terapia combinada de CFM + TAC + GC (RM = 6.22, IC 95% 1.93 a 20.05), CFM + RTX + GC (RM = 3.89, IC 95% 1.6 a 9.45), CFM + LEF + GC (RM = 3.05, IC 95% 1.05 a 8.84) e incluso MFM + GC (RM = 2.58, IC 95% 1.67 a 3.97). En relación con seguridad, el uso de MFM + GC causó menos infecciones que CFM + GC y no se observaron mayores efectos adversos con las terapias combinadas.

Swai y colaboradores²² comparan en MA las diferentes modalidades de diálisis previo al trasplante en pacientes con NL. Evalúan los resultados observados en más de 15,000 pacientes y concluyen que la evolución clínica con riesgo de recaídas, infecciones y mortalidad es semejante para la diálisis peritoneal y la hemodiálisis. Sin embargo, la hemodiálisis se asoció con mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares (RR 1.44).

Respecto al trasplante renal, Kim JE y colaboradores²³ realizaron RS sobre la evolución a largo plazo de pacientes con NL sometidos a trasplante, encontrando que la tasa de fracaso del injerto fue menor en los pacientes con NL (10.7 vs. 16% en controles) después de un periodo de seguimiento promedio de 9.5 años. No hubo diferencia en el riesgo de rechazo mediado por células T o por anticuerpos y las tasas de supervivencia del injerto a 1 y 5 años fueron semejantes.

Nuevas opciones terapéuticas

El tratamiento con interleucina 2 (IL-2) en los pacientes con LES promueve la población de células T reg, células NK e inhibe las células TH17 y foliculares (TFH), con inducción de remisión en pacientes con LES. He J y colaboradores²⁴ publicaron ECC, doble ciego, de 60 pacientes con LES activo tratados con IL-2 en dosis bajas (1 millón UI cada 48 h x 2 sem por tres ciclos) o placebo, aunado al tratamiento estándar; 13 y 12 pacientes respectivamente tenían NL. Se logró RC de NL en 53.85% (7/13) comparado con 16.67% (2/12) del grupo placebo ($p = 0.036$) a la sem 24, con reducción significativa en la proteinuria e incremento de los niveles de C3 y C4, sin efectos adversos significativos.

Se ha propuesto el uso de anticuerpos contra CD40/CD40L de segunda generación en el tratamiento del LES y la NL. La molécula CD40 se expresa en muchas células inmunes y la interacción entre el CD40 de las células B del intersticio renal con CD40L en las células T es crucial para la expansión de células B y la producción de autoanticuerpos. Datos preclínicos de modelos murinos con lupus relacionan la inhibición de la vía de CD40 con reducción de IFN tipo I, disminución de la inflamación y daño glomerular y menor activación de células B. Estudios realizados en AR y Sjögren sugieren eficacia clínica y mejoría de marcadores inflamatorios al bloquear la vía CD40.²⁵

El bortezomib es inhibidor proteosómico que puede eliminar las células plasmáticas de vida media corta y larga (estas últimas suelen ser resistentes a otras terapias inmunosupresoras) y de esta manera reducir la producción de autoanticuerpos. Además se ha demostrado que es capaz de inhibir las repuestas inflamatorias dependientes de células T y la señalización dependiente de receptores Toll en las células dendríticas que inducen IFN γ . Se publicó²⁶ un estudio retrospec-

tivo con bortezomib en 12 pacientes con diagnóstico de NL IV o IV/V refractaria al tratamiento de inducción con CFM, MFM, RTX o GC. Los pacientes recibieron en promedio seis ciclos de bortezomib IV o s/c más dexametasona. Todos los pacientes tratados mostraron mejoría significativa en la calificación de SLEDAI, creatinina sérica, proteinuria, niveles de C3 y títulos de anti-DNAs; el 83.4% tuvieron RP y el 8.3% RC. Ocurrió hipogammaglobulinemia en el 41.6%, que fue persistente en solo el 16.6%, pero no hubo infecciones oportunistas. En dos pacientes (16.6%) se suspendió el tratamiento por neuropatía sensorial.

Dentro de los muchos aspectos que participan en la NL, la activación del complemento destaca en la patogenia, en especial en los pacientes con microangiopatía trombótica (MAT) asociada. Eculizumab es anticuerpo monoclonal recombinante que fija a C5 y evita la formación del complejo de ataque de membrana y que se ha empleado con éxito en síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y otras glomerulonefritis asociadas a disregulación del complemento. Wright y colaboradores²⁷ realizaron RS sobre la eficacia del eculizumab como terapia adyuvante en pacientes con MAT secundaria a NL; 30 pacientes recibieron el medicamento con respuesta favorable (el 93 y 46% de ellos logró suspender el tratamiento sin recaídas en un seguimiento de 7 meses, aunque en el 10% ocurrieron eventos adversos). El estudio sugiere que este fármaco podría ser una opción terapéutica en casos específicos de NL con MAT o SUHa asociado.

Pronóstico

Entre los factores que influyen en el pronóstico de la NL destaca la respuesta al tratamiento. Moroni y colaboradores²⁸ estudiaron el pronóstico a largo plazo de 381 pacientes con NL demostrada por

biopsia que recibieron tratamiento de inducción a la remisión, determinando la RC (58%), P (26%) o falla (16%) a 12 meses de acuerdo con los criterios de EULAR y ERA/EDTA (Asociación Europea Renal y Asociación Europea de Diálisis y Trasplante). El índice de cronicidad basal y la hipertensión arterial se asociaron con mayor probabilidad de falla. Los autores encontraron tasa de supervivencia libre de ERC a 15 años de 95.2% en los pacientes con respuesta completa, a los 12 meses de 87.6% con respuesta parcial y de 55.4 % en los que no habían respondido al tratamiento a los 12 meses ($p < 0.00001$). Este estudio muestra la importancia que tiene lograr respuesta terapéutica completa o por lo menos parcial, a corto plazo (12 meses) en el pronóstico de sobrevida renal a largo plazo.

REFERENCIAS

- Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy R, Roth D, Bass D. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011–1020.
- Kangkang S, Lu L, Xuejun Z, et al., An update on genetic susceptibility in lupus nephritis. *Clinical Immunology*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108272>.
- Brady MP, Korte EA, Caster DJ, Powell DW. TNIP1/ABIN1 and lupus nephritis: review. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000437.
- Aragón CC, Tafúr RA, Suárez-Avellaneda A, Martínez MT, Salas AL, Tobón GJ. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100042.
- Bona N, Pezzarini E, Balbi B, Daniele SM, Rossi MF, Monje AL, et al. Oxidative stress, inflammation and disease activity biomarkers in lupus nephropathy. *Lupus*. 2020;29(3):311-323.
- Gao Y, Wang B, Cao J, Feng S, Liu B. Elevated Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is a Biomarker for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Intl*. 2020; 2020: 2768326.
- Wang L, Wang C, Jia X, Yang M, Yu J. Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clinics*. 2020;75:e1450.
- Stanley S, Vanarsa K, Soliman S, Habazi D, Pedroza C, Gidley G, Zhang T, et al. Comprehensive aptamer-based screening identifies a spectrum of urinary biomarkers of lupus nephritis across ethnicities. *Nat Commun*. 2020;11(1):2197.
- Mihaylova G, Vasilev V, Kosturkova MB, Stoyanov GS, Radanova M. Long Non-Coding RNAs as New Biomarkers in Lupus Nephritis: A Connection Between Present and Future. *Cureus*. 2020;12(7):e9003.
- Kostopoulou M, Adamichou C, Bertsias G. An Update on the Diagnosis and Management of Lupus Nephritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(7):30.
- Jiang YP, Zhao X, Chen R, Xu Z, Wen C, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99:38.
- Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis. A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2020;99:33.
- Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1070-1076.
- Song GG, Lee YH. Comparison of treatment response and serious infection using tacrolimus, tacrolimus with mycophenolate mofetil, in comparison to cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(10):550-556.
- Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus*. 2020;29(8):892-912.
- Yuan Z, Xie Q, Wu X, Tan B, Zhang X. Rituximab treatment for lupus nephritis: A systematic review. *Clin Invest Med*. 2020;43(2):E47-54.
- Furie R, Aroca G, Alvarez A, et al. A Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of obinutuzumab or placebo in combination with mycophenolate mofetil in patients with active class III or IV lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71. Abstract meeting 939.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-1128.
- Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris K, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, Barry W, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(1):121–131.
- Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lu-

- pus Nephritis Randomized Controlled Trial J Pharm Sci. 2019;22(1):365-375.
21. Zhou J, Tao M, Jin L, Sheng J, Li Z, Pen H, Xu L, et al. Effectiveness and safety of common therapeutic drugs for refractory lupus nephritis: A network meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;19:665-671.
 22. Swai J, Zhao X, Noubé JR, Ming G. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes comparison between different initial dialysis modalities in end-stage renal disease patients due to lupus nephritis prior to renal transplantation. *Nephrology*. 2020;21:156.
 23. Kim JE, Kim YC, Min SL, Lee H, Ha J, Chin HJ, et al. Transplant outcomes in kidney recipients with lupus nephritis, and systematic review. *Lupus*. 2020;29(3):248-255.
 24. He J, Zhang R, Shao M, Zhao X, Miao M, Chen J, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:141-149.
 25. Ramanujamam M, Steffgenc J, Visvanathane S, Mohanf C, Finea J, Puttermang C. Phoenix from the flames: Rediscovering the role of the CD40-CD40L pathway in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102668.
 26. Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, Jatem E, Salcedo MT, Agraz I, et al. Efficacy and safety of bortezomib in refractory lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus*. 2020;29(2):118-125.
 27. Wright R, Bannerman F, Michael W, Beresford M, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrology*. 2020;21:245.
 28. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1077-83.

Capítulo 25

Tratamiento y manejo de manifestaciones pulmonares de LES

Dr. Carlos Abud Mendoza
Dr. Jaime Cantú P

PUNTOS CLAVE

- Se presenta en el 28.4% de los pacientes de la cohorte GLADEL
- Como manifestación inicial es relativamente infrecuente, en el 3 a 7% al momento del diagnóstico
- Afección pleural, constituye la manifestación pleuropulmonar más común, la pleuritis ocurre en el 17 a 60% de los pacientes durante el curso de la enfermedad
- LES es la segunda causa más común de hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo
- En hemorragia alveolar, la disnea es el síntoma cardinal, la hemoptisis puede no presentarse y hay hipoxemia, cuadro de desarrollo agudo, apoya al diagnóstico un descenso de 2 a 3 g de hemoglobina; presencia de lavado broncoalveolar hemorrágico o visualización de macrófagos con hemosiderina

Introducción

Las manifestaciones pleuropulmonares en lupus eritematoso sistémico (LES) tienen prevalencia del 20 al 90%, según la población estudiada y los criterios para definirla.¹ En países de América Latina se presenta en el 28.4% de los pacientes de la cohorte GLADEL.² Como manifestación inicial es relativamente infrecuente, en el 3 al 17% al momento del diagnóstico. El desarrollo de

manifestaciones pleuropulmonares se asocia con menor supervivencia, aunque claro está que no todas las manifestaciones impactan en el pronóstico de la misma forma.³

Aunque la pleuritis es la más común,² las infecciones,⁴ la toxicidad por fármacos,⁵ la coocurrencia de otra patología reumatológica⁶ y las neoplasias, deben de tenerse presentes como responsables de causas secundarias de tales manifestaciones.⁷

Las afecciones pulmonares en LES se agrupan conforme la estructura involucrada:

- 1) Parénquima
 - a) Neumonitis lúpica
 - b) Enfermedad intersticial crónica
- 2) Pleural
- 3) Vascular
 - a) Hipertensión pulmonar
 - b) Tromboembolismo
 - c) Hipoxemia aguda reversible
- 4) Muscular
 - a) Paresia diafragmática
- 5) Vías respiratorias

La edad avanzada, un mayor puntaje de daño acumulado, manifestaciones sistémicas (fiebre, fatiga, anorexia y adenoopatía), renales, hematológicas, neurológicas, oculares y cardíacas, así como infección de vías respiratorias bajas, se asocian con mayor riesgo a este tipo de manifestaciones; las cutáneas se asocian con menor frecuencia de afección pleuropulmonar, las que se asocian incluyen dsDNA e hipocomplementemia.²

Afección pleural

Epidemiología

Constituye la manifestación pleuropulmonar más común.² La pleuritis ocurre en el 17 al 60% de los pacientes durante el curso de la enfermedad; la incidencia de derrame pleural es del 50 al 93%⁶ y la principal etiología es la enfermedad. A largo plazo, esta manifestación se asocia con daño articular, fibrosis pulmonar y afectación gastrointestinal y se asocia con daño orgánico.

Clínica

Incluye dolor pleural, tos, disnea y fiebre; a la exploración física, frote pleural y matidez a la percusión. Los estudios de imagen pueden revelar el derrame pleural; sin embargo, la inflamación pleural puede cursar con dolor sin derrame. En contra-

posición, hay pacientes asintomáticos con derrame pleural. Este tiende a ser bilateral, de tamaño pequeño a moderado y raramente masivo.

Diagnóstico

Usualmente, el líquido pleural traduce exudado con elevación discreta de leucocitos, predominio de mononucleares y niveles de glucosa normales; anticuerpos antinucleares a títulos > 1:160 pueden ser de utilidad diagnóstica, así como la presencia de células LE; la biopsia pleural se realiza ante duda diagnóstica.

Tratamiento

AINE, preferentemente naproxeno, por 1 a 2 semanas y ante ausencia de respuesta prednisona 20 mg al día o equivalente y posterior reducción en 2 a 3 semanas. No tenemos evidencia para recomendar uso de otros inmunosupresores.⁸

Neumonitis aguda

Epidemiología

Manifestación rara, con prevalencia menor al 10% que se relaciona con mortalidad elevada; se asocia a enfermedad cardíaca no isquémica.^{2,9}

Clínica

De inicio agudo e inespecífico con tos, con y sin hemoptisis, disnea y fiebre. En casos graves, puede presentarse hipoxemia y semeja cuadro de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, ante lo que dificulta diagnóstico diferencial con causa infecciosa;^{10,11} se asocia con otras manifestaciones clínicas de LES.

Diagnóstico

La imagen radiográfica característica consiste en infiltrados alveolares uni/bilaterales, de predominio bibasal y en tomografía destacan opacidades en vidrio despulido y consolidación en parches.

Tratamiento

Prednisona 1 mg/kg/día por 3 días y evaluar respuesta o considerar bolos de metilprednisolona a dosis de 1 g/d por 3 días, o con ciclofosfamida e inmunoglobulina.⁸ En los pacientes con compromiso respiratorio considerar vigilancia en terapia intensiva.

Enfermedad pulmonar intersticial crónica**Epidemiología**

Tiene prevalencia del 3 al 8%, que se incrementa con duración de la enfermedad. En una cohorte de pacientes con manifestaciones respiratorias en el 63%, la mayoría (67%) tenían pruebas de función pulmonar anormal; la mayor parte son asintomáticos. En LES, la enfermedad pulmonar intersticial es menos frecuente que en esclerodermia y dermatopolimiositis.¹² Se asocia con anti-Ro, La, Scl70 y con síntomas *Sicca* o Sjögren secundario. Otros factores de riesgo son neumonitis aguda, Raynaud, esclerodactilia y capilaroscopia anormal. Los factores asociados con mayor mortalidad son tabaquismo activo, patrón de neumonía intersticial no específica, la extensión de fibrosis pulmonar, presencia de otras enfermedades autoinmunes reumatológicas, trombocitopenia, lesiones neuropsiquiátricas y niveles elevados de dsDNA.¹³

Clínica

Característicamente en pacientes de larga evolución, curso insidioso, con disnea de esfuerzo, dolor pleurítico ocasional, tos no productiva y estertores bibasales.

Diagnóstico

La tomografía de alta resolución define la presencia y patrón de la enfermedad, más frecuente como neumonía intersticial no específica que se caracteriza por vidrio despulido en parches y anomalías reticulares.^{13,14} En las pruebas de función respiratoria es común el patrón restrictivo,

capacidad de difusión de monóxido de carbono disminuida y hasta desaturación con ejercicio.⁶ La utilidad del lavado bronquiolo-alveolar reside en la exclusión de otras etiologías. La biopsia pulmonar puede considerarse ante duda diagnóstica.

Tratamiento

Prednisona 0.5 a 1 mg/kg/d y se puede considerar micofenolato y azatioprina; ciclofosfamida en casos graves y ante refractariedad, rituximab. En indispensable la suspensión de tabaquismo, oxígeno suplementario si fuese necesario y seguir esquema de vacunación contra influenza y neumococo.

Enfermedad tromboembólica pulmonar**Epidemiología**

Hay aumento de riesgo de tromboembolismo pulmonar⁵ asociado a inflamación sistémica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o ambos.

Clínica

Cuadro variado, desde asintomático hasta manifestarse de forma clásica, con disnea, dolor pleurítico, hemoptisis y colapso circulatorio.

Diagnóstico

La angiotomografía pulmonar es el estudio de elección para tromboembolia pulmonar por su alta sensibilidad y especificidad.

Tratamiento

La terapia inmunosupresora y anticoagulación crónica.¹⁶

Hipertensión pulmonar**Epidemiología**

El LES es la segunda causa más común de hipertensión pulmonar asociada con

enfermedades del tejido conectivo,⁶ con prevalencia de 4.3%.¹⁷ Posibles causas asociadas incluyen falla cardíaca izquierda (por disfunción sistólica y diastólica o trastornos valvulares), enfermedad pulmonar intersticial crónica, tromboembolismo o vasculitis. Los factores asociados con el desarrollo de esta manifestación son pleuritis o pericarditis, antiRNP, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad cerebrovascular.

Clínica

Las manifestaciones iniciales usualmente son vagas e inespecíficas, con fatiga, disnea de esfuerzo y debilidad; en enfermedad avanzada puede ocurrir síncope, angina o edema.

Diagnóstico

Al igual que en esclerodermia se recomienda búsqueda intencionada;¹⁸ la realización de ecocardiograma transtorácico en pacientes con LES, serositis, presencia de antiRNP y DLCO/Pre < 70%.¹⁹ El cribado anual incluye electrocardiograma, marcadores de falla cardíaca (BNP), prueba de caminata de 6 minutos, pruebas de función pulmonar y capilaroscopia. Si la sospecha diagnóstica es moderada a alta, se recomienda ecocardiograma transtorácico, con énfasis en la valoración del área auricular derecha y de la presión sistólica del ventrículo derecho y en caso de anomalías se recomienda la realización de cateterismo cardíaco derecho (estándar de oro).

Tratamiento

Los calcioantagonistas no tienen buena respuesta a largo plazo, hay que manejar la falla cardíaca izquierda y usar vasodilatadores pulmonares; la terapia inmunosupresora con prednisona y ciclofosfamida pueden tener respuesta en > 50%, especialmente con afección leve.²⁰

Hemorragia alveolar

Epidemiología

Tiene incidencia del 0.6 al 5.4%, asociada a alta mortalidad y secuelas en las pruebas de función pulmonar a largo plazo. Lo habitual es que se presente con afección orgánica concomitante, particularmente renal. La infección puede asociarse en la tercera parte de los pacientes (38.5%) y menos frecuente es la insuficiencia cardíaca y uremia.²¹

Clínica

Disnea es el síntoma cardinal, la hemoptisis puede no presentarse y hay hipoxemia, cuadro de desarrollo agudo.²²

Diagnóstico

Descenso de 2 a 3 g de hemoglobina; presencia de lavado broncoalveolar hemorrágico o visualización de macrófagos con hemosiderina. Característicamente imágenes de llenado alveolar y poco frecuentes intersticiales o telerradiografía de tórax normal. En la tomografía de alta resolución opacidades difusas en vidrio despulido o consolidaciones que pueden resolverse en días.^{22, 23}

Tratamiento

La base son dosis altas o bolos de metilprednisolona 1 g por día por 3 a 5 días y mantenerlos hasta cese de la hemorragia; en metaanálisis la ciclofosfamida se asoció con mejor supervivencia y la plasmaféresis parece no modificar el desenlace. Rituximab en asociación con otras terapias puede considerarse como opción, su mecanismo de acción potencialmente tardío puede indicar su preferencia de empleo para evitar recurrencias y en refractariedad. Otras terapias que se han documentado con uso en este contexto son ECMO, factor VII recombinante y trasplante de células madre mesenquimales. Debido a la alta concurrencia de infecciones, la adi-

ción de antibioticoterapia de forma empírica puede ser benéfica.²³

Síndrome de pulmón encogido

Su prevalencia se estima del 0.5 al 1.1% con microatelectasias asociadas a falta de surfactante, incremento en la tensión superficial, paresia de diafragma y particularmente restricción pleural. Sin tratamiento estandarizado puede ser de utilidad la prednisona a dosis medias o altas; la mortalidad es baja.²⁴⁻²⁶

Síndrome de hipoxemia aguda reversible

Hay hipoxemia sin datos de afección parenquimatosa, pudiera participar leucocitosis y activación del complemento, con buena respuesta a la prednisona.¹

Conclusiones

La prevalencia de afección pulmonar en LES es alta, de presentación variable, desde subclínica hasta insuficiencia respiratoria. Este tipo de afección guarda pobre o nula relación con marcadores serológicos y tiene diagnóstico diferencial amplio, principalmente con procesos infecciosos.

REFERENCIAS

- Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin*. 2018;14(5):294-300. doi:10.1016/j.reuma.2018.03.012.
- Haye Salinas MJ, Caeiro F, Saurit V, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus*. 2017;26(13):1368-1377. doi:10.1177/0961203317699284.
- Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018. doi:10.1186/s13075-018-1776-8.
- Singh BK, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo*. 2020;72(3):154-169. doi:10.4081/reumatismo.2020.1303.
- Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):227-234. doi:10.1055/s-0039-1685537.
- Ha Y, Lee YJ, Kang EH. Lung Involvements in Rheumatic Diseases : Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. 2018;2018. doi:10.1155/2018/6930297.
- Ladouceur A, Clarke AE, Ramsey-goldman R. Malignancies in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):678-681. doi:10.1097/BOR.0000000000000648.
- Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clín*. 2019. doi:10.1016/j.reuma.2018.03.011.
- Cantero C, Vongthilath R, Plojoux J. Acute lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7):1-4. doi:10.1136/bcr-2020-234638.
- Mok CC, Ying KY. Lupus pneumonitis or severe acute respiratory syndrome? *Lupus*. 2004. doi:10.1191/0961203304lu1044cr.
- Kichloo A, Aljadah M, Albosta M, Wani F, Singh J, Solanki S. COVID-19 and Acute Lupus Pneumonitis: Diagnostic and Treatment Dilemma. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020. doi:10.1177/2324709620933438.
- Ng KH, Chen DY, Lin CH, et al. Risk of interstitial lung disease in patients with newly diagnosed systemic autoimmune rheumatic disease: A nationwide, population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):840-845. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.07.011.
- Enomoto N, Egashira R, Tabata K, et al. Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-11. doi:10.1038/s41598-019-43782-7.
- Toyoda Y, Koyama K, Kawano H, et al. Clinical features of interstitial pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Respir Investig*. 2019;57(5):435-443. doi:10.1016/j.resinv.2019.04.005.
- Chung WS, Lin CL, Chang SN, Lu CC, Kao CH. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014. doi:10.1111/jth.12518.
- Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):519-529. doi:10.1016/j.ccm.2019.06.001.

17. Kim JS, Kim D, Joo YB, et al. Factors associated with development and mortality of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2018;27(11):1769-1777. doi:10.1177/0961203318788163.
18. Huang D, Cheng Y-Y, Chan P-H, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. *ERJ Open Res*. 2018;4(1):00135-02017. doi:10.1183/23120541.00135-2017.
19. Zhang N, Li M, Qian J, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus based on a CSTAR-PAH study: Baseline characteristics and risk factors. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(5):921-928. doi:10.1111/1756-185X.13478.
20. Takeshima Y, Iwasaki Y, Kato R, et al. Immunosuppressive therapy is promising for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (CTD-PAH). *Ann Rheum Dis*. 2015;58:521-531.
21. Martínez-Martínez MU, Sturbaum AK, Alcocer-Varela J, et al. Factors associated with mortality and infections in patients with systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage. *J Rheumatol*. 2014. doi:10.3899/jrheum.130927.
22. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis*. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2014. doi:10.1016/j.reumae.2014.02.003.
23. Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus*. 2020. doi:10.1177/0961203320903798.
24. Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, et al. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. *Autoimmun Rev*. 2016. doi:10.1016/j.autrev.2016.07.021.
25. Smyth H, Flood R, Kane D, Donnelly S, Mullan RH. Shrinking lung syndrome and systemic lupus erythematosus: A case series and literature review. *QJM*. 2018. doi:10.1093/qjmed/hcx204.
26. Choudhury S, Ramos M, Anjum H, Ali M, Surani S. Shrinking Lung Syndrome: A Rare Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2020;12(5):e8216-e8216. doi:10.7759/cureus.8216.

Capítulo 26

Manifestaciones hematológicas en lupus eritematoso generalizado

Dr. Jorge Alfredo González
Dr. Carlos Abud Mendoza

PUNTOS CLAVE

- La mayoría de las manifestaciones hematológicas son causadas por incremento de la destrucción periférica por anticuerpos circulantes y en menor frecuencia en contra de la médula ósea
- La AHAI se presenta en el 3 al 8% de los pacientes con LEG; es producida por autoanticuerpos dirigidos a antígenos eritrocitarios que generalmente son IgG con óptima reactividad a temperatura corporal
- La mielofibrosis autoinmune es hallazgo poco común de LEG, se presenta con citopenias y fibrosis reticulínica y de colágeno, con diferentes niveles de celularidad en la médula ósea y ausencia de células megacarióticas, eritroides y mieloides
- El MAS asociado a LEG tiene prevalencia estimada entre el 0.9 al 9%, con tasa de mortalidad de hasta el 11.4%. Las características clínicas y de laboratorio incluyen fiebre sostenida, hiperferritinemia (> 500), pancitopenia, coagulopatía fibrinolítica y disfunción hepática

Introducción

Las manifestaciones hematológicas en lupus eritematoso generalizado (LEG) son habituales y diversas, pueden estar presentes al diagnóstico o ser evidentes durante el curso de la enfermedad o las recaídas, la frecuencia de aparición es distinta en diversos estudios y según la

población evaluada. Algunas son parte de los criterios de clasificación de LEG.

Los mecanismos fisiopatológicos son diversos, la mayoría de las manifestaciones hematológicas son causadas por incremento de la destrucción periférica de células sanguíneas provocada por anticuerpos circulantes y en menor frecuen-

cia la médula ósea (MO) puede ser objetivo en el LEG.^{1,2}

Diferencias en manifestaciones hematológicas según la edad

Varían según la edad con la que se diagnostica el LEG. Fonseca y colaboradores, evaluaron 204 pacientes, 38 de inicio juvenil (LEGn: antes de 16 años) y 166 de inicio en la edad adulta (LEGa), con media de duración de la enfermedad de 17.1 ± 10 años. Del total, 41.2% tuvieron manifestaciones hematológicas, la leucopenia ocurrió en el 46.1% vs. 4.2%; trombocitopenia en el 28.9% vs. 21%; anemia hemolítica en el 23.6% vs. 5.4% en LEGn y LEGa, respectivamente.³ En otra cohorte retrospectiva que comparó 400 pacientes con LEGa y 202 con LEGn, la leucopenia ocurrió en el 37.8% vs. 33.2%; linfopenia en el 9.3% vs. 40.6%; anemia hemolítica en el 21.3% vs. 38.6%; trombocitopenia en el 20.3% vs. 21.8%; linfadenopatía en el 4% vs. 6.9%; trombosis venosa o arterial en el 12% vs. 4.0% de pacientes con LEGa y LEGn, respectivamente.⁴

Leucocitos

La leucopenia se presenta en aproximadamente el 50%, y algunas publicaciones la reportan hasta en el 75% durante el curso de la enfermedad; la linfopenia también es común (15 al 82%). Se incluyen en los criterios de clasificación para LEG del ACR (*American College of Rheumatology*) 1997 definida como recuento de glóbulos blancos de menos de $4,000/\text{mm}^3$ o linfopenia de menos de $1,500/\text{mm}^3$ en al menos dos ocasiones. El Grupo SLICC (*Systemic Lupus Collaborating Clinics*, 2012) incluye en sus criterios de diagnóstico para LEG la leucopenia, definida como recuento de leucocitos de menos de $4,000/\text{mm}^3$ o linfopenia con menos de $1,000/\text{mm}^3$ al menos una vez. En los actuales criterios ACR/EULAR (*European League Against Rheumatism*) 2019, se

eliminó la linfopenia y se toman en cuenta la leucopenia de menos de $4,000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión.^{2,5}

Se han descrito diferencias entre la frecuencia de leucopenia entre LEGn y LEGa. Una cohorte retrospectiva evaluó las características de 202 individuos con LEGn y 400 con LEGa, registraron leucopenia el 33.2 y 37.8%, linfopenia el 40.6 y 9.3%; en LEGn y LEGa, respectivamente.⁴

En un hospital de Estambul, en 852 pacientes con LEG, se reportó leucopenia en el 44.3% y se asoció con mayor probabilidad por anemia hemolítica autoinmune (AHA) con razón de momios (OR) de 2.38 (IC 95%, 1.52 a 3.72).⁶

Tanha y colaboradores evaluaron 260 pacientes con LEG sin proteinuria antes o al momento de la inclusión, el objetivo fue conocer si la proteinuria de inicio reciente fue precedida por leucopenia y linfopenia; la linfopenia con valores inferiores a 0.8×10^9 células/L, linfopenia grave definida como valores menores de 0.5×10^9 células/L y neutropenia definida con conteo menor de 2.0×10^9 células/L tuvieron cociente de riesgo (HR) de 2.71 (IC 95%; 1.20 a 6.11), 4.73 (IC 95% de 1.93 a 11.59), 2.54 (IC 95% de 1.14 a 5.65), respectivamente.⁷

La neutropenia en LEG se ha definido con valores de corte diferentes que van desde menos de 1,800 hasta menos de $2,500/\text{mm}^3$ con prevalencia durante el curso de la enfermedad del 20 al 40% y del 25.4% aproximadamente al inicio del padecimiento. A pesar de esto la neutropenia grave en LEG definida con valores por debajo de $1,000/\text{mm}^3$ es rara y ocurre en el 0.8 a 4%.⁸

La supervivencia intravascular acortada de neutrófilos, por destrucción periférica en relación a anticuerpos circulantes, se asocia a aumento de producción en la médula ósea; hay autoanticuerpos IgG que activan complemento contra neutrófilos. Además, los anticuerpos anti-Ro tie-

nen reactividad cruzada con proteína de 64 kD en las superficies de neutrófilos y pueden facilitar la neutropenia en pacientes con LEG.^{1,2,9,10}

Hay evidencia que el antígeno de la superficie de los neutrófilos también está presente en los precursores de la médula ósea, y la disminución profunda en los niveles de granulocitos periféricos no se explica solamente por anticuerpos IgG contra los neutrófilos periféricos, ya que la MO es capaz de compensar, de tal manera que los anticuerpos que se unen a los granulocitos periféricos también se dirigen a los precursores de la médula, lo que explica la neutropenia grave por destrucción periférica y disminución de la producción de médula. Existe evidencia de supresión de la granulocitopoyesis de la MO en LEG mediada por linfocitos T o monocitos, sin embargo, no está claro si la supresión se debe al retraso de crecimiento de las colonias o a la inactivación del factor estimulante de las colonias.^{1,9,10}

La linfopenia ocurre independientemente de la neutropenia, pero también puede contribuir a la leucopenia, en su mayoría es mediada por anticuerpos. Los anticuerpos contra linfocitos son grupo heterogéneo de autoanticuerpos, los niveles varían con la actividad de la enfermedad y correlacionan con la linfopenia, tienen la capacidad de mediar toxicidad por complemento a 15°C; los anticuerpos prototipo son IgM reactivos al frío. Algunas dianas incluyen CD45 y péptidos del receptor de células T. También se han descrito anticuerpos de tipo IgG, sus dianas moleculares incluyen, antígenos de clase II de antígeno leucocitario humano, receptores de interleucina (IL) 2, productos solubles de células T activadas, glicerofosfolípidos y la proteína P ribosómica. Adicionalmente, se ha observado apoptosis acelerada de linfocitos de pacientes con LEG.^{1,2,9}

Anemia

La anemia se presenta hasta en el 50% de pacientes con LEG durante el curso de la enfermedad y puede ser inmunomediada o no inmunomediada. La anemia de enfermedad crónica es la más frecuente; la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es la manifestación característica que puede comprometer la vida.¹

Anemia de enfermedades crónicas (AEC)

Representa aproximadamente un tercio de los pacientes con anemia, generalmente normocítica normocrómica, con niveles de ferritina sérica normales o altos; las citocinas tienen papel fundamental, la más estudiada es la interleucina-6 (IL-6) que regula al alza la síntesis de hepcidina, altera la absorción y metabolismo del hierro. Además, la disminución de las reservas corporales de hierro en pacientes con inflamación crónica tiene por objetivo conferir cierta resistencia a la infección, dado que el exceso de hierro podría generar mayor número de radicales libres.^{1,11}

Anemia hemolítica inmune (AHAI)

En los criterios de clasificación tanto SLICC 2012 como los ACR/EULAR 2019, se incluye la AHAI; se caracteriza por reticulocitosis, bilirrubina indirecta elevada, deshidrogenasa láctica (DHL) elevada y prueba de anticuerpos que reaccionan con antígenos de la superficie de eritrocitos (prueba de Coombs directa positiva). Puede ser la primera manifestación de LEG o incluso puede aparecer varios años antes de que se haga el diagnóstico. La prueba de Coombs directa positiva sin hemólisis ya no forma parte de los criterios ACR/EULAR 2019.²

La prevalencia de AHAI en LEG es variable, del 3 al 8% en diversos estudios y la prevalencia de prueba de Coombs directa positiva sin hemólisis evidente hasta en el doble.² En cohorte retrospectiva que eva-

luó 852 pacientes con LEG se encontró AHAI en el 10.9%. Al comparar pacientes con AHAI y los que no la padecieron se encontró que la presencia de anticoagulante lúpico (AL), afección neuropsiquiátrica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, leucopenia y trombocitopenia, mostraron asociación con AHAI, con OR de 3.09 (IC 95%, 1.80 a 5.29); 2.06 (IC 95%, 1.05 a 4.04); 1.77 2.38 (IC 95%, 1.03 a 3.03); 2.38 (IC 95%, 1.25 a 3.72); 2.92 (IC 95%, 1.88 a 4.54), respectivamente. Adicionalmente los pacientes con AHAI tuvieron tendencia a índice de daño SLICC con afección neuropsiquiátrica con OR de 1.64 (IC 95%, 0.92 a 2.90).⁶

La AHAI es producida por autoanticuerpos dirigidos a antígenos eritrocitarios que generalmente son IgG con óptima reactividad a temperatura corporal. Los eritrocitos recubiertos por anticuerpos experimentan cambios de membrana y son eliminados por fagocitosis.⁹

Plaquetas

En los criterios de clasificación ACR 1977, SLICC 2012 y ACR/EULAR 2019, la definición de trombocitopenia es con recuento de plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) sin otra causa identificable. La trombocitopenia autoinmune aislada es factor de riesgo para desarrollo de LEG.^{2,5,7,9,12}

Se debe excluir la trombocitopenia como resultado del tratamiento farmacológico, esto resulta complicado. Se debe tener también en cuenta la pseudotrombocitopenia, que se evalúa generalmente con examen del frotis de sangre periférica.^{2,5,7,9,12}

La trombocitopenia en LEG ocurre por diversos mecanismos: producción alterada de plaquetas en la médula ósea, secuestro de plaquetas en el bazo o destrucción acelerada de plaquetas. En pacientes con LEG la última parece ser la causa más frecuente y es mediada por anticuerpos antiplaquetarios. De manera

similar que, en trombocitopenia inmune primaria (TIP), la IgG de unión a plaquetas en suero está elevada.^{2,5,7,9,12}

Los objetivos de la respuesta inmune contra las plaquetas en pacientes con LEG difieren de los objetivos observados en TIP aislada. En TIP, los anticuerpos del paciente se unen a glicoproteínas de la superficie plaquetaria como GP IIb/IIIa, Ib/IX y Ia/IIa. En pacientes con LEG, se reportó escasa unión de anticuerpos a glicoproteínas y se encontró mayor reactividad de IgG por inmunotransferencia a proteína plaquetaria interna que migra a 50 a 70 kD.¹³

En un estudio de 850 pacientes con LEG la trombocitopenia ocurrió en el 25% y se asoció a leucopenia, AHAI, actividad neuropsiquiátrica, SAFF, anticuerpos anticardiolipinas IgG (aCL-IgG), anticuerpos anticardiolipinas IgM (aCL-IgM) y AL con de OR de 2.58 (IC 95% 1.87 a 3.54); 2.92 (IC 95% 1.88 a 4.54); 1.95 (IC 95% 1.14 a 3.34); 2.77 (IC 95% 1.41 a 5.45); 2.33 (IC 95% 1.56 a 3.48); 1.65 (IC 95% 1.15 a 2.37); 1.62 (IC 95% 1.12 a 2.34); y 3.21 (IC 95% 2.06 a 5.02), respectivamente; en contraste, la fotosensibilidad tuvo OR de 0.71 (IC 95% 0.52 a 0.98) para los pacientes con LEG y trombocitopenia al ser comparados con los que no la presentaron.⁶

Pancitopenia en LEG

La mielofibrosis autoinmune es hallazgo poco común de LEG que se presenta con citopenias y fibrosis reticulina y de colágeno, así como diferentes niveles de celularidad en la médula ósea, relacionada a ausencia de células megacarióticas, eritroides y mieloides, trastorno de la sangre periférica con poiquilocitosis en forma de lágrima y leucoeritroblastosis, así como, agregados linfoides en la médula ósea con presencia de autoanticuerpos.^{14,15}

Otra causa de pancitopenia en LEG es el síndrome de activación de macrófagos (MAS) que se caracteriza por aumento en

la proliferación y activación de macrófagos y células T, asociado a aumento de citocinas proinflamatorias. La hemofagocitosis se define como la inclusión de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas en los fagocíticos. Se describió por primera vez en niños con artritis idiopática juvenil sistémica. El MAS asociado a LEG tiene prevalencia estimada entre el 0.9 al 9%, con tasa de mortalidad de hasta el 11.4%. Las características clínicas y de laboratorio del MAS incluyen fiebre sostenida en todos los pacientes, hiperferritinemia (> 500), pancitopenia, coagulopatía fibrinolítica y disfunción hepática; puede ser parte de las manifestaciones iniciales. MAS es complicación potencialmente fatal de LEG, con datos que se sobreponen, es manifestación inicial en el 75%. El tratamiento lleva implícito GC, ciclosporina y ciclofosfamida, así como biológicos.¹⁷⁻¹⁹

El síndrome de Evans se define como la presencia concomitante o asociación secuencial de AHAI con trombocitopenia inmune y menos frecuente con neutropenia autoinmune. Es raro con una incidencia anual reportada en 1.8 personas por millón año, y prevalencia de 21.3 personas por millón. Se ha identificado en el 0.47% de casos de LEG. De los casos de síndrome de Evans hasta el 18.2% están asociados a desordenes autoinmunes, el más frecuente es LEG, representando aproximadamente el 20% de todos los casos de síndrome de Evans. Es un trastorno que se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial de microangiopatía trombótica (MAT), MAS, deficiencia de vitamina, síndromes mielodisplásicos.²⁰

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en LEG

La PTT tiene incidencia de 1 a 2 casos por 1,000,000 personas por año y la tasa de mortalidad del 10 al 20% a pesar de un tratamiento adecuado. La deficiencia de ADAMTS13 (desintegrina A y metalo-

proteinasas con repeticiones de trombospondina tipo 1, miembro 13) puede ser hereditaria o adquirida, la primera por mutaciones del gen ADAMTS13, que ocasionan baja actividad de esta y la segunda es la asociada a inhibidores autoinmunes, generalmente anticuerpos. La presencia de PTT en LEG es excepcional.²¹

Muchas de las características clínicas de PPT se sobreponen a las manifestaciones de actividad por LEG. Es una MAT, trastorno potencialmente grave definido por lesión de células endoteliales. Se caracteriza por la tríada clásica de trombocitopenia periférica, anemia hemolítica mecánica y disfunción orgánica. Los hallazgos de laboratorio son plaquetas $< 150 \times 10^9/L$, Hb < 10 g/dL, DHL > 1.5 sobre el límite superior normal, haptoglobina indetectable, Coombs negativo, característicamente con 1) esquistocitos en frotis de sangre o 2) MAT en biopsia. Estudio retrospectivo de pacientes con PPT y LEG, PPT sin LEG y LEG sin PTT, mostró que la linfopenia $< 1,000/mm^3$ tiene OR de 19.84 (1.19 a 32.89), hay puntuación SLEDAI alta tres meses antes de la hospitalización con OR de 1.54 (1.04 a 2.27), Hb < 7 g/dL con OR de 6.81 (1.72 a 26.9), se asociaron con PTT en pacientes con LEG y que niveles bajos de bilirrubina indirecta con OR de 0.51 (0.31 a 0.83) y trombocitopenia menos grave con OR de 0.98 (0.878 a 0.991). Durante el seguimiento 9% de pacientes con PTT/LEG y 15% del grupo de PPT no autoinmune presentaron recurrencia.²²

La PTT asociada a LEG se asocia a menos daño renal por angiopatía y menor lesión renal aguda; en 28 pacientes con PTT, 10 de los cuales tenían LEG ninguno murió comparativamente con 38.9% de la idiopática.²³

La mortalidad sin tratamiento es del 90%, la plasmaféresis es la terapia considerada estándar de oro, la que debe de iniciarse ante la sospecha del diagnóstico; en conjunto con glucocorticoides deben

de ser la terapia inicial y pudiera el empleo conjunto con rituximab alcanzar menos remisión. La respuesta clínica debe de considerarse con plaquetas de $150 \times 10^9/L$ durante 2 días consecutivos y DHL normal en conjunto con mejoría clínica. En refractariedad ha sido eficaz rituximab (monoclonal quimérico, depletor de CD20) con aumento de ADMARS13 y disminución de anticuerpos contra ADAMTS13, con respuesta completa muy elevada y caplacizumab (dominio variable bivalente de Ig que reconoce al factor de von Willebrand y bloquea la unión a la GP1b, con reducción de agregación plaquetaria y trombosis) diariamente por 30 días es muy eficaz. Otras terapias empleadas son micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina, vincristina, bortezomib y esplenectomía.²⁴

REFERENCIAS

- Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:139–60.
- Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol.* 2020;1–10. Epub ahead of print.
- Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin.* 2018;14(3):160–3.
- El-Garf K, El-Garf A, Gheith R, Badran S, Salah S, Marzouk H, et al. A comparative study between the disease characteristics in adult-onset and childhood-onset systemic lupus erythematosus in Egyptian patients attending a large university hospital. *Lupus.* 2020 Nov 11;Epub ahead:961203320972778.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.
- Artım-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, Erdugan M, Oğuz E, Gül A, et al. Autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopaenia in a single-centre cohort of patients with systemic lupus erythematosus from Turkey: clinical associations and effect on disease damage and survival. *Lupus.* 2019;28(12):1480–7.
- Tanha N, Hansen RB, Yang J, Lange T, Nielsen CT, Helleberg M, et al. Lymphopenia and neutropenia are associated with subsequent incident proteinuria in Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2020;49(2):122–30.
- Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact-A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):190–4.
- Zhu FX, Huang JY, Ye Z, Wen QQ, Wei JC. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):793–799. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217013.
- Meyer A, Guffroy A, Blaison G, Dieudonne Y, Amoura Z, Bonnotte B, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):e000399.
- Domínguez R, Garnacho-Castaño MV, Maté-Muñoz JL. Efecto de la hepcidina en el metabolismo del hierro en deportistas. *Nutr Hosp.* 2014;30(6):1218–31.
- Maitra S, Roy S, Mukherjee A, Naramala S, Bose S. Thrombocytopenia: A Diagnostic Dilemma and Incidental Detection of Systemic Lupus Erythematosus in a Middle-Aged Asian Male. *Cureus.* 2020;12(9):10–4.
- Fabris F, Steffan A, Cordiano I, Borzini P, Luzzatto G, Randi ML, et al. Specific antiplatelet autoantibodies in patients with antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 1994;53(4):232–6.
- Üsküdar Cansu D, Üsküdar Teke H, İşiksoy S, Korkmaz C. Bone marrow as a target organ of systemic lupus erythematosus: analysis of cases with myelofibrosis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(5):1049–59.
- Mbonu I, Sossou C, Nnaoma CB, Sun X, Schleicher L, Xiong W. A case of systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune myelofibrosis. *Am J Case Rep.* 2019;20:937–40.
- Chalayer E, Costedoat-Chalumeau N, Beyne-Rauzy O, Ninet J, Durupt S, Tebib J, et al. Bone marrow involvement in systemic lupus erythematosus. *QJM.* 2017;110(11):701-711.
- Acharya N. Systemic lupus associated macrophage activation syndrome – a single centre experience from India. *AB0395 EULAR 2020.*
- Kübler L, Bittmann I, Kuipers JG. Macrophage activation syndrome triggered by active systemic lupus erythematosus: Successful treatment by interleukin-1 inhibition (anakinra). *Z Rheumatol.* 2020;79(10):1040-1045.
- Awasthi S, Upreti S. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) and dual viremia. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(5):470–4.

20. Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J Clin Med*. 2020;9(12):3851.
21. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. American Society of Hematology. 2017;129: 2836–46.
22. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590–600.
23. Yue C, Su J, Fan X, Song L, Jiang W, Xia J, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15:225. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01510-9>.
24. Kucukyurt S, Ahmet Emre Eskazan AE. Assessment and Monitoring of Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): Strategies to Improve Outcomes. *J Blood Med*. 2020;11:319-326. doi: 10.2147/JBM.S205630. eCollection 2020.

Capítulo 27

Escalas de evaluación en lupus eritematoso sistémico (LES)

Dra. Cassandra Michelle Skinner Taylor

PUNTOS CLAVE

- Escalas de evaluación de actividad de LES funcionan para orientar al clínico en cuanto al tipo de daño orgánico, así como para diferenciar grado de actividad de daño acumulado
- Existen diferentes escalas, las cuales a su vez describen el tipo de daño orgánico (global o específico)

La medición de actividad y daño en lupus eritematoso sistémico (LES) es relevante en la práctica clínica diaria y en estudios clínicos; esto, derivado en primer lugar de la heterogeneidad de los signos y síntomas de la enfermedad, seguido por la ausencia de prueba de laboratorio específica (“estándar de oro”) para establecer actividad y por último la dificultad para distinguir actividad (inflamación) del daño permanente orgánico.

Por estas razones algunos médicos optan por utilizar método personal de registro basado en el interrogatorio, la exploración física y los resultados de estudios de laboratorio.¹

Con el objetivo de estandarizar el seguimiento, se han creado desde la década

de 1980 distintas escalas, índices y cuestionarios en diferentes poblaciones de pacientes. También, como resultado de estudios clínicos algunos índices compuestos han sido extrapolados a la práctica clínica.

La creación, validación y aplicación de un índice o escala de evaluación que impacte en el manejo de los pacientes con LES sigue siendo un punto relevante dentro de las agendas de las distintas asociaciones de estudio e investigación.²

Conocer las fortalezas y debilidades de las diferentes escalas de evaluación en LES, permitirá al reumatólogo elegir la que represente un mayor beneficio para el seguimiento de sus pacientes.

¿Qué hay de nuevo en escalas de evaluación en LES?

*SLE Disease Activity Score (SLE-DAS)*³

Esta nueva escala mide la actividad global de la enfermedad y consta de 17 puntos obtenidos de modelo de regresión multivariado, utilizando el PGA (*Physician Global Assessment*) como variable dependiente. Fue derivada en grupo de 324 pacientes y validada en 196 pacientes.

La sensibilidad y especificidad para detectar mejoría clínicamente significativa en la cohorte de validación fue del 89.5 y 100%, respectivamente. Para detectar empeoramiento de la enfermedad clínicamente significativo, la sensibilidad fue del 95.5% y la especificidad del 98.2%; comparado con SLEDAI-2K el rendimiento para detectar cambios a través del tiempo es mejor, con mayor sensibilidad preservando alta especificidad. Las debilidades de esta escala han sido descritas, siendo que la validación fue basada en PGA y la población fue en su mayoría caucásica de un único centro. Otros autores han validado de manera retrospectiva la escala, destacando que el rendimiento es mejor en pacientes con baja actividad.⁴ Rodríguez-G y colaboradores⁵ describieron la utilidad del SLE-DAS en 227 pacientes mexicanos con LES, confirmando que la escala tiene mayor rendimiento y concordancia con SLEDAI-2k en pacientes con baja actividad al momento de la evaluación. Tomando en cuenta estos datos es pronto para considerar su uso de manera rutinaria y en ensayos clínicos o estudios observacionales.

Clasificación de las escalas de evaluación en LES

Las escalas de evaluación para LES en esta revisión las clasificaremos de la siguiente manera:

- Escalas de actividad de la enfermedad global

- Escalas de actividad de la enfermedad órgano-específico
- Escalas de daño
- Índices compuestos
- Escalas de calidad de vida

Mencionaremos únicamente las más utilizadas a través del tiempo, que han demostrado mejor reproducibilidad y validez. Los aspectos prácticos de cada escala se resumen en el **Cuadro 271**.

Escalas de actividad de la enfermedad global

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Desde su publicación por primera vez en 1992 este índice ha sido uno de los más utilizados en la práctica clínica y para fines de investigación se ha demostrado que es una escala reproducible y válida.⁶ Debe ser administrada por el médico y la versión original valora manifestaciones de los últimos 10 días, el puntaje va de 0 a 105 y se obtiene con suma simple.

De este índice han surgido algunas versiones como: *The Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA-SLEDAI), SLEDAI-2k,⁷ los cuales pueden ser utilizados para documentar actividad en los últimos 30 días, y con capacidad para registrar persistencia de alopecia, rash, úlceras orales y proteinuria. La versión con mayor utilidad en nuestro medio es el MEX-SLEDAI,⁸ que registra las manifestaciones en los últimos 10 días, e incluye un número menor de ítems en los que se excluyen los estudios serológicos de anti-DNA y complemento, conservando buena correlación con la versión original de SLEDAI en la población de validación, estas características hacen a esta escala una opción ideal y práctica para los países en vías de desarrollo en los que no se cuenta con estudios especializados en cada visita.

Cuadro 27.1. Escalas más frecuentemente empleadas en la evaluación del paciente con LES

Escala	Número de ítems	Periodo de evaluación	Tiempo de administración	Ventajas	Desventajas
SLEDAI	24/9 órganos o sistemas	10 días	10 minutos	No registra datos subjetivos Disponibilidad en español	No es sensible al cambio en cuanto a mejoría Requiere la medición de Anti-DNA y complemento
SLAM-R	31/16 órganos o sistemas	28 días	15 minutos	Detecta el cambio Registra actividad y severidad	Registra variables subjetivas No disponible en español
ECLAM	33/12 órganos o sistemas	30 días	10 minutos	Fácil de usar en la práctica clínica Sensible al cambio	No registra los cambios a través del tiempo Requiere la medición de niveles de complemento
BILAG-2004	101/9 sistemas	30 días	20-50 minutos	Sensible a pequeños cambios Distingue actividad de severidad	Requiere entrenamiento formal para su aplicación Programa de computadora necesario para la codificación de la escala categórica
SLICC-DI	41/12 sistemas	NA	15 minutos	Registra el daño acumulado Ha demostrado valor pronóstico Útil en estudios clínicos	En pacientes con larga evolución de la enfermedad el puntaje preciso dependerá de la información disponible

Fuente: elaboración propia del autor.

Systemic lupus activity measure (SLAM)

La primera versión de esta escala fue publicada en 1988 y posteriormente revisada en 1991 (SLAM-R), registra síntomas, signos y resultados de laboratorio en los últimos 28 días. El puntaje va de 0-81 que se obtiene de una suma simple y los ítems se califican de 0 A 3; según la severidad, ha demostrado ser una escala confiable y sensible.⁹ Debe ser administrada por el médico y requiere de entrenamiento.

European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM)

Publicada en 1992, resultado de un estudio multicéntrico que incluyó a 704 pacientes, lo cual le da ventaja por la objetividad clínica, al tratarse de pacientes de la vida real.

El puntaje va de 0 a 17.5, se obtiene de la suma simple y debe ser administrado por el médico. Se ha registrado como una herramienta confiable, válida y sensible al cambio.¹⁰

Escalas de actividad de la enfermedad órgano-específico

British Isles Lupus Assessment Group Disease Activity Index (BILAG)

Algunos autores colocan esta escala dentro de las escalas globales; sin embargo, en esta revisión se considera la capacidad de la escala para brindar un puntaje categórico individual para cada órgano/sistema evaluado. La primera versión de esta escala fue publicada en 1988 y modificada en 2004.¹¹ Esta escala está basada en el principio de “intención de tratar.”

Debe ser administrada por el médico, cada manifestación se registra de 0 a 4 y posteriormente se realiza la clasificación A, B, C, D, E con el programa de computadora, según los puntajes obtenidos para cada órgano o sistema. Se considera herramienta útil en la práctica clínica, estudios clínicos y observacionales, posee adecuada confiabilidad y validez.¹²

Escalas de daño

Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index (SLICC-DI) (SDI)

Publicado en 1996,¹³ registra daño irreversible en cada órgano e incluye ciertas comorbilidades específicas asociadas a LES y otras causadas por el tratamiento, el registro se realiza basándose en que las manifestaciones hayan aparecido después del inicio del lupus y que persistan por 6 meses, la escala tiene una puntuación máxima de 46, debe ser administrada por el médico y ha demostrado ser una escala válida y confiable.¹⁴

Índices compuestos

*The SLE responder index (SRI)*¹⁵

Este índice derivó de análisis *post hoc* de la fase II del estudio de belimumab e incorpora tres escalas: el BILAG, SELENA-SLEDAI y PGA. En este índice se considera que un paciente responde al tratamiento si hay reducción de al menos 4 puntos del SELENA-SLEDAI, si no se registra según BILAG A o B, sin deterioro del PGA de al menos 0.3 puntos.

The BILAG-Based Composite Lupus Assessment (BICLA)

Originalmente este índice fue presentado en 2011 durante el Congreso Americano de Reumatología (ACR), resultado de un consenso de expertos que incorpora tres

escalas: BILAG, SLEDAI-2k y PGA, este índice fue utilizado como objetivo primario del estudio EMBLEM (*Study of Epratuzumab in Serologically-positive Systemic Lupus Erythematosus (SLE) With Active Disease*).¹⁶ Para considerar respuesta según BICLA debe cumplir con: mejoría según BILAG-2004, sin deterioro según BILAG-2004, sin deterioro según el puntaje de SLEDAI-2k de base, sin deterioro significativo (< 10%) por PGA, sin falla al tratamiento.

Escalas de calidad de vida

*SLE Quality of life (SLEQoL)*¹⁷

Esta escala mide la calidad de vida en el último mes, incluye 40 ítems que generan un puntaje global, mientras más alto, mejor calidad de vida; hace poco énfasis en función física y dolor y ha demostrado poca correlación con SF-36.

Lupus Quality of Life (Lupus QoL)

Esta escala contiene 34 ítems, algunos derivados del SF-36, otros dominios como son percibidos por los pacientes. Además, se ha identificado la capacidad para distinguir grupos basados en BILAG y SDI.¹⁸

REFERENCIAS

1. Lam GKW, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 SUPPL. 39).
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–45.
3. Jesus D, Matos A, Henriques C, Zen M, Larosa M, Iaccarino L, et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): A new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2018;2000:1–7.
4. Mathew A, Chengappa KG, Shah S, Negi VS. SLE-DAS: Ready for routine use? *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1–2.

5. Rodríguez-González MG, Valero-Gaona GA, Vargas-Aguirre T, Amezcua Guerra LM. Performance of the systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) in a Latin American population. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):E158.
6. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630–40.
7. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 Website. *J Rheumatol*. 2013;40(5):733.
8. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1551–8.
9. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(6):405–9.
10. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(6):445–50.
11. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44(7):902–6.
12. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, et al. Revised British isles lupus assessment group 2004 index: A reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3300–5.
13. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363–9.
14. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: Progress report and experience in the field. *Lupus*. 1999;8(8):632–7.
15. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Joan T, Stohl W, et al. NIH Public Access. 2010;61(9):1143–51.
16. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, Strand V, Houssiau FA, Pike M, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: Results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):183–90.
17. Leong KP, Kong KO, Thong BYH, Koh ET, Lian TY, Teh CL, et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology*. 2005;44(10):1267–76.
18. Kiani AN, Petri M. Quality-of-life measurements versus disease activity in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(4):250–8.

Capítulo 28

Editor de la Sección

Dr. Federico Galván Villegas

Síndrome antifosfolípidos

Dr. Federico Galván Villegas

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAAF) se apoya en la presencia de títulos moderados-altos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y manifestaciones clínicas características
- Los tres AAF deben determinarse cuando se considera el diagnóstico de SAAF (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y a- β 2GP1)
- Títulos bajos de AAF, pueden tener significancia clínica
- Warfarina y otros antagonistas de vitamina K, en una intensidad moderada (INR 2.0-3.0), es la terapia estándar para trombosis venosa no provocada
- Warfarina y otros antagonistas de vitamina K, en una intensidad moderada (INR 2.0-3.0) más aspirina a dosis bajas (DBA), son opciones de tratamiento para trombosis arterial
- La DBA con HBPM profiláctica (enoxaparina 40 mg subcutáneos diariamente) es la terapia estándar para profilaxis en el embarazo de mujeres que cumplen los criterios de SAAF-OB
- SAAF catastrófico (SAAFc) involucra ≥ 3 órganos en ≤ 1 semana con confirmación histopatológica, el principal disparador son infecciones (20%), con tasa de mortalidad del 28.5% cuando se da tratamiento con triple terapia
- El tratamiento de las manifestaciones no trombóticas no está bien definido y algunas no mejoran con ninguno de los tratamientos

El síndrome antifosfolípido (SAAF) es una enfermedad autoinmune definida por eventos tromboticos u obstétricos asociados a la persistencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).¹ El SAAF trombotico se caracteriza por trombosis venosa, arterial o microvascular; el obstétrico causa pérdidas fetales después de las 10 semanas de gestación, partos prematuros en pacientes con preeclampsia grave o insuficiencia placentaria. Otras manifestaciones no tromboticas son enfermedad valvular cardiaca, *livedo reticular*, nefropatía relacionada a AAF, trombocitopenia, anemia hemolítica y alteraciones cognitivas.² El SAAF catastrófico se conforma con trombosis que involucra múltiples órganos.³ El SAAF asociado a otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES), se denomina secundario, sin enfermedad autoinmune como primario (SAAFP).

Los anticuerpos antifosfolípido, incluidos actualmente en los criterios de clasificación, son anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) IgG e IgM y $\beta 2$ glicoproteína 1, IgG e IgM, (ab22GP1).⁴

El SAAF se identificó con anticuerpo de Wasserman que se une al fosfolípido cardiolipina.⁵

Patogénesis del síndrome antifosfolípido

La patogénesis del SAF ha sido revisada en forma clara.⁶ El conocimiento de esta provee información para investigar y desarrollar nuevas estrategias de tratamiento.¹⁹ En el SAAF el principal blanco de los anticuerpos antifosfolípido es la $\beta 2$ glicoproteína 1, una proteína plasmática que se une en forma ávida a la superficie de los fosfolípidos sobre todo cuando se dimeriza por unión al anticuerpo. La deficiencia congénita de $\beta 2$ GP1, no está asociada con incremento del riesgo de trombosis,⁷ pero la unión de los anticuerpos antifosfolípido a la $\beta 2$ GP1 en las superficies celulares regula en forma positiva la expresión de

moléculas de adhesión como la E-selectina y factor tisular, además que suprime la actividad de la vía del inhibidor del factor tisular, reduce la actividad de la proteína C y activa el complemento.⁸⁻¹⁰

La exposición de las plaquetas de donadores sanos a los anticuerpos antifosfolípido *in vitro* incrementan la expresión de glicoproteína IIb/IIIa que es el receptor para fibrinógeno; las plaquetas participan en las interacciones protromboticas entre los anticuerpos antifosfolípido y las células endoteliales.¹¹ La activación de los neutrófilos, incluye la expresión de factor tisular y la liberación de trampas extracelulares (NETosis) e interleucina 8 (IL8), importantes en trombosis asociada a anticuerpos antifosfolípido. El SAAF microtrombotico puede ser explicado, en parte, por la regulación positiva por los AAF del complejo del blanco mecanístico de Rapamicina (mTOR) en las células endoteliales llevando a la vasculopatía relacionada a anticuerpos antifosfolípido.¹²

La disrupción del endotelio mediada por complemento y la función del trofoblasto, parcialmente explica las complicaciones del embarazo y las microtrombosis asociadas con AAF; la trombosis placentaria y las interacciones de los AAF con las células deciduales pueden contribuir a las complicaciones del embarazo.

Epidemiología

Alrededor del 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen AAF, pero menos del 40% de ellos tendrán eventualmente eventos tromboticos.⁴ Sin embargo, el SAAF trombotico es considerado como factor adverso en el pronóstico de los pacientes con LES. En la población general, los AAF pueden detectarse en uno de cada cinco pacientes de menos de 50 años que tienen cuadro de enfermedad vascular cerebral (EVC).¹³ La presentación clínica modifica la probabilidad preprueba con mayor probabilidad de positividad de

AAF en pacientes jóvenes con otras manifestaciones del SAAF como abortos. Sin embargo, los pacientes mayores de 70 años con varios factores de riesgo vascular tienen mucho menor probabilidad de tener AAF en presencia de EVC que en sujetos jóvenes.

Los abortos recurrentes ocurren en alrededor del 1% de la población general que intenta tener hijos. Cerca del 6% de las mujeres con abortos recurrentes son diagnosticadas con SAAF.¹⁴ La muerte fetal en el segundo o tercer trimestre del embarazo ocurre en más del 5% de los embarazos no seleccionados, que, aunque pudiera relacionarse a SAAF, la contribución total de este no está claro, parcialmente por el efecto de otros factores contribuyentes como hipertensión arterial o comorbilidades preexistentes como lupus eritematoso sistémico o enfermedad renal. Cerca del 5 al 10% de todos los embarazos se complican con preeclampsia o insuficiencia placentaria manifestada por restricción del crecimiento fetal o ambas; estas cuentan cerca del 75% de las indicaciones para terminación pretérmino de los embarazos.

Las pacientes con diagnóstico previo de SAAF tienen riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia o insuficiencia placentaria, pero la asociación entre AAF y estas alteraciones en la ausencia del síndrome no está clara.¹⁵ Resultados de estudios de casos y controles muestran que los AAF se detectan en el 11 al 29% de las mujeres con preeclampsia, comparadas con el 7% o menos en controles. Otro estudio encuentra que el 25% de las mujeres que tienen hijos con restricción del crecimiento tenían AAF, pero otros no encuentran dicha relación. De las mujeres embarazadas con altas concentraciones de AAF, del 10 al 50% desarrollan preeclampsia y más del 10% de estas tienen bebés pequeños para la edad gestacional.¹⁵

Diagnóstico de síndrome antifosfolípido

Puede ocurrir sobrediagnóstico como subdiagnóstico cuando las manifestaciones que presenta el paciente no son frecuentes o pasan desapercibidas, como la hemorragia suprarrenal bilateral o algunas manifestaciones de síndrome catastrófico.

Criterios de clasificación del SAAF

El espectro de manifestaciones asociadas al SAAF es muy amplio (**Cuadro 28.1**).

Este Cuadro muestra todo el espectro de manifestaciones clínicas asociadas con SAAF, solo las más características son incluidas en los criterios de Clasificación de Sapiro. *Livedo reticular*, úlceras cutáneas, trombocitopenia, anemia hemolítica, enfermedad valvular cardíaca y nefropatía son algunas manifestaciones comunes que no están incluidas en los criterios actuales (**Cuadro 28.2**).¹

Se realizan esfuerzos para desarrollar criterios de clasificación, que incluirían otras manifestaciones clínicas, así como para estratificarlos basados en el perfil de AAF y la asociación de factores de riesgo utilizando análisis de decisión con múltiples criterios.¹⁷

Los criterios diagnósticos no se han definido oficialmente para el SAAF. Los pacientes que se presentan con manifestaciones clínicas típicas como trombosis recurrente inexplicable, pérdidas fetales inexplicables, abortos tempranos recurrentes e insuficiencia placentaria temprana o preeclampsia deben ser evaluados para el diagnóstico de SAAF. La presencia de trombocitopenia moderada, livedo reticular o enfermedad valvular cardíaca pueden apoyar. La significancia de títulos bajos o pruebas atípicas como la de anticuerpos contra fosfatidilserina o fosfatidiletanolamina no está clara. Las pruebas más prometedoras son la determinación de anticuerpos anti- β 2GP1 del dominio I y anticuerpos contra el complejo protrombi-

Cuadro 28.1. Manifestaciones clínicas comunes asociadas al SAF16

Manifestación clínica incluida en los criterios	Comentario
Trombosis	
Venosa	TVP más común
Arterial	EVC más común
Microvascular	Frecuente en SAAFC y microangiopatía trombótica
Obstétrica	
≥ 1 pérdida fetal	≥ 10 semanas de gestación
≥ 3 abortos consecutivos	≤ 10 semanas de gestación
Preeclampsia/ insuficiencia placentaria	Que ocurra ≤ 34 semanas
Cutáneas	
<i>Livedo reticular</i>	Patrón laxo fijo en la piel
Vasculopatía livedoide	Úlceras de difícil cicatrización
Hematológicas	
Trombocitopenia	Generalmente asintomática, entre 50-150 000/mm ³
Anemia hemolítica	Con o sin esquistocitos
Cardiacas	
Engrosamiento valvular	Mitral > aórtica
Vegetaciones	Mitral > aórtica
Renal	Microangiopatía trombótica, enfermedad vaso-oclusiva crónica (Nefropatía del SAAF)
Neurológica (no EVC)	
Disfunción cognitiva	Puede estar asociada con cambios subcorticales de sustancia blanca
Convulsiones	En ausencia de EVC previo

TVP: Trombosis venosa profunda; EVC: Enfermedad vascular cerebral.

Fuente: Sammaritano LR. Antiphospholipid Syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020.¹⁶

na/fosfatidilserina; este ensayo se ha sugerido que correlaciona fuertemente con la presencia de AL.¹⁸ Durante el Congreso del Colegio Americano de Reumatología del 2020, la Dra. Bertolaccini, mencionó que los anticuerpos IgG que reconocen el epítotope Gly40-Arg43 en el dominio I de la β2GP1 no solamente produce el anti-coagulante lúpico, sino que su presencia correlaciona fuertemente con trombosis. Esta área del dominio I está cubierta por una cadena de carbohidratos en solución, haciendo este epítotope críptico.

Evaluación del riesgo de AAF

La evaluación del riesgo de trombosis o morbilidad obstétrica con anticuerpos antifosfolípido depende de la estratificación que se basa en las características de los anticuerpos y otros factores clínicos. La información acumulada en las publicaciones apoya la importancia del perfil de anticuerpos antifosfolípido que es un compuesto del tipo y título de los AAF y su relación con el grado de riesgo para trombosis y complicación del embarazo. La definición de “perfil de alto grado” varía ligeramente,

Cuadro 28.2. Criterios de clasificación revisados para síndrome antifosfolípido

Criterio	Definición	Comentario
Laboratorio	Dos pruebas positivas, separadas al menos 12 semanas	
Anticoagulante lúpico	Prueba de coagulación dependiente de FL prolongada: aTPT, dRVVT	TPT no corrige con la adición de plasma fresco pobre en plaquetas y corrige con la adición de FL
Anticardiolipina IgM, IgG	≥ 40 unidades MPL o GPL	a-β2GP1 ELISA
a-β2 GP1, IgM, IgG	≥ de la percentila 99	ELISA estándar
Clínica: Vascular		
Trombosis:	Cualquier tejido y órgano	Confirmado por imagen, ultrasonido o histopatología
Arterial	≥ 1 trombosis arterial	
Venosa	≥ 1 trombosis venosa	
Microtrombos	≥ 1 trombosis de pequeños vasos	
Clínica: Obstétricos		
Pérdidas fetales:		
Tempranas	≥ 3 pérdidas preembrionarias o embrionarias <10 semanas	Consecutivos, excluyendo anomalías anatómicas, hormonales y cromosómicas
Tardías	≥ muerte fetal ≥ 10 semanas	
Morbilidad del embarazo	≥ parto prematuro ≤ 34 semanas debido a eclampsia o insuficiencia placentaria severa	

FL: fosfolípido

Adaptado de: Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome/APS). *J Thromb Haemost.* 2006;1

pero generalmente incluye la presencia de AL con o sin aCL o a-β2GP1. La presencia de AL está más estrechamente asociada con riesgo de trombosis o complicaciones del embarazo, los isotipos IgG de los otros anticuerpos parecen ser más protagónicos que los IgM y A. Recientemente García y Erkan definen perfil de alto riesgo como la presencia de AL positivo con o sin la presencia de títulos altos/moderados de aCL (> 40 unidades GPL o MPL) o anti β2GP1 (> 99% de IgG o IgM),¹⁹ perfil de bajo riesgo son los AAF no AL a títulos medios/bajos (< 40).¹⁹ La persistencia de los anticuerpos positivos, en dos ocasiones separadas por 12 semanas, se requiere para cumplir el criterio de laboratorio de los criterios de clasi-

ficación del SAAF. La positividad transitoria puede ser debida a infección intercurrente o error de laboratorio y generalmente no está asociado con complicaciones clínicas.

En adición a estas características del perfil de AAF, la presencia de otros factores clínicos o de laboratorio pueden influir en el riesgo. Por lo menos 50% con AAF con trombosis, tienen factores de riesgo adicionales al tiempo del evento, incluyendo la presencia de LES subyacente, fenotipos genéticos protrombóticos y factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Factores de riesgo temporales o adquiridos como el tabaquismo, inmovilización prolongada, cirugía y el uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal de remplazo, pueden incrementar el

riesgo, así como condiciones médicas tales como el embarazo, síndrome nefrótico o cuadros de inflamación crónica.²⁰

Dada la variabilidad en las definiciones y niveles de corte para los AAF, así como la influencia clara de factores modificantes, es difícil estimar el riesgo preciso de trombosis asociada con la positividad de AAF. En revisión sistemática, entre los pacientes con AAF, el riesgo de desarrollar trombosis es < 1% por año en sujetos sanos, más del 10% por año en mujeres con historia de SAAF obstétrico y > 10% por año en pacientes con historia de trombosis venosa que descontinuaron los anticoagulantes dentro de los últimos 6 meses. Otro estudio que evaluó los pacientes de alto riesgo con triple positivo el OR fue de 33 (IC 95% 7.0 a 157.6).²¹

Con el fin de estratificar el riesgo se han publicado varias puntuaciones compuestas que incorporan valores con diferente peso, una de estas puntuaciones es el *Score Global* de SAAF (GAPSS) que ha mostrado predecir la incidencia de trombosis mejor que la determinación aislada de AAF e incluye datos clínicos y de laboratorio; la adición de puntos totales para cada anticuerpo y manifestación clínica lleva a la puntuación, entre más alta sea la puntuación mayor será el riesgo. Incluye un anticuerpo que no se está disponible en todos los laboratorios y que no se ha validado el aPT/FS y en los datos clínicos incluye hiperlipidemias e hipertensión arterial.

Evaluando el riesgo de morbilidad durante el embarazo con AAF incluye también la evaluación del perfil de AAF y otros factores de riesgo trombótico que incrementan riesgo de pérdida fetal o el desenlace del embarazo con historia previa de trombosis, historia de morbilidad durante el embarazo, diagnóstico de LES y la presencia de niveles elevados de homocisteína. Otros factores de riesgo incluyen edad menor, velocimetría Doppler de la arteria uterina y niveles bajos de complemento.¹⁶

En estudio prospectivo multicéntrico observacional, PROMISSE (*Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus*), se identificó al AL como el predictor independiente más fuerte para desenlace adverso del embarazo por arriba de 12 semanas de gestación. En el análisis multivariado el AL se asoció con aumento de desenlace pobre después de ajustar por edad, historia de trombosis y diagnóstico de LES ya que estas variables también influyeron en un mal desenlace del embarazo lo que no ocurrió con los aCL y β 2GP1.²²

Tratamiento del síndrome antifosfolípido

Las categorías de tratamiento pueden ser separadas en: tromboprolifaxis primaria, tromboprolifaxis secundaria, SAAFc, profilaxis en el embarazo y tratamiento de manifestaciones que no son incluidas en los criterios de clasificación.

Tromboprolifaxis primaria

Existen tres subgrupos de pacientes con AAF que pudieran requerir tromboprolifaxis: asintomáticos sin LES, asintomáticos con LES y pacientes que no han tenido trombosis, pero sí complicaciones del embarazo compatibles con SAAF obstétrico (SAAF-OB).

Para el grupo con AAF sin LES subyacente, no hay ensayos aleatorizados doble ciego con datos que apoyen el tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. El estudio APLASA (*Antiphospholipid Antibody Acetylsalicylic Acid*) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego placebo controlado con aFL persistentemente positivo algunos con LES y otros sin LES, fueron aleatorizados para recibir 81 mg de aspirina o placebo y se siguieron por 2.3 años. Se hizo análisis a los 2 años y encontraron incidencia menor a la esperada en ambos grupos y continuar con el estudio para

mostrar diferencias implicaba un tamaño de muestra inalcanzable por lo que el reclutamiento se suspendió. Los resultados sugieren que los sujetos asintomáticos con AAF, no se benefician de la aspirina para trombopprofilaxis primaria y tienen baja incidencia anual de trombosis.²³ En contraste otro estudio de metaanálisis encontró que dosis bajas de aspirina (DBA) en pacientes asintomáticos con aFL previno el primer cuadro de trombosis arterial pero no venoso.

La hidroxicloroquina (HCQ) es potencial terapia trombopprofiláctica para pacientes asintomáticos con AAF sin LES. La APS-ACTION una alianza internacional para realizar ensayos clínicos en SAAF inició estudio en sujetos con AAF sin LES para recibir hidroxicloroquina o no, además de tratamiento estándar, pero se cerró prematuramente por reclutamiento lento y aumento del costo de la HCQ. En la actualidad pudiera justificarse el uso de DBA en paciente con perfil de anticuerpos de alto riesgo, especialmente triple positivo y además otros factores de riesgo como hiperlipidemia e hipertensión arterial, pero hay que tener en cuenta los efectos adversos de las DBA. También hay que evitar el uso de estrógenos exógenos.

Por otro lado, aunque no hay ensayos clínicos controlados del uso de DBA, algunos estudios observacionales sugieren que existe beneficio del uso de DBA o HCQ para prevenir trombosis en pacientes con LES asintomáticos y con AAF, de hecho el comité de expertos de EULAR recomienda las DBA en pacientes con LES y AAF. Se debe considerar en estos pacientes el uso concomitante de DBA e HCQ. La trombopprofilaxis primaria en pacientes con SAAF-OB, sin historia de trombosis puede ser razonable, porque estas pacientes tienen riesgo aumentado de trombosis con tasas reportadas de 19.3% en pacientes con SAAF-OB vs. 4.8% en mujeres sin AAF con historia similar de

pérdidas fetales. Es razonable considerar las DBA después de SAF-OB especialmente en la presencia de otros factores de riesgo y parece no tener papel importante el uso de anticoagulación crónica en estos pacientes.¹⁶

Trombopprofilaxis secundaria: trombosis venosa

La trombopprofilaxis secundaria a largo plazo es obligatoria para la trombosis no provocada asociada a SAAF. La terapia tradicional en la década de los 90 era warfarina u otro anticoagulante dependiente de vitamina K de “alta intensidad” con INR mayor de 3.0; sin embargo, la diferencia entre alta y moderada intensidad (INR entre 2.0 y 3.0) no era significativa pero sí las complicaciones hemorrágicas. Más recientemente estudios prospectivos apoyan la terapia con warfarina de moderada intensidad al menos para trombosis venosa. En ese estudio se siguieron 114 pacientes por un promedio de 2.7 años en ensayo doble ciego aleatorizado con AAF y trombosis previa y que se asignaron a esquema moderado (INR entre 2.0 y 3.0) o a uno de alta intensidad (INR entre 3.1 a 4.0), la recurrencia de trombosis no fue más alta en el esquema moderado (2/58) que en el grupo de alta intensidad (6/56), aunque se excluyeron pacientes con trombosis recurrente.²⁴

Basados en estos estudios se sugiere que la trombopprofilaxis para trombosis venosa no recurrente, no provocada es de por vida con warfarina o algún otro anticoagulante dependiente de vitamina K a un INR entre 2.0 y 3.0. Para pacientes con trombosis recurrente y que aparentemente la warfarina ha fallado, es importante revisar el INR al momento del evento. Cuanto el INR se encuentra en niveles terapéuticos, vale la pena medir los niveles del factor X cromogénico: un nivel “terapéutico” del INR podría no ser efectivo en todos los pacientes porque el AL puede

algunas veces afectar el tiempo de protrombina (TP). En caso de falla de la warfarina los cambios potenciales que se pueden realizar incluyen: incrementar el nivel de anticoagulación a un INR entre 3.0 y 4.0 (con estudios controversiales que indican potencial aumento de trombosis y hemorragias), añadir DBA a la warfarina o adicionar tratamientos como estatinas o HCQ o cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM). En casos de un solo cuadro de trombosis posterior a un viaje en avión o el uso reciente de anticonceptivos hormonales, se puede considerar un curso limitado de anticoagulación por 3 a 6 meses, con profilaxis a largo plazo en situaciones de estrés hemostático.¹⁶

Profilaxis secundaria: trombosis arterial

En general, los pacientes con trombosis arterial son tratados con un régimen de anticoagulación más agresivo que las trombosis solamente venosas. El estudio de EVC y anticuerpos antifosfolípido (APASS, por sus siglas en inglés), no observó beneficio de la warfarina sobre la aspirina, probablemente debido a limitaciones del estudio incluyendo las pruebas para AAF. El estudio WARSS (*Warfarin vs. Aspirin Recurrent Stroke Study*), incluyó 1,770 pacientes con EVC agudo y se aleatorizaron a recibir dosis completas de DBA de 325 mg diarios o warfarina a un INR de 2.2; a todos se les investigó la presencia de AAF y 720/1770 (41%) fueron positivos a algún AAF, no necesariamente a títulos moderados o altos. Los que tuvieron un solo anticuerpo (cualquiera) no estuvo asociado con mayor riesgo de eventos trombooclusivos, aunque los pacientes con dos anticuerpos positivos, AL y aCL tuvieron mayor riesgo de recurrencia. Este estudio tiene limitaciones como que solo se hizo una determinación de aFL y la mayoría a títulos bajos, además los pacientes tenían edad promedio de 60 años, lo que puede

explicar la presencia del EVC relacionado a la edad. Estos resultados no son aplicables a pacientes de menor edad y con EVC con títulos altos de AAF o positivo a múltiples anticuerpos.²⁵

Otros estudios han mostrado que los pacientes con SAAF, definido por criterios y eventos arteriales recurrentes, tienen mayor riesgo de trombosis recurrente cuando reciben warfarina a un INR entre 2.0 a 3.0 que cuando se llevan a un INR mayor de 3.0. Otros apoyan que los pacientes con SAF tienen un riesgo mayor de recurrencia de trombosis arterial sobre todo aquellos con triple positividad y que se benefician al recibir anticoagulación de mayor intensidad.¹⁶

El papel de la terapia antiplaquetaria también es importante y ha sido demostrado en estudios de pacientes con SAAF primario o asociado a LES con trombosis arterial recurrente, y que recibieron warfarina con INR entre 2.0 y 3.0, DBA entre 81 y 100 mg o la combinación de warfarina con DBA, con tasas de recurrencia del 37.2% en aquellos con aspirina sola, 23.7% en aquellos con warfarina sola y el 6.9% en los que recibieron la combinación, lo que sugiere que la trombopprofilaxis para trombosis arterial es de por vida con warfarina (INR 3.0 a 3.5) o combinación de DBA con warfarina a intensidad moderada (INR 2.0 a 3.0).

Habrà que tener en cuenta la posibilidad de sangrado con uso concomitante de warfarina con aspirina. Hay que investigar y tratar factores de riesgo para las recurrencias como diabetes mellitus, trombofilia hereditaria y suspensión de anticoagulantes orales. Se sugiere cambiar a HBPM si la warfarina no es efectiva o no es bien tolerada.

En el estudio RAPS donde se compara rivaroxabán con warfarina en un estudio de etiqueta abierta aleatorizado no hubo diferencias, no hubo trombosis ni sangrado en ambos grupos. En contraste, el

estudio TRAPS enroló pacientes de alto riesgo triple positivos de AAF y las variables de desenlace fueron hemorragia o trombosis. Los pacientes enrolados estaban entre 18 y 75 años con triple positivo para AAF con historia de trombosis con o sin historia de morbilidad con el embarazo, con o sin enfermedad autoinmune y recibieron rivaroxabán 20 mg diarios o 15 mg si tuvieran depuración de creatinina entre 30 y 50 mL/min o warfarina con anticoagulación moderada con INR entre 2 y 3 y se permitió el uso de aspirina. El estudio se terminó prematuramente por incremento significativo de eventos trombóticos, principalmente arteriales, del 12% para rivaroxabán y del 0% para warfarina y eventos de sangrado mayores fueron del 7% para rivaroxabán vs. 3% de warfarina. Por lo tanto, el rivaroxabán y los ACOD no se sugieren para el manejo de trombosis arterial por SAAF, en particular para triple positivo. Queda por ver si pudieran tener un lugar en la profilaxis de trombosis venosa en pacientes que no sean de alto riesgo.

Otros medicamentos pueden ofrecer beneficio potencial cuando falla la warfarina o cuando tienen otros factores de riesgo. La HCQ tiene efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y antitrombótico;²⁶ con menor riesgo de trombosis en paciente con SAAF asociado a LES y también en SAAF primario, en el estudio HIBISCUS.²⁷

Las estatinas también tienen un efecto antiinflamatorio y antitrombótico, modulan la respuesta inflamatoria y disminuyen el riesgo de trombosis. Algunos estudios apoyan, aunque no en forma concluyente, la posibilidad de adicionar las estatinas en paciente con alto riesgo.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAAFc) es raro, con insuficiencia mul-

tiorgánica aguda, con oclusión predominantemente de vasos pequeños, que involucra ≥ 3 órganos en ≤ 1 semana con confirmación histopatológica. La tasa de mortalidad del 37%; las manifestaciones más comunes incluyen disfunción renal con hipertensión (70%), trombocitopenia (60%), afección pulmonar (70%), cardíaca (53%), cutánea con livedo, necrosis o púrpura (66%) y manifestaciones cerebrales con infartos, encefalopatía, convulsiones u oclusiones venosas (60%). Los principales disparadores identificados en el 50% son infección (20%), trauma, cirugía y suspensión de anticoagulación. El diagnóstico concomitante de LES es marcador de mal pronóstico.²⁸

Las recomendaciones de manejo del SAAFc incluyen el tratamiento de alguna condición subyacente (por ejemplo, infección) y la “terapia triple” que incluye heparina intravenosa, altas dosis de GC (para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) e inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y/o plasmaféresis. En el 2018 el registro del SAAFc comparó la “terapia triple” con otras combinaciones de medicamentos; de 525 episodios con el 37% de mortalidad, la terapia triple se usó en el 40%, otras combinaciones en el 57% y no triple terapia en el 2.5%. Las tasas de mortalidad fueron del 28.5% con la terapia triple, del 41.1% con otras combinaciones y del 75% en los que no recibieron terapia triple.²⁹

En los casos de SAAFc en donde falla la terapia triple, se debe considerar la posibilidad de adicionar rituximab o eculizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5). Los AAF activan células endoteliales, monocitos y plaquetas, conllevan a proceso proinflamatorio y protrombótico, con activación del complemento, por lo que la inhibición del complemento con eculizumab puede ofrecer beneficio adicional en casos refractarios.

Síndrome antifosfolípido obstétrico

Teniendo en cuenta que el incremento en el riesgo de preeclampsia está asociado con los AAF, se sugiere DBA para profilaxis de preeclampsia. Otros tratamientos están reservados para aquellos pacientes que reúnen criterios para el SAAF-OB. La heparina profiláctica con DBA permanece como el tratamiento estándar para paciente con SAAF-OB (**Cuadro 28.2**). La heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica en lugar de la heparina no fraccionada se ha preferido por la facilidad de una sola dosis al día en lugar de dos veces al día. El uso de la HBPM combinada con DBA es más eficaz que DBA aislada (75% vs. 40%). Las pacientes tratadas con anticoagulación profiláctica durante el embarazo deben continuar con dicho tratamiento por 6 a 12 semanas posparto. Debemos emplear heparina a dosis terapéuticas en historia de trombosis previa.

Se debe iniciar con DBA desde antes de la concepción y luego adicionar la heparina ya sea no fraccionada o HBPM, durante todo el embarazo. La HCQ se usa comúnmente en las enfermedades autoinmunes, principalmente en LES, para el que se recomienda su uso durante el embarazo. La información del uso de HCQ en el SAAF-OB es escasa, pero varios estudios retrospectivos muestran la eficacia de la HCQ asociada a la terapia convencional tanto en SAAF-OB como refractario.³⁰

Los GC inhiben la vía del complemento y disminuyen el número de células NK (asesinas naturales), por lo que se ha propuesto su posible efecto beneficioso en pacientes con abortos recurrentes. En un estudio abierto con número limitado de pacientes, la prednisona a dosis de 10 mg diarios durante el primer trimestre del embarazo incrementa significativamente la tasa de nacimientos vivos sin aumento de efectos secundarios en

pacientes con SAAF-OB refractario. En las pacientes con aFL positivos y que se van a someter a reproducción asistida se recomienda individualizar el riesgo para asociar HBPM a dosis terapéuticas con DBA. Las mujeres con triple positividad o altos niveles de AAF, deben utilizar HBPM con DBA. Además, se recomienda evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica en las técnicas de reproducción asistida.³⁰ El uso de gammaglobulina IV (IVIG), se ha usado en casos refractarios con resultados contradictorios, lo que por el momento lo pone en un lugar de solamente utilizarla en casos refractarios de SAAF-OB.

Finalmente, el uso de estatinas pudiera ser potencialmente útil como parte de la terapia combinada durante el embarazo. Un estudio no aleatorizado de pacientes con preeclampsia mostró que entre quienes recibieron pravastatina, solamente una desarrolló preeclampsia, comparado con 10 del grupo control; las estatinas pueden prevenir preeclampsia en la población general y parecen ser seguras durante el embarazo. Eculizumab es potencialmente útil en el SAAF-OB refractario.

Manifestaciones no trombóticas

El tratamiento de las manifestaciones no trombóticas (no incluidas en los criterios), no está bien definido y algunas no mejoran con ninguno de los tratamientos propuestos. La trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune tienden a responder a terapias usuales para citopenias autoinmunes, incluyendo esteroides, IVIG, rituximab y medicamentos inmunosupresores estándar como la azatioprina o micofenolato de mofetilo. Las úlceras cutáneas generalmente son tratadas con anticoagulación, terapia antiplaquetaria o terapia inmunosupresora. Las manifestaciones renales o cardíacas no trombóticas no mejoran en forma clara con la

anticoagulación, aunque la anticoagulación está recomendada en paciente con enfermedad valvular cardiaca por riesgo de embolización. En el estudio RITAPS, se usó rituximab para manifestaciones no trombóticas del SAAF como la trombocitopenia, anemia hemolítica y casos de microtrombosis en 19 pacientes y este fue útil el 50% de los pacientes. El mTOR puede regular en forma positiva la vasculopatía del SAAF, por lo que su inhibición puede bloquear la proliferación endotelial mediada por aFL.³¹

REFERENCIAS

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome/APS) *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- Ruiz-Iraztoza G, Crowther M, Branch W, Kamastha M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498-1509.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-4.
- Hugues GR. The antiphospholipid syndrome: Ten years on, *Lancet*. 1993;342:341-4.
- Lockshin MD, Harris EN. History of antiphospholipid antibody. En: Erkan D, Lockshin MD, editors. *Antiphospholipid Syndrome: current research highlights and clinical insights*. Springer; 2017: 3-11.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:1033-44.
- Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM. Beta 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost*. 1992;67:649-53.
- Arachchillage DR, Efthymiou M, Mackie IJ, Lawrie AS, Machin SJ, Cohen H. Anti-protein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1801-9.
- Breen Ka, Seed P, Parmar K, Moore GW, Stuart-Smith SE, Hunt BJ. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2012;107:423-9.
- Oku K, Amengual O, Hisada R, et al. Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1403-11.
- Proulle V, Furie RA et al. Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS. *Blood* 2014;124:611-22.
- Canaud B, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the Storch pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:303-12.
- Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnosis testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:3067-78.
- Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and β 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Human Reprod*. 1995;10:2001-05.
- Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:219-25.
- Sammaritano LR. Antiphospholipid Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;34:1-16.
- Zuily S, Barbhaiya M, Costenbader KH, et al. 15th International congress on antiphospholipid antibodies task force on antiphospholipid syndrome classification report. En: Erkan D, Lockshin MD, editors. *Antiphospholipid syndrome: current research highlights and clinical insights*. Springer; 2017: 279-90.
- Bertolaccini ML, Amengual O, Artim-Eser B, et al. Clinical and prognostic significance of non-criteria antiphospholipid antibody tests in: Erkan D, Lockshin MD, editors. *Antiphospholipid syndrome: current research highlights and clinical insights*. Springer; 2017: 171-87.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:2010-21.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the Management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- Danowski A, De Azevedo MN, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36:1195-9.
- Pengo V, Ruffati A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118:4714-8.
- Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2311-8.

24. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2382-91.
25. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-8.
26. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004;291:576-84.
27. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20-28.
28. Belizna C, Pregnoato F, Abad S, et al. HIBISCUS: hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2018;17:1153-68.
29. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS); descriptive análisis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32:240-5.
30. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, et al. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology.* 2018;57:1264-70.
31. Cáliz R, Díaz del Campo P, Galind M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte II: síndrome antifosfolípido obstétrico y situaciones especiales. *Rheumatol Clin.* 2020;16;2:133-148.
32. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464-71.

Capítulo 29

Editora de la sección

Dra. Sandra Muñoz López

Actualidades en etiopatogenia del síndrome de Sjögren

Dra. Sandra Muñoz López

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

Dra. Sandra Ivet Domínguez Valdez

PUNTOS CLAVE

- El síndrome de Sjögren (SS) se considera un proceso multifactorial que se origina en la interacción entre factores genéticos y agentes exógenos y endógenos capaces de desencadenar una respuesta autoinmune anormal mediada en particular por linfocitos T y B. Además, sugieren la participación de inflamación, destrucción de acinos, así como expresión o localización alterada de acuaporinas
- Se caracteriza por una lesión inmunomediada de las glándulas exocrinas, con una amplia gama de manifestaciones extraglandulares. El síndrome *sicca* o las manifestaciones sistémicas son el sello clínico, asociado a un perfil de autoanticuerpos particular
- Los virus primarios implicados en la inducción de SS incluyen virus de Epstein-Barr (VEB), virus linfotrópico T humano tipo I (HTLVI), virus de la hepatitis C (VHC) y virus coxsackie
- Hay asociación entre antígeno leucocitario humano (HLA) -DR y los alelos HLA-DQ, en la producción de BAFF (factor de activación de células B), así como su receptor BR3 e IL-6, estos están involucrados en la supervivencia y diferenciación de las células B. Los alelos HLA-DQ1/HLA-DQ2 presentan una enfermedad autoinmune más grave
- El 30 a 40% de los pacientes desarrollan complicaciones extraglandulares, incluyendo afección a nivel hematológico, pulmonar o renal
- Permanece subdiagnosticada en más de la mitad de los pacientes, impactando en una identificación tardía de manifestaciones, incluyendo linfoma

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una lesión inmunomediada de las glándulas exocrinas, así como una amplia gama de manifestaciones extraglandulares. Se caracteriza por la infiltración linfoplasmocítica de las glándulas salivales y lagrimales, por lo que el síndrome *sicca* o las manifestaciones sistémicas son el sello clínico, asociado a un perfil de autoanticuerpos particular. La temida complicación de esta activación linfocítica desregulada e incesante es el desarrollo de linfoma. El SS puede ser “primario” si ocurre solo (SSp) o “secundario” (SSs) cuando está asociado con otra enfermedad autoinmune.¹

La patogenia del SSp es resultado de una compleja interacción entre los factores del sistema inmunológico, ambiental, genéticos y respuestas inmunes humorales que, en esencia, son los mecanismos que ocasionan el daño tisular y la generación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El SS se considera un proceso multifactorial que se origina en la interacción entre factores genéticos y agentes exógenos y endógenos capaces de desencadenar una respuesta autoinmune anormal mediada en particular por linfocitos T y B. La inflamación mantiene, perpetúa y amplifica el daño tisular y conduce a un deterioro funcional progresivo de los órganos afectados y a un entorno inflamatorio crónico. Generalmente, hay tres eventos recurrentes asociados con el SS: a) una fase desencadenante inducida por factores ambientales bajo factores epigenéticos específicos, predisposición genética y regulación hormonal; b) la desregulación de la función normal de las células epiteliales de las glándulas salivales (SGEC); c) inflamación crónica caracterizada por infiltración de glándulas salivales (GS) a base de células linfocíticas, hiperactividad de linfocitos B y producción de autoanticuerpos.²

El papel principal de las glándulas salivales (GS) es la producción y secreción de saliva, en la que las acuaporinas (AQP) juegan un papel clave al asegurar el flujo de agua. Los AQP son proteínas de los canales transmembrana permeables al agua para permitir el transporte de agua a través de las membranas celulares de acuerdo con el gradiente osmótico. La AQP5 representa un potencial objetivo terapéutico en diferentes estrategias para el tratamiento de la xerostomía.³

Aunque la causa principal de la hipofunción de las glándulas salivales sigue sin estar clara en el SS, las características de la enfermedad sugieren la participación de inflamación, destrucción de acinos, así como expresión o localización alterada de AQP. Se ha planteado la hipótesis de un vínculo entre la inflamación y la expresión alterada de AQP, en particular AQP5. Entre la larga lista de citocinas que han estado involucradas en SS, algunas se han relacionado con expresión/localización alterada de AQP5. El IFN- γ , una citocina producida durante las tres fases del desarrollo de SS, induce la apoptosis de GS, así como la expresión de varias citocinas quimioatrayentes. Se ha demostrado que la expresión de IFN- γ , induce anticuerpos anti-M3R y reduce la expresión de AQP5. Otros estudios han destacado el papel del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en el SS. De hecho, los niveles de TNF- α aumentan en suero y GS de pacientes con SS. El factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la interleucina-17 (IL-17) y la interleucina-7 (IL-7) también desempeñan un papel en la SS. La sobreexpresión de IL-17 desencadena la inflamación e hipofunción de GS.³

Factores ambientales

Los virus primarios implicados en la inducción de SS incluyen virus de Epstein-Barr (VEB), virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV1), virus de la hepatitis C (VHC) y virus Coxsackie.¹

Se ha planteado la hipótesis de que la exposición a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) es un factor de riesgo importante para múltiples enfermedades reumáticas, pero la evidencia serológica hasta ahora de su papel en el síndrome de Sjögren (SS) aún no está claramente establecida.

Un estudio realizado por Jingxiu Xuan y cols. tuvo como objetivo evaluar las asociaciones epidemiológicas de los anticuerpos contra el VEB con SS. En el estudio de casos y controles, los pacientes con SS tenían tanto una prevalencia significativamente mayor de positividad de anticuerpos IgG anti-antígeno temprano (31.9% frente al 3.1%, $p < 0.001$). El título de anticuerpo IgG anti-antígeno de la cápside viral, aumentó significativamente en los pacientes con SS en comparación con los controles sanos ($p < 0.001$). Los pacientes seropositivos con anticuerpos IgG anti-antígeno temprano con SS tenían niveles más bajos de C3 ($p = 0.002$) y C4 ($p = 0.02$).⁴

El VEB es capaz de estimular la producción de proteínas que imitan el receptor de células B (BCR) y la señalización de CD40 e inducen una fuerte hiperactividad de las células B y la presencia de autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La / SSB en pacientes con SS.

Así también el VEB puede infectar a las células B a través de la unión de gp350/220 de la envoltura al receptor del complemento tipo 2 (CR2) en las células B y a través de la interacción de gp42 con moléculas HLA de clase II. La unión del VEB o los complejos de antígeno-anticuerpo a las células B, hace que la cola citoplasmática de CD19 sea fosforilada, lo que puede promover aún más la proliferación y activación de las células B. Algunas proteínas del VEB, como LMP2A y LMP1, han demostrado que previenen la apoptosis de las células B infectadas y, por tanto, suscitan la progresión de la autoinmuni-

dad. Algunos estudios han sugerido que el VEB puede alterar la diferenciación e interrumpir la función normal de las células T a través de diferentes mecanismos, lo que puede contribuir al desarrollo de autoinmunidad. Por lo tanto, la infección por VEB puede causar la activación anormal de células B o células T, lo que puede resultar en una pérdida de tolerancia inmunológica y el desarrollo de autoinmunidad. En SS, se ha encontrado que la infección activa por VEB está relacionada con estructuras linfoides ectópicas en los tejidos glandulares de pacientes con SS, lo que sugiere que puede impulsar la respuesta autoinmune local y la activación de células B autorreactivas durante la progresión de SS.⁴

Hay otras explicaciones para el papel de la infección por VEB en la patogénesis de SS. Una explicación es el mimetismo molecular entre las proteínas del VEB y los autoantígenos, que puede promover el desarrollo de SS al inducir la formación de autoanticuerpos de reacción cruzada contra patógenos y autoantígenos. Por ejemplo, un estudio de Navone y colaboradores documenta que los anticuerpos contra el VEB podían reconocer autoantígenos como la alfa-fodrina y la lipocalina lagrimal. Además, el VEB puede regular directamente las células inmunes innatas como las células dendríticas. Una vía es la de interferón- α activado (IFN- α), está involucrada en el proceso autoinmune de SS, y se ha informado que el ADN y el ARN del VEB activan las células dendríticas plasmocitoides (CDp) a través de la participación del receptor tipo Toll 9 (TLR-9) y TLR-7, y luego aumentar la producción de IFN- α .

Se ha informado de la presencia de HTLV-1, en el 23% de los pacientes con SS en comparación con el 3% de los pacientes sanos.¹

El virus Coxsackie es un virus de ARN monocatenario que pertenece a la familia

Picornaviridae. Un estudio ha identificado en pacientes con SS una reactividad cruzada entre los anticuerpos contra el epítopo Ro 60 y la proteína Coxsackie 2B que comparten una homología de secuencia del 87%.

A pesar de la posible participación de la infección viral en el SS, los fármacos antivirales más comunes no parecen mostrar un beneficio real en el tratamiento del SS.

El papel del VHC, un virus pequeño de ARN monocatenario que pertenece a la familia *Flaviviridae*, se ha examinado en la fase inicial de activación de la SS. Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes con infección por VHC presentan sintomatología seca, pruebas oculares positivas, infiltración linfocítica SG y autoanticuerpos. Por lo tanto, la SS asociada al VHC (pacientes con VHC que cumplen los criterios de clasificación SS 2002) es indistinguible del SSp. Sobre esta base, la infección crónica por VHC debe considerarse un criterio de exclusión para SSp, ya que la infección por VHC podría participar en el desarrollo de SS en un subconjunto de pacientes.⁵

A pesar de la posible participación de la infección viral en el SS, los fármacos antivirales más comunes no parecen mostrar un beneficio real en el tratamiento del SS.

Aspecto genético y hormonal

La predisposición genética juega un papel importante en la fase desencadenante de la enfermedad. Hay asociación entre el antígeno leucocitario humano (HLA) -DR y los alelos HLA-DQ en diferentes poblaciones, incluidas las caucásicas, japonesas y chinas. Los pacientes con SS con alelos HLA-DQ1/HLA-DQ2 presentan una enfermedad autoinmune más grave que los pacientes con cualquier otra combinación alélica en HLA-DQ.⁵

Por otro lado, también se ha visto alteraciones en la producción de BAFF (factor de activación de células B), así como su re-

ceptor BR3 e IL-6, estos están involucrados en la supervivencia y diferenciación de las células B, se encontró una disregulación en los monocitos de pacientes con SSp.

En un estudio se mostró que la proporción de monocitos periféricos positivos para BR3 (BR3 + / CD14 +), se encontraban elevados en pacientes con SS en comparación con grupo control. Además, la producción de IL-6 por los monocitos estimulados por BAFF fue notablemente más alta que en el grupo control. La expresión de BR3 en los monocitos en pacientes con SS se elevó en aquellos con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB positivos en comparación con pacientes negativos. La expresión elevada de BAFF juega un papel en la sobreproducción de IgG por células B en SS. Estos resultados sugieren que las vías de señalización de BAFF a través de BR3 en monocitos son posibles dianas terapéuticas para SS.⁶

También se han encontrado polimorfismos del gen Fas/FasL en pacientes con SS. El gen Ro52 que codifica el autoantígeno Ro de 52 kd muestra polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) ubicado cromosoma 13 arriba del exón 4, esto se asocia significativamente con la presencia de autoanticuerpos anti-Ro 52kd en pacientes con SS. Numerosos genes adicionales que incluyen IL-10, TNF alfa, cadena alfa del receptor de IL-4, STAT4 y CXCL13 también muestran un polimorfismo genético posiblemente asociado con SS. La presencia de un polimorfismo en el gen de la proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNFAIP3) se asocia con el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin, también dos polimorfismos del gen de la metilentetrafolato reductasa (MTHFR) se consideran factores de riesgo de linfoma en pacientes con SS.¹

Hay factores epigenéticos que se relacionan con la enfermedad, como son la metilación del ADN. La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo

metilo a residuos de citosina, catalizado por ADN metiltransferasas (DNMT). La metilación del ADN es uno de los mecanismos más importantes que utilizan los diferentes tipos de células para cambiar su expresión genética, como la transición de células madre efectoras estables a células B y T efectoras.

La modificación más frecuente observada es la desmetilación de varios sitios en el genoma de los pacientes con SS. La metilación del ADN de glándulas salivales se reduce significativamente en pacientes con SS en comparación con los sujetos de control. Aparentemente, en los pacientes con SS hay una disminución de 7 veces en DNMT y un aumento de 2 veces en la expresión del compañero desmetilante Gadd45-alfa. Este proceso de desmetilación también se asoció en parte con la infiltración de GS por células B y la gravedad de la patología.

Varios artículos han informado de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que se pueden considerar alelos de riesgo en SS. Diecinueve genes fueron identificados incluyendo EIF2AK2, GBP1, PARP12, PARP14 y TDRD7, los genes relacionados con la señalización del interferón incluidos IRF1, CXCL9, CXCL10, quimiocinas y sus receptores, incluidos CCR1, CXCL11, CXCL13 y CXCR4. Además, los niveles de expresión de CCL19 y CCR7 se correlacionó con niveles aumentados de anticuerpo SSA.¹

Aproximadamente el 30 al 40% de los pacientes con SS desarrollan complicaciones extraglandulares, incluyendo afección a nivel hematológico, pulmonar o renal. La enfermedad muestra una serie de manifestaciones hematológicas, desde citopenia asintomática hasta complicaciones potencialmente mortales, como anemia hemolítica grave y linfoma de células B.

La anemia, que se observa con frecuencia en pacientes con SS, se debe a: enfermedad crónica (ACD), deficiencia de

hierro (IDA) y anemia hemolítica inmune (AHI). El receptor de interleucina (IL) 2 tiene tres subunidades polipeptídicas, incluido CD25 (IL-2R α), CD122 (IL-2R β) y CD132 (la cadena γ común). Es bien conocido que se genera CD25 soluble como consecuencia de la escisión proteolítica, principalmente de la membrana de células T activadas, y la concentración sérica CD25 están asociadas con la proliferación de las mismas. Las concentraciones séricas altas se han observado en pacientes con SS y otras enfermedades autoinmunes.⁷

Las concentraciones de CD25 pueden indicar progresión de las manifestaciones extraglandulares, incluyendo daño renal, vasculitis, afectación pulmonar, linfadenopatía y fenómeno de Raynaud. Sin embargo, en afección hematológica, la correlación entre niveles séricos de CD25 y manifestaciones hematológicas, puede ser usado como biomarcador de las mismas.⁷

Papel de las hormonas

La fuerte predisposición de las mujeres a desarrollar SS demuestra claramente el papel de las hormonas sexuales como factor de riesgo de la enfermedad. Una mayor exposición a estrógenos se asoció negativamente con el desarrollo de SS. También se evoca un efecto del cromosoma X, ya que los hombres con síndrome de Klinefelter tienen un mayor riesgo de desarrollar SS (20 veces mayor) en comparación con los hombres sanos. Estos datos sugieren un papel protector de los estrógenos sobre la activación epitelial y la existencia de una respuesta estrogénica deficiente en el SS. No es sorprendente que el uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del cáncer de mama esté asociado con artralgia o incluso con SS auténtico.

Los andrógenos suprimen la inflamación y mejoran la función de las glándulas lagrimales en modelos hembras de ratón. Los andrógenos podrían ayudar a mante-

ner la estructura de los acinos en glándulas salivales, mientras que su reducción observada en pacientes con SS podría causar una disminución en la expresión de integrinas y probablemente una desregulación de la arquitectura de acinos.¹

Inmunidad innata en síndrome de Sjögren

Células endoteliales

Las células endoteliales (CE) participan en diferentes enfermedades autoinmunes. La formación de nuevos vasos sanguíneos (neoangiogénesis) ha sido reconocido como un evento en la inducción y mantenimiento de las enfermedades autoinmunes. La neoangiogénesis en glándulas salivales, en pacientes con SS, se correlaciona con la gravedad de las lesiones inflamatorias, se ha observado y asociado con un aumento en la expresión y activación de factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A).

La sobreexpresión de moléculas de adhesión como: la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). Además, las células endoteliales en SS producen un aumento de citocinas proinflamatorias: como IL-17, IL-33, TSLP, TGF- β .²

La vía de señalización de los receptores tipo Toll (TLR) actúa como vínculo entre la inmunidad innata y adaptativa en enfermedades autoinmunes. De hecho, tras la activación, los TLR reclutan proteínas adaptadoras para propagar la señal intracelular que da como resultado la transcripción de genes implicados en la inflamación, la regulación inmunitaria, la supervivencia, proliferación celular y la activación posterior del sistema inmunológico. La señalización de TLR en células epiteliales de las glándulas salivales (SGEC); regula al alza varias moléculas como: MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) clase I y clase II, moléculas coestimuladoras como B7.1 (CD80) y

B7.2 (CD86) y moléculas de adhesión 1 (ICAM-1).⁵

Células epiteliales

El SS se ha denominado a menudo como epitelitis inmunitaria, basada en que las células epiteliales, son las células diana en el inicio de la respuesta autoinmune. La implicación de un agente infeccioso epitelio trópico, sigue siendo una fuerte posibilidad de representar un posible factor de inicio para en la activación de los tejidos epiteliales y el desarrollo de la enfermedad.

Se encuentran alteraciones significativas en la expresión y distribución de epitelio, entre ellas se han detectado proteínas de unión en pacientes con SS, siendo las proteínas de unión ZO-1 y ocludina disminuidas, y claudina-1 y claudina-4 sobreexpresadas. Estas alteraciones parecen depender de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IFN γ , IL-17 e IL-18 que pueden actuar de forma autocrina y paracrina.⁶

La activación crónica de SGEC puede conducir a la apoptosis epitelial que a su vez puede perpetuar la inflamación glandular. Disfunciones en el SGEC son principalmente caracterizados por la hiperexpresión de varias proteínas apoptóticas como Fas, Fas-ligando, Bax y el Bcl-2 y la apoptosis relacionada con la activación de caspasa-3. También se ha demostrado que la activación de SGEC impulsa la activación de las células NK.

Células dendríticas foliculares y células estromales

Las células dendríticas foliculares (FDC) son células estromales ubicadas en folículos y en los centros germinales (GC) de órganos linfoides secundarios y terciarios, que tienen la capacidad para retener el antígeno nativo en la célula. En SS, la infiltración en GS se compone predominantemente de infiltrado periductal de células T CD4 +, células T CD8 +, células B y células plasmáticas.

Las células dendríticas (CD) se pueden dividir: en CD de tejido linfoide residente y CD de tejido migratorio no linfoide. Clásicamente, los CD circulantes son divididos en dos subconjuntos principales: CD mieloides (CDm), que son células presentadoras de antígenos y CD plasmacitoide (CDp) que son las células productoras de interferón. Un mayor número de CDp infiltrantes se ha demostrado en SS.⁵

Monocitos/macrófagos

Los monocitos/macrófagos son uno de los principales tipos de células implicadas en la respuesta inmune innata. La quimiocina 1 (MCP-1/CCL2), es una de las quimiocinas clave que regulan la migración y la infiltración de monocitos/macrófagos en el tejido, se eleva en la saliva de los pacientes con SS. La alta infiltración por macrófagos en SS se correlaciona con la expresión de IL-18 dependiente de IL-22R1 esto activa la expresión de STAT-3, IL-17e IL-22.¹

Células B y formación de autoanticuerpos

Las anomalías biológicas asociadas con los linfocitos B son un sello distintivo de los pacientes con síndrome de Sjögren primario. Estos pacientes presentan una distribución anormal de linfocitos B en sangre periférica y células B en glándulas exocrinas. Las células B producen autoanticuerpos, citocinas y presentan antígenos, pero también pueden tener funciones supresoras.

En condiciones fisiológicas, las células B se originan en la médula ósea a partir de células madre hematopoyéticas y durante su desarrollo se someten a varias etapas de selección, debido a que normalmente se genera una gran parte de células B autorreactivas y polirreactivas, deben existir puntos de control de las mismas. El primer punto de control elimina las células B polirreactivas en la médula ósea (punto de control de tolerancia central), el segundo en la periferia asegura que solo

una pequeña cantidad de células B maduras naïve autorreactivas y polirreactivas sobrevivan. Finalmente, un tercer punto de control de tolerancia llamado punto de control del centro pregerminal, excluye a las células B vírgenes autorreactivas de entrar en los folículos de células B.¹

Un estudio reciente ha revelado la existencia de deficiencias en los puntos de control de tolerancia de las células B tanto tempranas como tardías en pacientes con SS. De hecho, la acumulación de células B naïve autorreactivas circulantes en SS sugiere un deterioro del aclaramiento de células B autorreactivas durante los puntos de control de tolerancia periféricos tempranos y una mayor frecuencia de células B de memoria autorreactivas revela un posible deterioro también en pre y/o puntos de control de tolerancia post-centro germinal.

Las células B procedentes de la médula ósea a órganos linfoides secundarios dan lugar a: células B de transición. Las células B de transición a su vez pueden diferenciarse en: células B de la zona marginal, células B independientes de las células T o conducir al desarrollo de centros germinales (CG).

Las células B también se pueden clasificar según la expresión de IgD y CD38. Las células B maduras vírgenes Bm1 (IgD+ CD38 -) se convierten en Bm2 (IgD + CD38 +) y posteriormente en células Bm2 formadoras de centros germinales (IgD +, CD38 ++), a continuación, se convierten en centroblastos Bm3 y centrocitos Bm4 (IgD- CD38 ++), las cuales evolucionan a células Bm5 de memoria temprana (IgD - CD38 +), posteriormente a Bm5 de memoria tardía células (IgD - CD38 -) y células plasmáticas. Los pacientes con SS exhiben un aumento de células Bm2 y en Células Bm2 formadoras de CG en comparación con controles sanos.²

La hiperactividad de las células B es una característica importante del SS. Se

ha demostrado que dos citocinas son fundamentales en la supervivencia y proliferación de las células B: el factor activador de células B de la familia TNF (BAFF) y APRIL (ligando proliferante A). Una vez que se establece la infiltración de tejido en las GS, un gran número de células, como células dendríticas, monocitos y macrófagos, pero también SGEC y linfocitos T pueden secretar BAFF. De hecho, la sobreexpresión de BAFF se ha documentado en SS, así como en otras enfermedades autoinmunes sistémicas y se ha correlacionado con autoanticuerpos.⁶

La presencia de autoanticuerpos e hipogammaglobulinemia han llevado a considerar al SS como una enfermedad mediada por células B. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos de terapias dirigidas a células B en SS, no han cumplido con los criterios de valoración principales para la mejoría clínica.

La sobreactivación de las células B es una característica clave de la enfermedad, atestiguada por el amplio espectro de autoanticuerpos detectados en estos pacientes.

Autoanticuerpos

Hasta la fecha, los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La / SSB son biomarcadores tradicionales para la clasificación y el diagnóstico de enfermedades, la detección de nuevos autoanticuerpos en SS se ha incrementado en los últimos años, abriendo una ventana de oportunidad para denotar etapas particulares de la enfermedad, establecer fenotipos clínicos y predecir complicaciones a largo plazo, como el linfoma. Por ejemplo, los anticuerpos anti-SP-1, anti-CA6 y anti-PSP ocurren en una etapa más temprana que los anticuerpos anti-Ro/La, y puede identificar un subconjunto de pacientes con síndrome de Sjögren primario con enfermedad leve o incompleta, mientras que los anticuerpos anti-cofilin-1, anti-alfa-enolasa y anti-RG12

son biomarcadores potenciales del linfoma MALT. La detección de anticuerpos también es importante para dilucidar nuevos aspectos de la fisiopatología de la SS y, en el futuro, para permitir un enfoque del paciente con un fenotipo específico.⁸

Estudios más recientes estiman un riesgo relativo de linfoma en SS entre 6 y 9. Entre los pSS asociados son el LNH, linfomas MALT. Los linfomas de la zona marginal son los más frecuentes, seguidos de linfomas ganglionares de la zona marginal y células B grandes difusas. Se han relacionado varios factores de riesgo asociado a linfoma entre pacientes con SS. Los datos clínicos son: púrpura, esplenomegalia y agrandamiento de la parótida, mientras que los marcadores clínicos biológicos son niveles bajos de C4 y Niveles de C3, crioglobulinemia, gammapatía monoclonal, linfopenia y neutropenia. Actividad sistémica en el diagnóstico, también se ha asociado con neoplasia hematológica.

Muchos otros autoanticuerpos se han detectado en pacientes con SS, incluido el muscarínico anti-M3, receptores de acetilcolina (M3R), proteína anti-glándula salival, antianhidrasa carbónica y anticuerpos contra proteína secretora de la parótida.¹

La presencia y títulos aumentados de factor reumatoide anti-Ro, anti-factor La, están correlacionados con enfermedad más grave en pacientes con SS. Son biomarcadores tradicionales de SS asociado a disfunción glandular, una mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares, hipergammaglobulinemia y otros marcadores de activación de células. Estos anticuerpos también se han relacionado con enfermedades cutáneas, neonatales e infantiles e inicio de lupus.²

Anticuerpos antiproteína 16 inducible por interferón

La proteína 16 inducible por interferón (IFI16) pertenece a la familia HIN200/IFI200. La IFI16 podría reconocerse como

un autoantígeno debido a su mala localización en el medio extracelular. Uchida y colaboradores informaron por primera vez de la presencia de autoanticuerpos contra IFI16 en pacientes con SS. Encontraron anticuerpos anti-IFI1 en el 70% de 30 pacientes con SS primario. Los anticuerpos IFI16 se asociaron con una prueba de Schirmer anormal, hiperglobulinemia, ANA \geq 1: 320, presencia de estructuras similares a centros germinales ($>$ 3) en biopsias de glándulas salivales, lo que sugiere una enfermedad más grave.⁹

Anticuerpos anti-MDM2

La ubiquitina-proteína ligasa E3 MDM2, es una proteína que en humanos está codificada por el gen MDM2, se considera un inhibidor de la proteína p53 supresora de tumores. Pacientes positivos para anticuerpos anti-MDM2 se caracterizaron por una mayor duración de la enfermedad, Mayor concentración focal de linfocitos en las glándulas salivales menores, una mayor prevalencia de anemia, trombocitopenia y positividad anti-La / SSB.

Anticuerpos anti-NA-14

El autoantígeno nuclear de 14 KDa (NA-14) se identificó como un nuevo autoantígeno en el suero de un paciente con SS. los pacientes anti-NA-14 positivos tienen niveles más altos de IgA y tienden a ser ANA negativo.

Anticuerpos anti-estatmina-4

Las estatminas son un grupo de cuatro fosfoproteínas, que forman parte del centrosoma, el principal centro organizador de microtúbulos de las células animales. Las estatminas 2 a 4 se expresan principalmente en el sistema nervioso. Duda y colaboradores, intentaron buscar autoanticuerpos potenciales en pacientes con SS complicado por polineuropatía. Encontraron anticuerpos anti-estatmina-4 de la subclase IgG3 en el 15% de los pacientes con SS, y estos anticuerpos fueron más frecuentes en

pacientes con polineuropatía (33 vs. 7.8%) y vasculitis (45 vs. 13%).

Los anticuerpos anti-PUF60

Los pacientes con SS positivos para anti-PUF60 suelen ser asiáticos o africanos, con una mayor prevalencia de ANA, FR, hipergammaglobulinemia y anticuerpos antitiroideos; además, los anticuerpos anti-PUF60 se asociaron con la presencia de anticuerpos anti-Ro52, anti-Ro60 y anti-La/SSB. Se encontraron en (29.8%) pacientes con SS.

Anticuerpos anti-NR2

Los receptores NR2 se expresan en todo el cerebro, principalmente en el hipocampo, que tiene un papel importante en el aprendizaje y la función de la memoria. Pacientes con anticuerpos anti-NR2 en LCR se encontraron en un grupo de pacientes con SS primario.

Anticuerpos antiacuaporina

Los estudios han demostrado funciones defectuosas de AQP1 y AQP5 en pacientes con SS. El anticuerpo AQP más conocido es anti-AQP4 debido a su patogenicidad y papel diagnóstico en el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD). La relación de NMOSD y SS ha sido bien descrita desde la última década. Dado que AQP4 se expresan en tejidos afectados en SS (glándulas salivales, pulmón, riñón). AQP5 tiene un papel importante en la secreción de saliva y lágrimas. Los ratones transgénicos que carecen de AQP5 producen saliva hipertónica y viscosa. La AQP5 está disminuida en las glándulas lagrimales de los pacientes con SS.³

Anticuerpos en contra de P-selectina

La P-selectina juega un papel importante en la trombosis y los estados protrombóticos. La presencia de autoanticuerpos de P-selectina plasmática, se encontraron aumentados en SS primario, los autoanti-

cuerpos de selectina se asociaron con un recuento bajo de plaquetas.

Anticuerpos anti-cofilin-1, anti-alfa-enolasa y anti-RGI2

La investigación orientada a la identificación de predictores de linfoma maligno es un desafío en SS. Cui y cols. identificaron tres proteínas que se sobreexpresaron significativamente: cofilin-1, alfa-enolasa e inhibidor 2 de la disociación Rho GDP (RGI2). Observaron que el nivel de los tres autoanticuerpos era sobreexpresado en pacientes con SS/ MALT, en comparación con pacientes SS y controles sanos.²

Células T

Las células T activadas impulsan el desarrollo de la enfermedad SS produciendo citocinas proinflamatorias y funciones reguladoras de las células B. Los infiltrados linfocíticos, presentes en la glándula salival de pacientes con SS, están constituidos en su mayoría (> 75%) de linfocitos T que son en su mayoría células T CD4+.

La saliva de los pacientes con SS contiene más citocinas Th1 que la saliva de los controles sanos. Este perfil incluye activación de IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) - α e IFN- γ . Las citocinas derivadas de Th2, como IL-10 e IL-4, también se encontraron en mayor cantidad en el tejido de las glándulas salivales de pacientes con SS que en los controles. Hay predominio de la actividad Th1 en pacientes que padecen SS.

En pacientes con SS, las células T activadas responden a un estímulo antigénico intenso, como el reconocimiento de autoantígenos Ro, lo que induce una respuesta proliferativa. Por lo tanto, el reconocimiento de los autoantígenos por parte de las células T y su posterior activación son cruciales para la cascada de eventos que conducen al desarrollo de la patología SS.

Las células T pueden proliferar localmente en la glándula salival o ser redirigi-

das por quimiocinas desde la circulación a las glándulas. Dos quimiocinas implicadas en la atracción de células T en SS son CXCL9 y CXCL10. Es probable que las células T estén implicadas en la alteración de la arquitectura glandular a través del mecanismo de apoptosis mediado por la vía FasL, por una actividad citotóxica directa que implica la liberación de perforina o secreción de citocinas y por la activación de las células B.¹⁰

Las células Th17 representan otra subpoblación de células T fuertemente activadas en pacientes con SS. En general, Th17 juega un papel fisiológico importante en la defensa de la mucosa en individuos sanos. En pacientes con SS, las células Th17 activadas promueven la inflamación al secretar IL-6, IL-17, IL-21, IL-22 e IL-23. Se ha demostrado que las células T auxiliares foliculares desempeñan un papel importante en la formación de folículos linfoides y la formación de centros germinales ectópicos en glándulas salivales. Las células foliculares activadas a su vez secretan citocina IL-21 que media la maduración y proliferación de las células B. En conclusión, la activación combinada de los subtipos de células T crea un entorno óptimo para la activación perjudicial de las células B y la degradación de la tolerancia.⁵

Los linfomas en este entorno son principalmente de origen de células B, de tejido linfoide asociadas a mucosas (MALT) constituyendo la mayoría. Los linfomas de células T son raros, se han notificado casos únicos en la literatura hasta la fecha.

Aunque hay evidencia de la oligoclonalidad de las células T en SS, como se demostró por el repertorio restringido de TCR de las células T infiltrantes en las glándulas salivales. De hecho, pocos casos hasta la fecha se ha informado de LNH, con linfomas angioinmunoblásticos de células T constituyendo la mayoría. Linfoma de células T en el contexto del síndrome de SS.¹⁰

Capítulo 30

Actualidades en cuadro clínico y diagnóstico del síndrome de Sjögren

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

Geoepidemiología en Latinoamérica

La epidemiología y las características clínicas del SS (Síndrome de Sjögren) varían alrededor del mundo, lo cual se ha propuesto, se debe principalmente a la influencia de factores genéticos y ambientales.

Se han identificado genes de susceptibilidad HLA y no HLA en la patogénesis del SS. En algunos estudios se ha reportado diferencia en los genes de susceptibilidad de acuerdo con el origen étnico de la población evaluada, en otros, se ha identificado asociación de los mismos genes en distintas poblaciones; lo anterior sugiere que el fondo genético expresa una configuración distinta entre poblaciones y que la herencia puede contribuir con esta diferencia. En un estudio también se encontró diferencia en síntomas de sequedad y perfil de laboratorio de pacientes con SS de acuerdo con el continente y a la etnicidad. Entre los factores ambientales, se han asociado como posibles factores de riesgo, infecciones virales previas.

Acorde con la procedencia histórica, la población de América Latina (AL) y el Caribe comprende una gran variedad de ancestrías, grupos étnicos y razas, haciendo de la región una de las más diversas del mundo; la composición de la población también varía entre los países

que la conforman. El patrón de ancestría en AL también difiere de acuerdo con los cromosomas X o Y.

Debido a las diferencias y similitudes en el genotipo y fenotipo de los pacientes con SS entre poblaciones, Restrepo-Jiménez y colaboradores evaluaron la geoepidemiología del SS en LA, mediante la comparación de las características clínicas y sociodemográficas entre los pacientes de una cohorte colombiana de SS y los datos publicados en otros estudios de LA, Norteamérica y de los otros continentes. En este estudio se incluyeron 39 artículos, 18 artículos de AL y 21 del resto del mundo, en los que se analizaron 2,970 pacientes AL diagnosticados con SS: 950 de Colombia, 239 de Brasil, 78 de Chile, 980 de Argentina, 253 de América del Sur y 470 de México; y 18,019 pacientes de América del Norte y otros continentes: 2,197 de Norteamérica, 13,542 de Europa y 2,280 de Asia; solo se encontró un estudio en África (57 pacientes), este no se incluyó en el análisis comparativo. Se identificó que la prevalencia del SS varía de acuerdo con los criterios de clasificación utilizados para la evaluación de los pacientes y que su expresión clínica difiere de acuerdo con la región o continente (**Cuadro 30.1**), tomando en cuenta que no en todos los estudios se reportan las mismas variables. El espectro de la enferme-

Cuadro 30.1. Diferencia en las características clínicas en SS acorde a región o continente

Colombia vs. otros países de AL

Menor	edad de inicio
Mayor	porcentaje de sialometría + porcentaje de xerostomía, urticaria y disfagia porcentaje de ANA y FR +

AL vs. Norteamérica

Mayor	porcentaje de mujeres porcentaje de fotosensibilidad
Menor	porcentaje de xerostomía porcentaje de hipergammaglobulinemia

AL vs. Europa

Mayor	porcentaje de mujeres porcentaje de historia de tabaquismo porcentaje de compromiso de SNC, acidosis tubular renal y artritis porcentaje de AR, LES y ES
Menor	edad de inicio porcentaje de parotiditis persistente porcentaje de sialografía positiva porcentaje de hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia porcentaje de colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune

AL vs. Asia

Mayor	edad de inicio porcentaje de historia de tabaquismo porcentaje de xeroftalmia porcentaje de tiroiditis autoinmune
Menor	porcentaje de involucro pulmonar o hepático y acidosis tubular renal porcentaje de ANA +

Las diferencias mostradas en el cuadro son estadísticamente significativas ($p > 0.05$). AL: América Latina, ANA: anticuerpos antinucleares, AR: artritis reumatoide, ES: esclerosis sistémica, FR: factor reumatoide, LES: lupus eritematosos sistémico, SNC: sistema nervioso central, SS: síndrome de Sjögren, +: positivo.

Fuente: Restrepo-Jiménez P, et al. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. *Jt Bone Spine*. 2019.¹¹

dad en LA fue similar al de Norteamérica y se encontraron diferencias importantes entre LA y Europa y entre LA y Asia. La menor prevalencia del SS se reportó en Francia, el 0.01% (Criterios AECG *American-European Consensus Group*) y la mayor en Suiza, 2.7% (Criterios de Copenhague).¹¹

El descubrimiento de factores de riesgo etnogenéticos, gradientes de enfermedad, zonas de mayor autoinmunidad y características específicas asociadas con una localización o población, resalta la importancia de la geoepidemiología y un posible vínculo con la ancestría, la cual determina las características genéticas de un individuo. Se ha sugerido que tanto la geoepidemiología como la ancestría pue-

den influir en el desarrollo y curso de una enfermedad, en SS es escasa la información al respecto.

Morbimortalidad asociada con manifestaciones oculares extraglandulares

En el SS, tradicionalmente se hace énfasis en el ojo seco, sin embargo, uno de cada tres pacientes tiene otra manifestación extraglandular ocular (MEGO), la cual se puede asociar a complicaciones que pueden comprometer la visión y resultar en consecuencias devastadoras si no se tratan adecuadamente.

Los pacientes con SS y manifestaciones extraglandulares significativas tienen

una mayor posibilidad de desarrollar complicaciones sistémicas serias. Mathews y colaboradores abordaron, por primera vez, la relación entre MEGO con mortalidad y malignidad sistémica en el SS; realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal, en el que evaluaron las consecuencias a largo plazo de las MEGO significativas.¹²

En este estudio incluyeron 126 pacientes con diagnóstico de SS acorde a los criterios de clasificación AECG, se evaluaron frecuencia de MEGO y otras manifestaciones extraglandulares sistémicas ocurridas al inicio de la enfermedad o durante el seguimiento (años de seguimiento 3.0 a 15.9), marcadores serológicos, prevalencia de malignidad e incidencia de muerte. De las MEGO, se consideraron significativas úlceras/infiltración corneal estéril, queratomalacia/perforación corneal, conjuntivitis cicatrizal, uveítis, epiescleritis/escleritis, neuropatía óptica y vasculitis retiniana. En

la evaluación se identificaron una o más MEGO (**Cuadro 30.2**) en 37 pacientes (29.4%), de las cuales fueron significativas en 19 individuos (15.1%), 3 de ellos presentaron más de una MEGO significativa, 10 de los 19 pacientes debutaron con queratólisis inflamatoria (incluyendo úlcera, queratomalacia y/o perforación) o escleritis. Los pacientes con MEGO significativa presentaron 3.6 veces más probabilidad de presentar manifestaciones extraglandulares sistémicas [OR (odds ratio) = 2.3, IC 95%: 1.3 a 10.6, $p = 0.02$], no presentaron diferencia en frecuencia de positividad de ANA (anticuerpos antinucleares), anticuerpos anti-SSA, -SSB, -ccp ni en FR (factor reumatoide); presentaron mayores niveles de VSG ($p = 0.001$) y PCR ($p = 0.003$); los que presentaron queratólisis inflamatoria o escleritis tuvieron 2.3 veces más probabilidad de muerte que el resto de la cohorte (OR= 2.3, IC 95%: 0.5 a 4.0, $p = 0.01$) secundaria a complicaciones relacionadas con el SS.

Cuadro 30.2. Manifestaciones extraglandulares oculares en 126 pacientes con SS

Manifestación ocular	N (%)
Conjuntiva	
Tarsal	
Conjuntivitis papilar o folicular	15 (11.9)
Conjuntivitis cicatrizal	3 (2.4)
Bulbar	
Quemosis	2 (1.6)
Córnea	
Opacidad/cicatriz corneal	6 (4.8)
Úlcera estéril/Queratomalacia/Perforación	8 (6.3)
Úvea	
Uveítis	4 (3.2)
Retina	
Vasculitis retiniana	1 (0.8)
Nervio óptico	
Neuropatía óptica/Neuritis	2 (1.6)
Órbita	
Inflamación orbitaria	2 (2.4)

^o Manifestaciones extraglandulares oculares significativas.

Fuente: Mathews PM, et al. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome. Chiorini JA, PLoS One. 2020.¹²

Se concluyó que las MEGO significativas como queratolisis y escleritis aumentan al doble la mortalidad, estas se proponen como las MEGO más serias en el SS, las cuales deberían ser consideradas como equivalentes a otras complicaciones graves sistémicas en SS.¹²

La escleritis es una vasculitis ocular, la cual debe ser tratada como otras vasculitis y la queratolisis estéril aparentemente es similar a las complicaciones fibróticas del SS, como la enfermedad pulmonar intersticial; ambas requieren tratamiento con inmunomoduladores sistémicos para disminuir la morbilidad y mortalidad.

El Puntaje ESSDAI (*Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*), evalúa la severidad y la actividad de la enfermedad en 12 órganos, pero no incluye manifestaciones oculares. Se ha planteado la inclusión en el ESSDAI de las MEGO debido a la evidencia de que las complicaciones oculares significativas se relacionan con mayor incidencia de muerte y por lo tanto con actividad sistémica de la enfermedad.

Espectro clínico en el sexo masculino

El SS tiene predilección por el sexo femenino. Recientemente, se ha puesto atención en el desequilibrio genético secundario a la diferencia de cromosomas sexuales en cada género, la presencia de un segundo cromosoma X, rico en genes relacionados con la inmunidad, correlaciona con la expresión clínica y la patogénesis de enfermedades sistémicas autoinmunes. Lo anterior se hace evidente en los pacientes de sexo masculino con síndrome de Klinefelter (XXY), quienes tienen 36 veces más riesgo de desarrollar SS que los hombres XY.

Los pacientes con SS de sexo masculino presentan hasta tres veces mayor riesgo de mortalidad que las mujeres, el cual se atribuye a diferente fisiopatología entre géneros. Se ha reportado un retraso

en el diagnóstico de esta enfermedad en los hombres con ojo seco, por baja sospecha y abordaje diagnóstico diferido, lo cual puede jugar un papel en el incremento de la tasa de mortalidad.

Los estudios de SS en hombres son escasos y heterogéneos lo que puede explicar los diferentes hallazgos. Recientemente, en dos estudios bien caracterizados con población limitada, se identificó asociación del género masculino con linfoma.

Chatzis y colaboradores en un estudio multicéntrico de pacientes clasificados con SS de acuerdo con los criterios ACR/EULAR (*American College of Rheumatology /European League against Rheumatism*), compararon las características clínicas, serológicas e histológicas entre 96 hombres y 192 mujeres (pareados de acuerdo a la edad de inicio y el tiempo de evolución de la enfermedad) y exploraron el efecto potencial del género en el desarrollo de linfoma. Las mujeres presentaron una mayor frecuencia de boca seca (OR = 3.84, IC 95%: 1.29 a 10.46, $p = 0.0266$) y la misma tendencia con respecto al ojo seco. La prevalencia de manifestaciones extraglandulares fue similar en ambos géneros. Se identificó una mayor frecuencia de linfoma en los hombres en comparación con las mujeres (OR = 3.89, IC 95%: 1.66 a 8.67, $p = 0.0014$), para confirmar la diferencia estadística se analizaron variables independientes potenciales para el desarrollo de linfoma, identificando a la linfadenopatía como factor de riesgo independiente positivo (OR = 6.31, IC 95 %: 0.88 a 2.85, $p = 0.0003$) y al género femenino como factor de riesgo independiente negativo (OR = 0.344, IC 95%: -0.31 a -1.92, $p = 0.01$), sugiriendo una correlación positiva entre el sexo masculino y la presentación de linfoma, el tipo histológico de linfoma no difirió entre géneros, siendo el linfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) el tipo predominante. No

se encontró diferencia significativa en las características clínicas, de laboratorio e histológicas. La frecuencia de anticuerpos anti-La (SSB) en los hombres fue mayor que en las mujeres (OR = 1.953, IC 95%: 1.19 a 3.22, $p = 0.0128$). No se identificó diferencia en la proporción de biopsias positivas entre géneros. Los pacientes con SS de sexo masculino o con linfadenopatía presentan un mayor riesgo de presentar linfoma, por lo que requieren un seguimiento más cercano.¹³

En el estudio de morbilidad y mortalidad asociadas a MEGO en SS de Mathews y colaboradores se reportó que los pacientes de sexo masculino tienen mayor probabilidad que las mujeres de tener historia de malignidad o neoplasia concomitante (30% vs. 13.7%, $p = 0.16$) y duplican el riesgo de mortalidad (OR = 2.1, IC 95%: 0.09 a 1.4, $p = 0.04$), independientemente de la malignidad. Se observó que en particular los hombres con SS y MEGO serias tienen un mayor riesgo de mortalidad secundario a otras complicaciones sistémicas. Se encontró una significativa mayor proporción de hombres con queratolisis inflamatoria o escleritis, comparado con mujeres (40% vs. 5.2%, $p = 0.003$). Se confirmó enfermedad más severa y devastadora en los pacientes con SS de sexo masculino.¹²

Riesgo de enfermedad cardiovascular

Las enfermedades autoinmunes como AR y LES confieren un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, en el caso de SS, se ha estudiado poco.

Algunos autores han identificado aumento de la prevalencia de aterosclerosis en SS, otros no, la inconsistencia de los resultados se puede deber al tiempo de evolución de la enfermedad en la población estudiada.

Beltai y colaboradores realizaron un análisis de datos de estudios observa-

cionales del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con SS clasificados de acuerdo con criterios AECG o registrados con la clave 710.2 de la CIE-9 o M35 de la CIE-10. Se evaluó la asociación de eventos cardiovasculares (infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, tromboembolia, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular) con SS. Se incluyeron en el estudio 14 publicaciones (67,124 pacientes con SS). En los pacientes con SS, comparados con población libre de la enfermedad, se identificó mayor riesgo de presentar infarto agudo del miocardio (RR=1.34, IC 95%: 1.06 a 1.38, $p = 0.01$), enfermedad cerebrovascular (RR = 1.46, IC 95%: 1.43 a 1.49, $p < 0.00001$), insuficiencia cardíaca (OR = 2.54, IC 95%: 1.30 a 4.97, $p < 0.007$) y tromboembolia (RR = 1.78, IC 95%: 1.41 a 2.25, $p < 0.00001$); no se encontró incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular (RR = 1.48, IC 95%: 0.77 a 2.85, $p = 0.24$). No se pudo evaluar el impacto de otros factores de riesgo cardiovasculares como diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad, dislipidemia y uso de glucocorticoides, ya que no todos los estudios los reportaron.¹⁴

En otro metaanálisis que también exploró el riesgo cardiovascular y cerebrovascular en pacientes con SS, se encontró también un incremento significativo en el riesgo cardiovascular, no así en el cerebrovascular; lo anterior podría explicarse por la diferencia en la metodología de los estudios.

Se requiere de estudios que evalúen la asociación entre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y el SS que incluyan la evaluación del peso de otros factores de riesgo cardiovascular.

Ultrasonido de glándula salival como herramienta diagnóstica

El diagnóstico de SS puede representar un reto ya que los síntomas progresan

lentamente, pueden ser inespecíficos y superponerse con otras enfermedades. De acuerdo con la literatura la enfermedad permanece subdiagnosticada en más de la mitad de los adultos afectados, impactando en una identificación tardía de manifestaciones extraglandulares, incluyendo linfoma.

Los estudios alternativos a la sialografía y la biopsia de glándula salival menor, pruebas invasivas que pueden presentar complicaciones, incluidas en los criterios de clasificación ACR/EULAR, son la resonancia magnética y el ultrasonido de glándula salival (USGS). Ambas pueden identificar cambios ultraestructurales, lo cual podría ayudar a realizar un diagnóstico temprano, evaluar respuesta terapéutica e identificar complicaciones como linfoma glandular. El ultrasonido es un estudio de imagen accesible, no invasivo, no utiliza radiación ionizante y es ideal para el uso repetitivo.

Debido a las limitaciones de las revisiones sistemáticas publicadas y al número de estudios recientes que han examinado al USGS como herramienta diagnóstica, Ramsubeik y colaboradores evaluaron mediante un metaanálisis la precisión diagnóstica del USGS en comparación con los criterios de clasificación de SS [AECG, ACR, ACR/EULAR, ECSG (*European Community Study Group*), los propuestos por FOX y colaboradores, y los japoneses revisados]. Se incluyeron en el metaanálisis 54 estudios (6087 pacientes). La sensibilidad combinada para el USME fue del 80% (IC 95%: 77 a 83%; $I^2 = 78\%$), y la especificidad fue del 90% (IC 95%: 87 a 92%; $I^2 = 76\%$). Los cocientes de probabilidad positivos y negativos agrupados fueron de 8 (IC 95%: 6.4 a 10) y 0.22 (IC 95%: 0.19 a 0.25), respectivamente. El OR diagnóstico agrupado correspondiente fue de 37 (IC 95%: 28 a 48). Los modelos de metarregresión separados dieron como resultado estimaciones

de diagnóstico: ajustadas por promedio de edad, sensibilidad 81% (IC 95%: 77 a 84%; $I^2 = 99\%$) y especificidad del 90% (IC 95%: 87 al 93%; $I^2 = 99\%$); ajustadas por la duración media de la enfermedad, sensibilidad 79% (IC 95%: 72 a 84%; $I^2 = 99\%$) y especificidad del 90% (89 a 94%; $I^2 = 99\%$). Las estimaciones diagnósticas fueron sólidas para los análisis de sensibilidad por criterios de calidad, criterios diagnósticos de SS y sistemas de puntuación por ultrasonido. Los resultados fueron favorables en términos de validez, precisión y valores diagnósticos. La especificidad y el cociente de probabilidad positivo relativamente altos del USGS en SS sugieren su utilidad diagnóstica en pacientes sospechosos, incluyendo a aquellos con enfermedad temprana. Se requieren de más estudios estandarizados para evaluar la incorporación del USGS a los criterios de clasificación actuales de SS.¹⁵

Además de herramienta diagnóstica, también se ha propuesto al USGS como herramienta de pronóstico y valoración de respuesta terapéutica. Mossel y colaboradores evaluaron las anomalías de USGS mediante el puntaje de Hocevar con relación al fenotipo clínico, actividad de la enfermedad y daño en 172 pacientes con SS (ACR/EULAR), encontrando diferencias significativas (**Cuadro 30.3**) entre los pacientes con un puntaje positivo de Hocevar (≥ 15) y los que tuvieron un puntaje negativo (≤ 14). Se identificó asociación significativa entre el puntaje de Hocevar con varios parámetros clínicos y serológicos y con las PROM (*patient-reported outcome measurements*), la mayor asociación se identificó con sialometría no estimulada y el puntaje de tinción ocular. Estos resultados sugieren que el USGS permite identificar pacientes con mayor actividad clínica/serológica y mayor daño secundario a SS, además de apoyar el hecho de que existen subgrupos de pacientes con fenotipo distinto.¹⁶

Cuadro 30.3. Diferencia en el fenotipo clínico de pacientes con SS acorde al puntaje de Hocevar de USGS**Puntaje positivo ≥ 15 vs. puntaje negativo ≤ 14**

Mayor	duración de la enfermedad puntaje de ESSDAI puntaje de SSDDI frecuencia de biopsia de parótida positiva anticuerpos anti SSA/SSB positivos frecuencia de sialometría no estimulada anormal frecuencia de puntaje de tinción ocular ≥ 5 frecuencia de IgG > 16 g/mL frecuencia de FR > 5.0 IU/mL
Menor	puntaje total de ESSPRI puntaje de fatiga de ESSPRI puntaje de dolor de ESSPRI

Las diferencias mostradas en el cuadro son estadísticamente significativas ($p > 0.05$). ESSDAI: *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*; ESSPRI: *EULAR Sjögren's Syndrome Patients Reported Index*, FR: Factor Reumatoide SSDDI: *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index*, USGS: Ultrasonido de Glándula Salival.

Fuente: Mossel E, van Nimwegen JF, Stel AJ, Wijnsma RF, Delli K, van Zuiden GS, et al. Clinical phenotyping of primary Sjögren's patients using salivary gland ultrasonography – data from the RESULT cohort. *J Rheumatol.* 2020.¹⁶

Actualidades en el tratamiento del síndrome de Sjögren

Dra. Sandra Muñoz López

En 2019 la *European League Against Rheumatism* (EULAR) publicó recomendaciones para el manejo del síndrome de Sjögren (SS) con terapias tópica y sistémica. En este documento se considera que el primer paso en la estrategia terapéutica debería ser el alivio sintomático utilizando terapias tópicas, mientras que las terapias sistémicas pueden ser consideradas para el tratamiento de la enfermedad sistémica activa.¹⁷

Terapia tópica en SS

Se considera que más del 95% de los pacientes con SS se presentan con síntomas *sicca*, que por lo general mantienen un curso estable por largos periodos, con significativo impacto en la calidad de vida. No se ha demostrado que ninguna intervención terapéutica pueda revertir la disfunción glandular, por lo que el tratamiento inicial está dirigido a aliviar los síntomas del paciente con el mínimo de efectos secundarios. En esta categoría se encuentra la terapia tópica para el alivio de los síntomas *sicca*.

Xerostomía

Los pacientes con hiposalivación son más susceptibles a infecciones bucales y caries dental, así como a tener dificultades para comer y hablar, lo que puede disminuir su calidad de vida.¹⁸ Las recomenda-

ciones de EULAR para el tratamiento de SS favorecen el uso de estimulación no farmacológica para incrementar la secreción salival como primera elección en casos de disfunción glandular leve. Para los casos con disfunción moderada se puede considerar la estimulación farmacológica con agentes muscarínicos, tales como pilocarpina y cevimeline, aunque solo la pilocarpina se encuentra disponible a nivel mundial. Sin embargo, la evidencia de su efectividad es limitada y sus efectos secundarios considerables, por lo que solo se recomiendan en casos de disfunción glandular moderada y en casos leves que son refractarios o que no desean utilizar estimulación no farmacológica. A falta de respuesta se consideran terapias de rescate como el uso de mucolíticos, coleréticos o electroestimulación. Para los casos de disfunción grave sin secreción residual, en donde no puede estimularse la secreción salival, se recomienda sustitución salival.¹⁷

Últimos estudios publicados:

- En un ensayo clínico aleatorizado con diseño cruzado se incluyeron 110 pacientes con SS primario para ser tratados con trociscos de ácido málico o con enjuague bucal con ácido cítrico. Los resultados mostraron mejoría en el flujo salival, alivio de la xerostomía y mejoría en la cali-

dad de vida con ambos tratamientos; pero significativamente mayor con los trociscos de ácido málico.¹⁸

- Se estudió un registro de 74 pacientes con xerostomía que fueron sometidos a procedimiento de irrigaciones intraductales de glándulas salivales mayores, incluyendo pacientes con SS primario o secundario (27 de 74 casos, el 36.5%). Se demostró mejoría subjetiva evaluada por la propia sensación de xerostomía y mejoría objetiva en el flujo salival, mejoría que persistió por un tiempo relativamente largo, mayor a 1 mes. El principal objetivo de la irrigación es abrir y limpiar cualquier obstrucción y estrechez de los conductos salivares. Es un procedimiento menos invasivo que la sialoendoscopia, es relativamente simple y no requiere equipo costoso ni un entrenamiento quirúrgico especial. Sin embargo; las ventajas de la sialoendoscopia son que permite utilizar herramientas invasivas para abrir estenosis, dilatar usando balones, remover litos, colocar *stents* y obtener imágenes en tiempo real del espacio intraductal.¹⁹

Xeroftalmia

De acuerdo con las recomendaciones EULAR, la terapéutica de primera línea para la xeroftalmia incluye lágrimas artificiales y ungüentos o geles oftálmicos para lubricar y proteger los globos oculares. En casos refractarios pueden usarse AINE o esteroides tópicos por cortos periodos (máximo 2 a 4 semanas), ciclosporina A tópica o gotas de suero autólogo; aunque el bajo nivel de la evidencia disponible no permite establecer una fuerte preferencia por alguna de estas terapias.¹⁷

Últimos estudios publicados:

- La ciclosporina A tópica se usa rutinariamente para tratar la xeroftalmia y el daño corneal en pacientes con SS;

sin embargo, aunque ha demostrado beneficio clínico, tiene problemas de tolerabilidad y biodisponibilidad debido a la escasa hidrosolubilidad de la molécula, lo que hace que la emulsión de ciclosporina A sea inestable, se flocule y sedimente con el tiempo.²⁰ Se ha probado una nueva formulación que consiste en una nanoemulsión de ciclosporina A al 0.05%. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego para comparar la formulación convencional de ciclosporina A en gotas oftálmicas con la nueva nanoemulsión, con 18 pacientes en cada grupo de tratamiento; en ambos grupos se observó similar alivio de los síntomas y signos de ojo seco e inflamación conjuntival, pero con una mejoría más rápida con la nanoemulsión.²¹

Terapia sistémica en SS

La presencia de enfermedad sistémica en el SS es un factor determinante para el pronóstico y está vinculada a la disfunción de órganos mediada por autoinmunidad, que puede llegar a ser irreversible. De acuerdo con las recomendaciones de EULAR, el uso de terapias inmunomoduladoras o inmunosupresoras sistémicas debería restringirse a pacientes con enfermedad sistémica activa, pero únicamente después de una cuidadosa evaluación órgano por órgano tanto de la gravedad como del daño, puesto que no todos los pacientes con enfermedad activa requieren terapia sistémica. Se propone que el tratamiento de la enfermedad sistémica tenga un esquema de dos fases secuenciales: 1) terapia inmunosupresora intensiva para restaurar la función del órgano afectado tan pronto como sea posible (inducción de la remisión) y 2) un curso terapéutico dirigido a mantener la respuesta terapéutica inicial (mantenimiento de la remisión).¹⁷

Glucocorticoides

La evidencia disponible para el uso de glucocorticoides sistémicos en SS primario procede de estudios retrospectivos, series de casos y reportes, con alta frecuencia de efectos colaterales. Las recomendaciones EULAR indican que el uso de glucocorticoides debería ser con la dosis y tiempo mínimos para controlar la actividad sistémica de la enfermedad.¹⁷

Moléculas pequeñas

Recientemente se han estudiado los efectos del iguratimod en pacientes con SS primario.

Iguratimod

El iguratimod es una molécula pequeña sintética aprobado para el tratamiento de AR en China y Japón. Inhibe la producción de varias citocinas inflamatorias, incluyendo IL 1, IL 6, IL8, FNT, reduce la formación de inmunoglobulina y acelera la formación ósea por inhibición en la activación de osteoclastos y promover la diferenciación de osteoblastos.²²

Últimos estudios publicados:

- En un estudio piloto abierto de iguratimod se estudiaron 27 pacientes con SS primario temprano y se observó reducción de la actividad de la enfermedad evaluada con ESSDAI a las 12 y 24 semanas, así como una reducción significativa de FR. Sin embargo, no hubo cambios en ESSPRI, función de glándulas lacrimales y salivales, fatiga ni en calidad de vida.²³
- En otro estudio aleatorizado de 50 pacientes con SS primario, y 25 recibieron iguratimod y 25, el tratamiento convencional. Después de 12 semanas de tratamiento ambos grupos mostraron mejoría, pero fue significativamente mayor en el grupo de iguratimod en ESSPRI, ESSDAI, niveles de IgG y prueba de Schirmer. También se encontró en el grupo de iguratimod

una disminución significativamente mayor en el receptor del factor activador de linfocitos B (BAFF-R).²⁴

Terapia inmunosupresora

Las recomendaciones EULAR establecen que los agentes inmunosupresores en SS primario deberían utilizarse principalmente como ahorradores de glucocorticoides, sin evidencia que apoye la elección de un fármaco sobre otro. El nivel de evidencia es el mismo que para el uso de glucocorticoides y la frecuencia de efectos adversos también es alta.¹⁷

Últimos estudios publicados:

- La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una complicación frecuente del SS primario; sin embargo, hay poca información en cuanto al tratamiento. Un estudio de cohorte retrospectivo evaluó la eficacia y seguridad de azatioprina y micofenolato en SS primario con EPI confirmada con tomografía de alta resolución o estudio histopatológico. Se identificaron siete pacientes tratados con azatioprina y siete con micofenolato. El tratamiento con micofenolato se asoció con significativa mejoría en las pruebas de función pulmonar, mientras que la azatioprina tuvo una tendencia similar, pero no significativa.²⁵ En una revisión sistemática de tratamiento en neuropatías periféricas en SS primario, se encontró que el tratamiento con inmunoglobulina resultó en mejoría, mientras que otros tratamientos como rituximab, esteroides y ciclosporina fueron útiles en un reducido número de casos. Sin embargo, los estudios tuvieron bajo nivel de evidencia.²⁶

Terapia biológica

Las recomendaciones EULAR establecen que el uso de rituximab puede ser considerado en pacientes con SS primario con

enfermedad sistémica grave y refractaria, y que la mejor indicación es probablemente para síntomas ligados a vasculitis crioglobulinémica, con el posible uso de belimumab como terapia de rescate.¹⁷

Los estudios con datos disponibles sobre la eficacia del rituximab en afectación sistémica en SS primario han incluido más de 400 pacientes, con predominio del esquema de dos dosis de 1 g cada una con 15 días de separación. La gran mayoría de estudios han mostrado eficacia en al menos uno de los cuatro principales resultados analizados (respuesta global, respuesta de órgano específico, reducción de ESSDAI o reducción de prednisona).¹⁷ En las recomendaciones de la SER de 2019 para el uso de terapia biológica en pacientes con SS primario, se recomienda el uso de rituximab en casos con manifestaciones extraglandulares relevantes o parotidomegalia, que no responden a tratamiento con FARME o inmunosupresores. Podría considerarse en pacientes seleccionados con xeroftalmia u xerostomía clínicamente relevantes, resistentes a tratamiento convencional, especialmente en enfermedad de corta duración y con reserva glandular. Belimumab y abatacept pueden ser útiles en casos seleccionados, mientras que el uso de anti FNT y tocilizumab no se recomienda.²⁷

Últimos estudios publicados:

- En un estudio prospectivo de una cohorte se incluyeron a 11 pacientes con SS primario para recibir abatacept intravenoso por 24 meses, con una dosis mensual ajustada por peso corporal, de 500 mg para menos de 60 kg y 750 mg para más de 60 kg. El tratamiento se asoció con una disminución estadísticamente significativa en la escala ESSDAI y un incremento significativo en el flujo salival, después de 24 meses. No hubo mejoría significativa en las evaluaciones oftalmológicas ni re-

ducción significativa en el índice de fatiga FACIT.²⁸

- Se reportó el caso de una paciente con SS primario complicado con neuropatía en forma de mielitis refractaria, tratada exitosamente con tocilizumab. Mujer de 65 años con debilidad e hipoalgesia térmica en extremidades inferiores de 4 meses de evolución, con resonancia magnética que demostró mielitis cervical y con diagnóstico de SS por pruebas de Schirmer y de fluoresceína, así como anticuerpos anti SS-A. Se trató inicialmente con glucocorticoides y ciclofosfamida, con mejoría temporal. Después de un mes se incrementaron los síntomas y los signos en la RM, con proteína amiloide A sérica marcadamente elevada, por lo que se inició tocilizumab subcutáneo 162 mg cada 2 semanas, con gradual mejoría de los síntomas y hallazgos en la RM, sin recaída después de 8 meses ni eventos adversos graves, incluyendo infecciones.²⁹

Estimulación no invasiva del nervio vago cervical

- Los pacientes con SS primario presentan con frecuencia fatiga crónica como uno de los síntomas más importantes. Existen datos que sugieren que la estimulación del nervio vago puede modular la respuesta inmunológica. En un estudio prospectivo de 15 mujeres con SS primario se utilizó un dispositivo para estimular el nervio vago cervical de forma no invasiva, dos veces al día durante 26 días. Se observó mejoría en la fatiga y el insomnio, así como reducción en la producción estimulada por lipopolisacárido en IL-6, IL-1 β , IP-10, MIP-1 α , y TNF α . También se alteraron significativamente los patrones de células T y NK, así como reducción

en la cuenta de linfocitos. De las 15 pacientes 12 reportaron mejoría en las escalas de fatiga y siete de ellas tuvieron una reducción en la fatiga $\geq 30\%$.³⁰ Sin embargo, es necesario realizar estudios controlados con un mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.

REFERENCIAS

Capítulos 28, 29 y 30

- Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, Coleby R, Pontarini E, Governato G, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020;38(4):3–9.
- Reed JH, Verstappen GM, Rischmueller M, Bryant VL. When B cells break bad: development of pathogenic B cells in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020;38(4):S271–82.
- D'Agostino C, Elkashty OA, Chivasso C, Perret J, Tran SD, Delporte C. Insight into Salivary Gland Aquaporins. *Cells* [Internet]. 2020;9(6):1–23.
- Xuan J, Ji Z, Wang B, Zeng X, Chen R, He Y, et al. Serological Evidence for the Association Between Epstein-Barr Virus Infection and Sjögren's Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11(October):1–10.
- Parisis D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(7):2299.
- Yoshimoto K, Suzuki K, Takei E, Ikeda Y, Takeuchi T. Elevated expression of BAFF receptor, BR3, on monocytes correlates with B cell activation and clinical features of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020;22(1):1–10.
- Chen J, Jin Y, Li C, Gan Y, Li J, Chen S, et al. Evaluation of soluble CD25 as a clinical and autoimmune biomarker in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020;38(4):142–9.
- Zampeli E, Mavrommati M, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Anti-Ro52 and/or anti-Ro60 immune reactivity: autoantibody and disease associations. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020;38(4):134–41.
- Horváth I, Mandl T, Priori R, Vissink A. Systemic phenotype related to primary Sjögren's syndrome in 279 patients carrying isolated anti-La / SSB antibodies for the Sjögren Big Data Consortium. 2020;(1):85–94.
- Stergiou IE, Papageorgiou A, Chatzis LG, Tzioufas AG, Voulgarelis M, Goules A. T cell lymphoma in the setting of Sjögren's syndrome: T cells gone bad? Report of five cases from a single centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020;38(4):125–9.
- Restrepo-Jiménez P, Molano-González N, Anaya J-M. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2019 Oct;86(5):620–6.
- Mathews PM, Robinson SA, Gire A, Baer AN, Akpek EK. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome. Chiorini JA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 25;15(9):e0239769.
- Chatzis L, Pezoulas VC, Ferro F, Gandolfo S, Donati V, Binutti M, et al. Sjögren's Syndrome: The Clinical Spectrum of Male Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Aug 12;9(8):2620.
- Beltai A, Barnetche T, Daïen C, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2020 Jan 27;72(1):131–9.
- Ramsubeik K, Motilal S, Sanchez-Ramos L, Ramrattan LA, Kaeley GS, Singh JA. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasound in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2020 Jan 21;12:1759720X2097356.
- Mossel E, van Nimwegen JF, Stel AJ, Wijnsma RF, Delli K, van Zuiden GS, et al. Clinical phenotyping of primary Sjögren's patients using salivary gland ultrasonography – data from the RESULT cohort. *J Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct 1;jrheum.200482.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3–18.
- da Mata ADSP, Amaral JP de AR, Thomson WM, Barcelos F, Vaz Patto J, Pereira RMN, et al. Patient-related outcomes in Sjögren syndrome treated with stimulants of salivary secretion: Randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2020;26(2):313–24.
- Aframian DJ, Baaton S, Mazor S, Nadler C, Keshet N, Haviv Y, et al. Improvement of dry mouth following intraductal irrigation of salivary glands. *Oral Dis*. 2019;25(7):1735–43.
- Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):10–22.
- Kang MJ, Kim YH, Chou M, Hwang J, Cheon EJ, Lee HJ, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of A Novel 0.05 % Cyclosporin A Topical Nanoemulsion in Primary Sjögren's Syndrome Dry Eye. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2020;28(3):370–8.

22. Jiang H, Gao H, Wang Q, Wang M, Wu B. Molecular mechanisms and clinical application of Igaratimod: A review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;122(November 2019):109704.
23. Chen H, Qi X, Li Y, Wu Q, Shi Q, Wang L, et al. Igaratimod treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome: An open-label pilot study. *Mod Rheumatol*. 2020;7595.
24. Jiang W, Zhang L, Zhao Y, He X, Hu C, Liu Y. The efficacy and mechanism for action of igitatimod in primary Sjögren's syndrome patients. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):3059–65.
25. Amlani B, Elsayed G, Barvalia U, Kanne JP, Meyer KC, Sandbo N, et al. Treatment of primary sjögren's syndrome-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 2020;37(2):136–47.
26. Humă AC, Kecseş EM, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive treatment for peripheral neuropathies in Sjogren's syndrome - a systematic review. *Rom J Intern Med*. 2020;58(1):5–12.
27. Andréu Sánchez JL, Fernández Castro M, Díaz del Campo Fontecha P, Corominas H, Narváez García FJ, Rosas Gómez de Salazar J, et al. SER recommendations on the use of biological drugs in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin*. 2019;15(6):315–26.
28. Machado AC, dos Santos LC, Fidelix T, Lekwitsch I, Soares SB, Gasparini AF, et al. Effectiveness and safety of abatacept for the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):243–8.
29. Ishikawa Y, Hattori K, Ishikawa J, Fujiwara M, Kita Y. Refractory Sjögren's syndrome myelopathy successfully treated with subcutaneous tocilizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16285.
30. Tarn J, Legg S, Mitchell S, Simon B, Ng WF. The Effects of Noninvasive Vagus Nerve Stimulation on Fatigue and Immune Responses in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Neuromodulation*. 2019;22(5):580–5.

Capítulo 32

Editor de la sección

Dr. David Herrera van Oostdam

Vasculitis de vasos grandes

Dr. David Herrera van Oostdam

PUNTOS CLAVE

- Nuevas vías patogénicas se reportaron en vasculitis de grandes vasos, con potencial modificación terapéutica actual
- Pacientes pediátricos con Takayasu tienen peor pronóstico comparado con los adultos
- La sensibilidad del ultrasonido Doppler temporal y la biopsia para el diagnóstico de arteritis de células gigantes es similar, pero la biopsia tiene un valor predictivo positivo mayor
- Los inhibidores del factor de necrosis tumoral tienen buena eficacia en el manejo de vitritis asociada a enfermedad de Behçet; adalimumab es el que tiene mayor perfil de eficacia
- En pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome multisistémico asociado a COVID-19, el tratamiento con pulsos de metilprednisolona y gammaglobulina resultó más eficaz que monoterapia de gammaglobulina

Introducción

El espectro de las vasculitis de grandes vasos es amplio. Debemos de tener índice alto de sospecha para su diagnóstico, ya que su retraso conlleva discapacidad importante en el paciente, costos económicos elevados y mayor mortalidad.^{1,2} El pronóstico no solo está determinado por el tipo de vasculitis, sino también por el sitio de afección; así, hay menor supervi-

vencia en pacientes con aortitis aislada y aortitis asociada a arteritis de células gigantes vs. Takayasu,³ lo que sugiere que este grupo pudiera requerir terapia más agresiva.

Enfermedad de Takayasu

Aún no conocemos por completo la patogenia de la arteritis de Takayasu, hay disregulación de > de 200 genes rela-

cionados con diferenciación, activación de citocinas/quimiocinas y producción de interferones tipo I y II en linfocitos CD4+ y > 400 genes en linfocitos CD8+. Esta activación de genes tiene relación muy estrecha con el incremento en la actividad de la vía JAK/STAT en ambas poblaciones de linfocitos. Al utilizar inhibidor de la vía JAK se observó disminución en la expresión de CD25 de linfocitos CD4+ e incremento de linfocitos T reguladores.⁴

Otra de las vías que se encuentran alteradas en Takayasu es la del receptor mecánico de rapamicina (mTOR), con aumento de actividad del mTOR1 en linfocitos T CD4+, con la consecuente expresión celular de T-bet y ROR γ e incremento en los niveles intracelulares de interferón gamma e interleucina 17, lo que se correlaciona con marcadores inflamatorios como: velocidad sedimentación globular y proteína C reactiva.⁵

El diagnóstico de la arteritis de Takayasu se basa en datos clínicos y radiográficos; dada la baja especificidad y sensibilidad de algunas características clínicas, puede existir un retraso de 1 a 4 años después del inicio de los síntomas.^{6,7}

Hasta el momento no hay algún marcador específico de la enfermedad; un potencial marcador es el anticuerpo anticélula endotelial (AACE), el cual se encuentra en bajo porcentaje de los pacientes. Estudio reciente reportó dos anticuerpos contra antígenos específicos de componentes endoteliales que pueden servir como nuevos biomarcadores para el diagnóstico o seguimiento de estos pacientes; uno de ellos es el receptor de la proteína C endotelial (EPCR) y el receptor carroñero clase B tipo 1 (SR-B1), presentes en el 34% y el 36%, respectivamente. Además, lograron identificar tres fenotipos de la enfermedad: pacientes con anti-EPCR positivo tuvieron mayor proporción de eventos cerebrovasculares, anti SR-B1 positivo presentaron niveles más altos de reactantes de fase

aguda y aquellos con doble negativo con niveles más bajos de tales reactantes.⁸

Los pacientes pediátricos con Takayasu tienen actividad más alta de la enfermedad, mayor proporción tienen aneurismas coronarios en la primera evaluación ecocardiográfica comparado con los adultos (55%, vs. 3.4%) y este grupo tiene mayor riesgo de dilatación de aorta y sus ramas.⁹

La evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Takayasu resulta difícil, debido a que la baja sensibilidad y especificidad de elementos bioquímicos aislados como proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, el incremento en los valores séricos de varios factores combinados, tal como: velocidad de sedimentación globular, PCR, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF), se asociaron a mayor actividad de la enfermedad y menor probabilidad de remisión.¹⁰

El riesgo de mortalidad es mayor en paciente con Takayasu con tasa de 38.2/1000 personas año, igualmente el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica está incrementado en este grupo (HR 3.08, IC 95% 1.4 a 6.4). También resulta de interés en este estudio del Reino Unido, que a pesar de que 17% de los pacientes tenían historia de cardiopatía isquémica, solo la mitad estaba recibiendo prevención secundaria con estatinas y antiagregantes plaquetarios.¹¹

B Arteritis de células gigantes (ACG)

La etiología de la ACG se desconoce, con disfunción de linfocitos T CD8+ reguladores al compararse con controles sanos, con disminución del 57% en su capacidad inhibitoria. Lo anterior está determinado por cambios en la formación de exosomas necesarios para ejercer su función inhibitoria, debido a defecto en la señalización de la vía NOTCH4.¹²

Otra línea celular que parece tener papel fundamental en el desarrollo de in-

flamación en ACG son los neutrófilos, específicamente neutrófilos inmaduros (CD-10^{lo}). En biopsias de arteria temporal los neutrófilos inmaduros mostraron fuerte interacción con plaquetas, lo que ocasiona aumento en la migración de la pared vascular formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), con consiguiente aumento del daño vascular.¹³

El abordaje diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de ACG lleva al médico a solicitar estudio de imagen preferentemente ultrasonido de arteria temporal y biopsia (BAT), siendo esta última el estándar de oro. Rubenstein y colaboradores realizaron revisión sistemática y meta-análisis, con inclusión de 32 estudios con más 3 mil pacientes, donde la sensibilidad de la BAT fue del 77%, pero con heterogeneidad muy amplia entre los estudios (90%);¹⁴ aunque la sensibilidad es similar a la obtenida mediante ultrasonido acuerdo al último consenso del grupo europeo,¹⁵ la especificidad y el valor predictivo positivo resulta mayor en la BAT,¹⁶ ante lo que la decisión para realizar uno u otro procedimiento dependerá de la capacidad técnica de cada institución.

Pocos marcadores séricos son de utilidad tanto para diagnóstico como para evaluación de la actividad de la enfermedad. Merkel y colaboradores evaluaron 22 potenciales biomarcadores mediante ELISA en distintos tipos de vasculitis sistémica (60 pacientes con ACG). Los siguientes marcadores resultaron significativamente altos durante actividad de ACG: velocidad de sedimentación globular, proteína inducible de IFN- γ 10 (IP-10/CXC), inhibidor tisular de metaloproteína 1 (TIMP-1) y la quimiocina de atracción del linfocitos B (BCA/CXCL13).¹⁷

Tratamiento

El pilar de tratamiento para pacientes con ACG es glucocorticoide a dosis alta como

prednisona a razón de 1 mg/kg o pulsos de metilprednisolona dependiendo de la gravedad de la manifestación clínica. Ya desde el 2017, gracias al estudio GiACTA, se concluyó que tocilizumab SC es superior en lograr remisión que el grupo que solo recibió prednisona.¹⁸ Un estudio más reciente de la vida real confirmó que la efectividad es mayor con el uso de tocilizumab (remisión sostenida del 70%), a pesar de tener diferencias demográficas comparado con el estudio GiACTA. También se encontró mayor tasa de eventos adversos infecciosos.¹⁹

Enfermedad de Behçet (EB)

Existen reportes que describen asociación entre niveles altos de interleucina 18 (IL-18) o polimorfismos en el gen de IL-18 y varias vasculitis, entre ellas, la enfermedad de Behçet.²⁰ Jung y colaboradores, en metaanálisis que incluyó nueve estudios (1,006 pacientes) con distintas vasculitis (seis estudios de Behçet, uno de ACG, Kawasaki y púrpura de Henoch-Schönlein), encontraron que el polimorfismo *rs194618* tuvo asociación significativa con las vasculitis incluidas en el estudio (OR 1.54, IC 95 % 1.02 a 2.3) y fue mayor la asociación en pacientes con enfermedad de Behçet (OR 2.17, IC 95% 1.54 a 3.06).²¹

La identificación de variantes genéticas compartidas entre diversas enfermedades con espectro clínico similar como la formación de úlceras orales, tal como estomatitis aftosa recurrente, ha resultado muy significativo, el síndrome de fiebre periódica recurrente, estomatitis aftosa, adenopatías cervicales y faringitis (PFAPA) y Behçet. Los *locus* de riesgo compartido para estas enfermedades correspondieron a IL12A, IL10 y el gen de transducción *STAT4*.²² Por lo que se puede formular la hipótesis que por la similitud clínica y de algunas variantes genéticas pudieran corresponder a diferentes espectros de una misma enfermedad.

Tratamiento

El uso de inhibidores de TNF en pacientes con uveítis asociada a EB, se consideran de primera línea. La mayoría de los estudios apuntan sobre todo al empleo de infliximab. En el estudio español de Blanco y colaboradores se comparó el uso de infliximab vs. adalimumab para pacientes con uveítis refractaria asociada a EB, resultó en mayor eficacia en la mejoría de vitritis (93%) y mejoría de la inflamación de la cámara anterior del ojo (92%).²³

Misceláneas

La infección por SARS Cov-2 fue el principal tema en todas las revistas científicas y no científicas durante el 2020, manifestaciones clínicas ampliamente descritas y elevada morbimortalidad; resulta de interés el tropismo endotelial del virus y sus manifestaciones vasculares.

La expresión de la vasculopatía en pacientes con COVID-19, es amplia, yendo desde afección órgano específica, como vasculitis urticariana,²⁴ sistema nervioso central,²⁵ hasta generalizada, como el síndrome inflamatorio multisistémico, similar a la enfermedad de Kawasaki.²⁶

A pesar de lo anterior, la proporción de pacientes con vasculitis evaluada por histología es baja. Menter y colaboradores, en estudio *post mortem* de 21 pacientes, mostraron que la principal causa de muerte fue daño alveolar difuso y solo un paciente tuvo vasculitis en vasos pulmonares con abundante infiltrado de neutrófilos. Mientras que en el reporte de Hanley y colaboradores, 1/9 autopsias, también tuvo vasculitis pulmonar, pero el infiltrado predominante fue linfocítico.²⁷ En ambos estudios, en el resto de los órganos evaluados no encontraron vasculitis.

En el caso de los pacientes pediátricos con infección por SARS Cov-2, se observó incremento de > 30 veces el riesgo a desarrollar enfermedad similar a Kawasaki, ahora llamado síndrome inflamato-

rio multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-C).²⁸ De las diferencias más notables comparado con enfermedad de Kawasaki, destaca que los niños con SIM-C tienen menor proporción de dilatación de las arterias coronarias, menor fracción de eyección y niveles más altos de ferritina;^{29,30} los pacientes con SIM-C tuvieron niveles más bajos de IL-17A comparado con EK, además expansión de linfocitos T de memoria efectores, con menor proliferación de linfocitos T CD4+ vírgenes y T CD8.²⁶

Akiyama y colaboradores, realizaron análisis sistemático en el que se incluyeron siete estudios (reportes de caso), para el tratamiento de poliarteritis nodosa; en el 80% que eran refractarios o con recaída, el 100% tuvo respuesta adecuada con tocilizumab y 8/11 pacientes lograron mantener dosis < 5 mg de prednisona por día.³¹

Vasculitis asociada a ANCA (VAA)

En la patogenia de la enfermedad destacan varias vías comunes que comparten los distintos fenotipos de la enfermedad, que van desde la activación de linfocitos Th17, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis) y activación de la vía alterna del complemento, hasta la formación de anticuerpos contra proteinasa 3 y mieloperoxidasa.

Wang *et al.* encontraron incremento en el número de linfocitos T reguladores (Treg) en paciente con VAA, pero disminución del subgrupo de Treg activados (aTreg); lo anterior contribuye al desequilibrio inmune. La capacidad funcional de Treg está disminuida.³²

Otra vía importante es la relacionada con la activación de los receptores tipo Toll (TLR), específicamente TLR 9, el cual tiene efectos directos sobre algunas poblaciones de linfocitos B, tal como producción de autoanticuerpos.³³ En el caso de VAA, Zhao *et al.*, investigaron a pacientes con VAA activos con positividad para

MPO, en quienes la proteína de caja 1 de alta movilidad (HMGB1) es potenciador del TLR 9 de células plasmáticas, con aumento de linfocitos B en el 17%, de linfocitos B de memoria en el 15%, células plasmáticas el 5% y plasmablastos el 3%. Tales incrementos de diversas poblaciones de linfocitos B, correlacionaron con escalas de actividad de la vasculitis.³⁴

Han aparecido nuevos biomarcadores, uno es el ADN mitocondrial urinario (ADNmt), que se encuentra elevado en la glomerulonefritis por antimieloperoxidasa (MPO) con y sin deterioro de la tasa de la función renal, con nivel significativamente mayor en pacientes con TFG menor de 10mL/m²; además tuvo correlación con proliferación extracapilar y proteinuria.³⁵

Otro biomarcador que hasta el momento se considera como el candidato más reproducible es el CD163 soluble (sCD163), molécula que se encuentra en la superficie de macrófagos. La sensibilidad reportada para identificar actividad renal en pacientes con VAA es > 80% y especificidad > 90%, con punto de corte de 0.3 ng/mmol.³⁶ Sin embargo, este análisis estuvo limitado a pacientes con reciente diagnóstico de VAA y actividad renal. Este año, el mismo grupo evaluó el comportamiento de sCD163 urinario en VAA activa renal, extrarrenal y remisión. El nivel estuvo por encima del punto de corte establecido previamente en los grupos de VAA activa y en remisión; sin embargo, fue mucho mayor en el grupo de VAA activa (162 ng/mmol vs. 44 ng/mmol, < *p* 0.001). El nuevo punto de corte establecido por los datos de este grupo fue de 72.9 ng/mmol, con sensibilidad del 79% y especificidad del 63%. Otros marcadores clásicos asociados a actividad renal, tal como hematuria, proteinuria o positividad para ANCA, resultaron poco útiles comparado con sCD163 o la proteína quimioatrayente de macrófagos 1 (MCP-1).³⁷

Tratamiento

Se consideraba pilar del tratamiento en pacientes con vasculitis ANCA con deterioro rápido de la función renal, a la plasmaféresis, adicional a glucocorticoides, ciclofosfamida o rituximab. Sin embargo, el reciente estudio denominado por sus siglas en inglés PEXIVAS, no demostró diferencia en mortalidad o desarrollo de enfermedad renal crónica entre aquellos que recibieron o no plasmaféresis (*p* = 0.2); además, como objetivo secundario, se demostró que no hubo diferencia significativa en la probabilidad de tener el desenlace primario entre los pacientes que recibieron el esquema habitual de glucocorticoide al comparar con el grupo que recibió dosis baja, con menor probabilidad de proceso infeccioso en paciente con dosis reducidas (OR 0.69, IC 95% 0.5 a 0.9).³⁸

REFERENCIAS

1. Taimen K, Mustonen A, Pirilä L. The Delay and Costs of Diagnosing Systemic Vasculitis in a Tertiary-Level Clinic. *Rheumatol Ther*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00266-9>.
2. Vautier M, Dupont A, de Boysson H, Comarmond C, Mirault T, Mekinian A, et al. Prognosis of large vessel involvement in large vessel vasculitis. *J Autoimmun*. 2020;108. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102419>.
3. Ferfar Y, Morinet S, Espitia O, Agard C, Vautier M, Comarmond C, et al. Long-Term Outcome and Prognosis Factors of Isolated Aortitis. *Circulation*. 2020;142:92–4. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045957>.
4. Régnier P, Régnier P, Le Joncour A, Le Joncour A, Le Joncour A, Maclejewski-Duval A, et al. Targeting JAK/STAT pathway in Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:951–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216900>.
5. Zhang J, Zhao L, Wang J, Cheng Z, Sun M, Zhao J, et al. Targeting Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 Restricts Proinflammatory T Cell Differentiation and Ameliorates Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:303–15. <https://doi.org/10.1002/art.41084>.
6. Mahdavi AM, Rashtchizadeh N, Kavandi H, Hajjalilo M, Kolahi S, Jafari Nakhjavani MR, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of takayasu

- arteritis in Iran: A multicentre study. *Turkish J Med Sci*. 2020;50:713–23. <https://doi.org/10.3906/sag-1910-19>.
7. Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, Bense-ler SM, Hebert D, Khalidi N, et al. Presentation and Disease Course of Childhood-Onset Versus Adult-Onset Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:315–23. <https://doi.org/10.1002/art.40690>.
 8. Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun*. 2020;11. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15088-0>.
 9. Lei C, Huang Y, Yuan S, Chen W, Liu H, Yang M, et al. Takayasu Arteritis With Coronary Artery Involvement: Differences Between Pediatric and Adult Patients. *Can J Cardiol*. 2020;36:535–42. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.039>.
 10. Li J, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Yang Y, Zhao J, et al. Association between acute phase reactants, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and disease activity in Takayasu's arteritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02365-y>.
 11. Goel R, Chandan JS, Thayakaran R, Adderley NJ, Nirantharakumar K, Harper L. Cardiovascular and renal morbidity in Takayasu arteritis: a population-based retrospective cohort study from UK. *Arthritis Rheumatol*. 2020. <https://doi.org/10.1002/art.41529>.
 12. Jin K, Wen Z, Wu B, Zhang H, Qiu J, Wang Y, et al. NOTCH-induced rerouting of endosomal trafficking disables regulatory T cells in vasculitis. *J Clin Invest*. 2021;131. <https://doi.org/10.1172/jci136042>.
 13. Wang L, Ai Z, Khojraty T, Zec K, Eames HL, van Grinsven E, et al. ROS-producing immature neutrophils in giant cell arteritis are linked to vascular pathologies. *JCI Insight*. 2020;5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139163>.
 14. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59:1011–20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez385>.
 15. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:19–130. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
 16. MacKie SL, Brouwer E. What can negative temporal artery biopsies tell us? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59:925–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez628>.
 17. Rodriguez-Pla A, Warner RL, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Evaluation of Potential Serum Biomarkers of Disease Activity in Diverse Forms of Vasculitis. *J Rheumatol*. 2020;47:1001–10. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190093>.
 18. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317–28. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1613849>.
 19. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Prieto-Peña D, Atienza-Mateo B, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: differences between the GACTA trial and a multicentre series of patients from the clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:112–9.
 20. Jung JH, Jeong HS, Choi SJ, Song GG, Kim J-H, Lee TH, et al. Associations between interleukin 18 gene polymorphisms and susceptibility to vasculitis: A meta-analysis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus Lung Dis Off J WASOG*. 2020;37:203–11. <https://doi.org/10.36141/svdlid.v37i2.9399>.
 21. JH J, HS J, SJ C, GG S, JH K, TH L, et al. Associations between interleukin 18 gene polymorphisms and susceptibility to vasculitis: A meta-analysis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus Lung Dis Off J WASOG*. 2020;37. <https://doi.org/10.36141/SVDLD.V37I2.9399>.
 22. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:14405–11. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002051117>.
 23. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2081–9. <https://doi.org/10.1002/art.41026>.
 24. de Perosanz-Lobo D, Fernandez-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero I, Moreno C, et al. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e566–8. <https://doi.org/10.1111/jdv.16713>.
 25. Pinto AA, Carroll LS, Nar V, Varatharaj A, Galea I. CNS inflammatory vasculopathy with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000813>.
 26. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Landegren N, Palma P, Brodin P. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 IL-17A drives Kawasaki but not MIS-C hyperinflammation and Global profiling reveals candidate autoantibodies with pathogenic potential. *Cell*. 2020;183:968–981.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>.
 27. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Micro-*

- be. 2020;1:e245–53. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30115-4).
28. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
 29. Loke YH, Berul CI, Harahsheh AS. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:389–96. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.07.004>.
 30. Lee PY, Newburger JW, Beth M, Son F. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020;130. <https://doi.org/10.1172/JCI141113>.
 31. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Tocilizumab for the treatment of polyarteritis nodosa: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2020;0:annrheumdis-2020-218710. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218710>.
 32. Wang Y, Zhang S, Zhang N, Feng M, Liang Z, Zhao X, et al. Reduced activated regulatory T cells and imbalance of Th17/activated Treg cells marks renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Mol Immunol.* 2020;118:19–29. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.11.010>.
 33. Ehlers M, Fukuyama H, McGaha TL, Aderem A, Ravetch J V. TLR9/MyD88 signaling is required for class switching to pathogenic IgG2a and 2b autoantibodies in SLE. *J Exp Med.* 2006;203:553–61. <https://doi.org/10.1084/jem.20052438>.
 34. Wang C, Deng H, Gong Y, You R, Chen M, Zhao MH. Effect of high mobility group box 1 on Toll-like receptor 9 in B cells in myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Autoimmunity.* 2020;53:28–34. <https://doi.org/10.1080/08916934.2019.1696777>.
 35. Wu S jing, Yang X, Xu PC, Chen T, Gao S, Hu SY, et al. Urinary mitochondrial DNA is a useful biomarker for assessing kidney injury of antineutrophil cytoplasmic antibody -associated vasculitis. *Clin Chim Acta.* 2020;502:263–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.014>.
 36. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, Elliot LA, O'Meachair S, Coughlan AM, et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2906–16. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050511>.
 37. Moran SM, Monach PA, Zgaga L, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, et al. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:283–91. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy300>.
 38. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382:622–31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1803537>.

Vasculitis asociada a ANCA

Dra. Natllely Itzel Ruiz Gómez

PUNTOS CLAVE

- Las vasculitis de vaso pequeño tienen como característica menor afección a vasos medianos o grandes, pero pueden estar presentes en algunos casos
- Las vasculitis de pequeño vaso asociada a anticuerpo ANCA son tres: granulomatosis con poliangitis (GPA), poliangitis microscópica (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA)
- La GPA puede ser localizada, y se asocia con frecuencia a positividad de C-ANCA o a pr3-ANCA (anticuerpos anti proteinasa 3) en un 50%, estos anticuerpos pueden estar presentes en un 90% en la forma generalizada
- La PAM tiene una presentación grave con frecuencia y se asocia a la presencia c-ANCA o p-ANCA (anticuerpos anti mieloperoxidasa) positivos
- Poliangitis granulomatosa eosinofílica se asocia a p-ANCA, en ocasiones a asma y con frecuencia puede haber afección renal y neuropática

Las vasculitis sistémicas primarias se asocian a diversas manifestaciones clínicas, desde aquellas limitadas a un órgano hasta afección multiorgánica y sistémica.

Al referirnos a “vasculitis de pequeño vaso”, se hace alusión a capilares, vénulas y algunas venas, las “vasculitis de vasos medianos” afectan arterias viscerales y venas en sus troncos principales y las

“vasculitis de vasos grandes” aquellas arterias de gran calibre y sus vasos principales, como la aorta.^{1,2}

De manera específica las vasculitis asociadas a ANCA fueron clasificadas como poliangitis microscópica (PAM), poliangitis granulomatosa (PAG), y poliangitis granulomatosa con eosinofilia (PAGE).²

Epidemiología

En Europa la incidencia de PAM, PAG y PAGE es de 2.4 a 10.4, 2.1 a 14.4 y 0.5 a 3.7 por millón, respectivamente; la prevalencia de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se estima entre 50 a 180 por millón. El promedio de edad para el inicio de los síntomas es alrededor de los 60 años con discreto predominio en hombres. Las tasas de supervivencias calculadas son del 45 al 76% (PAM), del 74 al 91% (PAG) y del 60 al 97% (PAGE).³

Etiopatogenia

Los anticuerpos dirigidos contra proteínasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO) son comunes, la sensibilidad de PR3-ANCA en PAG es del 80 al 95%, mientras que MPO-ANCA tiene una sensibilidad del 40% para PAGE y del 70% para PAM. Adicionalmente, hay tres biomarcadores prometedores para el escrutinio de estos pacientes, CXCL13, la metaloproteínasa de matriz tipo 3 y el factor inhibidor tisular de metaloproteínasa 1.

La exposición al sílice induce respuesta inflamatoria que estimula la migración de neutrófilos y desarrollo de anticuerpos contra sus constituyentes. Las infecciones han sido relacionadas con las VAA y *Staphylococcus aureus* (nasal) se acepta como posible “segundo golpe” esencial para romper la tolerancia y favorecer incluso, las recaídas en pacientes con PR3-ANCA y pacientes que reciben profilaxis contra esta bacteria disminuyen tasas de recaídas. El papel patogénico de las infecciones también ha sido respaldado por la presencia de anticuerpos contra la proteína de membrana asociada al lisosoma 2 (LAMP 2), que es similar a la película de adhesión bacteriana.^{3,4}

Los pacientes con VAA tienen menores porcentajes de linfocitos T CD4+ vírgenes, y aumento T CD4+ de memoria, comparados con donantes de sangre sanos.

Los estudios en GWAS identifican a los anti PR3 relacionados a los HLA-DP, los genes que codifican alfa 1 antitripsina (SERPINA 1) y PR3 (PRTN3), mientras pacientes con ANCA, anti-MPO se relacionaron más con HLA-DQ.³

Cuadro clínico

Todas las VAA comparten características clínicas sistémicas, entre las que se incluyen pérdida de peso, mialgias, artralgias y mialgias, por lo que en etapas iniciales puede confundirse con enfermedades infecciosas y neoplasias, además de que estas dos patologías también pueden asociarse a ANCA. Las lesiones necrosantes o granulomatosas son frecuentes en PAG y suelen afectar más frecuentemente que las otras VAA oído, nariz y garganta; además de hipoacusia; también PAG se relaciona más con masas granulomatosas orbitarias y retroorbitarias, vasculitis retiniana y neuritis óptica, así como nódulos pulmonares frecuentemente cavitados. La capilaritis puede ser responsable de hemorragia alveolar masiva y la PAM suele asociarse característicamente con enfermedad intersticial. Hay púrpura vascular, lesiones necrosantes y no vasculíticas. La glomerulonefritis rápidamente progresiva ocurre comúnmente en PAM, también en PAG y menos frecuente en PAGE. A nivel de nervios periféricos, se pueden presentar como neuritis periférica y mononeuritis múltiple, característica de PAGE.

Tratamiento

La EULAR recomienda glucocorticoides (GC) en combinación de metotrexato (MTX) o mofetil micofenolato (MMF) en pacientes con VAA sin afección orgánica grave. En manifestaciones graves se recomienda la combinación de GC, ciclofosfamida (CFM) y rituximab, para inducción de remisión; combinación de bajas dosis de GC con metotrexato, azatioprina (AZA) o MMF se recomienda para la fase de mantenimiento.

Un metaanálisis reciente destaca que MMF puede ser alternativa a CFM para inducción de la remisión en VAA con MPO-ANCA, con compromiso renal leve a moderado.⁵

En PAGE GEPA se alcanzan mejores tazas de remisión con mepolizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-5).⁶

Terapias específicas

El número de células B activadas se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la repoblación de célula B, pueden anteceder recaídas; al respecto rituximab es el fármaco con mayor eficacia y con el que se tiene mayor experiencia.⁷

El estudio BREVAS tuvo la finalidad de valorar seguridad y eficacia del belimumab en combinación con azatioprina para la etapa de mantenimiento en pacientes con PAG y PAM, tuvo dos brazos en uno se contemplaba el uso de azatioprina sola a dosis de 2 mg/kg/día VO y en el otro azatioprina con belimumab. La dosis de belimumab fue de 10 mg/kg IV administrados día 0, 14 y 28 después cada 28 días. Los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con tratamiento estándar ya sea con rituximab o ciclofosfamida. El estudio tuvo que finalizarse de forma temprana por la falta de reclutamiento y aparentemente también de beneficios a pesar de esto, se observó que la tasa de recaída fue menor en quienes recibieron rituximab como tratamiento de inducción a los cuales se les adicionó belimumab como mantenimiento. (0/14 vs. 3/13 en grupo placebo).⁵

Actualmente el estudio COMBIVAS (NCT03967925) el cual está estudiando la combinación de rituximab y belimumab en el universo de pacientes con PR3-ANCA positivos, el diseño de este estudio es aleatorizado doble ciego el cual consta de dos brazos, uno con belimumab 200 mg SC en la fase de mantenimiento durante 12 meses y otro con placebo, previo a rituximab y prednisona de 20 mg/día; se

encuentra en fase de reclutamiento hasta febrero 2023.⁶

El **bortezomib**, inhibidor de proteosoma favorece apoptosis en aquellas células con alto contenido de inmunoglobulinas, puede ser útil para casos refractarios, aunque se relaciona a eventos adversos graves.

Antígenos quiméricos, como células T receptoras (T-CAAR), pudieran ser eficaces en VAA.

En un estudio de 15 pacientes se empleó globulina antitimocito en pacientes refractarios a glomerulonefritis asociada a VAA, 13 pacientes con respuesta favorable. Alemtuzumab anticuerpo humanizado anti-CD52, que depleta linfocitos T con un efecto duradero en células T CD4+; en cohorte de 71 pacientes refractarios con VAA, el 80% pudieron lograr respuesta favorable, sin embargo, los efectos adversos y recaídas fueron frecuentes. El estudio ALEVIATE (NCT01405807), fase 2 abierto y aleatorizado cuyo objetivo es la seguridad del uso de alemtuzumab en pacientes con VAA y Behcet está en marcha, con remisiones del 35%.

Abatacept, proteína de fusión CTLA4 que se une a la región Fc de IgG1, evita la co-estimulación secundaria de células T; estudio de cohorte abierto de pacientes con PAG recurrente alcanzó remisión del 80% y retiro de GC en más del 70%.

Como mencionamos previamente mepolizumab es eficaz para PAGE.

Avacopan, antagonista de C5aR1 (CCX168), en estudio fase 3, ADVOCATE (NT02994927), con inclusión de 300 pacientes aleatorizados para avacopan 30 mg/12 h vs. GC, en pacientes con tratamiento estándar de inducción con CFM o rituximab y en quienes se creyera conveniente el uso de azatioprina en la fase de mantenimiento; mostró no ser inferior a 52 semanas.⁷

La **catepcina C** es una peptidasa lisosomal que actúa en la médula ósea

para escindir la serina, proteínasa (entre ellas PR3) y elastasa de los neutrófilos (NSP), Los neutrófilos activados liberan grandes cantidades de estos NSP en el espacio extracelular donde se inicia la inflamación. En modelos experimentales de MPO-VAA la eliminación de la catepsina C fue capaz de inhibir la enfermedad. Existe un inhibidor farmacológico con blanco en la catepsina C que disminuye la PR3 de la superficie de los neutrófilos, sin efectos en la diferenciación esto en modelos animales. Sobre esta misma base, pero en el caso de la mieloperoxidasa, también en modelos animales, ha sido probado un inhibidor de MPO el cual redujo la actividad de la formación de semilunas en glomerulonefritis.⁸

Fostamatinib, inhibidor de moléculas pequeñas con blanco en la tirosina cinasa, ha sido muy eficaz en modelos experimentales.

La terapia dirigida a múltiples objetivos tiene mucho potencial de eficacia y estudio ENDURANCE (NCT03942887) tiene como objetivo el demostrar la superioridad del tratamiento combinado rituximab con CFM.

En general la plasmaféresis no parece ofrecer ventajas, ni tampoco dosis relativamente altas de GC; aquella pudiera tener algún nicho en pacientes con muy pobre reserva funcional renal, aunque discutible.¹⁵

REFERENCIAS

Lectura recomendada

1. Geetha D, Jin Q, Scott J, Hruskova Z, Hanouneh M, Little MA, et al. Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2018;3(5):1039-49.
2. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y. PMID: 32855422. (Revisión).

3. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):359-67.
4. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:627776. doi:10.3389/fmed.2021.627776.
5. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):952-63.
6. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, Hall L, Roth D, Henderson RB, Merkel PA, BREVAS Study Collaborators. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J).* 2019;71(6):952–963. <https://doi.org/10.1002/art.40802>.
7. Bashford-Rogers R, Bergamaschi L, McKinney EF, Pombal DC, Mescia F, Lee JC, et al. Analysis of the B cell receptor repertoire in six immune-mediated diseases. *Nature.* 2019;574(7776):122–126. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1595-3>.
8. Jayne D, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023386>.
9. Jerke U, Eulenberg-Gustavus C, Rousselle A, Kreideweiss S, Grundl M, Eickholz P, et al. Characterization of cathepsin c as a treatment target in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2019;58(Supplement_2).
10. Prendecki, M. and McAdoo, S.P. New Therapeutic Targets in Antineutrophil Cytoplasm Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:361-370. <https://doi.org/10.1002/art.41407>
11. Ralli M, Campo F, Angeletti D, Minni A, Artico M, Greco A, et al. Pathophysiology and therapy of systemic vasculitides. *EXCLI J.* 2020;19:817–854. <https://doi.org/10.17179/excli2020-1512>.
12. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622–631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>.
13. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;18;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079. PMID: 28514601; PMCID: PMC5548295.

14. Xiong A, Xiong C, Yang G, Shuai Y, Liu D, He L, et al. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8,609924. <https://doi.org/10.3389>.
15. Yamada Y, Harada M, Hara Y, Iwabuchi R, Hashimoto K, Yamamoto S, et al. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):28. <https://doi.org/10.118> (plasmaferesis).

Capítulo 34

Editor de la sección

Dr. Gabriel Medrano Ramírez

Enfermedad humana por adyuvantes

Dr. Gabriel Medrano Ramírez

PUNTOS CLAVE

- Un adyuvante es aquella sustancia que incrementa la respuesta inmune antígeno-específica
- La enfermedad humana por adyuvantes o por aplicación de sustancias modelantes (EHM) tiene manifestaciones clínicas diversas, desde reacciones locales, hasta afecciones a distancia vía hematógena, linfática o ambas
- La EHM puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes y alteraciones granulomatosas a cuerpo extraño que son desencadenadas por la aplicación de sustancias químicas con fines estéticos y que mejora al retirarlas
- ASIA (*Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*) es un espectro de enfermedades inmunomediadas desencadenadas por algún estímulo adyuvante
- Ante la falta de estudios el tratamiento es empírico mediante el uso de inmunosupresores y glucocorticoides o la extracción de la sustancia

Introducción

Antecedentes históricos

La aplicación de sustancias con fines modelantes data de finales del siglo XIX, cuando se utilizaban prótesis de parafina con fines médicos para pacientes con labio y paladar hendido, así como su uso en pacientes orquiectomizados; las complicaciones tardías locales y a distancia fueron

observadas a través de los años y presentadas como series de casos en diversos congresos para cirujanos en Europa a principios del siglo XX. Sin embargo, su uso ha continuado, en el transcurso de los años se han agregado otras sustancias además de la parafina, como el silicón, aceites, metacrilato, biopolímeros y combinaciones de estas. La descripción histológica de las complicaciones a nivel local tras el uso de

estas sustancias fueron la descripción del parafinoma y del silicona.¹

Hasta antes de la década de 1960, la aplicación de parafina y silicón en Europa y Estados Unidos, así como el Sakurai (combinación de ácidos grasos y aceite de oliva) en Japón eran las sustancias más empleadas con fines estéticos. Desafortunadamente, se asociaron a problemas de salud (embolia grasa, hepatitis granulomatosa, neumopatía intersticial) y hasta la muerte.² En 1964, Miyoshi realizó la primera descripción de enfermedad del tejido conectivo asociada a la inyección de sustancias modelantes, así como la definición inicial de este problema a la cual le llamó "Enfermedad humana por adyuvantes".³⁻⁵

En 1960, la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos prohibió el uso de silicón y parafina con fines estéticos. Así, en los países desarrollados el uso de estas sustancias disminuyó en forma simultánea con el auge en el desarrollo y uso a gran escala de las prótesis de silicón.⁶⁻⁹

En México, y probablemente en muchos países en desarrollo, la aplicación de sustancias como el silicón, la parafina, diversos aceites y otro tipo de sustancias solas o combinadas continúa siendo una de las técnicas frecuentemente utilizadas para mejorar el aspecto físico de las personas. El costo mucho menor de la infiltración, en comparación con la cirugía estética, hace que estos procedimientos modelantes se realicen indiscriminadamente, ya sea en consultorios, gimnasios, salones de belleza o incluso en el domicilio particular de personas que no son médicos. Un estudio descriptivo de más de 200 pacientes ayudó a identificar las manifestaciones clínicas desencadenadas por este padecimiento.¹⁰

Enfermedad humana por aplicación de sustancias modelantes (por adyuvantes)

La enfermedad humana por adyuvantes o por aplicación de sustancias modelantes (EHM) es práctica prohibida desde 1960 por la FDA debido a sus consecuencias potencialmente catastróficas. Esta entidad se caracteriza por manifestaciones clínicas previamente definidas en un estudio del Servicio de Reumatología y Cirugía Plástica del Hospital General de México. Estas manifestaciones identificadas fueron: formación de nodulaciones (65%), hiperemia local (70%), hiperchromía (58%), endurecimiento cutáneo (55%), dolor local (62%), várices locales (38%), inflamación (50%), artralgias (30%), artritis (5%), fiebre (40%), (**Figuras 34.1, 34.2 y 34.3**), y enfermedades sistémicas autoinmunes del tejido conectivo en el 9.6%. No hay estadísticas en cuanto a prevalencia e incidencia de esta enfermedad, en general los datos han sido obtenidos con base en estudios descriptivos con número muy variable de pacientes,¹⁰ y la gravedad de este padecimiento ha sido clasificada con base en utilidad pronóstica.¹¹ El fenotipo de esta enfermedad está influenciado por las características y cantidad de la sustancia utilizada, además de la respuesta individual.¹²

El tratamiento quirúrgico parecería ser el estándar de oro. Sin embargo, la migración de la sustancia por gravedad, por vía linfática y por vía hematológica¹³⁻¹⁶ hacen de esta condición no rara vez problema incurable, que ocasiona manifestaciones a distancia y perpetúa la respuesta inflamatoria.^{17,18}

La mayoría de las personas que han sido infiltradas pueden o no presentar una respuesta inflamatoria de características variables, algunos desarrollan enfermedades autoinmunes (9 a 83%) sin poder determinar el peso específico de la causa.¹⁹⁻²³ Hoy sabemos que en la EHM, la gama de manifestaciones clínicas es diversa, desde reacciones locales, hasta afecciones a distancia por migración de la

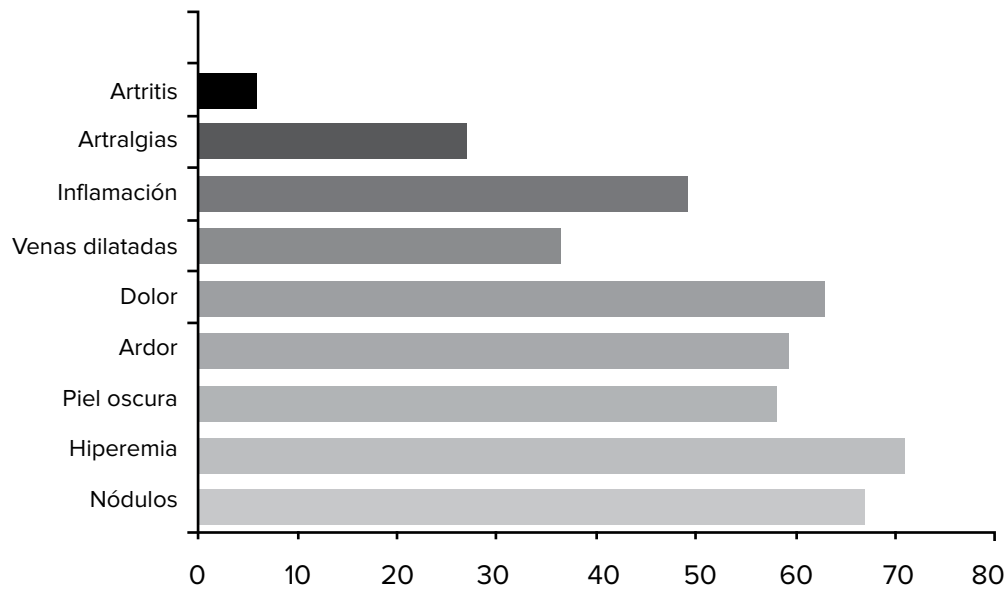


Figura 34.1. Características clínicas de los pacientes infiltrados con sustancias modelantes



Figura 34.2. Piel hiperpigmentada en una paciente con infiltración de aceite mineral.



Figura 34.3. Manifestaciones clínicas a distancia en una paciente con infiltración de aceites.

sustancia por vía hematológica, linfática o ambas.

A nivel histológico se han descrito diversas alteraciones, como la reacción granulomatosa (Tipo IV) caracterizada por una fase aguda en la que se encuentra infiltración en la que predominan los polimorfonucleares; y la fase crónica por infiltración de linfocitos, fibroblastos y células plasmáticas.^{24,25}

Las complicaciones sistémicas son más difíciles de explicar, pero la evidencia acumulada en los últimos años apoya la idea de que el silicón puede operar a través de mecanismo adyuvante, responsable del incremento de citocinas proin-

flamatorias (específicamente IL-1).²⁴ Se entiende por adyuvante a aquella sustancia que incrementa la respuesta inmune antígeno-específica.²⁶ El efecto adyuvante está acompañado de mecanismos que implican tanto a la inmunidad innata cuanto a la inmunidad adaptativa.^{27,28}

Existe incremento en la actividad de las células dendríticas, linfocitos, macrófagos y actividad intracelular del sistema del inflamosoma (Nalp3).²⁶ Estos adyuvantes incrementan la reacción local a antígenos y consecuentemente la liberación de quimiocinas y citocinas de las células T cooperadoras y células cebadas.^{29,30}

Actualmente existen diversos adyuvantes, algunos utilizados para la inducción de respuestas inflamatorias en modelos experimentales, a través de sustancias como partículas de aluminio, silicón, lipopolisacáridos,³¹ o bien, infiltradas por las personas con fines modelantes. El efecto adyuvante contribuye a la inducción y activación de células T cooperadoras (Th2) así como la producción de IL-4.³² En modelos animales se ha identificado la capacidad de estos adyuvantes para producir inflamación y ante la persistencia del estímulo, hasta enfermedad autoinmune.³³

La respuesta Th1 conduce principalmente a respuesta celular que tiene como finalidad proteger contra patógenos intracelulares. Las células Th1 secretan IFN γ que activa macrófagos para llevar a cabo el estallido respiratorio mediado por lisis del patógeno; los linfocitos T citotóxicos inducen la muerte de las células infectadas mediante la secreción de granzimas y perforinas. Por otro lado, las células Th2 inducen la respuesta humoral que es importante para la defensa de patógenos extracelulares, estas células Th2 secretan citocinas que incluyen IL4 la cual promueve la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas, lo que favorece la secreción de anticuerpos neutralizantes. De manera relevante, la respuesta celular Th17, es esencial en la inflamación a través de la activación de neutrófilos y fibroblastos vía IL-17/23³⁴ y que está relacionada con fenómenos inflamatorios y enfermedades autoinmunes.

De tal manera que la EHM se conforma con manifestaciones clínicas y de laboratorio de autoinmunidad caracterizadas por proceso inflamatorio agudo y crónico que puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes, así como alteraciones de tipo granulomatoso a cuerpo extraño que son desencadenadas por la aplicación de sustancias químicas con fines estéticos y que mejora al retirarlas.

Actualidades en la enfermedad humana por adyuvantes (ASIA)

En el año 2011 se describió un nuevo síndrome, denominado ASIA (*Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*), conformado por espectro de enfermedades inmunomediadas desencadenadas por algún estímulo adyuvante, como ejemplos: la exposición a silicón, tetrametilpentadeno, pristano, aluminio, o bien algún componente infeccioso. Estos factores ambientales inducen autoinmunidad por sí mismos, tanto en modelos animales como en humanos, la exposición a silicón se asoció con siliconosis, el hidróxido de aluminio con fenómeno posvacunación y síndrome de miofascitis macrofágica.³⁴ En el **Cuadro 34.1** se anotan los criterios diagnósticos.

En el año 2012 Vera-Lastra y colaboradores, describieron una serie de casos de pacientes con infiltración ilegal de sustancias modelantes con fines cosméticos, quienes desarrollaron enfermedades autoinmunes bien definidas o manifestaciones autoinmunes inespecíficas proponiendo a esta entidad como un modelo de ASIA.³⁵

Jara y colaboradores realizaron una revisión sistemática de la literatura de artículos del 2011 al 2016, con 4,479 casos descritos, la mayor parte de estos fueron relacionados con el uso de vacunas contra herpes, influenza, uso de silicón o aceite mineral, con intervalo de exposición de 2 a 23 años antes de iniciar la manifestación clínica.³⁶

En nuestro país la sustancia con fines modelantes más empleada es el aceite mineral, con diversas manifestaciones clínicas que cumplen criterios para enfermedades autoinmunes, las áreas identificadas de infiltración han sido glúteos en el 72%, mamas en el 16%, extremidades inferiores en el 22%, cara en el 10% y genitales en la minoría de los casos.³⁷

Recientemente se han descrito también complicaciones de tipo ASIA en

Cuadro 34.1. Criterios diagnósticos de ASIA, propuestos por Shoenfeld

1. Criterio mayor

- Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previo a las manifestaciones clínicas
- Aparición de manifestaciones clínicas típicas:
 - » Mialgias, miositis o debilidad muscular
 - » Artralgias o artritis
 - » Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño
 - » Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización)
 - » Alteraciones cognitivas, pérdida de memoria
 - » Pirexia, boca seca
- La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría

2. Criterios menores

- Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante involucrado
 - Otras manifestaciones clínicas (síndrome de intestino irritable)
 - HLA específicos (ej.: HLA DRB1, HLA DQB1)
 - Desarrollo de alguna enfermedad autoinmune (esclerosis múltiple, esclerosis sistémica)
- Se requiere la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores para el diagnóstico de ASIA

Fuente: Perricone C, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013;33

personas que han recibido prótesis de silicón, algunas con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune o algunos otros factores ambientales, particularmente con prótesis mamarias, lo que sugiere el tener en cuenta antecedentes a fin de evitar el desarrollo de ASIA.³⁸ De manera análoga, se han descrito manifestaciones clínicas parecidas con el uso de prótesis mamarias de hidrogel de poli(acrilamida).³⁹

Ante la falta de estudios clínicos controlados, el tratamiento es empírico basado en el tipo de manifestaciones clínicas mediante el uso de inmunosupresores y glucocorticoides, aunque la extracción de la sustancia por vía quirúrgica podría tener beneficios en la disminución de los signos y síntomas, aunque la migración por vía linfática, hematógica o por contigüidad hacen que en la mayor de los pacientes estos procedimientos no tengan el éxito esperado.

REFERENCIAS

1. Boo-Chal K. Parafinoma. *Plast Reconstr Surg.* 1965;36:101-110.
2. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med.* 1984; 311(17):1103-5.
3. Miyoshi K, Miyaoka T, Kobayashi Y, Itahura T, Nishijo K, Higashitara M, Shiragami H, Ohno F. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvancy in men: disorder developed. After augmentation mammaplasty. *JJapMed.* 1964;2122:9-14.
4. Wilkie T. Late development of granuloma after liquid silicone injections. *Plast and Reconstr Surg.* 1977;60:179-188.
5. Miyoshi K, Shiragami H, Yoshida K. Adjuvant disease of men. *Clin Immunol.* 1973;5:785-794.
6. Scheel L, Riper J. Toxicity of silica. *Arch Ind Hyg Occup Med.* 1954;9:29-36.
7. Edelman D, Grant S, Van Os W. Autoimmune disease following the use of silicone gel-filled breast implant: A review of the clinical literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24:183-189.
8. Sánchez-Guerrero J, Schur P, Sergent J, Liang M. Silicone breast implants and rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 1994;37:158-168.
9. Vasey F, Selenik M, Wells A. Rheumatic disease symptoms and silicone breast implants: comment on the article by Cook et al and the article by Sánchez-Guerrero et al. *Arthritis Rheum.* 1995;38:719-21.

10. Torres Gómez B, Medrano Ramírez G, Priego Blancas R, Peláez Ballestas I, Burgos Vargas R. Enfermedad por la infiltración de sustancias modelantes con fines estéticos *Cir Plast.* 2010;20:124-132.
11. Torres Gómez B, Burgos Vargas R, Medrano Ramírez G, Priego Blancas B. Instrumento para evaluar y estadificar el daño producido por la infiltración de sustancias modelantes. *Cir Plast.* 2010;20:105-111.
12. Priego Blancas R, Cárdenas RJ, Pérez Cerezo R, Rincón Lozano R, Torres Gómez B, Haddad J. Enfermedad humana por modelantes. Análisis de sustancias por espectrometría de resonancia magnética. *Cir Plast.* 2010;20:120-123.
13. Rees T, Ballantyne D, Seidman I, Hawthorne G. Visceral response to subcutaneous and intraperitoneal injections of silicone in mice. *Plast Reconstruct Surg.* 1967;39:402-1.
14. Adler A, Etzion Z, Berlyne G. Uptake, distribution and excretion of silicone in normal rats. *Am Phys Soc.* 1986:E670-E673.
15. Ben-Hur N, Ballantyne D, Rees T, Seidman I. Local and systemic effect of dimethylpolysiloxane fluid in mice. *Plast Reconstruct Surg.* 1967;39:423-426.
16. Menezes RC, Tiziani V, Cintra L, Amstalden I, Badan PF. Local reaction and migration of injected silicone gel: Experimental study. *Aesthetic Plast Surg.* 1993;17:335-338.
17. Chastre J, Bouchama A, Basset F. Acute pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transsexual men. *N Engl J Med.* 1983;308:764-767.
18. Kircher T. Silicone lymphadenopathy. *Hum Pathol.* 1980;11:240-244.
19. Yumagai Y, Shiokawa Y, Medsger T, Rodnan G. Clinical spectrum of the connective tissue disease after cosmetic surgery. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1-12.
20. Appleton B, Lee P. The development of systemic sclerosis (Scleroderma) following augmentation mammoplasty. *J Rheumatol.* 1993;20:1052-4.
21. Cukier J, Beauchamp R, Spindler J, Spindler S, Lorenzo C, Trentham D. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med.* 1993;118:920-928.18.
22. Travis W, Balagh K, Abraham J. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 1985;16:19-27.
23. Cabral A, Alcocer-Varela J, Orozco-Topete R, Reyes E, Fernández Dominguez L, Alarcon-Segovia D. Clinical, histopathological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev Invest Clin.* 1994;46:257-66
24. Haddad-Tame JL, Nieto Pérez A, Saade-Jalil A, González Lazzeri S, Muñoz Olvera R, Rizo Gustavo. Reconstrucción mamaria con colgajo de TRAM bilateral en pacientes mastectomizados por mastopatía por modelantes. *An Med.* 2006;51:24-28.
25. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus.* 2009;18:1217e25.
26. Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:287e93.
27. McKee AS, Munks MW, MacLeod MK, Fleenor CJ, Van Rooijen N, Kappler JW, et al. Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity. *J Immunol.* 2009;183:4403-14.
28. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature.* 2008;453:1122-6.
29. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica phagosomal crystals and aluminium salts activate the NALP3 inflammasome through destabilization. *Nat Immunol.* 2008;9:847-56.
30. Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies e the result of an augmented adjuvant effect of Hepatitis B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev.* 2008;8:52-5.
31. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol.* 2008;9(8):847- 56.
32. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus.* 2009;18:1217 - 25
33. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor R, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013:Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013;47:1-16.
34. Vera-Lastra O, Cruz-Domínguez, Ramírez Pablo, Gayosso Rivera JA, Domínguez Anduaga, Torres Lievana, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances. A new model of ASIA (Shoenfeld síndrome) *Lupus.* 2012;21:128-35.
35. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G. et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2017;65:8-16.
36. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Medrano Ramírez G, Priego Blancas R, Peralta Amaro L, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1441-1448.
37. Vera-Lastra O, Cruz Dominguez MP, Medrano Ramírez G, Medina G, Amigo MC, Peralta-Amaro AL. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Silicone Breast Implant and Risk Factors Associated to Autoimmune Diseases. *Br J Rheumatol.* 2019;9(1):1-6. doi: 10.35248/2161-1149.19.9.248.
38. Woźniak-Roszkowska E, Maślińska M, Gierep P, et al. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. *Rheumatol Int.* 2020;40:1851–1856.

Capítulo 35

Editor responsable de la sección
Dr. Rolando Espinosa Morales

Avances en la osteoartrosis

Dr. Rolando Espinosa Morales
Dr. Ignacio Alfredo Valerio Morales

PUNTOS CLAVE

- La osteoartritis es una enfermedad articular crónica y degenerativa con componente inflamatoria y pérdida progresiva del cartílago hialino y hueso condral
- Su etiología es multifactorial, con factores condrolesivos, condroprotectores y condrorreguladores
- Es la forma más común de artritis; prevalencia en México del 10.5%

Definición de osteoartritis

La osteoartritis (OA), enfermedad articular crónica, degenerativa, con componente inflamatorio, se caracteriza por degeneración, pérdida progresiva del cartílago hialino y hueso subcondral, daño del tejido sinovial, engrosamiento con esclerosis en la lámina subcondral, formación de osteofitos, distensión de la cápsula articular y cambios en los tejidos blandos periarticulares. La OA es una de las primeras 10 causas de atención hospitalaria y discapacidad laboral. La Sociedad Internacional para el Estudio de Osteoartritis la define como enfermedad incurable y grave.¹

Fisiopatología

La OA comprende diversos procesos patológicos con trasfondo genético que derivará en expresión de fenotipos mal regulados de los procesos celulares, bioquímicos, biomecánicos. La etiología de OA es multifactorial, con factores condrolesivos, condroprotectores y condrorreguladores.

El envejecimiento es uno de los factores de riesgo principales para desarrollar OA, las células envejecidas cursan con alteraciones de sus propiedades, inestabilidad genética, acortamiento del telómero, alteraciones epigenéticas y pérdida de

proteostasis, lo que conduce a *senescencia celular*, consecuente incapacidad para regular el estrés oxidativo, incremento de secreción de factores proinflamatorios y viraje al fenotipo *secretor* asociado a *senescencia celular*.

La degeneración cartilaginosa mediada por metaloproteinasas (MMP) de matriz es regulada por inhibidores de metaloproteinasas tisulares (TIMP). La desproporción entre MMP/TIMP lleva a destrucción de la matriz extracelular. Los niveles tisulares y de líquido sinovial de los 23 subtipos de MMP descritos suelen estar en altas concentraciones en articulaciones con OA; hay mayor afinidad de MMP contra diversos subtipos de colágena: I, II y IV, gelatina y elastina. Citocinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF α , son claves para la perpetuación del proceso de degradación por MMP, inducen liberación de MMP desde los condrocitos, así como incrementan la expresión de MMP 1, 3, 9 y 13 e inhiben la reducción de expresión de colágeno tipo II. La muerte por apoptosis de condrocitos se encuentra incrementada en cartílago articular con OA. La IL-6 detona la actividad osteoclástica y estimula al sinovio a producir MMP degradadoras del cartílago. El NF- κ B facilita respuestas inflamatorias del condrocito, que dañan la matriz extracelular y el cartílago, la inhibición/activación de este factor de transcripción se encuentra ligada a la acetilación/desacetilación de p65 actualmente potencial blanco terapéutico en investigación. El proceso de neuroinflamación incluye síntesis de neuropéptidos en terminaciones nerviosas y promueven inflamación. La inflamación articular está mayormente dirigida por los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) también llamados alarminas que activan al sistema inmunológico a través de los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), receptores *Toll-like*, y el receptor para productos de glucosila-

ción avanzada (RAGE), así como la activación del inflammasoma NLRP3² las MMP y las agreganasas (como la cathepsina B y ADAMT –desintegrina y metaloproteína con trombospondina) contribuyen al catabolismo de los proteoglicanos y de las proteínas de unión. El remodelamiento subcondral activo mediado por osteoclastos en respuesta a estímulos mecánicos juega un papel predominante en OA.³ Las prostaglandinas, específicamente la prostaglandina E-2 (PGE2) media los efectos proinflamatorios. El óxido nítrico activa las MMP, aumenta la producción de radicales libres e induce la apoptosis del condrocito por la alteración de la homeostasia iónica.⁴

El dolor en OA es originado en las fibras nociceptoras y mecanorreceptores de la sinovial, hueso subcondral, periostio, cápsula articular, ligamentos e hipertensión articular; el cartílago articular no recibe inervación pero el fenómeno de sensibilización periférica³ y posterior sensibilización central, se perpetúa y amplifica la percepción del dolor. El término “mecano-inflamación” incluye actividad de la cinasa-1 activada por el TGF β con el reclutamiento de cinasas proteicas activadas por mitógeno, p-38, cinasa N-terminal (JNK) y señalización por NF κ B. TAK1 guiará la actividad degradatoria de agreganasas activadas por JNK2 e induce la producción de factor de crecimiento neural.

Epidemiología y factores de riesgo

La OA es la forma más común de artritis, a nivel global conforma 303.1 millones (IC 95% 273.3 a 338.6 millones) de casos prevalentes de OA de cadera y rodilla, estimándose incremento del 9.3% entre 1990 y 2017. La prevalencia de OA en México es del 10.5% (IC 95% 10.1 a 10.9), predomina en mujeres (11.7% vs. hombres 8.7%); Chihuahua reportó prevalencia del 20.5%, Nuevo León del 16.3%, Ciudad de México

del 12.8%, Yucatán del 6.7%, Sinaloa del 2.5%.⁵ La prevalencia de OA en manos es del 43.3% (IC 95% 42.7 a 42.9), rodilla 23.9% (IC 95% 23.6 a 24.2), coxofemoral 10.9% (IC 95% 10.6 a 11.2), tobillo 8.8% (IC 95% 7.9 a 9.8).^{6,7} La incidencia más alta ocurre a los 55 a 59 años, en contraste con estudios previos donde esta se acentuaba a partir de los 70 años de edad; hay aumento de discapacidad.⁸ De acuerdo a proyecciones epidemiológicas, la tendencia de incremento es hasta en 200%, de reemplazos articulares de cadera y rodilla causados por OA, para 2030, llevará a los sistemas de salud a enfrentar un reto presupuestario considerable.⁹

Factores de riesgo para OA

Los factores de riesgo para OA se pueden categorizar en: sistémicos, incluyendo edad, género, genética y etnia; o mecánicos, que incluyen estructura articular, alineación, traumatismo, actividad física y ocupación; algunos factores pueden coexistir, por ejemplo, el IMC puede incrementar el riesgo de desarrollar OA por mecanismos tanto mecánicos locales, como sistémicos.

Factores de riesgo sistémicos

Genética

La OA tiene un componente genético significativo, estudios en gemelos han demostrado que la contribución de factores genéticos es del 40% para OA de mano en mujeres, del 65% para rodilla, del 70% para cadera y del 70% para espondiloartritis. El componente heredable de OA es del 50% y es poligénico. Las alteraciones hereditarias de la colágena tipo II por mutación del gen *COL2A1* son relevantes; recientemente se han descrito variaciones en los genes *FOXO3*, *IGFBP3/TNS3*, *RPA3*, *SPOCK2*, previamente relacionados con niveles de IGF-1, encontrando niveles incrementados de IGF-1;¹⁰ el po-

limorfismo FokI del receptor de vitamina D incrementó el riesgo de OA de columna,¹¹ el haplotipo GGGGCT se asoció a incremento de riesgo de OA 2.27 veces (OR 2.27, IC 95% 1.26 a 4.1 $p = 0.009$) y el haplotipo CGAGGC está asociado a menor riesgo (OR 0.47, IC 95% 0.27-0.92, $p = 0.031$).¹² El polimorfismo SNP rs182052 gen de adiponectina se asocia al desarrollo de OA, al igual que del receptor y sobreexpresión del gen de leptina, además de variantes de los genes de resistina.¹³ En poblaciones asiáticas se determinó que los polimorfismos del gen de IL-17 confieren mayor susceptibilidad para OA de rodilla (OR: 1.413, $p = 0.002$, IC 95%: 1.141 a 1.751).¹⁴

Índice de masa corporal

El riesgo estimado para desarrollar OA se estima en el 40%; 47% para hombres y mujeres, respectivamente,¹⁵ con mayor riesgo para aquellos en poblaciones con sobrepeso, obesidad, o ambas, con razón de momios (RM) a partir de IMC 26.6 kg/m² de 1.03 (1.00 a 1.06). El ser portador de algún componente del síndrome metabólico calculó RM de 2.33, IC 95% 0.96 a 5.65, $p = 0.065$ para el primero; portar dos componentes: RM de 2.82, IC 95% 1.05 a 7.54, $p = 0.039$; tres o más: RM de 9.83, IC 95% 3.57 a 27.1, $p < 0.001$ para el desarrollo de OA de rodilla,¹⁶ pero no para cadera.¹⁷ En relación con las alteraciones de la composición corporal, la obesidad sarcopénica se asoció más estrechamente al desarrollo de cambios radiográficos por OA de rodilla (RM 3.51, IC 95% [2.15 a 5.75]) que a la obesidad no sarcopénica (OR 2.38, IC 95% 1.8 a 3.15]. La presencia de sarcopenia sin obesidad no mostró asociación significativa con OA de la rodilla.¹⁸

Estilos de vida

La prevalencia de OA de rodillas en fumadores se estima en el 37.3%, con prevalen-

cia a lo largo de la vida del 26%; en mujeres fumar se asoció con OA de rodilla (RM 2.110; IC 95% 1.895 a 3.349).¹⁹ La relación con el consumo de alcohol y desarrollo de OA es incierta, al parecer el consumo de cerveza incrementa el riesgo de desarrollar OA de cadera y rodilla,²⁰ en tanto el consumo de vino reduce el riesgo.

Desde el punto de vista laboral, el riesgo de padecer OA se incrementa en trabajadores que acumulan > 5000 horas de flexión en sentadilla/arrojamiento en su jornada laboral.²¹

La prevalencia de OA postraumática es más alta en personal militar, hasta del 20% y en actividades con sobreuso de hombro puede ser del 8 al 20%.²²

Respecto a la práctica de deporte, se reconoce que hacer carrera recreacional no se asocia a riesgo²³ excepto en aquellos que lo realizan de modo competitivo²⁴ al igual que aquellos que practican sobrecarga de pesas, futbol soccer, lucha, hockey.²⁵

Hormonas, sexo, reproducción

La multiparidad se relaciona con mayor riesgo de reemplazo articular de rodilla al compararse con la nuliparidad (HR) 2.01, IC 95% 1.50 a 2.70] sin tener influencia del IMC. Igualmente la menarca precoz y consumo crónico de anticonceptivos hormonales incrementan el riesgo, sin embargo, la edad de asentamiento de la menopausia no influyó en el riesgo de requerir artroplastia de rodilla.²⁶

Los niveles séricos de testosterona se asocian a menor dolor posoperatorio tras artroplastia de rodilla por OA tanto en hombres y mujeres,²⁷ se ha propuesto que los niveles adecuados influyen en mantener una adecuada masa muscular lo cual suele relacionarse con conservación del espacio articular. Los niveles séricos disminuidos de androstendiona en hombres se relaciona con incremento en el riesgo de ser sometido a artroplastia por OA de rodilla o cadera.²⁸ En mujeres pero no en hombres,

los niveles disminuidos de estradiol, progesterona, testosterona se asociaron con incremento de derrame articular-sinovitis, así como otros cambios periarticulares asociados a OA detectados por IRM de la rodilla,²⁹ en contraste el uso de reemplazo hormonal posmenopáusico se asocia a menor prevalencia de OA de columna.³⁰ Uno de los factores protectores contra el desarrollo de OA de manos es el uso de terapia de reemplazo hormonal desde el periodo perimenopáusico.³¹

Nutrición

Los niveles séricos de calcio correlacionan inversamente con el desarrollo de OA en general (IC 95%, 0.595 a 0.850), de cadera (IC 95%, 0.352 a 0.799) y rodilla (IC 95% 0.461 a 0.901); los niveles séricos de retinol correlacionaron inversamente con OA de cadera (IC 95%, 0.257 a 0.778), sin asociación con otros componentes nutricionales.³² El incremento de niveles urinarios de BP-3 (benzofenona) (RM 1.34 [IC 95% 1.01 a 1.78], 1.55 (IC 95% 1.17 a 2.06) se asocia con mayor prevalencia de OA,³³ así como exposiciones a altas concentraciones de perfluorooctanoato y sulfonato de perfluorooctanoato.³⁴

Clasificación

La OA típicamente se clasifica de acuerdo a su etiología: primaria (idiopática) y secundaria,³⁵ ambas pueden subclasificarse acorde al grupo articular que afecten ya sea localizada o generalizada, velocidad de progresión, apariencia radiográfica. Cada sistema de clasificación tiene sus fortalezas y debilidades. La OA secundaria cursará posteriormente a la presencia de un daño desencadenante del proceso degenerativo, bien sea de índole traumática, infecciosa, neurogénica, inflamatoria, metabólica, microcristalina o genética.

En consideración a vías genéticas, hormonales y metabólicas, la división de OA en estos grandes grupos no aporta

ninguna utilidad.³⁶ Resulta interesante la clasificación por fenotipos/endotipos: 1) fenotipo dolor crónico con sensibilización central, 2) fenotipo inflamatorio, 3) fenotipo síndrome metabólico”, 4) fenotipo metabolismo osteocartilaginoso, 5) fenotipo “mala alineación articular, 6) fenotipo enfermedad articular mínima. En un intento de clasificar por endotipos, el fenotipo de senescencia celular ha demostrado mayor expresión de genes y vías prodegradatorias que traducen mayor gravedad de la enfermedad vs. modelos jóvenes. El endotipo *inflamatorio* guarda especial interés dadas sus potenciales dianas terapéuticas a nivel celular y humoral. Otros endotipos potenciales son: el hormonal, el *doloroso* y el *metabólico*.³⁷

La clasificación de *osteoartritis acelerada*, se aplica al subtipo de pacientes con OA de la rodilla postraumática que progresa desde la ausencia de hallazgos radiográficos a estadio avanzado en 12 meses, o que experimenta pérdida del espacio articular de al menos 2 mm/año.³⁸ Se denomina *osteoartritis temprana* de la rodilla a la observada en mayores de 40 años con dolor de la rodilla en ausencia de traumatismo o lesión, con o sin rigidez articular de no más de 10 minutos cuando se inicia el movimiento, al menos durante 6 meses en presencia de uno o más factores de riesgo.³⁹

Existen clasificaciones clínicas, de imagen,⁴⁰ artroscópicas para el estadiaje de la evolución/severidad de la OA en los enfermos, éstas suelen reportarse por localización de la afección, algunos grupos de estudio han propuesto una clasificación de severidad acorde al análisis espaciotemporal de la marcha.⁴¹

OARSI define grupos de pacientes con afección localizada o multiarticular, ambas pueden cursar en un paciente en el contexto de presencia o ausencia de comorbilidades.⁴²

REFERENCIAS

1. Espinosa-Morales R, Alcántar-Ramírez J, Arce-Salinas CA, Chávez-Espina LM, et al. Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias. *Med Int Mex*. 2018 mayo-junio;34(3):443-476. doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1433>.
2. Millerand M, Berenbaum F, Jacques C. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):48–56.
3. Zhu S, Dong X, Cao X, Zhu S, Zhu J, Zhen G, et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain Graphical abstract Find the latest version : Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1076–93.
4. Espinosa-Morales R, Alcántar-Ramírez J, Arce-Salinas CA, Chávez-Espina LM, Esquivel-Valerio J, Gutiérrez-Gómez JJ, et al. Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias. *Med int Mex*. 2018;34(3):443–76.
5. Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol. Suppl [Internet]*. 2011 Jan [cited 2013 Apr 30];86:3–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/21196592>.
6. Murray C, Marshall M, Rathod T, Bowen CJ, Menz HB, Roddy E. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: A systematic review and cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(4):1–21.
7. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthr Cartil [Internet]*. 2011 Nov;19(11):1270–85. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458411002457>.
8. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-21651.
9. Ackerman IN, Bohensky MA, Zomer E, Tacey M, Gorelik A, Brand CA, et al. The projected burden of primary total knee and hip replacement for osteoarthritis in Australia to the year 2030. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):1–10.

10. Pelsma ICM, Claessen KMJA, Slagboom PE, van Heemst D, Pereira AM, Kroon H, et al. Variants of FOXO3 and RPA3 genes affecting IGF-1 levels alter the risk of development of primary osteoarthritis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2021 Jan;184(1):29–39. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/184/1/EJE-20-0904.xml>.
11. Li H-M, Liu Y, Zhang R-J, Ding J-Y, Shen C-L. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 2020 Nov 4; Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaa644/5956231>.
12. Singh M, Mastana S, Singh S, Juneja PK, Kaur T, Singh P. Promoter polymorphisms in IL-6 gene influence pro-inflammatory cytokines for the risk of osteoarthritis. *Cytokine* [Internet]. 2020 Mar;127:154985. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466620300016>.
13. Naqvi SKB, Murtaza I, Javed Q. Role of resistin genetic variations in knee osteoarthritis pathogenesis, a cross sectional study. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2019 Jun 22;46(3):2657–63. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-019-04673-2>.
14. Bai Y, Gao S, Liu Y, Jin S, Zhang H, Su K. Correlation between Interleukin-17 gene polymorphism and osteoarthritis susceptibility in Han Chinese population. *BMC Med Genet* [Internet]. 2019 Dec 18;20(1):20. Disponible en: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-018-0736-0>.
15. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(2):312–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.007>.
16. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartil* [Internet]. 2012;20(11):1217–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.006>.
17. Walter SS, Wintermeyer E, Klinger C, Lorbeer R, Rathmann W, Peters A, et al. Association between metabolic syndrome and hip osteoarthritis in middle-aged men and women from the general population. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(3):1–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230185>.
18. Lee S, Kim T-N, Kim S-H. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: A cross-sectional study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Dec;64(12):3947–54. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.37696>.
19. Kim JW, Lee SY. Correlation between radiographic knee osteoarthritis and lifetime cigarette smoking amount in a Korean population: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(26):e20839.
20. Kc R, Voigt R, Li X, Forsyth CB, Ellman MB, Summa KC, et al. Induction of Osteoarthritis-like Pathologic Changes by Chronic Alcohol Consumption in an Experimental Mouse Model. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 Jun;67(6):1678–80. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39090>.
21. Verbeek J, Mischke C, Robinson R, Ijaz S, Kuijjer P, Kievit A, et al. Occupational Exposure to Knee Loading and the Risk of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis. *Saf Health Work* [Internet]. 2017;8(2):130–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.shaw.2017.02.001>.
22. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J Athl Train* [Internet]. 2017 Jun 1;52(6):491–6. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/jat/article/52/6/491/112869/Epidemiology-of-Posttraumatic-Osteoarthritis>.
23. Timmins KA, Leech RD, Batt ME, Edwards KL. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2017;45(6):1447–57.
24. Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, Green CL, Bhandari M, Karlsson J. The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sport Phys Ther* [Internet]. 2017 Jun;47(6):373–90. Disponible en: <http://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2017.7137>.
25. Driban JB, Hootman JM, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Athl Train* [Internet]. 2017 Jun 1;52(6):497–506. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/jat/article/52/6/497/113013/Is-Participation-in-Certain-Sports-Associated-With>.
26. Leung Y-Y, Talaei M, Ang L-W, Yuan J-M, Koh W-P. Reproductive factors and risk of total knee replacement due to severe knee osteoarthritis in women, the Singapore Chinese Health Study. *Osteoarthritis Cartil* [Internet]. 2019 Aug;27(8):1129–37. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458419308994>.
27. Freystaetter G, Fischer K, Orav EJ, Egli A, Theiler R, Münzer T, et al. Total Serum Testosterone and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Pain and Function Among Older Men and Women With Severe Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2020 Nov 29;72(11):1511–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24074>.

28. Hussain SM, Cicuttini FM, Giles GG, Graves SE, Wang Y. Relationship between circulating sex steroid hormone concentrations and incidence of total knee and hip arthroplasty due to osteoarthritis in men. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2016 Aug;24(8):1408–12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458416300243>.
29. Jin X, Wang BH, Wang X, Antony B, Zhu Z, Han W, et al. Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2017 Jul;25(7):1100–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458417300468>
30. Park J-H, Hong J-Y, Han K, Han S-W, Chun EM. Relationship between hormone replacement therapy and spinal osteoarthritis: a nationwide health survey analysis of the elderly Korean population. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Nov 9;7(11):e018063. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-018063>.
31. Burkard T, Rauch M, Spoendlin J, Prieto-Alhambra D, Jick SS, Meier CR. Risk of hand osteoarthritis in new users of hormone replacement therapy: A nested case-control analysis. *Maturitas* [Internet]. 2020 Feb;132:17–23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512219304815>
32. Qu Z, Yang F, Hong J, Wang W, Li S, Jiang G, et al. OUP accepted manuscript. *Rheumatology*. 2020;1–8.
33. Li Y, Zhu J, Fan J, Cai S, Fan C, Zhong Y, et al. Associations of urinary levels of phenols and parabens with osteoarthritis among US adults in NHANES 2005–2014. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2020 Apr;192:110293. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651320301329>.
34. Uhl SA, James-Todd T, Bell ML. Association of Osteoarthritis with Perfluorooctanoate and Perfluorooctane Sulfonate in NHANES 2003–2008. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013 Apr;121(4):447–52. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1205673>.
35. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis Classification of Osteoarthritis of the Knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. doi: 10.1002/art.1780290816.
36. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Castañeda S, Jimenez SA. Primary Osteoarthritis No Longer Primary: Three Subsets with Distinct Etiological, Clinical, and Therapeutic Characteristics. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;39(2):71–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.03.006>.
37. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):64–72.
38. Driban JB, Stout AC, Lo GH, Eaton CB, Price LL, Lu B, et al. Best performing definition of accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(5):165–71.
39. Migliore A, Scirè CA, Carmona L, Beaumont GH, Bizzi E, Branco J, et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1227–36.
40. Wright RW, Ross JR, Haas AK, Huston LJ, Garofoli EA, Harris D, et al. Osteoarthritis classification scales: Interobserver reliability and arthroscopic correlation. *J Bone Jt Surg Am*. 2014;96(14):1145–51.
41. Herman A, Mor A, Segal G, Shazar N, Beer Y, Halperin N, et al. Knee Osteoarthritis Functional Classification Scheme - Validation of Time Dependent Treatment Effect. One Year Follow - Up of 518 Patients. *J Arthritis*. 2018;07(01):1–6.
42. Vo K V., Hackett DJ, Gee AO, Hsu JE. Classifications in Brief: Walch Classification of Primary Glenohumeral Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(9):2335–40.

Capítulo 36

Editor de la sección

Dr. Hilario Ávila Armengol

Osteoporosis y metabolismo mineral óseo

Dr. Hilario Ávila Armengol

Dr. Paul Jacob Pérez Cruz

PUNTOS CLAVE

- El desbalance entre la formación y la resorción ósea resulta en aumento del riesgo de fracturas
- La fisiopatología destaca las interacciones del sistema inmune, senescencia celular, hormonas e impacto de la microbiota intestinal
- El tratamiento está encaminado a la modificación de factores intrínsecos de los pacientes, como la debilidad visual, alteraciones en la marcha y el equilibrio
- El arsenal farmacológico se clasifica en fármacos que disminuyen la resorción ósea y aquellos que aumentan la formación de hueso

La osteoporosis, enfermedad metabólica sistémica se caracteriza por disminución de la masa ósea con alteración de la microestructura y pérdida de tejido óseo, lo que condiciona riesgo elevado de fracturas.¹ Definimos osteoporosis a DMO igual o menos de -2.5 DE; la osteopenia, entre -1 a -2.5 DE de la DMO, medida conocida como “T Score” o relación entre la DMO del paciente, en comparación con el grupo control sano (**Cuadro 36.1**).²

En la práctica clínica es importante tomar en cuenta otros factores de riesgo, principalmente individuales, como el incremento del riesgo de caídas.³

Epidemiología

La osteoporosis, enfermedad sistémica, conlleva riesgo de fracturas en cualquier sitio, más frecuentemente de cadera y vertebrales; aquellas, con mayor morbilidad e impacto económico.⁴ El riesgo de fracturas se eleva exponencialmente en relación con la edad, sexo, zona geográfica; Oden A y colaboradores, reportaron que de 2.7 millones de fracturas de cadera durante 2010, cerca del 51% pudieron ser prevenibles.⁵

La mayoría de fracturas vertebrales pueden pasar inadvertidas, son importante marcador de fragilidad ósea y conlleva

Cuadro 36.1. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para la definición de osteoporosis

Puntaje T	Interpretación	Riesgo de fractura
Entre +1 y -1 DE	Normal	Normal
Entre -1 a -2.5 DE	Osteopenia	Doble de lo normal
< -2.5 DE	Osteoporosis	Cuádruple de lo normal
< -2.5 DE + fractura relacionada con fragilidad ósea	Osteoporosis establecida	Por cada DE de disminución, el riesgo se multiplica por 1.5 a 2
< -3.5 DE	Osteoporosis severa	

DE: desviación estándar.

Fuente: WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994.²

van un riesgo incrementado de fracturas en otros sitios, en especial de cadera.⁶

En México y Latinoamérica la prevalencia de osteoporosis entre mujeres posmenopáusicas es del 17 y del 33%, respectivamente.^{6,7} La incidencia de fracturas ha aumentado en relación con el envejecimiento y la mortalidad asociada a fracturas de la cadera en países latinoamericanos excede el 23%, también asociadas a discapacidad y deterioro de la calidad de vida.^{6,9}

Biología del hueso

El hueso es un órgano complejo que, más allá de las funciones clásicamente conocidas en locomoción, protección de órganos internos y homeostasis mineral, presenta metabolismo complejo y funciones diversas que incluyen el control glucémico, fertilidad masculina y efectos cognitivos debido a la secreción de osteocalcina por los osteoblastos.¹⁰

El entendimiento de la interacción entre células en el proceso de modelación y remodelación se ha logrado por el descubrimiento del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) y su ligando (RANKL), así como su receptor señuelo osteoprotegerina (OPG). El RANKL se expresa en osteoblastos y sus progenitores, en conjunto con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), es el principal es-

tímulo para la supervivencia, activación y diferenciación de los osteoclastos. El RANKL es expresado incluso por otros tejidos como osteocitos y tejidos linfoides. Es bien conocido que muchas citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) tienen influencia indirecta en las vías de regulación del RANKL. La expresión de interleucina 17 (IL-17) induce la expresión de osteoclastogénesis lo que contribuye con la resorción ósea en algunas artropatías inflamatorias como artritis reumatoide (AR) (**Figura 36.1**).

La regulación de la diferenciación de osteoblastos está dada por las proteínas morfogénicas óseas (BMP) y el sitio de integración relacionado con Wingless (Wnt), los cuales, mediante la integración con la proteína receptor transmembrana Frizzeld (Fzd) y la proteína relacionada al receptor de LDL 5/6 (LRP 5/6), regulan la transcripción de genes relacionados con la diferenciación y función de osteoblastos. La vía de señalización intracelular β -catenina es la principal vía de señalización intracelular y actualmente se encuentra en investigación para desarrollar dianas terapéuticas. Por otro lado, también se han identificado diversas moléculas que tienen efecto inhibitorio de la vía del Wnt como la Esclerostina (SOST) y la proteína Dickkofft-1 (DKK1).¹²

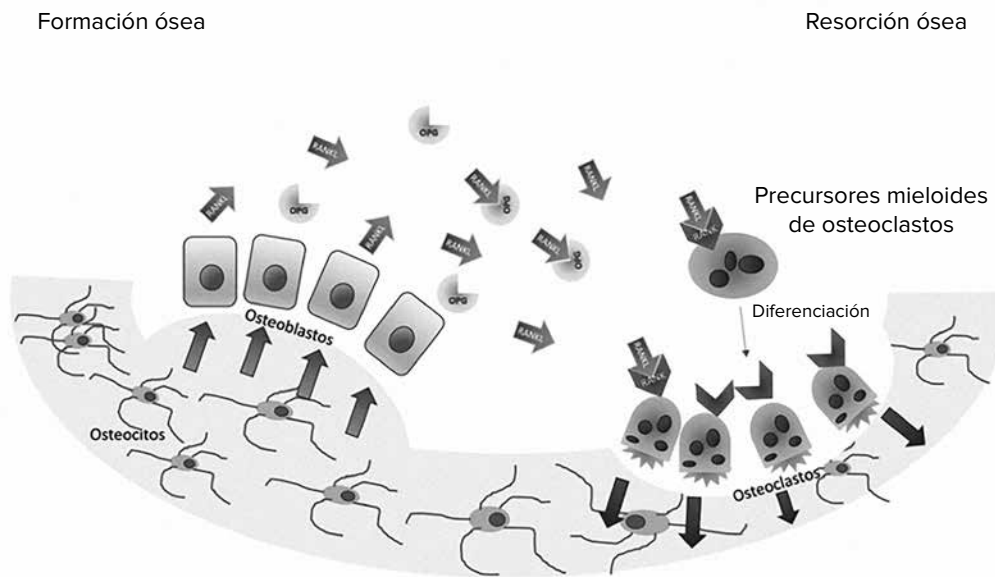


Figura 36.1. Fisiológicamente el proceso de formación y resorción ósea se encuentra en balance, los osteoblastos liberan RANKL el cual se une a receptor RANK y promueve diferenciación y maduración de osteoclastos, liberan osteoprotegerina la que se une a RANKL para regular la sobreestimulación osteoclástica y que el balance se incline hacia la pérdida de masa ósea

El sistema de regulación de osteoblastos y osteoclastos es complejo y su comunicación esta mediada por red de procesos dendríticos que se expande a través de toda la matriz ósea, que mediante la liberación de SOST y RANKL se regulan osteoblastos y osteoclastos. También se ha demostrado que tienen capacidad de remodelación de la matriz ósea circundante sobre todo en proceso patológicos como la inmovilización prolongada, el hiperparatiroidismo y procesos fisiológicos como la lactancia.^{11,12}

Fisiopatología de la osteoporosis

La osteoporosis es ejemplo de enfermedad multifactorial, los genéticos, intrínsecos, extrínsecos y estilos de vida contribuyen al riesgo de desarrollo de la enfermedad. Los modelos tradicionales enfatizan los mecanismos endocrinoló-

gicos, como la deficiencia estrogénica y el hiperparatiroidismo secundario de la vejez, la desnutrición y los niveles reducidos de vitamina D como principales determinantes de la osteoporosis posmenopáusica. Sin embargo, el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la osteoporosis en los últimos años se ha concentrado en nuevos paradigmas.

Osteoinmunología

Los osteoclastos son las células responsables del proceso de resorción ósea, estas células comparten precursor común con monocitos, macrófagos y células dendríticas, que están en constante interacción, como ocurre en la AR. En las erosiones asociadas a AR, los linfocitos T CD4+ y en específico los Th17 promueven osteoclastogénesis mediante la secreción de IL-17 que estimula la expresión de RANKL.¹³ Adicionalmente la inflamación local esti-

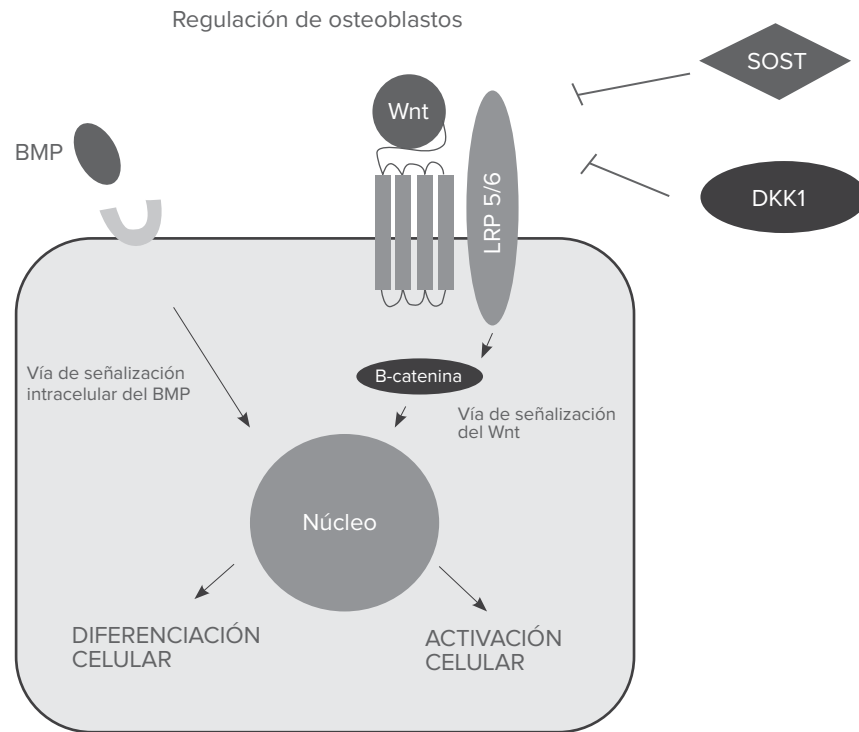


Figura 36.2. La regulación de los osteoblastos depende de la activación primaria mediante las proteínas morfogénicas óseas (BMP), las cuales activan genes específicos para la diferenciación y maduración del osteoblasto, por otro lado, la actividad osteoproliferativa se encuentra regulada por la vía de Wnt, cuya conjugación con los receptores Fzd y LPR5/6 genera la activación de la vía de señalización intracelular mediada por β -catenina para la estimulación de transcripción de genes que promueven la actividad proliferativa ósea. Esta vía también está regulada por la actividad de la esclerostina (SOST) y la proteína DKK1 que generan inhibición del osteoblasto.

mulada por TNF e IL-6 amplifica la expresión de RANKL.

La pérdida de producción de estrógenos por un lado estimula la maduración de osteoclastos y por otro lado disminuye la actividad de osteoblastos. Recientemente se ha observado que la osteoclastogénesis está muy relacionada a estado proinflamatorio característico de los primeros años de la menopausia, con elevación de TNF, IL-1, IL-6 e IL-17.¹⁴⁻¹⁶

Los linfocitos T reguladores (T_{reg}), característicamente expresan el factor de transcripción FOXP3 cuya función es suprimir la actividad de diversos tipos de

células inmunes, previenen reacciones inflamatorias excesivas y daño tisular relacionado a la hiperinflamación.¹⁷ Su papel en la biología del hueso es el inhibir la osteoclastogénesis. Diversos estudios han demostrado el papel de los estrógenos en la estimulación de la proliferación y diferenciación de los T_{reg} .^{17,18}

Microbiota intestinal y osteoporosis

La fermentación microbiana de fibras dietéticas a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) parece influenciar el hueso. La microbiota intestinal también juega un pa-

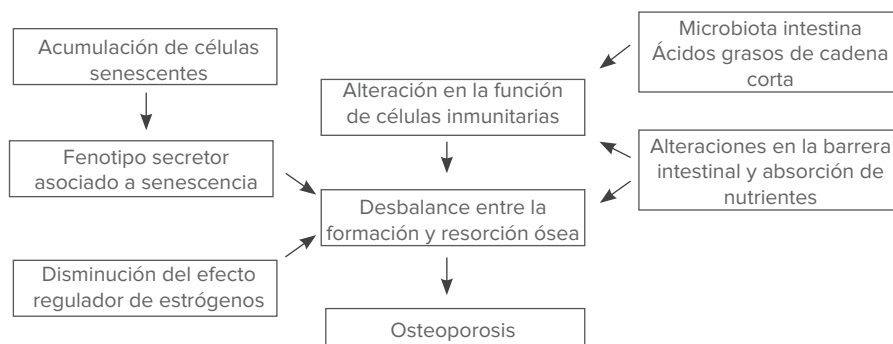


Figura 36.3. Múltiples vías que desencadenan osteoporosis.

pel importante en el balance de linfocitos Th17/T_{reg}, los AGCC promueven la diferenciación y proliferación de los T_{reg}.¹⁹ AGCC, en específico el butirato ha demostrado que induce el cambio de perfil de los linfocitos CD4+ a T_{reg} y estimula a T CD8+ a la producción de Wnt 10b, la cual está implicada en la proliferación, diferenciación y activación de osteoblastos.²⁰ Yu *et al.*, demostraron que la pérdida de masa ósea inducida por PTH depende de linfocitos Th17 y TNF liberado del intestino en respuesta a alteraciones de la microbiota.²¹

Senescencia celular y osteoporosis

Las células en senescencia producen niveles elevados de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y proteínas degradadoras de la matriz extracelular (PDME).²² El número de células aumenta con el envejecimiento y se ha asociado a disfunción tisular y desarrollo de enfermedades características del envejecimiento como diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, aterosclerosis y osteoporosis.²³ En específico este proceso es importante para el entendimiento del desarrollo de la osteoporosis ya que diversos autores han descrito senescencia de células mieloides osteoprogenitoras, osteoblastos y

osteocitos; estos últimos importantes por la producción de PDME.²⁴

Análisis del riesgo de fractura

La OMS analizó múltiples variables independientes a la DMO como factores de riesgo para fracturas, que incluyen:²⁵

- Edad y género
- Historia de fractura previa
- Uso de glucocorticoides (> 3 meses > 5 mg/día prednisona)
- Historia familiar de fracturas
- Tabaquismo
- Consumo excesivo de alcohol
- Índice de masa corporal bajo
- Enfermedades inflamatorias o endocrinológicas crónicas

El uso de estos factores de riesgo en conjunto con la edad y la DMO en un modelo de análisis multivariado, permite predecir el riesgo de fractura de cadera y otros sitios a 10 años. Se han desarrollado múltiples herramientas de análisis multivariado, la más utilizada actualmente es el *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) de acceso libre y gratuito en la siguiente liga: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.

En términos clínicos este cálculo de riesgo absoluto ayuda tanto al médico como al paciente a generar una estrategia

terapéutica multifactorial, como puntos de cohorte se ha establecido que menor del 10% es equivalente a un riesgo bajo, entre el 10 y el 20%, equivale a riesgo intermedio y > 20% equivale a riesgo elevado (**Figura 36.4**).²⁶

Se han utilizado otros parámetros para el análisis del riesgo de fracturas por osteoporosis como la Evaluación de Hueso Trabecular (TBS) y el análisis de fracturas vertebrales por densitometría ósea de columna lateral.²⁷ Ambos con gran correlación con el riesgo de fractura de cadera. Los análisis geométricos, en particular un eje largo del cuello de la cadera incrementa el riesgo de fractura de cadera.

El análisis del riesgo de caídas ha tomado crucial importancia en el impacto de las fracturas por osteoporosis; un metaanálisis demostró que antecedente de caídas confiere riesgo independiente al resultado del FRAX. Otro factor que no está incluido en las calculadoras es el análisis de la masa muscular y la sarcopenia está estrechamente ligada al riesgo de caída y fracturas por osteoporosis.²⁸

Tratamiento en osteoporosis

El objetivo del tratamiento en osteoporosis es la reducción del riesgo de fracturas asociadas a fragilidad ósea desde un punto de vista multidisciplinario:

- Corrección de deficiencias visuales, auditivas, o ambas
- Reducción de los riesgos de caídas inducidas por fármacos
- Entrenamiento de estabilidad muscular y balance
- Suspensión del tabaquismo y alcoholismo
- Aporte nutrimental adecuado: proteínas, calcio y vitamina D

Estas acciones comprenden la primera línea de tratamiento de la osteoporosis y deben de ser aplicadas en todos los pacientes con riesgo de fracturas.

Tratamiento farmacológico

En general el tratamiento farmacológico se puede clasificar en:

- Suplementaciones básicas
- Tratamientos antirresortivos

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: Reino Unido Nombre/ID: [] Sobre los Factores de riesgo

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: [] Fecha de Nacimiento: A: [] M: [] D: []

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg) []

4. Estatura (cm) []

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD []
[Borrar] [Calcular]

Figura 36.4. Calculadora FRAX, versión población mexicana.

Fuente: FRAX® Herramienta de evaluación de riesgo de fractura. Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

- Tratamientos anabólicos
- Tratamientos con efecto combinado

Suplementaciones básicas

La vitamina D, en dosis mayores de 800 UI al día en combinación con ingesta de calcio entre 700 a 1200 mg al día ha demostrado tener impacto en la prevención tanto de fracturas de cadera como en sitios no vertebrales. El uso de esta combinación es importante sobre todo en pacientes con uso de otros tratamientos anti-resortivos para disminuir el riesgo de hiperparatiroidismo secundario, hipomagnesemia y desórdenes metabólicos óseos.²⁹

Tratamientos específicos

El siguiente algoritmo de decisión terapéutica propuesto por Kanis y cols. 2019,³⁰ Cosman y colaboradores 2020³¹ y Anastasilakis y colaboradores 2020 (**Figura 36.5**).³²

Bifosfonatos

Los bifosfonatos se unen a la hidroxapatita sobre la superficie ósea en sitios de resorción ósea activa, esto impide la unión del borde adherente de los osteoclastos y la producción de los protones necesarios para su activación, también disminuye la actividad de las células progenitoras de osteoclastos e induce la apoptosis, el efecto de los bifosfonatos sobre osteoblastos es escaso sin traducción clínica.

Alendronato. Se debe ingerir por la mañana al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimentos y tomarse solo con agua, es importante que se mantenga sentado o de pie por 30 minutos. Se encuentra en presentación de 10 mg para ingesta cada 24 horas o de 70 mg para ingesta semanal. Está indicado para osteoporosis posmenopáusica, y en hombres e inducida por glucocorticoides. Ha demostrado ser efectivo en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera.³³

Risendronato. En México se encuentra en presentación de tableta de 35 mg para toma semanal, en otros países también se encuentra en presentación de 150 mg para toma 1 vez al mes. En estudios ha demostrado reducción del riesgo de fracturas vertebrales y de columna de manera similar al alendronato.³⁴

Ácido zoledrónico. En presentación de 5 mg para infusión intravenosa una vez al año, aprobado para el manejo de la osteoporosis posmenopáusica, en hombres y hombre/mujeres con uso crónico de glucocorticoides. Síndromes catarrales y dolor articular puede ocurrir del 5 al 25%, para lo cual es útil el paracetamol.³⁵

Ibandronato. En presentación oral de 150 mg una vez al mes o aplicación intravenosa de 3 mg cada 3 meses.³⁶

Las contraindicaciones más frecuentes de estos fármacos incluyen hipersensibilidad, hipocalcemia, daño renal: con tasa de filtración glomerular < 35 mL/m² SC para alendronato y ácido zoledrónico, < 30 mL/m² SC para ibandronato y risendronato, embarazo y lactancia, así como patología esofágica como la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas de fémur son eventos adversos muy raros.

Denosumab

Anticuerpo monoclonal que inhibe el RANKL, administrado vía subcutánea de 60 mg dos veces al año. Aprobado para el manejo de osteoporosis posmenopáusica y hombres con alto riesgo de fractura. Como efectos adversos se han observado infecciones cutáneas e hipocalcemia así como osteonecrosis de mandíbula; es raro el incremento de fracturas vertebrales al suspender el tratamiento.³⁷

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos inducen apoptosis de

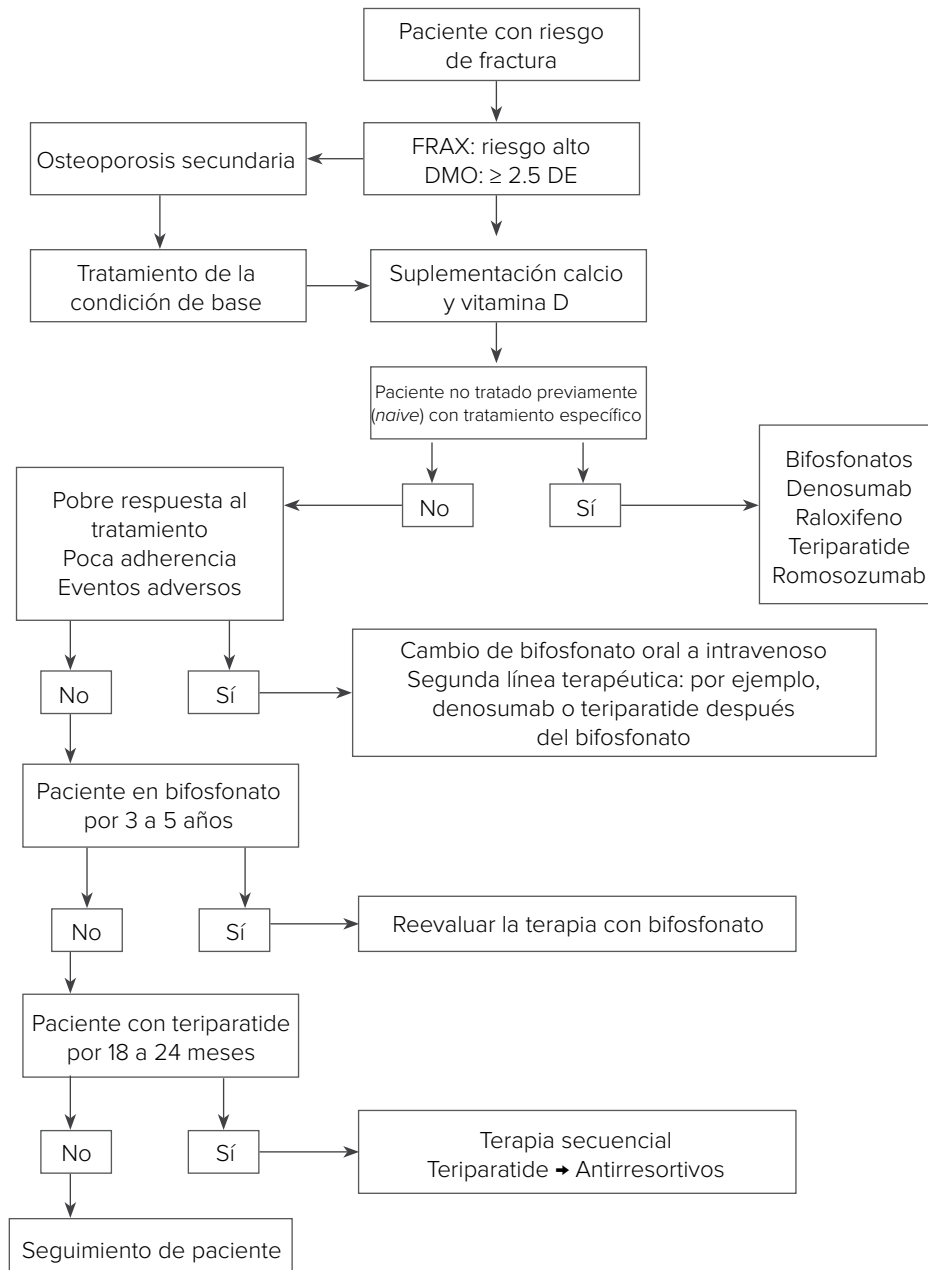


Figura 36.5. Algoritmo propuesto de decisión terapéutica para el manejo de la osteoporosis.

Fuente: Kanis JA, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30

los osteoclastos. En México se encuentra raloxifeno en tabletas de 60 mg y bazedoxifeno 20 mg ambas de ingesta diaria, en fase de investigación lasofoxifeno de 0.5 mg. En mujeres posmenopáusicas, raloxifeno logró demostrar una reducción del 30% en mujeres con antecedente de fracturas vertebrales y hasta del 55% en mujeres sin antecedentes de fracturas vertebrales en el transcurso de 3 años de seguimiento, aun así, no logró demostrar protección para fracturas no vertebrales o de cadera.³⁸ Resultados preliminares con lasofoxifeno ha demostrado protección contra fracturas vertebrales y de cadera, pero se ha identificado un aumento en eventos tromboembólicos. En un reciente metaanálisis se observó una reducción del riesgo de fracturas vertebrales como no vertebrales para los tres fármacos.³⁹ Otra característica de este grupo de medicamentos es que se ha observado una disminución del riesgo de cáncer de mama.

Terapia de reemplazo hormonal

Los estrógenos inhiben la resorción ósea directamente estimulando la apoptosis de osteoclastos y suprimiendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. Esta terapia hormonal es frecuentemente utilizada para el manejo de los síntomas clásicos del climaterio, pero grandes estudios de cohorte han señalado que puede existir riesgo aumentado de cáncer de mama, eventos cerebrovasculares y enfermedad tromboembólica. Algunos análisis *post hoc* demuestran que estos eventos adversos no se observan cuando se utilizan exclusivamente estrógenos. La FDA ha aprobado el reemplazo hormonal solo cuando el riesgo/beneficio lo amerite, por lo que son segunda línea de tratamiento en caso de intolerancia a otras opciones terapéuticas.⁴⁰

Terapia osteoanabólica

Teriparatide y abaloparatide. Aprobados ambos en Estados Unidos, en Europa y

México solo teriparatide, por controversia del perfil de seguridad en relación al riesgo cardiovascular. Ambos análogos recombinantes de la hormona paratiroidea (PTH), un regulador clave de la homeostasis del calcio. Teriparatide está aprobado para osteoporosis en mujeres y hombres con alto riesgo de fracturas y en uso crónico de glucocorticoides. La administración de 20 mcg de teriparatide vía subcutánea ha demostrado una reducción de fracturas vertebrales del 65% y fracturas no vertebrales del 53% después de un periodo de 18 meses.⁴¹ Teriparatide se debe de usar por máximo de 2 años.

Romozumab. Anticuerpo monoclonal inhibidor de la esclerostina, glicoproteína que actúa como regulador negativo de la osteoformación. La esclerostina se une al LPR5 y 6 inhibiendo la activación de la vía de señalización del Wnt, inhibe la actividad osteoformadora del osteoblasto.⁴² Es administrado vía subcutánea de manera mensual a dosis de 210 mg, indicado en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas; disminuye riesgo de fractura vertebral un 48% vs. alendronato solo del 38%⁴³ y otro estudio comparado con placebo, se observó disminución del riesgo de fractura vertebral de hasta el 73%.

Terapia combinada

El uso de teriparatide y bifosfonato no demostró un efecto superior al uso de teriparatide solo. Con el uso de teriparatide y denosumab se encontró un aumento de masa ósea más rápido, pero la información es controvertida en cuanto al impacto en la reducción del riesgo de fractura. El uso de estrógenos y raloxifeno o bazedoxifeno es una estrategia efectiva en mujeres que se encuentran en climaterio que comienzan a tener una pérdida acelerada de masa ósea con sintomatología vasomotora. Teriparatide y abaloparatide son los fármacos de elección cuando se tiene una paciente con riesgo de fractura

vertebral inminente, seguido del uso de bifosfonatos o denosumab.⁴⁴

La polifarmacia en el tratamiento de la osteoporosis

La polifarmacia, definida como el uso de más de cinco fármacos aumenta el riesgo de fractura de cadera, en particular con glucocorticoides y benzodiacepinas.⁴⁵

Dianas terapéuticas en estudio

El dickkopf-1 inhibidor de la osteoformación de osteoblastos está fuertemente implicado en la patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y en AR.⁴⁶ La proteasa cathepsina K, es producida por osteoclastos y es diana terapéutica del odacatinib, inhibidor de cathepsina K que se encuentra en fase 2 y 3. Diversos estudios se han enfocado en los procesos de senescencia ósea, y actualmente se encuentran en estudio fármacos “senolíticos o senostáticos”. Ruxolitinib, inhibidor de las JAK se encuentra en estudio para determinar el efecto sobre la senescencia celular.⁴⁷

REFERENCIAS

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646–50.
2. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1–129.
3. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108–12.
4. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1947–54.
5. Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:42–49.
6. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res.* 1999;14:821–28.
7. Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica.* 2010; 44:479–485.
8. Clark P, Carlos F, Vázquez Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Arch Osteoporos.* 2010;5:9–17.
9. García J, Guerrero E, Terront A, Molina J, Pérez C, Jannaut M, Pineda G, Pérez J, Páez B, Chalem M. Costos de fracturas en mujeres con osteoporosis en Colombia. *Acta Méd Colombiana.* 2014;39:46–56.
10. Ponzetti M, Rucci N. Updates on osteoimmunology: What's new on the cross-talk between bone and immune system. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:236.
11. Föger-Samwald U, Dovjak P et al. Osteoporosis: Pathophysiology and Therapeutic options. *EXCLI Journal.* 2020;19:1017-1037 – ISSN 1611-2156.
12. Pinzone JJ, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood.* 2019;113(3):517-25. doi:10.1182/blood-2008-03-145169.
13. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203:267382.
14. Pacifici R, Rifas L, Mccracken R, Avioli LV. The role of interleukin-1 in postmenopausal bone loss. *Exp Gerontol.* 1990;25:309-16.
15. Zhao R, Wang X, Feng F. Upregulated cellular expression of IL-17 by CD4+ T-cells in osteoporotic postmenopausal women. *Ann Nutr Metab.* 2016;68:113-8.
16. Cline-Smith A, Axelbaum A, Shashkova E, Chakraborty M, Sanford J, Panesar P, et al. Ovariectomy activates chronic low-grade inflammation mediated by memory T cells, which promotes osteoporosis in mice. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1174-87.
17. Bozec A, Zaiss MM. T Regulatory cells in bone remodelling. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15:121–5.
18. Tai P, Wang J, Jin H, Song X, Yan J, Kang Y, et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *J Cell Physiol.* 2008;214:456–64.
19. Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R. The gutbone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *J Clin Invest.* 2019;129:3018-28.
20. Li JY, Yu M, Pal S, Tyagi AM, Dar H, Adams J, et al. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota. *J Clin Invest.* 2020;130:1767-81.
21. Yu M, Malik Tyagi A, Li JY, Adams J, Denning TL, Weitzmann MN, et al. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF(+)

- T cells and Th17 cells. *Nat Commun.* 2020;11(1):468.
22. Tchkonia T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123:966-72.
 23. Khosla S, Farr JN, Tchkonia T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:263-75.
 24. Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med.* 2017;23:10729.
 25. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-97.
 26. Gómez Vaquero C, Roig Vilaseca D. ¿Qué es el FRAX?: pros y contras. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010;11(3):100-106.
 27. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: a new DXA-derived measurement for fracture risk assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:153-80.
 28. Harvey NC, Oden A, Orwoll E, et al. Falls predict fractures independently of FRAX probability: a meta-analysis of the osteoporotic fractures in men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33:510-16.
 29. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43.
 30. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO), the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30:3-44.
 31. Cosman F. Anabolic therapy and optimal treatment sequences for patients with osteoporosis at high risk for fracture. *Endocr Pract.* 2020; Online ahead of print.
 32. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, Makras P. Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Exp Opin Pharmacother.* 2020;21:477-90.
 33. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374:2096-7.
 34. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23-57.
 35. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253-63.
 36. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-9.
 37. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190-8.
 38. Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3569-77.
 39. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1623-30.
 40. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Medical treatment for osteoporosis: From molecular to clinical opinions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2213.
 41. Chen JF, Yang KH, Zhang ZL, Chang HC, Chen Y, Sowa H, et al. A systematic review on the use of daily subcutaneous administration of teriparatide for treatment of patients with osteoporosis at high risk for fracture in Asia. *Osteoporos Int.* 2015;26:11-28.
 42. Kersch-Schindl K. Romoszumab: a novel bone anabolic treatment option for osteoporosis. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:124-31.
 43. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417-27.
 44. McClung MR. Using osteoporosis therapies in combination. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15:343-52.
 45. Park HY, Kim S, Sohn HS, Kwon JW. The Association between polypharmacy and hip fracture in osteoporotic women: A nested case-control study in South Korea. *Clin Drug Investig.* 2019;39(1):63-71.
 46. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Medical treatment for osteoporosis: From molecular to clinical opinions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2213.
 47. Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med.* 2017;23:10729.

Capítulo 37

Editora responsable de la sección

Dra. Nora Janitzia Vázquez-Mellado Cervantes

Artropatías por cristales de calcio

Dra. Nora Janitzia Vázquez-Mellado Cervantes

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (CPPD) es una enfermedad frecuente en pacientes ancianos, inicia a partir de los 50 años
- Los pacientes con condrocalcinosis menores de 55 años se tendrán que investigar para una forma familiar o metabólica asociada con CPPD
- CPPD crónica puede simular artritis reumatoide o polimialgia reumática
- La CPPD crónica debe considerarse en cualquier paciente con osteoartritis que afecte articulaciones atípicas como los hombros, radiocarpiana, metacarpofalángicas y escafoides/semilunar
- El tratamiento dependerá de la presentación y curso clínico, variando desde el uso de AINE, FARMEsc hasta el uso de FARMEd

CPPD (*calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease*) es la artropatía por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado, que afecta en forma característica a las personas mayores de 65 años y es la causa más frecuente de condrocalcinosis. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas, muñecas, caderas y sínfisis del pubis.

Patogenia

Se han descrito algunas mutaciones asociadas a la enfermedad por depósito de cristales de CPP, concretamente mutaciones del gen *ANKH*. La función de *ANKH* es transportar el P_{Pi} (fósforo inorgánico) a través de la membrana celular; sin embargo, la localización de *ANKH* no es homogénea y da lugar a funcionalidad variable para las diferentes mutantes. P5L y

G389E ambas se localizan en forma más lenta en la membrana celular. Algunas E490 se localizan también en la membrana celular, pero lo hacen principalmente en el citoplasma y la S375 se localiza más lentamente.

Hay diversos reportes sobre la localización de mutantes de ANKH recién descubiertas en líneas celulares provenientes de hueso pero también de otros tejidos, algunas asociadas a ciertas características clínicas y su relación con la enfermedad por depósito de cristales de CPP y su papel en la mineralización.

En estudio en el cual investigaron los efectos de las mutantes ANKH en la localización celular de PPI y otros cambios bioquímicos relacionados, primero generaron cuatro plásmidos que producen sobreexpresión ANKH, concretamente las mutaciones asociadas a CPP y a displasia craneometafisiaria. Estos plásmidos fueron transfectados a condrocitos articulares y células HEK293. Evaluaron de cada forma mutante, la localización celular, la imagen, marcadores de autofagia, mineralización extracelular del pirofosfato de calcio y actividad y expresión de diversas moléculas relacionadas. Los resultados mostraron que hay relación entre la localización patológica de algunos mutantes de ANKH con grados variables de mineralización. Más aún, esas funciones se relacionan con la síntesis de proteínas defectuosas y transportadoras de fósforo inorgánico.¹

Evaluación clínica

Según la clasificación propuesta por EULAR en 2011, la presentación clínica va desde: 1) CPPD asintomática, cuando la condrocalcinosis es un hallazgo; 2) artritis aguda por CPP (da un cuadro similar al ataque agudo de gota); 3) OA + CPPD (el cuadro es similar a OA inflamatoria); 4) CPPD crónica con artritis simétrica, el proceso inflamatorio es similar a la artritis reumatoide.

Hay datos que orientan a la sospecha de CPPD como: cambios similares a la osteoartritis pero en articulaciones no características como radiocarpiana, segunda y tercera MCF, y articulación glenohumeral, así como los quistes subcondrales grandes, formación variable de osteofitos y colapso articular grave del escafoides-semilunar conocido como SLAC (*scapholunate advanced collapse*).

El estándar de oro para el diagnóstico es la demostración de cristales de CPP en el líquido sinovial demostrando los cristales característicos, romboidales con birrefringencia positiva débil, esta valoración tiene sensibilidad del 78 al 92% y especificidad del 82 al 86%.

Diversos estudios han evaluado la utilidad del USG comparado con radiografías convencionales para el diagnóstico de CPPD; aunque los valores de sensibilidad y especificidad son variables (96 y 87%, respectivamente), el ultrasonido es mejor que las radiografías convencionales con las ventajas adicionales de poder evaluar inflamación y la posibilidad de realizar artrocentesis guiada.

En algunos casos se requiere hacer diagnóstico diferencial entre gota o CPPD o ambas. El diagnóstico certero tiene implicaciones para el tratamiento y la prevención de la progresión. Las recomendaciones del EULAR para el estudio de CPPD favorecen al ultrasonido como método diagnóstico por imagen también, pero hay datos clave en las radiografías convencionales que ayudan a la valoración clínica.

Algunos estudios previos han reportado frecuencia baja (< 3%) de condrocalcinosis en pacientes con artritis reumatoide aunque otros estudios, con metodología diferente, la han informado en el 26% de los pacientes. Los factores de riesgo para artritis reumatoide son inversos a los factores asociados a artropatía por CPP, particularmente la edad.

Este año (2021), se publicó un buen estudio realizado en Finlandia, el grupo original fueron 1030 pacientes con artritis “temprana” que acudieron a un centro entre 1997 a 2005, casi la mitad ($n = 435$) de esos pacientes eran seronegativos para factor reumatoide. Los pacientes fueron evaluados en cinco ocasiones los 2 primeros años y posteriormente a los 5 y 10 años. En la evaluación basal se recabaron variables demográficas, clínicas, bioquímicas, también les realizaron HLA-B27, AAN, anti-DNA, anti-CCP, ANCA, anticuerpos asociados con miopatías inflamatorias, radiografías de manos y pies. Toda esta valoración se hizo prospectivamente y el análisis retrospectivamente. El diagnóstico de artropatía por CPPD posible, se consideró cuando los pacientes tenían alguna de las siguientes características: 1) cristales de CPP en líquido sinovial, 2) condrocalcinosis en una articulación sintomática y 3) CPPD, cuadro clínico típico en ausencia de otra enfermedad articular evidente como artritis psoriásica, espondiloartritis o ETC. De los 435 pacientes considerados como AR seronegativa, en 17 (3.9%) se hizo el diagnóstico de CPPD posible. De ellos, el 82% eran mujeres con edad promedio al inicio de 71.2 años, la mayoría (11/17) fueron evaluados a los 10 años. De los 17 pacientes con CPPD, siete (41%) tuvieron poliartritis (muñecas, MCF e IFP); 6/17 (35%) oligoartritis (tobillo y muñeca) y en el 24% el cuadro fue de monoartritis en MCF e IFP). Únicamente se realizó artrocentesis diagnóstica en cuatro pacientes, en tres de ellos se demostraron cristales CPP. De acuerdo al seguimiento y las definiciones del EULAR los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera: artritis inflamatoria crónica por CCP en nueve, artritis aguda por CCP en seis, CPP + OA en dos, ninguno tuvo un cuadro similar a artritis reumatoide. El tratamiento prescrito fue variable incluyendo AINE, dosis bajas de prednisona, hidroxicloro-

quina, sulfasalazina y metotrexato. En 5/17 solamente se presentó un cuadro de inflamación articular al inicio y permanecieron asintomáticos durante el seguimiento.²

Imagen

En los pacientes con CPPD se han descrito calcificación del cartílago hialino y el fibrocartílago (condrocalcinosis), así como calcificación periarticular incluyendo el tendón de los gemelos en las radiografías convencionales. Los datos radiográficos característicos de gota incluyen tofos y erosiones típicas. En los últimos años, los estudios de ultrasonido o tomografía con energía dual (DECT) han descrito el signo de “doble contorno”, que indica los depósitos de cristales de urato monosódico (CUMS) en la superficie del cartílago hialino y dan lugar a un contorno adicional.

En el año 2020 se publicó un trabajo que tenía por objeto determinar si los hallazgos de condrocalcinosis y “*cartilage icing*” (o cartílago glaseado) en las radiografías de las rodillas, permiten distinguir entre gota y CPPD. Para ello realizaron estudio en el que buscaron en los expedientes de 2.3 millones de pacientes, aquellos a quienes realizaron artrocentesis y tenían reporte de cristales de urato o CPP. Las radiografías de dichos pacientes fueron revisadas por dos radiólogos cegados al diagnóstico y datos de los pacientes, la valoración radiográfica incluyó presencia o ausencia de *cartilage icing*, condrocalcinosis, tofos, calcificación de gemelos y derrame articular. Obtuvieron 49 radiografías de rodillas de 46 pacientes (31 hombres), con edad media de 66 ± 13 años, el 39% tenía gota y el 61% CPP. Las opacidades lineales en las radiografías que sobrepasan los meniscos y el cartílago glaseado tienen mayor sensibilidad para CPP que para gota (53 a 67 y 26%, respectivamente). La condrocalcinosis mostró mayor sensibilidad para CPP que para gota (57 vs. 5%), con especificidad

de 95 y 94% de valor predictivo positivo para el diagnóstico de CPPD vs. gota. Las opacidades de tejidos blandos se encontraron en gota en el tendón patelar y en el hueso poplíteo en CPP. La calcificación de gemelos se encontró en el 30% de CPPD y en el 5% de pacientes con gota. La lesión del cartílago conocida como “glaseado” o “icing”, se observa en pacientes con gota y CPP. La condrocalcinosis total y del cartílago hialino, así como del tendón de los gemelos se observan más en pacientes con CPP.³

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con CPPD por décadas se ha basado en el control del dolor, la inflamación y en ocasiones profilaxis de cuadros agudos.

Para el control del dolor y la inflamación se ha utilizado manejo no farmacológico con fisioterapia y valoración por rehabilitación y tratamiento farmacológico con analgésicos, AINE y glucocorticoides tanto locales como sistémicos y por vía oral, parenteral o intraarticular.

Además, las opciones terapéuticas están limitadas en general al tratarse de pacientes > 65 años, que con frecuencia tienen enfermedades asociadas y reciben múltiples medicamentos que limitan el uso de otros medicamentos para CPPD ya que incrementan el riesgo de eventos adversos o están contraindicados.

Hay muy pocos ensayos clínicos controlados para el tratamiento de estos pacientes, además de los medicamentos sintomáticos ya mencionados, se han utilizado metotrexato, colchicina e hidroxicloroquina con el objeto de controlar la enfermedad a mediano y largo plazo y evitar cuadros agudos de inflamación articular particularmente en pacientes con CPP aguda recurrente o CPPD crónica.

Los medicamentos “biológicos” se han utilizado en algunos casos de CPPD refractaria a tratamiento convencional.

En la última década hay reportes de casos en los que los inhibidores de IL-1 han mostrado resultados contradictorios sobre la eficacia de estos en el tratamiento de los pacientes con CPPD, hay también reportes de casos aunque menos, del uso de anti-TNF α en el tratamiento de estos pacientes por dichas razones, en las recomendaciones del EULAR en 2011, no recomendaron el uso de biológicos para el tratamiento de pacientes con CPPD.

Durante el año 2019 se reportó un estudio con revisión sistemática de las publicaciones disponibles para reunir la evidencia del uso de tratamiento con medicamentos biológicos en pacientes con CPPD. De acuerdo a la normativa de las guías PRISMA-IPD (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses for individual patient data*), buscaron los artículos publicados que incluían el uso de anti-TNF α y anti-IL-1 en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de CPD probable o definida. La búsqueda de casos reportados se realizó en las bases de PubMed, MEDLINE, Embase y Cochrane de 1980 a 2019, incluyeron además los resúmenes de los Congresos europeo y norteamericano (EULAR Y ACR) de Reumatología de esos años, siguiendo las recomendaciones de Cochrane.

Los términos MESH utilizados fueron: anti-IL1 o anti-TNF α , infliximab o: adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept, rilonacept, anakinra, canakimumab, gevokizumab, tocilizumab, sarilumab, secukimumab, ustekimumab ixekizumab, abatecept. Condrocalcinosis, CPPD, pseudogota. Restringido a estudios en humanos, reportes de casos en inglés o italiano y revisaron también las referencias de los artículos publicados en busca de otros posiblemente no considerados previamente. La selección de los casos a incluir se hizo por consenso de los cuatro revisores.

Identificaron y capturaron los datos demográficos, clínicos, forma de diagnóstico de CPPD, número de articulaciones afectadas, enfermedades asociadas y tratamiento previos y proteína C reactiva al momento de la inclusión. La estrategia de tratamiento con biológicos (molécula, duración y dosis), así como el seguimiento, eventos adversos y desenlace de los pacientes. Utilizaron el score de “STAR system” para evaluar la calidad de los estudios, la cual va de 0 a 10.

Los resultados de la búsqueda inicial fueron 83 artículos, después de la revisión quedaron 15, posteriormente se excluyeron cuatro por ser artículos de revisión o estar publicados en otro idioma. De los restantes 11 artículos, tres fueron reportes de caso y ocho series de casos. Diez (90%) reportaban el uso de anakinra y 1 de infliximab. La calidad de dichos artículos fue: riesgo intermedio de sesgo (ocho artículos) y tres con alto riesgo. Finalmente, incluyeron los datos de 76 pacientes, el 62% eran mujeres con edad promedio de 74.5 años. El 75% tenía más de una enfermedad asociada, la más frecuente era hipertensión arterial. La mayoría, el 88% tenían un cuadro de inflamación aguda por CPP y en todos los casos, no habían logrado buena respuesta al tratamiento convencional previo.

Los criterios para el diagnóstico de artritis aguda fueron más homogéneos, pero no es así con el diagnóstico de artritis crónica en los que los criterios fueron más variables.

El diagnóstico se hizo por demostración de cristales de CPP en líquido sinovial en 46 (61%), en los demás se hizo por otros métodos de imagen. La eficacia del tratamiento con biológicos se evaluó en forma diferente también.

Las razones para el inicio del tratamiento con biológicos fue respuesta inadecuada al tratamiento convencional en el 86%.

Anakinra

Setenta y cuatro pacientes recibieron anakinra subcutánea a dosis de 100 mg/día, se usaron diversos esquemas de tratamiento. El 68% de los pacientes recibieron el tratamiento durante 1 a 3 días, el 22% la recibieron por 5 a 9 días y el 9.5% por 30 a 365 días. La duración del tratamiento con anakinra, estuvo relacionada con el tipo de fenotipo clínico, mayor duración en CPPD crónica y no hubo relación con el número de articulaciones afectadas.

Los reportes de eficacia fueron la opinión del médico, los valores de PCR y EVA de dolor. En el 77% de los pacientes se consideró resolución completa, el 5% respuesta parcial y el 17% fueron no respondedores. Los pacientes tuvieron un seguimiento de 6.6 meses, el 33% tuvieron recaída después del tratamiento en 2.5 meses (ambos valores son promedios). Ninguna de las características demográficas o clínicas basales fue predictiva de respuesta al tratamiento con anakinra.

Infliximab

Dos pacientes fueron tratados con infliximab intravenoso 3 mg/kg semanal durante 8 semanas, La duración del tratamiento anti-TNF α fue de 8 semanas. La resolución de los síntomas se observó a lo largo de 4 meses en ambos pacientes.

En cuanto a eventos adversos, solamente tres pacientes tratados con anakinra reportaron reacción cutánea local, dermatosis y uno neumonía bacteriana. No hay reportes de eventos adversos en los pacientes tratados con infliximab.

Los autores de este trabajo incluyen en la discusión, varios puntos importantes en base a la revisión sistemática realizada:

* La respuesta al tratamiento es diferente dependiendo de las formas clínicas de CPPD

*Cuando CPPD afecta el esqueleto axial (*crowned dense* y otras variedades)

el cuadro de dolor e inflamación es intenso y de mayor duración que CPPD periférica y el tratamiento es también más complejo

*La respuesta al tratamiento se determina en forma variable en cada reporte. No hay parámetros o estudios para valorar mejoría en CPPD

*Es posible que los medicamentos anti-IL1 tengan mayor efecto antiinflamatorio en CPPD que los anti-TNF α , de estos últimos se tiene mayor experiencia con infliximab.⁴

REFERENCIAS

1. Vijen S, Hawes C, Runions J, Graham R, Russell B, et al. Differences in intracellular localization of ANKH mutants that relate to mechanisms of calcium pyrophosphate deposition disease and craniometaphyseal dysplasia. *Nat Sci Rep.* 2020;10:7408.
2. Paalanen K, Rannio K, Rannio T, Asikainen J, Hommonen P, et al. Prevalence of calcium pyrophosphate deposition disease in a cohort of patients diagnosed with seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:99-106.
3. Falkowski AL, Jacobson JA, Kalia V, Meyer NB, Gandikota G, et al. Cartilage icing and chondrocalcinosis on knee radiographs in the differentiation between gout and calcium pyrophosphate deposition. *PLoS One.* 2020;16:e0231508. doi: 10.1371/journal.
4. Cipolletta E, Matteo AD, Scanu A, isidori M, Battista JD, et al. Biologics in the treatment of calcium pyrophosphate deposition disease: systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:1001-1007.

Capítulo 38

Artropatías por cristales

Dra. Nora Janitzia Vázquez-Mellado Cervantes

PUNTOS CLAVE

- Gota es la artropatía inflamatoria por cristales más frecuente
- La gota es poco frecuente en hombres < 25 años y en mujeres premenopáusicas
- Hiperuricemia es el principal factor de riesgo, pero no suficiente, para el desarrollo de gota
- Más del 80% de los casos del ataque agudo de gota es monoartritis de la primera articulación metatarsfalángica
- Hiperuricemia y gota se asocian a comorbilidades con desenlaces cardiovasculares negativos, como síndrome metabólico, aterosclerosis acelerada y nefropatía
- El tratamiento mediante “objetivos terapéuticos” se logra con medidas higiénico-dietéticas aunado a medicamentos hipouricemiantes para lograr un nivel de urato sérico con y sin tofos < 5.0 mg/dL < 6.0 mg/dL, respectivamente

Las artropatías por cristales o artropatías microcristalinas son enfermedades articulares en las cuales hay cristales de urato o de calcio en la articulación o en estructuras paraarticulares y ocasionalmente son la causa de dolor e inflamación articular o en estructuras adyacentes.

Gota

Fisiopatología

La artropatía por cristales más frecuente es la gota, la enfermedad articular inflamatoria secundaria al depósito de cristales de urato en las articulaciones y estructuras cercanas.

La prevalencia de la gota varía considerablemente en los diversos reportes dependiendo del país, el género, la etnia, la frecuencia del síndrome metabólico y enfermedades relacionadas. La prevalencia varía de < 1 al 6.8% de la población; aumentó considerablemente en las últimas décadas y ahora tiende a estabilizarse.^{1,2}

El mecanismo clave en la patogenia de la enfermedad es el incremento sostenido en los niveles séricos de urato ya sea por sobre producción (10 a 20%) de los casos, o disminución en la excreción (80 al 90%); estos mecanismos están determinados por factores genéticos, ambientales, por la presencia de ciertas enfermedades y por el uso de algunos medicamentos.

Hiperuricemia

El urato se produce en el hígado, se excreta principalmente por el riñón y alrededor del 20% por tubo digestivo. La excreción es proceso complejo en el cual además de otros factores, tienen un papel importante las moléculas transportadoras de uratos en túbulo proximal y tubo digestivo. A la fecha, se han descrito alrededor de 15 transportadores de uratos. Se llama hiperuricemia a la determinación de urato mayor a 7 mg/dL en adultos.²

Genética

La gota es una enfermedad familiar, desde hace décadas se han realizado diversos estudios en búsqueda de los genes relacionados. Los polimorfismos encontrados a través de los estudios de *Genome Wide Association* (GWAS) han identificado polimorfismos de nucleótido único en diversos locus asociados con cifras de urato y concretamente con la gota. Aunque muchos transportadores de uratos se han relacionado con las cifras de urato, los datos más consistentes sugieren que la concentración de urato se relaciona estrechamente con cuatro transportadores de

uratos a nivel renal: *SLC2A9*, *SLC22A12*, *SLC17A1* y *ABCG2*; este último, parece ser también el gen transportador de uratos más importante a nivel intestinal.

Algunas variables disfuncionales de *ABCG2* (*Q126X* y *Q141K*) se relacionan con mayor riesgo de gota en los hombres, comparados con las mujeres.³

Otras variantes de *ABCG2* se relacionan con mayor subexcreción renal pero en otros, se asocia a sobreproducción; cuando ambos suceden en el mismo individuo, pueden dar lugar al grupo clínico que se llama HU por sobrecarga renal de urato. Durante varios años, los estudios genéticos publicados incluyeron pacientes con hiperuricemia o gota indistintamente, había pacientes con HUA y pacientes con gota en el mismo grupo, cuando son clínicamente diferentes, incluso algunos de los estudios de GWAS previos tenían deficiencias en la evaluación clínica de los pacientes y números relativamente pequeños de sujetos incluidos, tomando en cuenta el número de comparaciones y variables que se pretendían estudiar.^{2,3}

En 2020 se publicó un estudio multicéntrico japonés en el que realizan metaanálisis de los estudios previos de asociación del genoma completo (GWAS), los pacientes con gota incluidos tenían dicho diagnóstico clasificado así de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2015 y con análisis detallado de los parámetros clínicos y bioquímicos que permiten clasificarlos en uno de los cuatro grupos: tipo hiporexcretadores renales, tipo sobrecarga renal, combinado y “tipo normal” de acuerdo con los valores de la fracción excretada de uratos y la excreción urinaria de urato. El metaanálisis incluyó 3,055 casos y 4,554 controles que se evaluaron en dos plataformas de GWAS; el estudio mostró la presión selectiva que dio lugar a enriquecimiento significativo en dos genes *ABCG2* y *ALDH2* para susceptibilidad

para gota en la población japonesa en los últimos 2000 a 3000 años. La importancia de este estudio es que podría favorecer el desarrollo de medicamentos dirigidos a blancos moleculares específicos, según las características de cada paciente.⁴

Depósito de uratos

La hiperuricemia sostenida alcanza límite de solubilidad a partir del cual, el urato se precipita y de esa manera, se forman los cristales de urato monosódico en el cartílago articular y en estructuras paraarticulares. En general se requiere de tres pasos para la formación de cristales: a) reducción de la solubilidad/sobresaturación, b) nucleación y c) crecimiento del cristal.¹

El depósito crónico que puede detectarse por diversos estudios de imagen, depósito silencioso en general, de volumen y velocidad variables probablemente relacionados con las cifras de urato y otros factores como pH y temperatura, en este punto en ausencia de síntomas, el diagnóstico es hiperuricemia asintomática y puede persistir por años en forma silenciosa. Además de la sobresaturación por urato, otros factores locales como factores tisulares del tejido conectivo, el líquido sinovial humano, cartílago bovino y anticuerpos antiurato favorecen mayor depósito.

Los estudios de imagen como USG y DECT, han mostrado que hasta el 25% de los pacientes con HUA tienen depósitos de cristales de UMS. Cuando además de la hiperuricemia los pacientes tienen depósitos de urato demostrables, se llama hiperuricemia con depósitos de urato (por imagen).^{1,2}

Aunque la hiperuricemia aumenta el riesgo de tener gota, la mayoría de los pacientes con hiperuricemia no desarrollan gota a pesar de seguimiento muy largo y que han sugerido que la HU es insuficiente para el desarrollo de la enfermedad.

Ataque agudo de gota (AAG)

Algunos pacientes con hiperuricemia sostenida y depósito de cristales de UMS, pueden presentar AAG, con dolor e inflamación intensa al inicio de una articulación, generalmente la primera metatarsfalángica.

Este cuadro se caracteriza por infiltración de neutrófilos en tejido y líquido sinovial. Aunque participan diversas citocinas, mediadores de lípidos y complemento, la citocina que tiene un papel central es la IL-1 β . Los cristales de UMS interaccionan con macrófagos residentes en la articulación y activan el NLRP3 inflamasoma (concretamente el dominio pirina de la proteína 3) dando lugar a la liberación de IL1 β bioactiva. Anteriormente se había considerado que los cristales de UMS eran los únicos responsables de la formación y activación del complejo proteico NLRP3- proteína 1-caspasas que da lugar a IL-1 β bioactiva; sin embargo, hay reportes de la presencia de cristales de UMS en sujetos con HUA e incluso en pacientes con antecedente de ataques agudos previos, pero sin cuadro inflamatorio en el momento.

La producción de IL-1 β bioactiva por parte de los macrófagos residentes, depende de dos señales: una es la sobreexpresión de la transcripción de IL-1 β , y la segunda, la síntesis de la pro-IL-1 β que da lugar a activación de NLRP3 inflamasoma, todo ello es importante durante la fase inflamatoria inicial del AAG; sin embargo, una vez que los neutrófilos entran al sitio de inflamación, las proteinasas de serina, como proteinasa 3 y las elastasas son las principales moléculas responsables del proceso inflamatorio. Este cuadro es tan intenso, que actualmente se considera una enfermedad auto-inflamatoria.^{5,6}

Los macrófagos de los pacientes con gota y los pacientes con HU producen gran cantidad de citocinas proinflamatorias que se asocian a la exposición de los monocitos al urato soluble, la exposición al urato causa un estado de inmunidad innata entrenada

que resulta en modificaciones epigenéticas, como metilación del DNA, metilación y acetilación de histonas que dan lugar a aumento en la producción de IL-1 β e IL6.⁷

Desde el inicio del AAG, comienza también el proceso de resolución del cuadro, este proceso delimita y detiene el intenso proceso inflamatorio y se da por aumento en la producción de IL-1Ra, IL10, TGF β y algunas moléculas lipídicas. Además, la liberación de moléculas antiinflamatorias de la familia de IL-1, como la IL-37 que parece ser muy importante y proviene tanto de células de la respuesta inmune como de células no inmunológicas.

En el último año se han publicado diversos trabajos que analizan el papel de IL-37 en el AAG; algunos han analizado diversos fenotipos de la misma y su relación con los datos clínicos de los pacientes con gota. En especial un trabajo evalúa las evidencias genética y traduccional que confirman que IL-37 está implicada en la patogenia de la gota. Específicamente algunas variantes de la misma se relacionan con pérdida de la actividad antiinflamatoria, se demostró además que en dichos casos, al agregar IL-37 recombinante se restituye el efecto funcional antiinflamatorio, todo lo cual apoya a IL-37 como un posible blanco terapéutico.

En la última fase del AAG, los neutrófilos vivos fagocitan a los neutrófilos muertos en un fenómeno llamado “canibalismo”; este proceso favorece aún más la producción de TGF-beta. Los neutrófilos muertos liberan fibras de DNA que forman redes en un proceso llamado netosis.⁸

Gota crónica

Una vez que el AAG se autolimita persiste una etapa crónica donde ahora sabemos, hay un estado de inflamación de bajo grado que recientemente se ha ido reconociendo e identificando sus características.

Los tofos están compuestos por focos de fibrosis, sinovitis y cambios granuloma-

tosos donde hay un centro de cristales de UMS, linfocitos T y B, células plasmáticas, macrófagos e incluso hay moléculas relacionadas con osteoclastogénesis en la interfase tofo-hueso y que se relacionan directamente con la formación de erosiones.

Los cambios epigenéticos incluyen la metilación del DNA, por medio de este mecanismo se regulan las células linfoides y mieloides, la expresión de genes inflamatorios en respuesta al estrés ambiental, envejecimiento, patógenos, citoquinas y quimiocinas, como CCL2, todo lo anterior relacionado con la fase crónica de la gota y con las enfermedades asociadas, como obesidad y diabetes.

En un estudio reciente, evaluaron los patrones de metilación diferencial del DNA en pacientes con gota. El estudio se realizó en células mononucleares de sangre periférica de 16 pacientes con gota y 14 controles sanos, los resultados obtenidos fueron posteriormente corroborados en un grupo independiente de pacientes con gota considerada como cohorte de validación formada por 13 pacientes indígenas maoríes y 16 controles sanos.

Los hallazgos de dicho estudio sugieren que el DNA-metiloma actúa potencialmente en la respuesta inmune y metabólica regulando la primer señal de NLRP3 inflamasoma, en la inducción y regulación de la fagocitosis de los cristales de UMS y posteriormente serán clave para proponer biomarcadores y blancos terapéuticos.^{2,6,8}

Papel de la dieta

En los últimos años se ha cuestionado el papel de la dieta y los aspectos genéticos sobre la hiperuricemia y la gota propiamente dicha; un metaanálisis que incluyó 16,760 individuos que viven en EE. UU. pero de ancestros europeos, mostró que la dieta explica menos del 0.3% de la variabilidad de la uricemia, mientras que la genética explica el 24% de la varianza en las cifras de urato cuando se realizan es-

tudios de asociación del genoma completo (GWAS).

El consumo de bebidas azucaradas (*sugar sweetened beverages*: SSB) y la ingesta de fructosa en general, se han asociado a la hiperuricemia y la gota; estos términos se utilizaron para una revisión sistemática y metaanálisis publicados este año, la búsqueda comenzó en 2017 e incluyó PubMed, Scopus y Google Scholar.

Se excluyeron los trabajos no relevantes y finalmente 10 estudios fueron analizados. El metaanálisis incluyó estudios de consumo de SSB y riesgo de gota, los cálculos se hicieron con tres tamaños del efecto para estudios de cohorte y cinco para los estudios transversales. Encontraron una asociación positiva entre consumo de SSB y el riesgo de gota en adultos, tanto en los estudios de cohortes como en los estudios de casos y controles. El consumo de SSB se asoció con mayor riesgo (35%) de hiperuricemia, no encontraron evidencia de heterogeneidad de los estudios o sesgo de publicación. Otros estudios han mostrado que la asociación o riesgo de hiperuricemia y gota asociados al consumo de fructosa, está genéticamente determinado.^{9,10}

Tratamiento

En 2020 se publicaron las guías del Colegio Americano de Reumatología, para el manejo de pacientes con gota que incluye uso de hipouricemiantes (ULT), tratamiento para el AAG y recomendaciones de modificación del estilo de vida. El estudio se realizó a partir de 57 preguntas, hicieron revisión de la literatura, con datos con la metodología GRADE. Se propuso grupo de consenso que incluyó un paciente, quienes elaboraron las 42 recomendaciones finales, de las cuales, las más importantes son: iniciar ULT en todos los pacientes con gota tofácea, con cambios radiográficos o con AAG frecuentes. El alopurinol es el primer medicamento

de elección como ULT incluyendo a los pacientes con enfermedad renal crónica moderada a grave (estadio CKD > 3); se recomienda iniciar con alopurinol a dosis < 100 mg/día y menor en CKD o febuxostat < 40 mg/día, utilizar una estrategia “*treat to target*” realizando medición de urato regularmente y modificar el tratamiento para lograr cifras de urato < 6 mg/dL. Al inicio del tratamiento con ULT se recomienda profilaxis con terapia antiinflamatoria por 3 a 6 meses por lo menos. Para el manejo del AAG se recomienda el uso de colchicina, antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides (oral, intraarticular o intramuscular).⁹

Tratamiento AAG

Un estudio valioso publicado en 2020 tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de naproxeno vs. dosis bajas de colchicina para el tratamiento del AAG en atención primaria. Realizaron un ensayo clínico controlado multicéntrico en el que incluyeron 399 participantes que recibieron naproxeno 750 mg dosis inicial y 250 mg cada 8 horas por 7 días o colchicina 500 mcg tres veces/día por 4 días. La medida de desenlace primaria fue disminución del dolor. Los autores no encontraron diferencias significativas en la intensidad del dolor durante los 7 días, los pacientes con naproxeno tuvieron menos efectos adversos, por lo cual se propone para el tratamiento de primera línea de los cuadros agudos de gota en ausencia de contraindicaciones.¹¹

Los AAG son cuadros caracterizados por dolor muy intenso, con frecuencia los pacientes acuden a servicios de Urgencias donde les prescriben opioides; los departamentos de urgencias son el sitio de prescripción inicial de opioides que se han relacionado con la epidemia de consumo de opioides en EE. UU. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el uso de opioides y los factores asociados en

pacientes con gota que acuden al servicio de urgencias. Utilizaron los expedientes electrónicos del Lifespan Healthcare System que contiene los datos de 2.2 de millones de pacientes; incluyeron 456 pacientes, el 28% recibieron opioides en la valoración de urgencias, el 80% de los que acudieron por primera vez, la mediana de duración del tratamiento fue de 8 días. Tuvieron mayor probabilidad de dicha prescripción, los pacientes con cuadro poliarticular, diabetes mellitus y que ya los recibían. Los autores insisten que aun cuando hay tratamiento eficaz para el AAG, los pacientes que acuden a Urgencias, tienen riesgo alto de recibir la prescripción de opioides y que el mejor control de ello podría ser importante en el control de dicha epidemia.¹²

En ocasiones, los pacientes con gota en AAG requieren ser hospitalizados, esto ha aumentado en forma considerable y han surgido nuevos reportes en los últimos años. La hospitalización es un factor de riesgo para AAG en pacientes con gota. Sin embargo, los factores predictores para AAG en pacientes hospitalizados no se conocen bien. En un estudio reciente, utilizaron los datos de una cohorte de pacientes hospitalizados con gota y enfermedades asociadas, provenientes de Wellington, Aotearoa/Nueva Zelanda durante 2017. Para el diseño de un modelo predictivo, se hicieron 3 modelajes: A) Modelo dirigido por conocimiento b) Modelo dirigido por estadística y C) Modelo por árbol de decisiones. De acuerdo a los datos de 625 pacientes hospitalizados con gota y comorbilidad, 87 tuvieron un AAG durante la hospitalización: El modelo A mostró el mejor desempeño, dejando una lista de nueve rubros que son predictores: 1) altas cifras de urato previo a la admisión (> 0.36 mmol/L); 2) tofos; 3) falta de tratamiento hipouricemiante preadmisión; 4) falta de tratamiento profiláctico preadmisión; 5) daño renal agudo; 6) cirugía; y 7-9) ajuste

de profilaxis, hipouricemiante o diurético antes del AAG. Este modelo mostró buen desempeño estadístico, es fácilmente utilizable y va en relación con el conocimiento médico previo.¹³

Tratamiento crónico

Se ha demostrado que el tratamiento adecuado de la enfermedad se asocia a mejoría de las cifras de urato y disminución de los depósitos en los tejidos.

El tratamiento para la gota es barato, seguro y muy eficaz. Hay datos contundentes que apoyan que la gota debe tratarse en forma adecuada y desde el inicio para alcanzar remisión y evitar que los pacientes lleguen a tener cambios estructurales graves y discapacidad, frecuentemente asociados además a factores de riesgo cardiovascular.¹⁴

En un estudio realizado y publicado este año, el objetivo fue evaluar el efecto de los cambios en el estilo de vida y el tratamiento con hipouricemiantes sobre los depósitos de urato cuantificado a través de DECT (tomografía computada de energía dual) durante un seguimiento a 18 meses. En dicho estudio incluyeron originalmente 83 pacientes que tuvieron reducción significativa de las cifras de urato en sangre y menor cantidad de depósitos de urato en los tejidos.¹⁵

En el año 2020 se realizó un trabajo para comparar y analizar las recomendaciones para la práctica clínica de gota publicadas en el mundo y revisar la consistencia. Hicieron revisión sistemática incluyendo búsquedas en MEDLINE, NICE y otros siete motores de búsqueda con las palabras gota, hiperuricemia y guías, hasta agosto 2019. La calidad metodológica se hizo de acuerdo a AGREE-II. Encontramos 15 guías de gota que incluyen 359 recomendaciones con relación al diagnóstico, tratamiento farmacológico, cambios del estilo de vida, profilaxis y manejo de la HUA. De acuerdo a AGREE-II solamente

dos guías alcanzaron calificaciones altas en los seis dominios evaluados ($\geq 50\%$). Hubo discrepancias importantes entre las guías y recomendaciones con relación al valor de los estudios de imagen, el uso de glucocorticoides como tratamiento de primera línea en AAG, el uso de colchicina, indicaciones de hipouricemiantes (ULT) y el uso de febuxostat como primer ULT, con relación a otras guías, las de gota se actualizan en forma más lenta según las recomendaciones de la OMS, no hubo consistencia en las recomendaciones entre las guías.¹⁶

Desde el desarrollo del febuxostat, se han buscado otros medicamentos hipouricemiantes que han mostrado eficacia en pacientes con hiperuricemia y con gota en Japón. Uno de ellos es el topiroxostat, un inhibidor selectivo de la xantina oxidasa ha mostrado eficacia pero aún falta evaluar la seguridad y eficacia en escenarios clínicos. Para ello, realizaron un estudio *post-marketing* observacional de 54 semanas de seguimiento. Entre 2014 y 2019 obtuvieron los reportes de casos de 4,491 pacientes provenientes de 825 centros. Fueron evaluables 4,329 pacientes para seguridad y 4,253 para eficacia. En general, la incidencia de eventos adversos como reacción al medicamento fue del 6.95%, la incidencia de artritis gotosa fue del 0.79%, hepatopatía del 1.73% y del 0.95% alteraciones en la piel.¹⁷ Las cifras de urato disminuyeron en forma estable y tuvieron una reducción significativa en la semana 54 ($21.19 \pm 22.07\%$) y en la visita final ($19.91 \pm 23.35\%$) comparadas con la uricemia basal a las 18 y 54 semanas, el 43.8 y el 48.3%, respectivamente, alcanzaron cifras de urato ≤ 6.0 mg/dL. El estudio muestra que el topiroxostat mantiene baja frecuencia de eventos adversos y adecuada eficacia.

Estudio reciente propuso evaluar la satisfacción del paciente, el conoci-

to de la gota, adherencia al tratamiento y AAG entre los pacientes participantes el estudio NGTT-fase II (*Nottingham Gout Treatment Trial*) en el que se sortearon 438 pacientes para tener seguimiento por una enfermera o por el médico general. A los pacientes participantes se les mandó un cuestionario donde se evaluaban conocimientos de la gota, satisfacción con el trabajador de la salud que lo atendía, ULT y otros medicamentos que recibe y número de AAG en el último año posterior a la visita final. El 82% de los pacientes respondió el cuestionario, los pacientes que reciben seguimiento por una enfermera tienen mayor satisfacción, mejor conocimiento de la enfermedad, tomaron con mayor frecuencia ULT y tuvieron menos AAG en el último año. Estos resultados favorecen y orientan para buscar la posibilidad de incluir a las enfermeras en el seguimiento de pacientes reumáticos, particularmente con gota.¹⁸

REFERENCIAS

1. Dehlin M, Jacobsson L, Rody E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1.
2. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;69:26.
3. Hoque KM, Dixon EE, Lewis RM, Allan J, Gamble GD, et al. The ABCG2 Q141K hyperuricemia and gout associated variant illuminates the physiology of human urate excretion. *Nat Commun*. 2020;2;11:2767.
4. Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, Yamamoto K, Nakaoka H, et al. Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:657-665.
5. Yang G, Lee HE, Moon SJ, Ko KM, Koh JH, Seok JK, et al. Direct Binding to NLRP3 Pyrin Domain as a Novel Strategy to Prevent NLRP3-Driven Inflammation and Gouty Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1192-1202.
6. Wang Z, Zhao Y, Phipps-Green A, Liu-Bryan R, Ceponis A, et al. Differential DNA Methylation of Networked Signaling, Transcriptional, Innate

- and Adaptive Immunity, and Osteoclastogenesis Genes and Pathways in Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:802-814.
7. Cabau G, Crisan TO, Klück V, Popp RA, Joosten LAB. Urate induced immune programming. Consequences for gouty arthritis and hyperuricemia: *Immunol Rev.* 2020;294:92-105.
 8. Klück V, van Deuren RC, Cavalli G, Shaukat A, Arts P, et al. Rare genetic variants in interleukin-37 link this anti-inflammatory cytokine to the pathogenesis and treatment of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:536-544.
 9. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt AM et al. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72:1506-1507.
 10. Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of sugar sweetened beverages and dietary fructose in relation to risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. 10. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(1):1-10.
 11. Roddy E, Clarkson K, Blagojevic-Bucknall M, Mehta R, Oppong R, Avery A, et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:276-284.
 12. Dalal DS, Mbuyi N, Shah I, Reinert S, Hilliard R et al Prescription Opioid Use Among Patients With Acute Gout Discharged From the Emergency Department. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72:1163-1168.
 13. Jatuworapruk K, Grainger R, Dalbeth N, Taylor WJ. Development of a prediction model for inpatient gout flares in people with comorbid gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:418-423.
 14. Alvarado de la Barrera C, López O, Alvarez-Hernandez E, Peláez Ballestas I, Gómez Ruiz C, et al. Are target urate and remission possible in severe gout? A five-year cohort study. *J Rheumatol.* 2020;47:133-9.
 15. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, Manger B, Kleyer A, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:150-156.
 16. Yu Y, Wang D, Zhou Q, Wang, Ma X, et al. Recommendations in clinical practice guidelines on gout: systematic review and consistency analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:964-972.
 17. Ishikawa T, Maeda T, Hashimoto T, Nakagawa T, Ichikawa K, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of the Xanthine Oxidoreductase Inhibitor, Topyroxostat in Japanese Hyperuricemic Patients with or Without Gout: A 54-week Open-label, Multicenter, Post-marketing Observational Study. 18. *Clin Drug Investig.* 2020;40:847-859.
 18. Fuller A, Jenkins W, Doherty M, Abhishek A. Nurse-led care is preferred over GP-led care of gout and improves gout outcomes: results of Nottingham Gout Treatment Trial follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:575-579.

Capítulo 39

Editora de la sección

Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa

Novedades en el campo de estudio de las miopatías inflamatorias idiopáticas

Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa

PUNTOS CLAVE

- Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de debilidad muscular y manifestaciones extramusculares, relacionados con autoanticuerpos específicos o asociados
- Los anticuerpos específicos de miositis casi siempre son mutuamente excluyentes
- Existen varias metodologías para detección de estos autoanticuerpos y existe una necesidad de estandarización
- Gran cantidad de estos anticuerpos pueden ser detectados por el estudio de anticuerpos antinucleares, que además permite determinar un síndrome de sobreposición
- En las novedades de tratamiento el tofacitinib pudiera tener un papel en el tratamiento de III asociadas con MDA5
- En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial el tratamiento con ácido micofenólico favoreció un mejor apego que azatioprina
- El perfil de los autoanticuerpos no correlaciona con mayor cantidad de transcritos de RNA del antígeno asociado
- Los anticuerpos anti-TIF1 γ son los que tienen mayor relación con miositis asociada con cáncer
- La miositis necrosante inmunomediada se relaciona con positividad para anticuerpos contra SRP y HMGCR

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de debilidad muscular proximal y distal, manifestaciones extramusculares como afección dérmica (heliotropo, signo y pápulas de Gottron, signo de chal, signo de V del cuello), calcinosis, afección cardíaca, afección pulmonar y afección gastrointestinal, relacionados con autoanticuerpos específicos o asociados.

Breve contexto histórico

Los criterios de clasificación de las MII han evolucionado desde la década de 1970 cuando se describen por primera vez por Medsger (1970),¹ seguidos de DeVere & Bradley (1975).²

La clasificación más reconocida del siglo XX es la publicada por Bohan y Peter en 1975,³ con criterios a partir del análisis de pacientes de un solo centro clínico y basados en la opinión de un solo grupo de expertos. Solo algunos autores como Love (1991),⁴ Dalakas (1991),⁵ Tanimoto (1995),⁶ Griggs (1995),⁷ Targoff (1997)⁸ en el siglo pasado hicieron propuestas que enriquecían la visión de Bohan y Peter.

Clasificación de las MII en el siglo XXI

A través de esfuerzos de grupos internacionales surgieron los Criterios de Clasificación de 2017 por el EULAR/ACR, con inclusión de dermatomiositis (DM), dermatomiositis amiopática (ADM, del inglés *amyopathic dermatomyositis*), dermatomiositis juvenil (JDM, del inglés *juvenile dermatomyositis*), polimiositis (PM), miositis por cuerpos de inclusión (IBM, del inglés *inclusion body myositis*), miopatía necrosante inmune mediada (IMNM, del inglés *Immune-mediated necrotizing myopathy*) y miositis juvenil (MJ). En estos criterios, la decisión de los expertos fue de no incluir síndromes de sobreposición y miopatías asociadas con cáncer.⁹

Una de las fortalezas de estos criterios de 2017, es que se aplicaron a población significativa de 976 casos de MII (74.5% adultos, 25.5% niños) y 624 casos de otras miopatías (81.6% adultos, 18.4% niños) de casi 50 centros alrededor del mundo; la sensibilidad de estos criterios fue del 87 al 93% de acuerdo a contar con biopsia muscular o sin ella, así como especificidad del 82 al 88% con biopsia y sin biopsia muscular, respectivamente.

Criterios de Clasificación del ENMC de las MII en el siglo XXI

De acuerdo con el Centro Neuromuscular Europeo (ENMC, del inglés *European Neuromuscular Centre*), se consideran como fenotipos clínicos más importantes de las MII, la DM, el síndrome antisintetasa (ASS, del inglés *anti-synthetase syndrome*), la IMNM y la IBM. El grupo ENMC publica su primera clasificación en 2004,¹⁰ en donde cada uno de los fenotipos de MII incluidos debe cumplir con características clínicas, genéticas, histopatológicas e inmunohistoquímicas, con autoanticuerpos definidos.

De tal manera, tenemos los siguientes subgrupos:

DM positiva para:

1. Anti-TIF1γ (del inglés *transcription intermediary factor 1-gamma*).
2. Anti-Mi-2 (NurD, del inglés *component of the nucleosome remodeling-deacetylase, complex involved in transcription regulation*).
3. Anti-NXP-2 (de *nuclear matrix protein-2*).
4. Anti-MDA5 (de *melanoma differentiation-associated protein 5*).
5. Anti-SAE (de *small ubiquitin-like modifier-1 activating*).

ASS positivo para:

1. Anti-PL-7 (*anti-threonyl tRNA synthetase*).
2. Anti-PL-12 (*anti-alanine tRNA synthetase*).

3. Anti-OJ (*anti-isoleucyl tRNA synthetase*).

IMNM de acuerdo a:

1. Positividad para anti-SRP, (de *signal recognition particle*).
2. Positividad para anti-HMGCR, (de *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase*)
3. Seronegativas

Por último, incluyen a las IBM.

Propuesta de clasificación para la DM por el ENMC

Debemos puntualizar que el grupo ENMC derivado de un grupo de trabajo realizado en 2018, publica en 2020 una propuesta de subclasificación de la DM (**Cuadro 39.1**).

Se precisa que en el caso de DM en presencia de algún anticuerpo antisinte-

tasa debería ser considerada como ASS con manifestaciones DM.¹¹

Conceptos recientes y de debate acerca de los autoanticuerpos específicos de miositis

¿Sigue siendo vigente el definirlos como mutuamente excluyentes?

Con el advenimiento de nuevos métodos de detección más allá del que todavía varios autores consideramos el estándar de oro, que es la inmunoprecipitación con marcaje metabólico (³⁵S IP), donde se emplean como fuente antigénica lisados celulares; en años recientes han surgido otros métodos en donde a diferencia del estándar de oro, no se requiere la exposición y uso de radioisótopos.

Las alternativas de métodos de detección para estos autoanticuerpos conoci-

Cuadro 39.1. Cambios principales en la clasificación del ENMC 2018

A)	
Hallazgos clínicos en piel	Criterios de Inclusión al menos dos de los siguientes para ADM o uno para DM: Signo o pápulas de Gottrön y heliotropo
Otros hallazgos en la exploración física o de laboratorio	Debilidad muscular proximal, elevación de enzimas musculares
Positividad para MSA	Como criterio adicional Positividad para alguno de los siguientes anticuerpos: Anti-TIF1-γ Anti-Mi-2 Anti-MDA5 Anti-NXP-2 Anti-SAE
Biopsia muscular	<i>Definitiva:</i> atrofia perifascicular o presencia de proteína A resistente a mixovirus con poca o nula necrosis perifascicular <i>Sugestiva:</i> infiltrados linfocitarios, fibras perifasciculares con deficiencias de citocromo C oxidasa o con tinción para la molécula de adhesión celular neural
Biopsia de piel	Dermatitis de interfase obligatoria en ADM

ADM: del inglés *amyopathic dermatomyositis*, DM: dermatomiositis, 1) Anti-TIF1-g (del inglés *transcription intermediary factor 1-gamma*), 2) Anti-Mi-2 (del inglés *component of the nucleosome remodeling-deacetylase, [NuRD] complex involved in transcription regulation*), 3) Anti-NXP-2 (del inglés *nuclear matrix protein-2*), 4) Anti-MDA5 (del inglés *melanoma differentiation-associated protein*, 5) Anti-SAE (del inglés *small ubiquitin-like modifier-1 activating*).

B)

Clasificación del subgrupo de DM	DM: A) Presencia de lesiones en piel B) Características clínicas o de laboratorio de afección muscular o presencia de lesiones en piel y C) Positividad para MSA: Anti-TIF1-γ Anti-Mi-2 Anti-MDA5 Anti-NXP-2 Anti-SAE	ADM: Presencia de lesiones dérmicas y biopsia de piel positiva	DMSD: No se permite su inclusión en esta clasificación
----------------------------------	---	---	---

DM: dermatomyositis, MSA del inglés myositis specific antibodies, Anti-TIF1-g (del inglés *transcription intermediary factor 1-gamma*), Anti-Mi-2 (del inglés *component of the nucleosome remodeling-deacetylase*, [NuRD] *complex involved in transcription regulation*), Anti-NXP-2 (del inglés *nuclear matrix protein-2*), Anti-MDA5 (del inglés *melanoma differentiation-associated protein*, Anti-SAE (del inglés *small ubiquitin-like modifier-1 activating*, ADM: del inglés *amyopathic dermatomyositis*, DMSD: DM sin DM.

dos como MSA (del inglés *myositis specific antibodies*) y MAA (del inglés *myositis associated antibodies*), son una necesidad importante por lo menos por dos razones principales:

1) Es necesario contar con instalaciones, permiso para uso de radioisótopos y la experiencia para hacer ³⁵S IP o IVTT-IP (del inglés *in vitro transcription translation immunoprecipitation*) e interpretar de manera adecuada el patrón de bandeo por autorradiografía (**Figura 39.1**). Esta situación es una limitante mundial ya que existen muy pocos centros con expertos y equipo para realizarla de manera cotidiana, además que es sumamente laboriosa y toma en promedio de 2 a 5 días para realizar una prueba.

2) Otro punto importante es que este método, usualmente se realiza en protocolos de investigación.

El registro de EuroMyositis, realizó la detección de MSA y MAA en 1637 pacientes del registro, encontrando que en solo tres casos que representa el 0.2% de los

sueros evaluados por ³⁵S IP fueron positivos a más de un MSA, lo que traduce que los MSA casi siempre son mutuamente excluyentes, por lo que sigue validándolos como biomarcadores de gran valor en la clínica.^{12,13}

Los métodos que hasta ahora son los más usados para la detección de anticuerpos en miositis es los ensayos inmunológicos en donde se deposita el antígeno purificado desnaturalizado o el extraído de un paciente por medio de plasmaféresis en una superficie sólida. De tal suerte que al exponer el suero del paciente aprobar o probar, podemos detectar, con métodos inmunoquímicos, la presencia o ausencia de los mismos.

Uno de ellos es el conocido como *line blot assay* (LIA) o inmunoensayo en línea. En este ensayo de LIA existe la posibilidad de detectar anticuerpos en contra de 16 antígenos:

Mi-2, Mi-2b, TIF-1γ, MDA5, NXP-2, SAE1, Ku, PMScl100, PMScl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52.¹⁴ Sin embargo, existen varios aspectos que los clínicos debemos

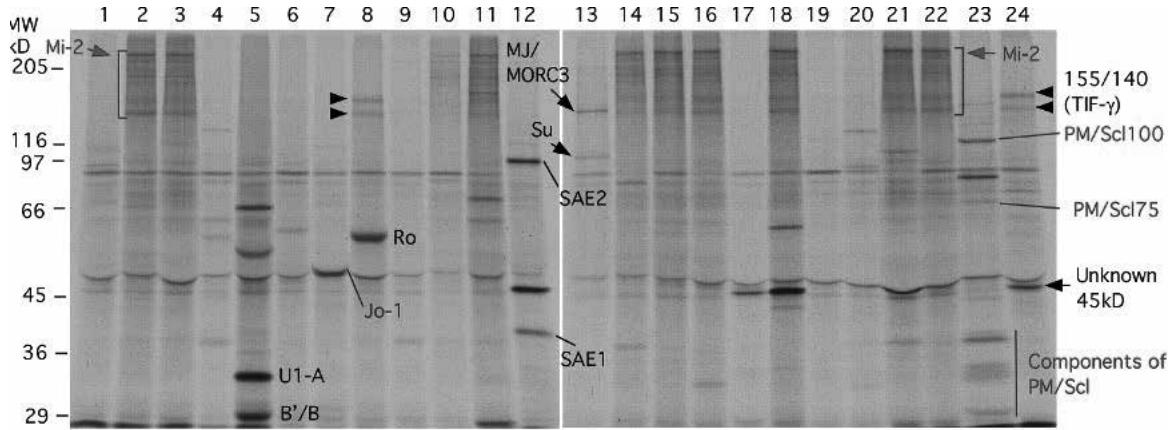


Figura 39.1. Autorradiografía de ^{35}S IP. ^{35}S IP en un gel de poliacrilamida al 8%, en donde los anticuerpos positivos del paciente se reconocen por su peso molecular en kilodaltones (kDa). Se emplea como guía un marcador de peso molecular (MW, del inglés *molecular weight*). Como ejemplo, las líneas 2, 3, 14, 15, 16, 18, 21 y 22 identifican el anticuerpo anti-Mi-2

Fuente: cortesía de la Dra. Vazquez-Del Mercado, de sus experimentos personales.

conocer respecto a este método LIA u otros que más adelante se comentarán.

La posibilidad de falsos positivos es una realidad que de acuerdo a los diversos autores oscila entre el 0.2% hasta aproximadamente el 20%.

La sensibilidad y especificidad del LIA de una de las empresas comerciales más solicitadas en los centros de investigación y laboratorios clínicos es la de Euroimmun AG, la que reporta 95 al 100%.¹⁴

En la **Figura 38.2** se esquematiza de manera simple el procedimiento y patrón de bandeado de los kits Euroimmun AG.

Importancia clínica de los métodos de detección para los MSA

Es urgente establecer pruebas de laboratorio adecuadas para la corroboración de los autoanticuerpos específicos en miositis.

Existen diferentes métodos o abordajes como la ^{35}S IP usando un constructo en el cual se le inserta el gen de tamaño completo (*full length*) de cada autoantígeno y se obtiene el antígeno una vez, el

cual se transcribe y traduce in vitro, usualmente en un sistema de ribosomas libre de células, con este constructo y en presencia del suero del paciente con miositis, también se puede detectar de manera específica un MSA.

¿Cuál es la ventaja de este método de IVTT-IP?, que al igual que la IP convencional con marcaje metabólico, las proteínas antigénicas que sirven como sustrato para detectar anticuerpos no están desnaturalizadas o modificadas como en los métodos de LIA. Sin embargo, sigue siendo necesario el uso de radioisótopos.

Recientemente, se reportó un interesante estudio de 1,619 muestras de pacientes con MII de la cohorte de Bath y UKMyoNet.

Se emplearon tres métodos para su detección: ^{35}S IP, LIA y un nuevo ensayo conocido por sus siglas en inglés como PMAT (*particle-based multi-analyte technology*) de Innova, Diagnostics.

Se analizó la presencia de anticuerpos antisintetasas: anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, además de anti-SRP, anti-NXP2, anti-Mi-2, anti-SAE, anti-MDA5 y anti-TIF1-γ.

“Euroline: Autoimmune Inflammatory Myopathies”

DETECCIÓN DE AUTO-ANTICUERPOS

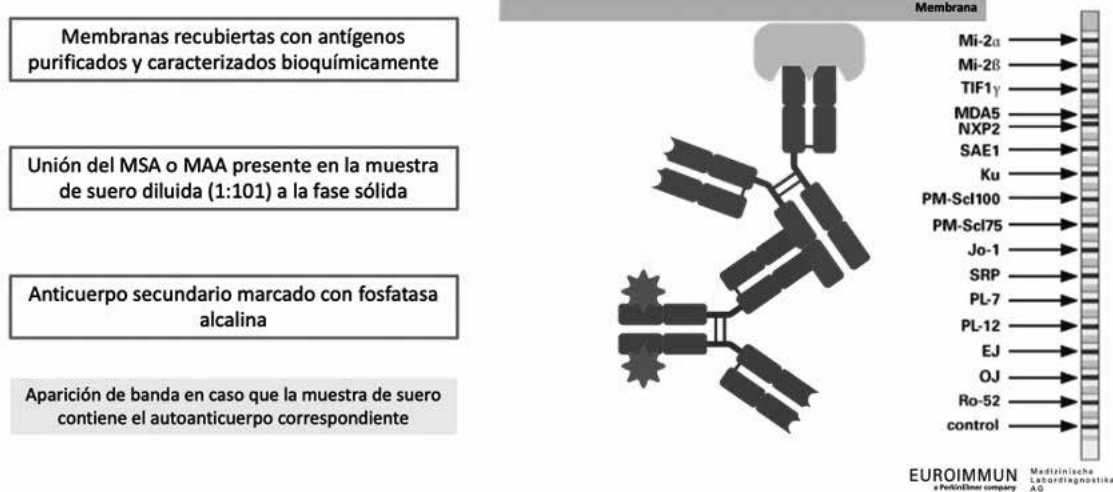


Figura 39.2. Ejemplo de inmunoensayo en línea

Fuente: EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. Immunoblot.¹⁴

Los anticuerpos antisintetasas usualmente tienen una prevalencia muy baja, del 1 al 3% en la gran mayoría reportadas, excepto anti-Jo-1 que llega a ser más del 20% en algunas poblaciones. Una de las ventajas metodológicas de este estudio, fue que en la cohorte de Bath y UKMyo-Net, se tuvieron en promedio 10 sueros positivos para cada antisintetasa, lo cual es una ventaja al ver su comportamiento en los 3 métodos de detección: ³⁵S IP vs. LIA vs. PMAT.

En general, se observó una buena concordancia, excepto para anti-EJ, la mejor se obtuvo con la detección por los 3 métodos para anticuerpos anti-SAE.¹⁵

Existen otros métodos como el MBL ELISA (*manose binding lectin-Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) en donde como ejemplo, la detección de anti-TIF-1 γ , puede detectarse con mayor frecuencia vs. LIA. Esta observación en particular incluso tendría implicaciones éticas, dada la asociación del anti-TIF-1 γ con la aparición o

presencia o desarrollo de una malignidad.¹¹

En este punto en donde uno se pregunta qué o quién está revisando y regulando la gran diversidad que está surgiendo en estos métodos de detección de anticuerpos en las MII, quiero comentar que existe una organización conocida como EASI (*European Autoimmunity Standardization Initiative*).

Es importante comentar de manera breve cuál es su importancia o su impacto en el trabajo en la clínica.

Como su nombre lo indica, es una iniciativa en donde se analizan una gran cantidad de sistemas o métodos de detección que empleamos rutinariamente desde el factor reumatoide, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticuerpos antinucleares (AAN) ahora cada vez más reconocidos como anticuerpos anticelulares (AC), anticuerpos contra el DNA de doble cadena, etcétera.

Esta iniciativa no solo se enfoca en la estandarización de los métodos de de-

tección de diversos marcadores clínicos como los que ya se mencionaron, sino de lograr la armonización de los mismos.

La EASI define como estandarización a la implementación de preparaciones estándar para maximizar la compatibilidad de los resultados de pruebas, logrando eventualmente su uniformidad.

Por otro lado, la EASI define la armonización como el ajuste de las diferencias e inconsistencias de los métodos y procedimientos para hacerlos uniformes o mutuamente compatibles.

Al interior de la EASI, se discutió el gran reto de la detección de los MSA dentro del espectro clínico de las MII, dada la gran cantidad de ensayos disponibles que para verificar su calidad y reproducibilidad requiere la acreditación ISO15189, la cual no es accesible para muchos laboratorios de inmunodiagnóstico.^{16,17} Por tanto, el camino parece largo todavía, aunque promisorio.

¿Es aún útil el realizar la detección de anticuerpos antinucleares (AAN) en el abordaje de las MII?

Existe la noción de que si existen a disposición ensayos como el LIA, en donde de manera simple y rápida podemos conocer si existen anticuerpos MSA o MAA en pacientes con MII, está por demás la determinación de AAN por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Debemos recordar que una gran cantidad de MSA son positivos en el ensayo de AAN o AC por IFI, especialmente los anticuerpos antisintetasa que se asocian a un patrón de tinción citoplásmico como lo es el caso de anti-Jo-1 (AC-20).¹⁸ También existen tinciones nucleares como moteado fino para anticuerpos como anti-Mi-2, anti-TIF-1γ que de acuerdo a la nomenclatura actual da un patrón AC-4 y AC-6 o puntos nucleares múltiples para anti-NXP-2; sin embargo, no son patrones

exclusivos para estos MSA. Existen muchos otros autoanticuerpos que pueden dar ese mismo patrón AC-6 o AC-4.

En resumen, es útil la comprobación por otros métodos, además de ³⁵S IP, LIA, PMAT, LMB ELISA etc., el hacer la detección de AAN por IFI, ya que puede conferir mayor especificidad al clínico.

Un ejemplo es el patrón AC-19 asociado con anticuerpos antisintetetasas que llega a tener una prevalencia del 91% en casos positivos en contraste con el 22% de pacientes con antisintetetasas sin positividad para AC-19, lo cual sugiere que están fuertemente asociados los patrones de AAN o AC con la presencia de MII.

La segunda razón es para estar atentos a que exista un síndrome de superposición positivo para anti-Ku, anti-U1RNP etc., por ejemplo, escleromiositis o enfermedad mixta del tejido conectivo y no precisamente una MII aislada, en donde las manifestaciones clínicas de la superposición además de miositis todavía no son clínicamente evidentes (**Figuras 39.3 y 39.4**).¹⁶

¿Existieron novedades en el tratamiento de las MII?

DMJ positiva para anti-MDA5

Cabe resaltar que en la revisión realizada en pubmed 2019 y 2020, llamó mi atención un reporte de dos casos en donde se comprobó la utilidad del empleo del inhibidor de janus cinasas tofacitinib, en dos pacientes diagnosticados con DMJ positivos ambos para anti-MDA5. Ambos casos, como es conocido, tenían afección pulmonar rápidamente progresiva, actividad miopática y alteraciones cutáneas, como datos más relevantes.

Se emplearon tratamientos como rituximab, micofenolato de mofetilo con múltiples recaídas en un caso y el otro caso fue refractario a micofenolato de mofetilo, inmunoglobulina intravenosa, abatacept,

Figura 39.3. AC-19 Este patrón citoplásmico en nubes observado en sustrato de células HEp2, se asocia a anticuerpos anti-PL-7, anti-PL-12 y proteínas ribosomales.

Fuente: Damoiseaux J. The perspective on standardisation and harmonisation: the viewpoint of the EASI president. *Auto Immun Highlights*. 2020.¹⁸

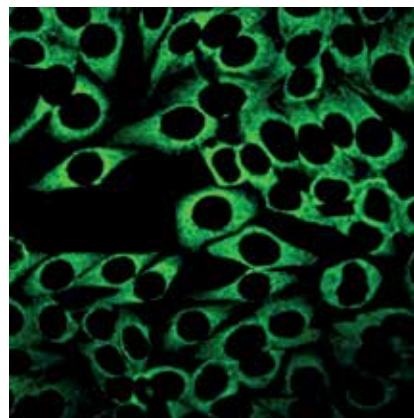
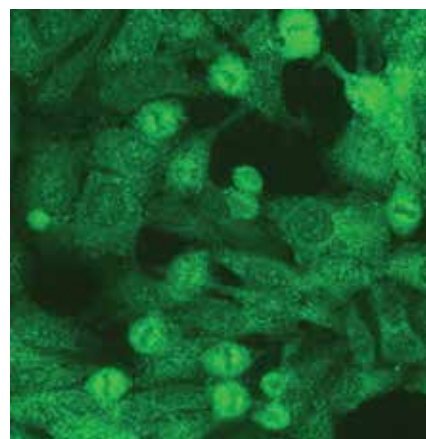


Figura 39.4. AC 20 Patrón citoplásmico en sustrato HEp-2 con moteado fino homogéneo o moteado fino denso, se asocia a anticuerpos anti-sintetasa anti-Jo-1

Fuente: Damoiseaux J. The perspective on standardisation and harmonisation: the viewpoint of the EASI president. *Auto Immun Highlights*. 2020.¹⁸



pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida administrados en distintos momentos de su enfermedad.

A ambos casos se les determinó por citometría de flujo la vía o señalización del interferón. Uno de ellos del score de 28 genes para interferón (IFN) tuvo más de 10 veces el límite superior de un sujeto sano (menos de 49). Estudiaron a través de extracción de células polimorfonucleares de sangre periférica a células CD4+ activadas a través de IL-6, IL-21 e IFN alpha, demostrando un estado de hiperfosforilación del factor transcripcional STAT-1. Posterior a 6 meses de tratamiento inicia la mejoría clínica, la cual mantiene 12 a 15 meses de seguimiento. Se observa no solo mejoría clínica en todos los parámetros estudia-

dos como la DLCO, fuerza muscular, lesiones cutáneas, sino también normalización del score de 28 genes para IFN y la drástica disminución de la hiperfosforilación de STAT-1.

El mecanismo de acción de tofacitinib radica en evitar la diferenciación o polarización de las células CD4+ a perfil TH1,Th2 así como TH17, lo cual resalta que su mecanismo de acción va más allá de lo que se circunscribe a evitar o suprimir la huella de IFN en estos 2 casos de DMJ positivos para anti-MDA5.¹⁹

Enfermedad pulmonar intersticial y MII

Son escasos los estudios de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en MII en series

importantes ya sea prospectivos o retrospectivos.

Se reporta de una cohorte de 2090 pacientes con miositis de la universidad Johns Hopkins, se incluyeron 110 casos. El diagnóstico de PM ($n = 66$) o DM ($n = 24$) se estableció en el 82% de ellos y de estos casos en el momento del estudio tenían elevación de enzimas musculares el 62%. Al momento del reclutamiento 66 pacientes de los 110 recibían azatioprina y 44 micofenolato de mofetilo. Es de interés resaltar en el análisis de un modelo mixto ajustado, que los pacientes que estaban bajo tratamiento con azatioprina fueron positivos para anti-Jo-1 y anti-Ro52 de manera estadísticamente significativa. El resultado al seguimiento entre 2 a 5 años, fueron más efectos adversos a la azatioprina descontinuando el 17% comparado con micofenolato de mofetilo cuya deserción fue del 7.5%. Sin embargo, ambos fueron útiles como ahorradores de esteroides y en la mejoría de la función pulmonar medida por FVC (*forced vital capacity* %) y DLCO (*diffusing capacity for carbon monoxide* %).²⁰

Otro estudio reporta que pacientes con DMJ y EPI positivos para anti-MDA5, presentan niveles elevados de ferritina, interleucina-18, la proteína Krebs von den Lungen-6 (KL-6).²¹

Avances en fisiopatogenia en MII

¿Qué conocimiento novedoso e importante se reportó en el estudio de la fisiopatogenia de las MII?

El perfil de MSA no se asocia a mayor expresión del RNAm del antígeno que le da origen, pero correlaciona los transcritos de autoantígenos específicos de miositis con la expresión de marcadores de regeneración muscular.

No se conoce hasta el día de hoy la relación que existe entre la producción de mensajeros del ácido ribonucleico (RNA) y su traducción como proteína.

Reconocemos mecanismos que tratan de asegurar la supervivencia de un mensajero de RNA (RNAm), como son las modificaciones postranscripcionales: formación de caperuza o 7-metilguanosina en el extremo 5', así como la adición de la cola poli A en el extremo 3' para dar estabilidad a este mensajero de RNA. Sin embargo, no son los únicos mecanismos conocidos que la célula posee para asegurar que esta promesa de proteína (RNAm) se convierta en una proteína íntegra y funcional.

A pesar de estos conocimientos, no se ha podido dilucidar cuantos RNAm son requeridos para cada proteína, llámese célula o tejido específica o proteínas de producción basal o *steady state* o de estado basal como proteínas ribosomales, proteínas SRP entre muchas otras, sin las cuales no podemos sobrevivir.

En el campo de la autoinmunidad, se cree que una explicación posible sería que a medida que existe el reconocimiento como extraño de lo propio, convirtiéndose para el sistema inmune como autoantígeno, la respuesta natural del organismo será la producción masiva de autoanticuerpos específicos con la ruptura concebida de la tolerancia inmunológica.

Bajo este principio, a fines del año 2019 se publica una investigación en donde se estudia de manera logarítmica la expresión de RNAm a gran escala de pacientes con MII a partir de biopsias musculares de pacientes en quienes se tenía identificado el anticuerpo que expresaban, así como de miocitos en cultivo y músculos murinos en regeneración.

De tal suerte que la hipótesis era que aquel paciente positivo para algún MSA podría expresar entonces mayores cantidades logarítmicas de RNAm exclusivas de ese autoantígeno que les dio origen: Ejemplo: un paciente anti-Mi-2 positivo tendría mayor expresión de RNAm de Mi-2, es decir, de su RNAm que codifica

su subunidad beta o alpha, por ejemplo CHD4 (del inglés *chromodomain DNA binding protein 4*) o CHD3 (*chromodomain DNA binding protein 3*).

Con esta premisa observan en el análisis, que lejos de tener una relación directa RNAm de antígeno específico-autoantígeno específico, no existe tal condición.

Se evaluó la expresión de autoantígenos de miositis en biopsias musculares de pacientes con MII positivos para anti-SRP ($n = 9$), anti-HMGCR ($n = 40$), anti-Mi-2 ($n = 11$), anti-NXP2 ($n = 12$), anti-TIF1g ($n = 11$) anti-MDA5 ($n = 5$) y anti-Jo-1 ($n = 18$) y 20 biopsias musculares de sujetos sanos como control.

Sin embargo, no se observó mayor expresión de RNAm de acuerdo al fenotipo de anticuerpo específico. Por otra parte, se observó una correlación directa entre la expresión de autoantígenos de miositis con la expresión de marcadores de regeneración muscular y de manera inversa con la cantidad de transcritos (RNAm) de los genes que codifican para esos autoantígenos de proteínas musculares maduras.²²

Marcadores endoteliales e inflamatorios en DMJ

Herramienta de pronóstico y de respuesta a tratamiento

En dos cohortes de pacientes con DMJ llamadas A) Discovery ($n = 30$) y B) Validación ($n = 29$), con un total de 59 casos, se estudiaron marcadores de activación endotelial, disfunción endotelial e inflamación (en total 39) mediante inmu-

noensayo multiplex (*multiplex technology*) (xMIA; Illumina). Este ensayo posee la ventaja de evitar la interferencia con el factor reumatoide y otras proteínas que pueden provocar uniones inespecíficas mediante la preabsorción con la proteína L.

Un dato de gran interés es que en pacientes con DMJ vírgenes a tratamiento, demostraron gran expresión de CXCL13, CCL19, galectina-9 (Gal-9), receptor tipo II del factor de necrosis tumoral (TNFRII, *tumor necrosis factor receptor type II*), Gal-1, CXCL10, CXCL9, interleucina-18 (IL-18), quitinasa-3-tipo protein 1 (YKL-40), CCL2, CCL4, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), E-selectina, molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*), y CCL18.

Dentro de estos casos, se determinó a subgrupo de mayor expresión de Gal-9, CXCL10, TNFRII y Gal 1, las cuales se asociaron a alta actividad global y muscular, pero no de mayor vasculopatía basados en el score ERL (*end row loops*).

Estos pacientes que representaron el 64.7 %, fueron considerados de gran riesgo de requerir terapia de intensificación y mayor tiempo para alcanzar la remisión sin necesidad de tratamiento (DFR, *drug free remission*).

Por último estos biomarcadores estudiados no se asociaron a los serotipos de MSA; sin embargo, los pacientes fuertemente positivos a anti-NXP-2 presentaron tendencia a asociarse con altos niveles de Gal-9, CXCL10, TNFRII y Gal-1 al momento del diagnóstico.²³

Capítulo 40

Cáncer asociado a miositis

Dra. Mónica Vázquez del Mercado

Dra. Brenda Lucía Palacios Zárate

Breve contexto histórico

La asociación de MII con cáncer está bien establecida desde 1916, posteriormente en 1975 es incluida en la clasificación de Bohan y Peter y en 2003 mencionados en la clasificación clínico-serológica por Troyanov y cols. Esta combinación es denominada cáncer asociada a miositis (CAM, *cancer-associated myositis*).

Globalmente su incidencia oscila del 11.2 al 21%, existe una asociación fuerte con DM (OR 2.2 a 6.5), menor para PM (OR 1.7 a 2.2), incierta para el resto de subtipos, *IMNM*, *IBM* y ausente en *JDM*. Los pacientes con CAM tienen pobre pronóstico, comparado con aquellos con solo miositis, por ello toma importancia la detección temprana y tratamiento oportuno.²⁴

El registro de EuroMyositis en 2017, analizó 3,067 casos de MII de 11 países, y reportó asociación con malignidad en un 13%, siendo el subtipo con más frecuencia de presentación en cáncer de mama, comprendiendo el 19% de todos los tipos de cáncer, seguido de presentación intestinal 10%, pulmón y ovario con 9 y 7%, respectivamente. En cuanto al tipo de miopatía, la DM aparece al frente con el 20%, seguido de IBM con el 16%, miositis sobrepuesta con otra enfermedad del tejido conectivo el 13% y ASS en el 12%, en *JDM* no se reportó malignidad. Los pacientes

en los que se detectó malignidad fueron de mayor edad al momento del diagnóstico de MII que los pacientes sin cáncer. La presencia de malignidad se asoció a una actividad de la enfermedad mayor, comparado con los pacientes sin malignidad.

El lapso de tiempo con mayor frecuencia de presentación de CAM es de 3 años antes o después del diagnóstico de MII; sin embargo, se reporta un margen más amplio, abarcando hasta 10 años. Aunque la mayoría de los casos son detectados durante el diagnóstico o el primer año después del mismo.²⁵

A pesar del aumento en la mortalidad de los pacientes con cáncer asociado a miositis, la patogenia del desarrollo de cáncer en estos pacientes sigue siendo poco conocida, se ha sugerido que se debe a alteraciones en la inmunidad celular y humoral, en donde la respuesta inmune dirigida contra el cáncer puede reaccionar de forma cruzada con las células musculares en regeneración.²⁶

Los anticuerpos MSA como anti-TIF1 γ , anti-Mi-2 α , anti-Mi-2 β , anti-SAE1, anti-NXP2, juegan papel fundamental en el diagnóstico y clasificación de las MII e incluso pronóstico.

Dentro de los anticuerpos específicos, anti-TIF1 γ , descrito por vez primera en 2006, es el más predominante en el contexto de cáncer asociado a miositis;

Liubing Li y colaboradores^{25,27} reportaron sus resultados en una cohorte China que incluyó 49 pacientes con CAM, de los cuales 23 (46.9%) fueron positivos para anti-TIF1 γ , comparado con el grupo de miositis sin cáncer asociado en donde se encontró positivo en el 14.8% ($p < .001$). Resulta indispensable monitorización estrecha de los pacientes, aún más con positividad a los autoanticuerpos antes mencionados.

Algunas características clínicas y serológicas se asocian con el aumento en la frecuencia de CAM, estos datos difieren de acuerdo a la población estudiada,

pero los que más se han relacionado son edad mayor de 50 años al diagnóstico de MII, género masculino, manifestaciones en piel, disfagia, inicio rápido de la miositis, miositis refractaria, debilidad muscular con predominio distal, niveles más altos de creatinina fosfoquinasa sérica y elevación importante de reactantes de fase aguda.

La supervivencia de los pacientes con CAM es marcadamente pobre, respecto a los pacientes que no desarrollan malignidad asociada, oscilando entre el 15.4% para polimiositis y el 27.5% para dermatomiositis a 5 años.

Capítulo 41

Avances en la miositis necrosante inmune mediada

Dra. Mónica Vázquez del Mercado Espinosa
Dra. Brenda Lucía Palacios Zárate

Esta entidad, inicialmente incluida dentro del subgrupo de PM, con descripción de su asociación con anti-SRP (del inglés *signal recognition particle* de 54kDa) en 1985, fue denominada polimiositis anti-SRP.

Cuando se demostraron sus diferencias en cuanto a presentación clínica y hallazgos histopatológicos, fue reconocida por vez primera como otro subgrupo dentro de las MII en 2003 por el grupo de trabajo de Dalakas, encontrándose en los criterios de clasificación del Centro Neuromuscular Europeo (ENMC, *European Neuromuscular Centre*) en 2004.¹⁰

Las primeras clasificaciones se basaron en características clínico-patológicas, en donde el rasgo histopatológico distintivo de la IMNM es la presencia de necrosis prominente, regeneración y miofagocitosis, con escasos linfocitos a nivel muscular y el poco infiltrado que se presenta se encuentra con predominio perivascular, inicialmente se sabía que en IMNM no existía depósito de complemento granular C5b9 en el sarcolema, ni expresión de MHC clase I, incluso se tomó como criterio de exclusión, sin embargo ahora se sabe que estos hallazgos se presentan en casos severos de la enfermedad.

Hasta ahora, se ha relacionado a la IMNM con dos autoanticuerpos: anti SRP, que es un complejo de ribonucleoproteína cuya función es guiar a los polipépti-

dos nacies hacia el interior del retículo endoplásmico a través del traslocón y sufrir las modificaciones postraduccionales que sean necesarias para que la proteína en cuestión sea funcional. Hasta ahora solo existen dos anticuerpos anti-SRP que son anti-SRP54 y anti-SRP72. Sin embargo, por costumbre solo se le describe como anti-SRp, entendiéndose que se refiere al anti-SRP de 54 kDa, que se detecta con más frecuencia.

En 2011 los anticuerpos anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR) se describen de manera predominante en pacientes con exposición previa a estatinas (63 a 82% de acuerdo al grupo de estudio) más acentuado en mayores de 50 años de edad.

Con base en la relación de estos anticuerpos a la IMNM, se establecen como específicos de esta entidad y se ha sugerido su presencia como criterio diagnóstico y de clasificación.

Aproximadamente el 66% de los pacientes con IMNM tienen presencia de autoanticuerpos (anti-SRP o anti-HMGCR), mientras que el otro tercio se mantiene como seronegativa.²⁸

La edad predominante de inicio es después de los 40 años, aunque se reportan casos juveniles; afecta predominantemente al género femenino. En su presentación clínica destaca la afectación

proximal de los músculos con predominio de extremidades inferiores, progresión rápida y pobre recuperación muscular, debido a la necrosis de las fibras. Es frecuente la afectación pulmonar que suele ser leve, en cambio la afectación cardiaca es rara, pero suele ser grave.

Una característica peculiar, son los títulos elevados de enzimas musculares paralelos a elevación de títulos de anti-SRP/anti-HMGCR y se reporta que la miopatía en pacientes con anti-SRP positivos es más severa, en comparación con anti-HMGCR positivos.

Actualmente el enfoque de clasificación se basa en criterios clínico-serológicos, en los que se incluyen las características clínicas típicas de presentación y la presencia de anticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR, así como títulos elevados de enzimas musculares, en presencia de ello, deja de ser indispensable la evaluación histopatológica mediante la biopsia, y se recomienda solamente para los casos en los que se tiene duda diagnóstica.

Un detalle imprescindible es tener en cuenta que existe la clasificación IMNM seronegativa, y antes de catalogarse así hay que descartar otras causas de miopatía, por ejemplo la relacionada a toxicidad por fármacos. Con dicha clasificación, en resumen, estamos hablando en el espectro de IMNM de miopatía anti-SRP, miopatía anti-HMGCR y seronegativa.

Se ha descrito una asociación en la intensidad de la debilidad muscular y la elevación de enzimas musculares con los títulos de anticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR, lo que sugiere un papel patogénico de estos. En relación con ello, Bergua C y cols. en 2018 demostraron en modelo murino que la inyección de autoanticuerpos IgG humanos, tanto anti-HMGCR como anti-SRP, mostraron papel patogénico *in vivo* con el desarrollo de miopatía, con manifestaciones semejantes a la IMNM en humanos.²⁸

REFERENCIAS

Capítulos 38, 39 y 40

1. Medsger TA Jr, Dawson WN Jr, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med.* 1970;48(6):715-23. doi: 10.1016/s0002-9343(70)80006-7.
2. DeVere WG, Bradley R. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality *Brain.* 1975;98(4):637-66. doi: 10.1093/brain/98.4.637.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis: parts I and II. *N Engl J Med.* 1975;292:344-347, 403-407.
4. Love L, Leff R, Fraser D, Targoff I, Dalakas M, Plotz P, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine.* 1991;70:360-374.
5. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-1498.
6. Tanimoto K, Nakano K, Kno S, Morl S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1995;22:668-674.
7. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, Rowland LP. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* 1995;38:705-713.
8. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:527-535.
9. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(4):569-581, doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.006.
10. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2004;14:337-45.
11. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018, ENMC 239th Workshop Study Group. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(1):70-92. doi: 10.1016/j.nmd.2019.10.005.
12. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The Euromyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):30-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211868.
13. Betteridge Z, Tansleya S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of

- idiopathic inflammatory myopathy patients. UKMyonet contributors. *J Autoimmun.* 2019;101:48-55.
14. EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. Immunoblot. <https://www.euroimmun.com/products/techniques/immunoblot/>.
 15. Michael M, Betteridge Z, Bentow C, Richards M, Seaman A, Chinoy H, et al. Comparison of Three Immunoassays for the Detection of Myositis Specific Antibodies. *Autoimmun Rev.* 2019;18:293-305. doi: 10.3389/fimmu.2019.00848.
 16. Tansley SL, Li D, Betteridge ZE, McHugh NJ. The reliability of immunoassays to detect autoantibodies in patients with myositis is dependent on autoantibody specificity. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Aug 1;59(8):2109-2114. doi: 10.1093/rheumatology/keaa021.5. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.001>
 17. Tansley S L, Li D, Betteridge ZE, McHugh NJ. The reliability of immunoassays to detect autoantibodies in patients with myositis is dependent on autoantibody specificity. *Rheumatology (Oxford, England).* 2020;59(8):2109-2114.
 18. Damoiseaux J. The perspective on standardisation and harmonisation: the viewpoint of the EASI president. *Auto Immun Highlights.* 2020;11(1):4. doi: 10.1186/s13317-020-0127-3. PMID: 32127033 <https://www.anapatterns.org/>.
 19. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, Kuehn HS, Kim H, Jung L, et al. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain.* 2019;142(11): e59. doi: 10.1093/brain/awz293. PMID: 31603187.
 20. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez L, Casal-Dominguez M, Johnson C, Albayda J, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2019;156(5):896-906. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.023. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238042.
 21. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis Part 2: Diagnosis and Treatment, *J Am Acad Dermatol.* 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.105>.
 22. Pinal-Fernandez L, Amici DR, Parks CA, Derfoul A, Casal-Dominguez M, Pak K, et al. Myositis Autoantigen Expression Correlates with Muscle Regeneration but Not Autoantibody Specificity. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(8):1371-1376. doi: 10.1002/art.40883. Epub 2019 Jun 18, PMID: 30861336.
 23. Wienke J, Pachman LM, Morgan GA, Guan Yeo J, Amoruso MC, Hans V, et al. Endothelial and Inflammation Biomarker Profiles at Diagnosis Reflecting Clinical Heterogeneity and Serving as a Prognostic Tool for Treatment Response in Two Independent Cohorts of Patients with Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1214-1226. doi: 10.1002/art.41236. Epub 2020 May 29.
 24. Siamak Moghadam-Kia, Chester VO, Ascherman DP, Aggarwal R. Risk Factors and Cancer Screening in Myositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46:565-576.
 25. Liubing Li, Chenxi Liu, Qian Wang, Chanyuan Wu, Yanfang Zhang, Linlin Cheng, et al. Analysis of myositis autoantibodies in Chinese patients with cancer-associated myositis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(8):e23307.
 26. András C, Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, Csiki E, Dankó K. Retrospective Analysis of Cancer-Associated Myositis Patients over the Past 3 Decades in a Hungarian Myositis Cohort. *Pathol Oncol Res.* 2020;26:1749-1755.
 27. Xin Lu, Qinglin Peng, Guochun Wang. The role of cancer-associated autoantibodies as biomarkers in paraneoplastic myositis syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):643-649.
 28. Bergua C, Chiavelli H, Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Arnoult C, Bourdenet GL, et al. In vivo pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):131-139. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213518

Capítulo 42

Editor de la sección

Dr. Mario García Carrasco

Fibromialgia

Dr. Mario García Carrasco

Dra. Pamela Munguía Realpozo

Dra. Claudia Mendoza Pinto

PUNTOS CLAVE

- Las características clínicas distintivas de la fibromialgia son dolor musculoesquelético crónico difuso, persistente, fatiga, alteraciones del sueño y emocionales, entre otras
- Su prevalencia es del 2% de la población mundial
- Dentro de su fisiopatología se reconoce predisposición genética y alteraciones del sistema nervioso central y periférico
- El tratamiento es multidisciplinario; va encaminado a disminuir síntomas y mejorar la calidad de vida
- La mayoría de los fármacos utilizados no han tenido la eficacia clínica esperada
- Dentro del tratamiento no farmacológico se resalta el ejercicio aeróbico
- La fibromialgia no pone en riesgo la vida, disminuye la calidad de vida y puede ser tan discapacitante como otras enfermedades reumatológicas

Introducción

La fibromialgia se caracteriza por dolor musculoesquelético crónico difuso, persistente, fatiga, alteraciones del sueño, trastornos emocionales, dificultad para la concentración y aprendizaje, alteraciones gastrointestinales, entre otras.¹ Desde 1990 fue descrita por sus clásicos puntos dolorosos o gatillo, en los últimos años recono-

ceamos a esta enfermedad con manifestaciones más heterogéneas. Esta patología puede ser de origen primario o secundario al asociarse a infecciones; enfermedades no transmisibles, como diabetes mellitus; alteraciones psiquiátricas o neurológicas; enfermedades autoinmunes, habitualmente artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, entre otras.²

Epidemiología

Después de la osteoartritis, la fibromialgia es la segunda enfermedad reumatológica más común, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, con prevalencia del 2% de la población mundial.³ Habitualmente se presenta entre los 40 y los 60 años y la prevalencia aumenta con la edad;³ el diagnóstico se realiza de manera más temprana e incluye a la fibromialgia juvenil.⁴

Generalmente su inicio se asocia con la ocurrencia de un evento desencadenante, como el duelo de un ser querido, frustración profesional, laboral, enfermedades crónicas incapacitantes, etcétera.^{5,6} En Estados Unidos de América se ha descrito incidencia de 6.88 por 1000 años-persona en hombres y de 11.28 por 1000 años-persona en mujeres.⁷

Fisiopatología

Hay factores genéticos involucrados en la presentación de fibromialgia, donde se han asociado genes a diferentes vías de neurotransmisión, como de los receptores adrenérgicos y de la catecolaminmetiltransferasa, entre otros.⁸

La fisiopatología es muy compleja, con afección del sistema nervioso central por medio de la centralización del dolor, el cual es un término que describe la amplificación del dolor, que incluye la modificación de los nociceptores iniciales de respuesta, astas posteriores y tracto espinotalámico, tálamo y corteza.⁷ Hay diferentes neurotransmisores implicados, que incluyen al ácido γ -aminobutírico (GABA), receptores cannabinoides, sustancia P, factor de crecimiento nervioso y receptores opioides, entre otros.⁸

Aumento de densidad epidérmica de neuritas: neuropatía de fibras pequeñas

Hay alteraciones histopatológicas similares a las halladas en pacientes que cursan con neuropatía de fibras pequeñas, con dolor

crónico generalizado, intolerancia al esfuerzo, síntomas gastrointestinales y cefalea crónica. Boneparth y colaboradores en pacientes pediátricos reportaron que el 53% tiene densidad de neuritas disminuida y por debajo del 5° percentil, contrastado con solo 5% en los pacientes del grupo control.⁹

Marcadores genéticos asociados

D'Agneili y colaboradores encontraron una asociación de los genes *SLC64A4*, *TRPV2*, *MYTIL* y *NRXN3* como predisponentes para fibromialgia, así como hallazgos de un patrón de hipometilación del ADN en genes implicados en la respuesta al estrés, reparación del ADN y respuesta del sistema autónomo. También reportan hallazgos de modificaciones en las neuronas subcorticales en distintas locaciones. Proponen a los microARN como potenciales biomarcadores.⁵

Proteoma sérico

Han y colaboradores reportaron los resultados de un estudio hecho en un grupo de pacientes con fibromialgia y grupo control, con hallazgo de 22 proteínas incrementadas y disminuidas en relación con el grupo control. Respecto a su uso como marcadores, no se consideran viables por su falta de especificidad.⁶

Wåhlén y colaboradores proponen 18 proteínas candidatas para diferenciar un proteoma relacionado con fibromialgia. Entre los hallazgos se encuentran niveles elevados de proteoformas de serotransferrina, alfa 2 antiplasmina y haptoglobina; y entre los niveles disminuidos se encuentran la región C de la cadena kappa de Ig, complemento C4-B y cadenas alfa de fibrinógeno. De las 35 proteoformas significantes, 11 se encontraron asociadas al grupo de fibromialgia.¹⁰

Metaboloma

En estudio comparativo, Piras y colaboradores identificaron diferencias de sensi-

bilidad electromagnética entre los metabolitos de sujetos sanos y pacientes con fibromialgia. Se encontraron niveles más altos de glicina y piroglutamato y niveles más bajos de 2-hidroxiisocaproato, colina, glutamina e isoleucina, en comparación con el grupo control. Este hallazgo sugiere que dicho perfil concuerda con rutas metabólicas involucradas en el estrés oxidativo, mecanismos de defensa, del dolor y metabolismo muscular.¹¹

Sustancia P y factor de necrosis tumoral

En el estudio de Karlsson y colaboradores se realizó intervención a lo largo de 6 meses; esta consistió en 20 sesiones de terapia cognitivo-conductual. Incluían tareas de automonitoreo y técnicas de relajación para ser aplicadas en situaciones de la vida cotidiana relacionadas con la fibromialgia. Al finalizar el tratamiento se encontró que los niveles de sustancia P en plasma disminuyeron en 33% (8.32 fmol/min a 5.54 fmol/min con un valor de $p < 0.01$), una segunda medición postratamiento al año de inicio mostró niveles de 6.98 fmol/min.¹²

Por su parte, Tsiloni y colaboradores realizaron un estudio de 12 semanas con suplementos de extracto de leche de salmón, con altos niveles de ácidos nucleicos y elevados antioxidantes; tras un periodo de 4 semanas se observó mejoría en la sintomatología relacionada con la fatiga y el dolor respecto del grupo control. Por su parte, la sustancia P y el factor de necrosis tumoral se reportaron elevados en la primera semana, pero descendieron significativamente a las 12 semanas, en comparación con los valores de inicio.¹³

Cuadro clínico

Los síntomas presentados por estos pacientes son múltiples y heterogéneos, hasta vagos y muchas veces inclasificables. Los síntomas cardinales son el dolor generalizado, fatiga y sueño no repara-

dor.¹⁴ Estos síntomas han tratado de incluirse en todos los criterios clasificatorios (véase más adelante), con pequeñas diferencias en cuanto a la definición del dolor, ya sea generalizado o extendido, pero debe de ser crónico (mayor a 3 meses).¹⁵

El dolor en fibromialgia es difícil de describir, desde sordo, punzante o neuropático,¹⁶ y referirse en diferentes regiones anatómicas y estructuras, como músculos, tendones o como síndromes de dolor regional y puntos dolorosos (anteriormente denominados puntos gatillo). Este dolor puede acompañarse de rigidez, generalmente matutina, es habitual que no responda al uso de glucocorticoides¹⁴ y tiene poca respuesta a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) simples, lo cual puede ayudar a diferenciar con artralgias inflamatorias.

La fatiga y el síndrome de fatiga crónica son entidades que se presentan frecuentemente en estos pacientes y están asociados a la intensidad del dolor.

Las alteraciones cognitivas se han reportado hasta en el 80% de los pacientes con fibromialgia y se presentan como problemas para la concentración, olvidos frecuentes y pensamiento desorganizado o lento;¹⁷ varios estudios que evalúan la funcionalidad cerebral mediante resonancia han demostrado que se presenta disminución en zonas de activación e inhibición, lo cual podría explicarse ya que la percepción del dolor utiliza las mismas áreas y cuando estas se activan no se logran realizar otros procesos.¹⁸

Los síntomas depresivos o ansiosos se presentan hasta en 50% de los pacientes con fibromialgia y al menos el 20% ha sido diagnosticado con depresión mayor;¹⁹ las mujeres son las más afectadas, así como pacientes más jóvenes.

Las alteraciones gastrointestinales pueden presentarse hasta en 70% de los pacientes y son cuatro veces más prevalentes en mujeres que en hombres; se ha

reportado que el 20% de estos síntomas son por diagnóstico de síndrome de intestino irritable y el tipo mixto es el más prevalente.²⁰

La cefalea se ha reportado en el 50% de los pacientes y se presenta como migraña o cefalea tensional; la intensidad de esta cefalea se relaciona con síntomas ansiosos y hay disminución importante en la calidad de vida.²¹

En la **Figura 42.1** se muestran algunos otros síntomas que pueden acompañar a la fibromialgia.

Laboratorio

Habitualmente los pacientes con fibromialgia no presentan alteraciones en los estudios de laboratorio de rutina, los que son útiles para descartar enfermedades subyacentes, ya que el diagnóstico de esta entidad es puramente clínico.²

Algunos protocolos de investigación incluyen la realización de estudios de neu-

roimagen, como resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de fotones, los cuales han demostrado que las alteraciones en estos estudios se correlacionan con la intensidad del dolor;⁴ aún no se realizan estos de forma rutinaria. Algunos autores han descrito herramientas como la espectroscopia de reflexión total atenuada infrarroja que reporta sensibilidad alta,²² aunque todavía faltan estudios que puedan generalizar su uso. También se han descrito biomarcadores en saliva, como cortisol, calgranulina y algunas enzimas como la amilasa y la transaldolasa, entre otras, lo cual podría ser recurso para la complementación diagnóstica en fibromialgia.²³

Diagnóstico

Diferentes índices apoyan en el diagnóstico de fibromialgia, los más recientes y habitualmente utilizados son: los criterios clasificatorios del Colegio Americano de

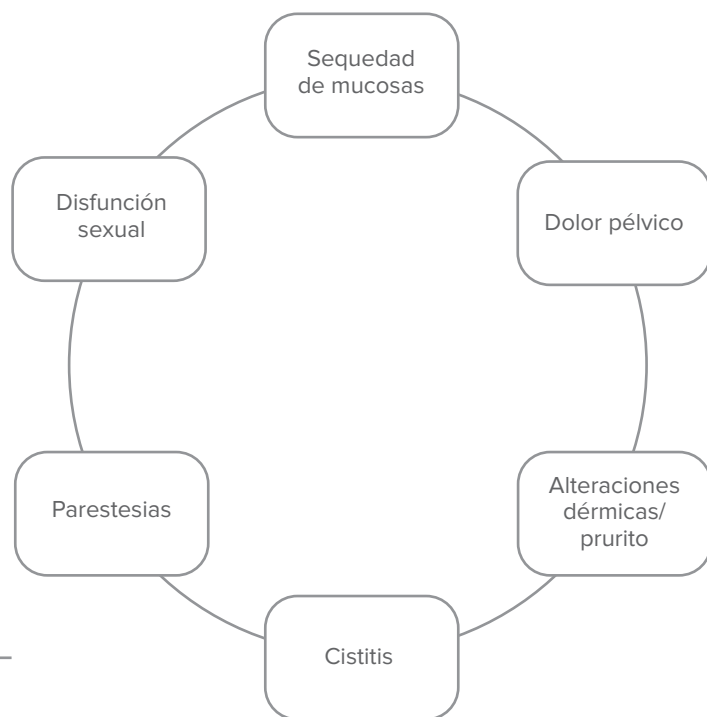


Figura 42.1. Otros síntomas en fibromialgia
Fuente: cortesía de los autores..

Reumatología (ACR) de 2010, en los que el paciente debe cumplir con tres condiciones:

1. Puntaje ≥ 7 en el índice de dolor generalizado (dolor en las siguientes regiones anatómicas: cuello, mandíbula, hombro, brazo, antebrazo, tórax, abdomen, espalda, caderas, pierna y muslo y su contraparte derecha e izquierda) y puntaje ≥ 5 en la escala de severidad de los síntomas (las puntuaciones van del 0 = sin alteraciones al 3 = síntomas severos y persistentes o alteraciones que complican la vida diaria; involucran a la fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos); otra forma de clasificarse es con puntaje de dolor generalizado, que puede ir de 3 a 6 puntos y puntaje en el índice de severidad ≥ 9 , en cualquiera de los casos también debe cumplirse:
2. Síntomas presentes al menos 3 meses.
3. El paciente no debe presentar otras alteraciones relacionadas con dolor.¹

Los criterios clasificatorios más recientes son los de la Sociedad Americana de Dolor, los cuales abordan los tres puntos siguientes:

1. La presencia de ≥ 6 zonas dolorosas de nueve regiones anatómicas (cabeza, brazo derecho e izquierdo, tórax anterior, posterior, abdomen, glúteos, pierna derecha e izquierda).
2. Problemas de sueño de moderados a severos o fatiga que, a diferencia de los criterios del ACR, no requieren puntuación.
3. Estos síntomas deben estar presentes al menos 3 meses, al igual que en los criterios del ACR de 2010. Una diferencia importante con los criterios del ACR es que

los pacientes que tienen otras alteraciones relacionadas al dolor no son excluidos del diagnóstico de fibromialgia.²⁴

Tratamiento farmacológico

Deberá instaurarse tratamiento multidisciplinario y el tratamiento farmacológico apoyado con información al paciente, apoyo psicológico o psiquiátrico en caso de requerirlo, régimen alimenticio, rutina de ejercicio y fisioterapia. El tratamiento debe ir dirigido a disminuir los síntomas y recuperar la funcionalidad del paciente, con clara mejoría en la calidad de vida.²

A pesar de los múltiples medicamentos utilizados en el tratamiento de fibromialgia la mayoría de ellos no han tenido la eficacia clínica esperada, además de presentar mejoría a corto plazo.²⁵ Como regla general, el tratamiento farmacológico debe iniciarse a dosis bajas y gradualmente se titularán los medicamentos, en caso de requerirse podrán combinarse los fármacos.²

Los tratamientos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos de América (U.S. FDA) en la fibromialgia son los gabapentinoides, como la pregabalina, y los inhibidores selectivos de la serotonina y norepinefrina, como la duloxetina y la milnaciprina.²⁶ Los gabapentinoides son similares estructuralmente al GABA, y su efecto analgésico se da por la facilidad que tiene para unirse a los canales de calcio voltaje-dependientes en el sistema nervioso central.²⁷ La duloxetina aumenta la disponibilidad de la serotonina y la noradrenalina.²⁸ El resto de medicamentos han sido transpolados del tratamiento para síndromes de dolor crónico y son utilizados fuera de indicación.²⁹ El uso de los AINE, aunque controversial en fibromialgia, debe realizarse de acuerdo con la escala analgésica escalonada de la Organización Mundial de la Salud y se recomienda su uso cuando la fibromialgia se

encuentra asociada a otras enfermedades que generan dolor.² Los medicamentos comúnmente utilizados en el tratamiento de la fibromialgia se describen en el **Cuadro 42.1**.

Memantina: hay estudios que describen la disminución de la intensidad del dolor, aunque esto no ha sido reproducido en otros estudios y se han encontrado efectos adversos frecuentes.³⁰

Así como los gabapentinoides tradicionales, se cuenta con nuevos medicamentos de esta familia, como el besilato de mirogabalina, el cual fue aprobado en Japón para el tratamiento de neuropatía; aunque se ha aplicado en el tratamiento de fibromialgia, no se ha probado su eficacia en esta indicación;³¹ además, se cuenta con palmitoiletanolamida, el cual también tiene efectos antineuríticos; ha

Cuadro 42.1. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la fibromialgia

Medicamento	Efectos adversos	Efecto clínico
Tricíclicos Amitriptilina: 10-50 mg/día Ciclobenzaprina: 10-40 mg/día	Boca seca, aumento de peso, constipación, mareo	Mejoría moderada en dolor y sueño, poco efecto en fatiga Múltiples efectos adversos
Gabapentinoides Pregabalina: 75-300 mg/día	Sedación, ganancia de peso, mareo	Mejoría moderada en dolor, poco efecto en fatiga
AINE	Sangrado de aparato digestivo, aumento de riesgo cardiovascular	Pocos estudios que confirmen mejoría del dolor
Acetaminofén: 500-1500 mg/día	Hepatotoxicidad	Mejoría discreta del dolor
Tramadol: 37.5 mg/día	Sedación, adicción, hiperalgesia inducida por opioides	Mejoría del dolor y funcionalidad, sin mejoría del sueño, fatiga o ansiedad
IMAO Pirlidona: 150 mg/día		Mejoría leve en dolor Interacciones medicamentosas mayores
IRSN Duloxetina: 30-120 mg/día	Náusea, palpitaciones, cefalea, fatiga, taquicardia, hipertensión	Mejoría importante en dolor, discreta en calidad del sueño, mejoría de síntomas depresivos
ISRS Citalopram: 20-40 mg/día Fluoxetina: 20-80 mg/día Paroxetina: 20-60 mg/día	Náusea, disfunción sexual, aumento de peso, alteraciones en el sueño	Mejoría del dolor y de la calidad del sueño, sin mejoría en la fatiga Mejoría de la depresión
Naltrexona: 4.5 mg/día	Náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, constipación	Mejoría discreta en dolor y depresión
Cannabinoides Nabilone: 0.5-1 mg/día	Sedación, mareo, boca seca	Mejoría dolor y ansiedad
Hidroxitbutirato: 4.5-6 mg/día	Sedación, depresión respiratoria, aumento de la mortalidad	Mejoría del dolor

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa, IRSN: inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina, ISRS: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Fuente: Diatchenko L, et al. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. Nat Rev Rheumatol. 2013.⁸

Macfarlane GJ, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2017.²⁶

demostrado mejoría del dolor por escala visual análoga, así como en la calidad de vida y en cuestionarios específicos de fibromialgia, con pocos efectos adversos.³²

Tratamiento no farmacológico

El uso de terapias no farmacológicas es común, dado que el tratamiento farmacológico puede no proporcionar mejoría en todos los ámbitos, por lo cual se ha reportado que hasta el 98 % de los pacientes utilizan medicina complementaria o integrativa en algún momento de su evolución.³³

El ejercicio es una parte fundamental en el tratamiento de fibromialgia. Cochrane realizó revisión sistemática donde eva-

lúa los tipos de ejercicio propuestos por el Colegio Americano de Medicina del Deporte y concluye que el ejercicio aeróbico mejora el dolor, la función física y el bienestar en general.³⁴

En el congreso anual del ACR 2020 se describió el tratamiento no farmacológico en la fibromialgia, enfocado en el tratamiento de los síntomas evaluados en la Escala de Severidad de Fibromialgia (ACR 2016). En el **Cuadro 42.2** se muestra el resumen del consenso sobre el tratamiento no farmacológico aplicado a los síntomas.

En los últimos años se han investigado otras terapias para mejorar la calidad de vida de los pacientes con fibromialgia, algunas de ellas son:

Cuadro 42.2. Intervenciones no farmacológicas en el tratamiento de la fibromialgia

Intervención	Efecto clínico
Ejercicio aeróbico	Mejoría de dolor, fatiga, sueño, depresión
Educación	Mejoría de dolor, fatiga, sueño, depresión
Higiene del sueño	Mejoría de dolor, fatiga, sueño, depresión
Terapia cognitivo-conductual	Mejoría de dolor, fatiga, sueño, depresión
Ejercicios cuerpo-mente	Mejoría de dolor, fatiga, sueño
Ejercicios de fuerza	Mejoría de dolor y fatiga
Ejercicio de flexibilidad	Mejoría de dolor
Establecimiento de metas	Mejoría de dolor, fatiga, depresión
Autoconciencia	Mejoría de depresión
Manejo del estrés	Mejoría de fatiga, sueño, depresión
Ritmo	Mejoría de fatiga y sueño
Periodos de relajación/esparcimiento durante el día	Mejoría de dolor
Baños calientes y aplicación de calor local	Mejoría de dolor
Entendimiento claro del papel fundamental del estrés	Mejoría de sueño y depresión
Determinación para la construcción de bienestar/felicidad	Mejoría de depresión
Música	Mejoría de sueño

Fuente: Kundakci B, et al. An International Delphi Consensus on Non-pharmacological Interventions for Fibromyalgia [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020.³⁵

Estimulación eléctrica transcutánea nerviosa

Dailey y colaboradores, en estudio de estimulación eléctrica transcutánea (TEN) comparado con placebo, observaron mejoría significativa del dolor, fatiga, calidad de vida y factores psicológicos relacionados con la enfermedad.³⁶

Estimulación magnética repetitiva transcraneal (ritmos)

Es una técnica no invasiva utilizada para mejorar los síntomas de depresión refractaria a tratamiento convencional; favorece la modulación del dolor mediante la modulación plástica por medio de la activación de fenómenos de potenciación y receptores N-metilicos (NMDA) del D-aspartato,³⁷ con lo que disminuyen la intensidad del dolor y mejora la calidad de vida de los pacientes, aunque no hay mejoría de los síntomas depresivos.³⁸

Terapia láser

El uso de energía luminosa con longitudes de onda única tiene el potencial de modular la fisiología tisular por mecanismos hormonales y opioides; también regula la liberación local de óxido nítrico, mejora la microcirculación y la estimulación neuronal periférica y rompe así el círculo vicioso del dolor.³⁷

Tetrahidrocannabinol (THC) y Cannabidiol (CBD)

Giorgi y colaboradores realizaron estudio con cannabis medicinal adicional a los tratamientos convencionales; reportan mejoría en la calidad del sueño y en los índices de evaluación de fibromialgia. Hasta el 50% de los pacientes mostró progresos en las escalas de ansiedad y depresión. Asimismo, 47% de los pacientes logró reducción o suspensión del tratamiento analgésico. Una tercera parte de los pacientes informó eventos adversos menores.³⁹

Vitamina D3

Algunos autores han descrito una relación entre los niveles disminuidos de 25(OH) D3 y niveles altos de fosfatasa alcalina y parathormona relacionado a dolor musculoesquelético, debilidad proximal y sensibilidad periarticular,⁴⁰ por lo cual se ha propuesto que la suplementación con vitamina D en estos pacientes puede ser beneficiosa; sin embargo, en reciente ensayo clínico no se demostró mejoría en el dolor con la administración de Vitamina D, comparada con placebo.⁴¹

Acupuntura

La acupuntura es un recurso valioso en el tratamiento de la fibromialgia; se ha documentado mejoría en relación con la capacidad funcional, dolor,⁴² y aún es controversial si esta mejoría se mantiene a largo plazo.⁴¹

Terapia integral

Black y colaboradores realizaron un estudio en adolescentes con fibromialgia, en el cual aplicaron un programa que integraba el desarrollo de habilidades de afrontamiento psicológico junto con desarrollo del movimiento; se observó mejora de la fuerza en abducción de la cadera y la biomecánica general del cuerpo. Como consecuencia, los movimientos funcionales y la estabilidad de los sujetos mejoran y es posible una activación física temprana. Los resultados sugieren que el programa integral de actividad física y abordaje psicológico, de manera regular en la población juvenil, puede ser alternativa terapéutica importante.⁴³

Dieta

Martínez-Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con fibromialgia que presentaban ansiedad, autopercepción (consta de 34 ítems que evalúan la insatisfacción de la propia forma del cuerpo), alteraciones del humor y

trastornos alimenticios; se sometieron a dieta mediterránea enriquecida con triptófano y magnesio, y la sintomatología mejoró.⁴⁴ El aumento de uso de aceite de oliva, dieta vegana,⁴⁵ dieta baja en carbohidratos simples y fermentables mejoró el dolor.⁴⁶

Suplementación

Se ha sugerido la ingesta de diferentes suplementos, como coenzima Q10, que pudiesen mejorar el dolor por disminución de la actividad cerebral y disfunción mitocondrial;⁴⁷ L carnitina, vitamina C y vitamina E también han sido propuestos, pero los resultados no se reproducen en todos los estudios.⁴⁶

Pronóstico

La fibromialgia no pone en riesgo la vida, ya que no presenta cambios estructurales u orgánicos, aunque disminuye de manera importante la calidad de vida; se ha reportado que puede llegar a ser tan discapacitante o más que una enfermedad reumática, con calidad de vida menor que en la de otras enfermedades crónicas.⁴ Desafortunadamente, algunos estudios reportan que solo una tercera parte de los pacientes con fibromialgia continúa con tratamiento farmacológico indicado, debido a efectos adversos o interacciones medicamentosas. A pesar de las molestias reportadas por los pacientes, dos tercios de ellos continúan con sus actividades diarias y laborales de manera habitual.⁴⁶

REFERENCIAS

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–10.
2. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):119–26.
3. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester epidemiology project. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):786–92.
4. Kaplan CM, Schrepf A, Vatansever D, Larkin TE, Mawla I, Ichesco E, et al. Functional and neurochemical disruptions of brain hub topology in chronic pain. *Pain.* 2019;160(4):973–83.
5. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain.* 2019;15:1-12.
6. Han CL, Sheng YC, Wang SY, Chen YH, Kang JH. Serum proteome profiles revealed dysregulated proteins and mechanisms associated with fibromyalgia syndrome in women. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–11.
7. Galvez-Sánchez CM, Reyes del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(4):1219.
8. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Jun;9(6):340–50.
9. Boneparth A, Chen S, Horton DB, Moorthy LN, Farquhar I, Downs HM, et al. Epidermal Neurite Density in Skin Biopsies from Patients With Juvenile Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2021 Apr;48(4):575-578. doi: 10.3899/jrheum.200378.
10. Wåhlén K, Ernberg M, Kosek E, Mannerkorpi K, Gerdle B, Ghafouri B. Significant correlation between plasma proteome profile and pain intensity, sensitivity, and psychological distress in women with fibromyalgia. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–19.
11. Piras C, Conte S, Pibiri M, Rao G, Muntoni S, Leoni VP, et al. Metabolomics and psychological features in fibromyalgia and electromagnetic sensitivity. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–12.
12. Karlsson B, Burell G, Kristiansson P, Björkegren K, Nyberg F, Svärdsudd K. Decline of substance P levels after stress management with cognitive behaviour therapy in women with the fibromyalgia syndrome. *Scand J Pain.* 2019;19(3):473–82.
13. Tsilioni I, Pipis H, Freitag MSC, Izquierdo MDC, Freitag K, Theoharides TC. Effects of an Extract of Salmon Milt on Symptoms and Serum TNF and Substance P in Patients With Fibromyalgia Syndrome. *Clin Ther.* 2019;41(8):1564-1574.e2.
14. Gota CE. Fibromyalgia: Recognition and Management in the Primary Care Office. *Med Clin North Am.* 2021;105(2):285–96.
15. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for

- the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19–27.
16. Cheng CW, Wong CS, Hui GK, Chung EK, Wong SH. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Manag*. 2018;8(5):377–88.
 17. Ambrose KR, Gracely RH, Glass JM. Fibromyalgia dyscognition: Concepts and issues. *Reumatismo*. 2012;64(4):206–15.
 18. Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez M-L, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *J Pain*. 2011 Dec;12(12):1219–29.
 19. Løge-Hagen JS, Sæle A, Juhl C, Bech P, Stenager E, Mellentin AI. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;245(November 2018):1098–105.
 20. Erdrich S, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. A systematic review of the association between fibromyalgia and functional gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Jan;13(6):1-17.
 21. Küçükşen S, Genç E, Yılmaz H, Salli A, Gezer IA, Karahan AY, et al. The prevalence of fibromyalgia and its relation with headache characteristics in episodic migraine. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):983–90.
 22. Passos JOS, dos Santos Alves MV, Morais CLM, Martin FL, Cavalcante AF, Lemos TMAM, et al. Spectrochemical analysis in blood plasma combined with subsequent chemometrics for fibromyalgia detection. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–8.
 23. Illescas-Montes R, Costela-Ruiz VJ, Melguizo-Rodríguez L, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Ramos-Torrecillas J. Application of Salivary Biomarkers in the Diagnosis of Fibromyalgia. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):63. doi: 10.3390/diagnostics11010063.
 24. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611–28.
 25. MacDougall P. In fibromyalgia, some therapies may provide small improvements in pain and quality of life. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):JC32. doi: 10.7326/ACPJ202103160-032.
 26. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Flub E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318–28.
 27. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin--calcium channel alpha2-delta [Calcium channel] ligands. *Pain*. 2009 Mar;142(1–2):13–6.
 28. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
 29. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547–55.
 30. Kurian R, Raza K, Shanthanna H. A systematic review and meta-analysis of memantine for the prevention or treatment of chronic pain. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2019;23(7):1234–50.
 31. Deeks ED. Mirogabalin: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(4):463–8.
 32. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Balzo GD, et al. Ultramicrosized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(4):326–33.
 33. Mohabbat AB, Mahapatra S, Jenkins SM, Bauer BA, Vincent A, Wahner-Roedler DL. Use of Complementary and Integrative Therapies by Fibromyalgia Patients: A 14-Year Follow-up Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(4):418–28.
 34. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003786.
 35. Kundakci B, Hall M, Atzeni F, Branco JC, Buskila D, Clauw D, et al. An International Delphi Consensus on Non-pharmacological Interventions for Fibromyalgia [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72 (suppl 10). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/an-international-delphi-consensus-on-non-pharmacological-interventions-for-fibromyalgia/>.
 36. Dailey DL, Vance CGT, Rakel BA, Zimmerman MB, Embree J, Merriwether EN, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Movement-Evoked Pain and Fatigue: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020 May;72(5):824–36.
 37. Coskun Benlidayi I. The effectiveness and safety of electrotherapy in the management of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1571–80.
 38. Knijnik LM, Dussán-Sarria JA, Rozisky JR, Torres ILS, Brunoni AR, Fregni F, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract*. 2016 Mar;16(3):294–304.
 39. Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):53–9.
 40. Akar N, Çağlar NS, Aytakin E, Akar A, Aksu Ö, Öz N. Low levels of serum vitamin D3 are associated with fibromyalgia syndrome in pre-menopausal women: A pilot study. *Turkish J Phys Med Rehabil*. 2020;66(1):67–72.
 41. Zhang X, Chen H, Xu W, Song Y, Gu Y, Ni G. Acupuncture therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res*. 2019 Jan;12(2):527–42.

42. Garrido-Ardila EM, González-López-Arza MV, Jiménez-Palomares M, García-Nogales A, Rodríguez-Mansilla J. Effectiveness of acupuncture vs. core stability training in balance and functional capacity of women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(5):630–45.
43. Black WR, DiCesare CA, Thomas S, Pfeiffer M, Williams SE, Kitchen K, et al. Preliminary Evidence for the Fibromyalgia Integrative Training Program (FIT Teens) Improving Strength and Movement Biomechanics in Juvenile Fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2021;37(1):51–60.
44. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar;17(7):2227.
45. Lowry E, Marley J, McVeigh JG, McSorley E, Allsopp P, Kerr D. Dietary interventions in the management of fibromyalgia: A systematic review and best-evidence synthesis. *Nutrients.* 2020;12(9):2664. doi: 10.3390/nu12092664.
46. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. *Nutrients.* 2020;12(9):2525. doi: 10.3390/nu12092525.
47. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, Kaewchur T, Kasitanon N, Jaiwongkam T, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res.* 2019 Aug;53(8):901–9.

Capítulo 43

Editor de la sección

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Embarazo en enfermedad inflamatoria crónica

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dra. Dafhne Miranda Hernández

Dra. Reyna Elizabeth Sánchez Briones

Dr. Axel Mena Quintero

PUNTOS CLAVE

- Una de las modificaciones inmunológicas más importantes durante el embarazo es el cambio de citocinas Th1/Th2. Th1 estimula la inmunidad celular y Th2 induce la inmunidad humoral y producción de anticuerpos
- El embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico se caracteriza por pérdida de tolerancia de las células T y B con aumento de 2 a 3 veces en la actividad de la enfermedad renal, cutánea, articular y hematológica, las más frecuentes
- Anticuerpos anti-dsDNA, hipocomplementemia, historia de trombosis, triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), nefritis lúpica activa y suspensión de hidroxicloroquina y azatioprina son factores asociados a fracaso del embarazo
- La nefritis lúpica se relaciona con recaída, daño renal progresivo, trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, embolismo pulmonar, cesárea e incluso muerte materna
- Los embarazos en las mujeres con artritis reumatoide tienen tendencia leve a presentar complicaciones obstétricas. Son más frecuentes los trastornos hipertensivos del embarazo, bajo peso para la edad gestacional y la restricción del crecimiento intrauterino
- Para espondiloartropatías, durante y después de la gestación la enfermedad se mantiene estable, pero con mayor actividad de la enfermedad y dolor en el segundo trimestre. Artritis psoriásica se asoció a mayor riesgo de parto prematuro, oligohidramnios, hipertensión gestacional, preeclampsia y cesárea electiva
- La actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal conlleva un riesgo aumentado para óbitos, parto prematuro y bajo peso al nacer

Introducción

Las enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes frecuentemente afectan mujeres en etapa reproductiva, las que se asocian a mayor tasa de complicaciones maternas y fetales/neonatales, en comparación con mujeres sanas.

Inmunología del embarazo

La implantación y placentación, el crecimiento fetal y el parto son procesos distintos y cada una de estas etapas tiene entorno inmunológico único que enfrenta diferentes desafíos, y el embarazo exitoso depende de la capacidad del sistema inmune materno para cambiar y adaptarse a cada etapa específica. El embarazo induce alteraciones inmunológicas y neuroendocrinas en la madre para proteger al feto del ataque inmunológico materno hacia los antígenos fetales. Después del parto, el cuerpo materno debe readaptarse al estado previo de la concepción que ocurre bajo la influencia de la activación inmune durante el parto. Una de las modificaciones inmunológicas más importantes durante el embarazo es el cambio de citocinas Th1/Th2.¹ La respuesta Th1 (IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-12 y TNF- α) estimula la inmunidad celular en tanto la respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) induce la inmunidad humoral y producción de anticuerpos.

Primera etapa, proinflamatoria (implantación y placentación)

Esta etapa se asemeja al proceso tisular, el cual es regulado por las células dendríticas al secretar factores que eliminan la capa de mucina del epitelio superficial del útero, expone las moléculas de adhesión que facilitarán la unión del embrión. En el sitio de implantación, el proceso inflamatorio está regulado por IL-6, IL-8, IL-15, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF- α , entre otros.

Segunda etapa, antiinflamatoria (asociada al crecimiento fetal)

Etapa de rápido crecimiento y desarrollo fetal, en la cual la madre, placenta y feto son simbióticos y el medio predominante es de un perfil Th2. Varios tipos de células inmunes, incluidos macrófagos, células NK deciduales y células Treg contribuyen al establecimiento de microambiente antiinflamatorio. Las células Treg son clave debido a sus capacidades antiinflamatorias y antiapoptóticas. La población de células Th17 de naturaleza proinflamatoria ayuda a proteger la interfase materno-fetal de las infecciones microbianas, cuya función es regulada por las células Treg.

Tercera etapa, segunda proinflamatoria (trabajo de parto)

Una vez que el feto ha completado su desarrollo, se requiere el cambio a entorno proinflamatorio indispensable para el parto, el cual es iniciado mediante la señalización de NF- κ B.

Lupus eritematoso sistémico

El embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se considera de alto riesgo por las potenciales complicaciones materno-fetales/neonatales, por lo que es deseable se lleve a cabo en entorno controlado, con abordaje multidisciplinario entre el obstetra, neonatólogo y reumatólogo. Cuando el embarazo es planeado ocurren menos complicaciones obstétricas, sobre todo si la paciente ha estado en remisión los 6 meses previos a la concepción. Por ello, las pacientes deben recibir una adecuada consejería preconcepcional, de acuerdo a sus preferencias, que ayude a que el embarazo llegue a buen término.^{2,3}

Interacción inmune entre el embarazo y LES

En gran medida el LES es mediado por respuesta Th2, misma que es observada

durante el embarazo, por lo que existe riesgo teórico de exacerbación de la enfermedad. Sin embargo, se han encontrado niveles más bajos de estrógenos, progesterona y citocinas Th2 en el tercer trimestre del embarazo en pacientes con LES, en comparación con embarazadas sanas. El LES se caracteriza por pérdida de tolerancia de las células T y B, lo que da como resultado hiperreactividad de las células B con formación de autoanticuerpos que pueden ser patógenos. Papel importante tienen las hormonas sexuales

en el LES.⁴ Los estrógenos mejoran la producción de anticuerpos, las respuestas inmunitarias Th2 y la inmunidad de las células B. En concentraciones elevadas, como las que se encuentran en el embarazo, los estrógenos y progestágenos estimulan la secreción de IL-4, IL10, TGF- β e IFN- γ , mientras que simultáneamente suprimen la producción de TNF- α . La respuesta inmune y humoral alterada durante el embarazo de pacientes con LES puede desencadenar diversas manifestaciones clínicas (**Cuadro 43.1**).

Cuadro 43.1. Respuesta inmune y hormonal en embarazo normal y en mujeres con LES

Respuesta inmune y humoral	Embarazo normal	Lupus y embarazo	Alteración/manifestación clínica asociada
Th17:IL-17	Elevada	Mayor aumento	Preeclampsia y pérdida fetal
Estradiol y progesterona	Más elevados en segundo y tercer trimestre	Más bajos en segundo y tercer trimestre	Pérdida fetal y función placentaria anómala
IL-6	Baja en el primer trimestre, pero elevada en el tercer trimestre	Baja todo el embarazo	Regulación inmune alterada de célula T y célula B
IL-10	Baja en el primer trimestre, pero elevada en el tercer trimestre	Elevada desde la preconcepción, todo el embarazo y posparto	Estimulación continua de célula B
Células T reg	Elevadas	Baja en número y no funcional	Actividad de lupus
Quimiocinas CXCL8/IL-8 CXCL9/MIG CXCL10/IP-10	Bajas	Concentraciones séricas altas	Incrementa las complicaciones durante el embarazo y las recaídas de LES
Ficolina- α	Bajas	Incrementa	Hemólisis
IFN- α	Bajas	Altas concentraciones	Contribuye a preeclampsia
C4d	Bajas	Altas concentraciones	Bajo peso al nacer y bajo peso de placenta
Prolactina	Bajas	Altas concentraciones	Actividad de lupus

Fuente: Mor G, et al. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nat Rev Immunol. 2017.⁵³

Influencia del embarazo sobre el LES

El riesgo de recaída del LES es mayor durante el embarazo, con tasas que van desde el 25 al 65%. Hay aumento de 2 a 3 veces en la actividad de la enfermedad durante el embarazo, riesgo elevado hasta 7 veces si la paciente se encontraba activa al momento de la concepción. Afortunadamente, en la mayoría de las ocasiones la recaída es leve, pero puede ser grave hasta en el 30%. Estudio reciente mostró tasa de reactivación baja durante el embarazo y posparto en mujeres con enfermedad inactiva o actividad mínima antes de la concepción.⁵

Las recaídas a nivel renal, cutáneo, articular y hematológico son las más frecuentes. Estudios prospectivos, no controlados, destacan que un tercio de las recaídas ocurrieron en las primeras 8 semanas posparto y el resto por igual entre los trimestres de la gestación. En cohorte mexicana la recaída se observó en 35%, principalmente a nivel renal (32%), articular (17%), hematológica y cutánea (11%);⁶ la vasculitis fue la manifestación predominante; la hipocomplementemia o niveles elevados de anticuerpos anti-dsDNA en ausencia de manifestaciones clínicas, conocida como actividad subclínica, se observó en 12%.⁶

Previo a la concepción, la positividad a anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA), hipocomplementemia, historia de trombosis, triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), nefritis lúpica activa y suspensión de medicamentos, como hidroxiclороquina y azatioprina, son factores asociados a fracaso del embarazo. La actividad del LES al inicio del embarazo, trombocitopenia, nefritis lúpica, hipertensión arterial, síndrome antifosfolípido y preeclampsia se asocian con recaída/actividad de lupus y complicaciones fetales.⁷ En el puerperio, los factores de riesgo son similares a los observados du-

rante el embarazo. La actividad durante el embarazo marca la diferencia entre un embarazo sin complicaciones y otro con complicaciones, tanto maternas como fetales o neonatales.^{2,5} Las mujeres con actividad leve en los 6 meses anteriores a la concepción presentan riesgo del 8% de aumento de la actividad del LES durante el embarazo, en comparación con 56% entre las mujeres con LES activo. Otro factor de riesgo asociado a actividad durante el embarazo en población mexicana es la primigravidez, aunado al antecedente de nefritis lúpica y la presencia de hipocomplementemia.

Para las mujeres con antecedentes de una actividad significativa, en particular nefritis lúpica, cerebritis o hemocitopenias importantes, la interrupción de la inmunosupresión durante el embarazo puede aumentar el riesgo de complicaciones durante esta etapa causadas por la recaída de LES. Aunque la ciclofosfamida, el metotrexato y el ácido micofenólico presentan riesgos significativos de pérdida del embarazo y de efectos teratogénicos en el feto, hay otros inmunosupresores disponibles y preferidos para su uso durante el embarazo porque no tienen potencial teratogénico. La azatioprina se usa comúnmente durante el embarazo en mujeres con trasplantes de órganos sólidos y enfermedad inflamatoria intestinal y los estudios observacionales grandes no han logrado mostrar efectos deletéreos sobre los resultados maternos o fetales.⁸

Manifestaciones de leve intensidad solo requieren cuidados de apoyo y no necesariamente manejo inmunosupresor. Sin embargo, si las manifestaciones son clínicamente significativas, el tratamiento para la actividad está justificado. La distinción más importante y desafiante que enfrenta el médico es diferenciar entre nefritis lúpica activa y preeclampsia, bajo el contexto de hipertensión acelerada y proteinuria (**Cuadro 43.2**). Si la hipertensión y la proteinuria ocurren en el contex-

Cuadro 43.2. Comparación de los cambios fisiológicos durante el embarazo, manifestaciones clínicas de LES y enfermedad hipertensiva del embarazo

	Embarazo normal	Actividad de LES	Preeclampsia/HELLP
Tiempo en el embarazo	Cualquier momento del embarazo, varía por trimestre	Cualquier momento durante y después del embarazo	Segunda mitad del embarazo, después de las 20 semanas, típicamente después de las 30 semanas
Características clínicas	Rubor facial	Dermatosis fotosensible	Inicio rápido de edema en extremidades inferiores
	Eritema palmar	Úlceras orales	
	Artralgias	Artritis	
	Fatiga	Fatiga, letargo	
	Edema leve hacia la segunda mitad del embarazo	Edema moderado a grave	
	Taquipnea en el primer trimestre	Pleuritis	Dolor torácico
	Disnea leve en reposo en el tercer trimestre		
	Taquicardia	Pericarditis	Hipertensión > 140/90 mm Hg
	Hipotensión ortostática		
Hallazgos de laboratorio	Anemia leve	Anemia hemolítica autoinmune	Anemia hemolítica
	Trombocitopenia leve (~100 000)	Trombocitopenia	Trombocitopenia
	Leucocitosis	Leucopenia, linfopenia	
	Leve incremento de VSG	Incremento de reactantes de fase aguda	Incremento de reactantes de fase aguda
			Posible elevación de transaminasas
	Proteinuria fisiológica < 300 mg/24 h	Proteinuria > 300 mg/24 h	Proteinuria > 300 mg/24 h
		Incremento de creatinina	Sedimento urinario
		Sedimento urinario activo	Incremento de creatinina
			Incremento de ácido úrico
			Disminución de calcio urinario
	Posible incremento en el complemento	Complemento bajo	Sin cambios en complemento ni anti-dsDNA
		Anticuerpos anti-dsDNA positivos	

Fuente: Maynard S, et al. Pregnancy in Women With Systemic Lupus and Lupus Nephritis. Adv Chronic Kidney Dis. 2019.¹²

to de niveles bajos de complemento, aumento de los anticuerpos anti-dsDNA, se puede considerar nefritis lúpica activa y se requerirá de terapia inmunosupresora intensa. Desafortunadamente, los antecedentes de nefritis lúpica, la presencia de empeoramiento de la trombocitopenia e incluso los cambios en los niveles séricos de ácido úrico pueden no ser suficientes para distinguir de manera concluyente entre nefritis lúpica y preeclampsia.⁹

Influencia del LES sobre el embarazo

El LES incrementa el riesgo de desenlace adverso en el embarazo, entre otras cosas por falta de consejería preconcepcional adecuada, factores propios de la enfermedad y complicaciones del tratamiento. Las complicaciones maternas incluyen actividad/recaída de la enfermedad, empeoramiento de la función renal, preeclampsia/eclampsia y eventos trombóticos.¹⁰ Del 25 al 65% desarrollará recaída de LES; 10 a 30%, recaída renal; 12 a 35%, preeclampsia/eclampsia, y hasta 20%, ruptura prematura de membranas (RPM). Entre los factores principalmente asociados a estas complicaciones se encuentran la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome antifosfolípido, nefritis lúpica y enfermedad activa al momento de la concepción.

La nefritis lúpica se relaciona con diversas complicaciones durante el embarazo, como recaída, daño renal progresivo, trastornos hipertensivos del embarazo,¹¹ diabetes gestacional, embolismo pulmonar, cesárea e incluso muerte materna.¹² La mujer con nefritis lúpica previa al embarazo tiene mayor riesgo de complicaciones maternas y recaída renal; hasta el 50% de las mujeres que desarrollan preeclampsia presentaron recaída renal. Las pacientes con nefritis proliferativa (clase III/IV de la OMS) tienen mayor frecuencia de actividad durante el emba-

razo y puerperio, hospitalización a causa de LES, mayor frecuencia de cesáreas y preeclampsia, que aquellas pacientes con clases histológicas II y V.¹³ La historia de nefritis continúa siendo factor independiente para desenlace adverso materno y detectamos que, de las manifestaciones de actividad renal, como proteinuria en etapas tempranas, puede ser el principal factor de riesgo.⁶

Dentro de las complicaciones fetales/neonatales se encuentran el aborto espontáneo (hasta 30%), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU, 12 a 35%), parto prematuro (22 a 33%) y lupus neonatal. Los hallazgos a nivel mundial no difieren de lo reportado recientemente en población mexicana, con un porcentaje de nacidos vivos del 90%; sin embargo, tenemos mayor porcentaje de prematuridad (52%) y bebés con muy bajo peso al nacer (< 1500 g, 11.2%), y el desarrollo de preeclampsia es el principal factor de riesgo,^{6,14} la que se asocia a complicaciones cardiovasculares en el largo plazo de estos recién nacidos.¹⁵ Recientemente, se ha desarrollado un modelo de predicción de preeclampsia en mujeres con LES, con el objeto de anticipar esta complicación.¹⁶ Además de los factores predisponentes descritos para complicaciones maternas, la presencia de autoanticuerpos específicos, como anti-Ro/SSB y anticuerpos anticardiolipinas (aCL), y proteinuria en el primer trimestre son factores de riesgo independientes asociados a complicaciones fetales.⁷ Un hallazgo relevante asociado a riesgo de complicaciones fetales, principalmente bajo peso al nacer, es la actividad serológica asintomática definida por hipocomplementemia o anticuerpos anti-dsDNA.⁶

Tratamiento

Teniendo en cuenta los riesgos del LES activo durante el embarazo, tanto para la madre como para el feto, la prevención y

el manejo de la actividad del LES durante esta etapa es de primordial importancia. El LES activo durante el embarazo nunca debe subtratarse. Los riesgos de medicamentos aceptados para su empleo en el embarazo son mínimos (**Cuadro 43.3**).⁸

Aquellas pacientes con actividad serológica asintomática tienen porcentaje muy similar de complicaciones fetales a las pacientes con actividad clínica (58%

vs. 64.4%), principalmente bajo peso al nacer (29.5% vs. 37.5%). El principal factor para complicación fetal fue la presencia de hipocomplementemia (RR 2.1, IC 95% 1.0 a 4.3, $p = 0.03$), mientras que para prematuridad fueron los anticuerpos anti-dsDNA positivos (RR 2.3, IC 95% 1.0 a 5.1, $p = 0.04$), por lo que sugerimos optimizar el tratamiento en estas pacientes para mejorar el desenlace fetal.

Cuadro 43.3. Algunos fármacos antirreumáticos durante el embarazo y la lactancia en pacientes con LES

Fármaco	Embarazo	Lactancia	Indicación	Observaciones
Azatioprina	Sí	Sí	Actividad hematológica, renal, vasculitis cutánea	1 a 2.5 mg/kg/24 h
Ciclosporina A	Sí	Sí	Actividad renal	2-3.5 mg/kg/24 h
Tacrolimus	Sí	Sí	Actividad renal	0.1-0.2 mg/kg/24 h
Ciclofosfamida	A partir del segundo trimestre, si hay actividad que pone en riesgo la función de un órgano o la vida	No	Actividad que pone en riesgo la función de un órgano o la vida	Suspender 3 meses antes de la concepción
Antimaláricos	Sí	Sí	Antes, durante y después del embarazo	
Prednisona	Sí	Sí	Cualquier tipo de actividad, dosis de acuerdo a la gravedad del órgano afectado	Tópicos y no fluorados, idealmente a dosis < 20 mg/24 h
AINE	Sí	Sí	Actividad articular	Hasta el tercer trimestre por riesgo de cierre prematuro de conducto arterioso
Inmunoglobulina intravenosa	Sí	Sí	Actividad hematológica y renal predominantemente refractaria	
Aspirina a dosis bajas	Sí	Sí	Segura desde la implantación hasta el nacimiento. Para profilaxis de preeclampsia iniciar entre la semana 11 y 14, suspender en la semana 36	80-100 mg/24 h

Fuente: Eudy AM, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018.⁵⁵ de Jesus GR, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis*. 2015.⁵⁶

Glucocorticoides

Se prefieren prednisona y prednisolona (no fluorados) porque menos del 10% de la dosis atraviesa las membranas materno-fetales y entrará en la circulación fetal. La actividad leve del LES se trata fácilmente con prednisona en dosis bajas (menos de 20 mg al día). Aunque limitar la prednisona diaria a < 20 mg es óptimo, pueden ser necesarias dosis más altas (incluida la dosificación por pulsos) para controlar la actividad del lupus grave. Los glucocorticoides fluorados, como dexametasona y betametasona, atraviesan fácilmente la placenta y pueden ser útiles en el tratamiento del feto, en particular para abordar el bloqueo cardíaco congénito o para promover la madurez pulmonar fetal ante parto prematuro. Sin embargo, también se han asociado con efectos adversos duraderos en la descendencia, incluido un aumento de la presión arterial y posiblemente déficits cognitivos. La dosis y la duración deben minimizarse por el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional.⁸

Antimaláricos

Tienen múltiples acciones que incluyen mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores, antitrombóticos y en modelos animales tienen efecto benéfico sobre la disfunción endotelial. Disminuyen recaída de LES, tasas de prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y mejora en la tasa de mortalidad fetal sin efectos adversos significativos;¹⁷ reducen el riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres con LES,^{14,18} aunque no todos los estudios han confirmado esta información.¹⁹

Azatioprina

Se recomienda continuar el tratamiento con azatioprina en aquellas pacientes embarazadas con LES que ya la tomaban previo al embarazo. Por otro lado, la azatioprina es una opción en aquellas

pacientes que reciben ácido micofenólico u otro inmunosupresor y desean el embarazo.⁸ Reemplazar el ácido micofenólico por azatioprina en pacientes con nefritis lúpica inactiva al planificar el embarazo rara vez conduce a recaídas renales. Azatioprina durante el embarazo es segura; una revisión sistemática reciente mostró riesgo incrementado de complicaciones fetales (pero no teratogenicidad) aunque el efecto de la enfermedad subyacente pudo contribuir.²⁰

Inhibidores de calcineurina

Es seguro emplear la ciclosporina A para tratar el LES durante el embarazo.⁸ Se documenta beneficio similar de tacrolimus para las mujeres embarazadas con nefritis lúpica y es seguro en este periodo y en la lactancia.^{8,21}

Inmunoglobulina intravenosa (IVIG)

La IVIG es considerada relativamente segura en el tratamiento de la actividad de moderada a grave del LES durante el embarazo, porque el feto ya está expuesto a la inmunoglobulina materna durante la segunda mitad de este. Es útil en el tratamiento de actividad hematológica y renal. Representa, además, opción de tratamiento en aquellas pacientes con pérdidas fetales recurrentes.⁸

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) puede resultar en embarazo complicado debido a distintas razones, entre las que destaca el uso de fármacos que se consideran teratogénicos o pueden afectar el curso del embarazo, así como la influencia de la actividad de la enfermedad en el embarazo, y de este último sobre la AR. Las mujeres con AR tienen familias más pequeñas, por decisión propia, por temor al daño que podría causar el uso de medicamentos al feto, así como por el miedo a heredar su

enfermedad,²² ante lo que las pacientes tienden a interrumpir los medicamentos al planear el embarazo o al saberse embarazadas, lo que aumenta el riesgo de recaídas de la enfermedad durante el mismo.²³

Fertilidad en mujeres con artritis reumatoide

Diversos factores contribuyen al deterioro de la fertilidad en estas pacientes, entre ellos el uso de antiinflamatorios no esteroideos y las dosis elevadas de prednisona (más de 7.5 mg al día).²⁴ La enfermedad activa también se asocia a reducción en la fertilidad, observado en cohorte prospectiva, con tiempo hasta la concepción de más de 1 año en el 67% de mujeres con actividad alta y solo en 30% en aquellas que se encontraban en remisión, medido por el índice de actividad DAS28 calculado con proteína C reactiva (DAS28-PCR); el continuar el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos cuando se planea el embarazo podría acortar el tiempo hasta la concepción; sin embargo, un metaanálisis reciente no encontró efecto significativo de sulfasalazina, metotrexato, certolizumab pegol o etanercept sobre la fertilidad.²⁵ Por otra parte, el tiempo de evolución de la enfermedad aparentemente influye en la reserva ovárica de las pacientes, observándose niveles reducidos de hormona antimulleriana en aquellas con AR establecida y no en pacientes con enfermedad de reciente inicio. Se desconoce si la causa directa es el proceso inflamatorio crónico, el uso de ciertos fármacos o ambos.

Efectos de la artritis reumatoide en el embarazo

Estudios clínicos demostraban mejoría de la actividad de la enfermedad hasta en 75 a 95% de las pacientes durante el embarazo; empero, en estudio reciente Man y colaboradores observaron que solo el

48% experimentó mejoría significativa; el metaanálisis realizado por Jethwa y colaboradores mostró mejoría en 60% de las pacientes.²⁶ Esta nueva evidencia se debe en parte al control más estricto de la actividad de la AR previa al embarazo, por lo que al iniciar el mismo las pacientes tienen menores índices de actividad y su mejoría durante la gestación es más discreta.²⁷ El mismo suceso se describió en cuanto a menor proporción de pacientes que experimentaron recaída de la enfermedad en el periodo posparto, especialmente dentro los 6 primeros meses y el riesgo máximo a las 12 semanas, que ocurrió en 46.7% en el estudio de Hunt y colaboradores y en proporción mayor, hasta 66 a 77% en estudios más antiguos.

Los embarazos en las mujeres con AR tienen tendencia leve a presentar alguna complicación obstétrica, comparado con aquellos en mujeres sanas, principalmente en pacientes con enfermedad activa, no así en las que se encuentran en remisión.^{22,27} Son más frecuentes los trastornos hipertensivos del embarazo, productos pequeños para la edad gestacional y la restricción del crecimiento intrauterino.^{22,27,28}

Mecanismos inmunológicos en artritis reumatoide y embarazo

El embarazo se lleva a cabo en ambiente inmunológico modificado a manera de evitar el rechazo del feto “injerto alogénico”, por lo que se debe inducir estado tolerogénico en la interface feto-materna.¹ Se presume que los mismos mecanismos inmunológicos que permiten la gestación influyen en la mejoría clínica de la enfermedad, que presenta gran proporción de las pacientes con AR durante el embarazo. A continuación, se describirán algunos de los mecanismos descritos actualmente.^{29,30}

Tanto la respuesta inmune adaptativa como la innata participan para permitir la

placentación adecuada, diferenciándose en subconjuntos celulares tolerogénicos, sobre todo a través de células NK, dendríticas y macrófagos. La respuesta adaptativa mediada por subpoblaciones de células T, como T $\gamma\delta$ y células Treg se acumulan en la decidua. Algunas citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF β), así como hormonas (estrógenos, progesterona y gonadotropina coriónica humana) participan en la regulación negativa de la reactividad de las células T. Durante el embarazo hay pobre expresión de células B, tanto en la decidua como a nivel periférico.

Las células Th1 y Th17 son importantes en la implantación de los embriones. Durante el embarazo hay expansión de células Treg impulsada por los antígenos fetales; se ha demostrado en modelos de ratón de AR, que su agotamiento aumenta la gravedad de la AR, mientras que la transferencia de estas mismas resulta en mejoría. En mujeres embarazadas con AR la mejoría de la actividad también se ha relacionado con niveles más altos de células Treg. Es evidente que el proceso resulta en interacción compleja entre las células Th1, Th2 y Treg. El mismo perfil de citocinas se ha encontrado en pacientes con AR, por lo que el paradigma previo acerca de la mejoría de la actividad de la AR debido al predominio de la respuesta Th2 no se ha confirmado. En cambio, en mujeres embarazadas con mejoría de la actividad hay aumento en las concentraciones de receptores solubles de TNF- α y de IL-1, por lo que la mejoría de la enfermedad podría ir en relación con la reducción de los efectos biológicos de estas citocinas.

También se ha encontrado relación entre la presencia de ciertas citocinas y el peso al nacer: niveles altos de IL-10 en el primer trimestre se relacionan con mayor peso al nacer, mientras que los niveles altos de IL-6 durante el mismo trimestre se relacionan con menor peso al nacer.

Se ha descrito que la disparidad de moléculas de HLA entre la madre y el feto se vincula con embarazo exitoso, contrario a lo que ocurre cuando el HLA materno y fetal son compatibles. De la misma manera, la incompatibilidad de HLA se ha relacionado con mejoría de la actividad de la AR en modelos murinos, no así en aquellos con moléculas de HLA idénticas. Otro mecanismo que contribuye a este estado tolerogénico es la N-glucosilación de inmunoglobulinas, lo cual reduce sus funciones inmunofectoras y se encuentra en mayor cantidad en el embarazo normal. En pacientes con anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (AAPCC), la mejora en la actividad durante el embarazo se asocia con aumento de la galactosilación de AAPCC-IgG, pero no con aumento de la galactosilación de la IgG total.

El riesgo de recaída de la enfermedad posterior al parto se debe a los cambios en las células inmunes, patrones de citocinas y hormonas y a prolactina, ya que esta puede activar a las células B, aumentar la producción de IFN- γ , TNF- α e IL-17, reducir la función de las células Treg e inducir la producción de algunas citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos. Sin embargo, no se ha logrado correlacionar los niveles de prolactina en el posparto con la actividad de la AR.

Fármacos antirreumáticos

Medicamentos compatibles con el embarazo

Los antiinflamatorios no esteroideos se permiten en los primeros meses del embarazo y deben evitarse durante el tercer trimestre por el riesgo del cierre prematuro del conducto arterioso fetal. Tanto la hidroxiclороquina como la cloroquina se consideran compatibles con el embarazo.⁸ La sulfasalazina se considera segura

en el embarazo a dosis máxima de 2 g al día; se debe llevar a cabo suplementación con ácido fólico, ya que inhibe la dihidrofolato reductasa.⁸ Se prefiere el uso de esteroides no fluorados (prednisona, prednisolona o metilprednisolona) por su menor posibilidad de atravesar la placenta, a la menor dosis necesaria; se consideran seguros a dosis bajas por vía oral, intramuscular e intraarticular; la vía intravascular se preferirá solo en casos de manifestaciones sistémica graves;⁸ los glucocorticoides se asocian a mayor riesgo de parto pretérmino.³¹

Los inhibidores del TNF- α parecen ser seguros durante el embarazo e incluso durante la lactancia. Se trata de moléculas de gran tamaño, por lo que únicamente pueden atravesar la placenta por difusión activa, la cual puede suceder hasta la semana 14 a 16 del embarazo, posterior a la culminación de la organogénesis. Debido a la preocupación del riesgo de inmunosupresión en el neonato se recomienda suspender infliximab y adalimumab a la semana 20 de embarazo, etanercept a la semana 30 a 32 y en casos seleccionados podría continuarse durante todo el embarazo; certolizumab pegol es seguro para usar durante todos los trimestres del embarazo. Como precaución se deben evitar las vacunas vivas atenuadas durante al menos 6 a 9 meses y la vacuna BCG durante el primer año de vida. No se ha demostrado aumento en el riesgo de infecciones ni uso de antibióticos en los neonatos.³² Todos los iTNF- α son seguros durante la lactancia.

Medicamentos no compatibles con el embarazo

El metotrexato aumenta de manera importante la tasa de abortos en mujeres expuestas, además de tener efecto teratogénico, por lo que se debe suspender 3 meses previos a la concepción.⁸ La leflu-

nomida ha demostrado ser teratogénica en estudios en animales, hecho que no se ha reproducido en estudios en humanos; empero, en mujeres expuestas se recomendaba colestiramina.⁸

Otros fármacos antirreumáticos sin evidencia para su uso durante el embarazo

Anakinra (inhibidor de IL-1) no atraviesa la placenta y en animales no ha demostrado efectos adversos en el embarazo y la concepción; sin embargo, la evidencia en humanos es escasa, por lo que su uso se podría permitir de manera excepcional.⁸ Otros inhibidores de IL-1 como riloncept y canakinumab carecen de evidencia por lo que se desaconseja su uso.⁸ Abatacept, inhibidor de CTLA-4, atraviesa la placenta, pero no ha demostrado efectos teratogénicos en animales, aunque en series de casos en humanos se ha observado aumento en la tasa de abortos, sin poder concluir relación definitiva.⁸ Se desaconseja el uso de tocilizumab (inhibidor de IL-6) debido a probable relación con el aumento de aborto espontáneo y malformaciones congénitas.⁸ Debido a la falta de evidencia de aumento de riesgo en malformaciones congénitas se podría considerar el uso de rituximab durante la primera mitad del embarazo y evitarlo en la segunda mitad debido al riesgo de inmunosupresión en el lactante por depleción de las células B.⁸ Sin embargo, Ahmed y colaboradores, en metaanálisis reciente, no documentan eventos adversos fetales/neonatales significativos con la exposición *in utero* de fármacos biológicos no anti-TNF- α , pero con un número limitado de casos.³³ Moléculas pequeñas, como los inhibidores de la cinasa Janus, aparentemente presentan mayor riesgo de malformaciones congénitas, por lo que se desaconseja su uso durante el embarazo y se recomienda suspender 2 meses previos a la concepción.^{8,34}

Conclusión

El embarazo es un evento común en pacientes con AR y el factor que influye principalmente en su pronóstico es la actividad de la enfermedad durante la gestación, por lo que es importante la consejería preconcepcional a toda mujer en edad fértil con AR, así como adoptar las estrategias terapéuticas que permitan el mejor control.

Espondiloartritis

La espondiloartritis se clasifica en cinco grupos, a saber: a) espondilitis anquilosante (EA) y espondiloartritis axial no radiográfica, b) artritis reactiva, c) artropatía de la enfermedad inflamatoria intestinal, d) artritis psoriásica (APs), y e) artritis crónica juvenil y espondilitis anquilosante de inicio juvenil. Su edad de presentación va de la 3ª a la 6ª décadas de la vida,³⁵ con proporción de 3:1 en hombres y mujeres.³⁶ Por lo tanto, muchas mujeres afectadas por estas enfermedades se encuentran en edad fértil y es de suma importancia conocer las implicaciones que trae un embarazo. Por ser una entidad con baja prevalencia, comparada con otras como la AR, la mayoría de los datos acerca del periodo perigestacional de estas pacientes deriva de series de casos, reportes de casos y estudios pequeños.

Fertilidad

Se sabe poco acerca del impacto de esta patología en la fertilidad; no obstante, no parece verse afectada fuera de los efectos de los medicamentos citotóxicos y tampoco está demostrado el efecto de la actividad de la enfermedad. En un estudio basado en cuestionarios no se encontró diferencia entre el número de embarazos y diagnóstico de infertilidad cuando se comparó pacientes con APs y controles sanos.³⁷

Efectos de las espondiloartritis en el embarazo

Cuando se comparó con controles sanos, la APs se asoció con mayor riesgo de parto prematuro, oligohidramnios y probabilidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos del recién nacido.³⁸ La psoriasis es una enfermedad que se asocia comúnmente con otras patologías que pueden afectar de forma negativa el curso del embarazo. Hay mayor riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia y cesárea electiva, en artritis psoriásica como en psoriasis sin artritis.

Smith y colaboradores estudiaron a 103 pacientes con EA, y documentaron 67% de probabilidad de hospitalización del recién nacido en una unidad de cuidados intensivos y, de manera menos marcada, un aumento en el riesgo de parto prematuro y muy bajo peso al nacer.³⁸ No se ha demostrado mayor riesgo de preeclampsia o muerte fetal. Es más alta la incidencia de parto prematuro (17.3%), restricción del crecimiento intrauterino (13.4%) y preeclampsia (7.7%) en pacientes con EA.³⁹ No es claro si la presencia de actividad de la enfermedad es factor de riesgo para complicaciones; sin embargo, los investigadores mencionados encontraron relación entre puntuación alta del HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) en el tercer trimestre, con mayor riesgo de parto prematuro.³⁸

Efectos del embarazo en las espondiloartritis

Debido a que las espondiloartritis afectan principalmente el esqueleto axial y apendicular, el cual también se ve afectado durante el embarazo en mujeres sanas debido a la carga biomecánica propia del embarazo, las escalas de medición de actividad se ven afectadas y complica la obtención de datos certeros, con heterogeneidad de resultados de los estudios clínicos. En la mayoría de los

estudios el resultado clínico es similar al de la AR en pacientes embarazadas con APs, con mejoría o actividad baja estable durante la gestación (52.5 a 75%) y empeoramiento en el puerperio (40%), basados en el índice de actividad DAS28-PCR.⁴⁰

Durante el embarazo, las puntuaciones medias de actividad de la enfermedad medidas por HAQ se mantuvieron estables durante la gestación en pacientes con artritis psoriásica y empeoraron ligeramente en pacientes con EA.³⁸ Otro estudio que evaluó la actividad de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de espondiloartropatía axial mediante BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), que se aplicó antes, durante y después de la gestación, encontró que la enfermedad se mantenía estable, pero con mayor actividad de la enfermedad y dolor en el segundo trimestre (con 45% de las mujeres con enfermedad activa). En al menos otros dos estudios se ha encontrado aumento discreto de la actividad en este mismo periodo del embarazo; hay menor funcionalidad durante el tercer trimestre del embarazo. De la misma forma, en un estudio no se demostró un aumento en los reactantes de fase aguda durante el embarazo, en especial de la proteína C reactiva, la cual se mantuvo en concentraciones bajas previo, durante y después del embarazo, sin haber tampoco un pico en el segundo trimestre, que es cuando se ha encontrado mayor actividad de la enfermedad por BASDAI.

Tratamiento

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

No aumentan riesgo de aborto y se pueden indicar en pacientes embarazadas durante el primer y segundo trimestre.⁸

Sulfasalazina

Se considera segura durante el embarazo y la lactancia mientras se lleve suplementación con ácido fólico.⁸

Metotrexato

Se recomienda suspender 3 meses previos a la concepción por su asociación con una alta tasa de abortos, así como su potencial teratogénico.⁸

Leflunomida

Aunque su papel teratogénico no ha sido demostrado en humanos se recomienda su interrupción antes de la concepción, y colestiramina para reducir el riesgo de exposición.⁸

Inhibidores del TNF- α

Se recomienda seguir las mismas pautas de seguridad que las mencionadas en la sección de artritis reumatoide.^{8,41}

Agentes modificadores de Th17

Secukinumab: anticuerpo monoclonal completamente humano que se dirige selectivamente a IL-17^a; muestra eficacia sostenida en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, APs y EA; es IgG1, por lo que teóricamente podría atravesar la placenta por transporte activo después de la semana 14 a 16 de gestación. Los estudios en animales no indican efectos dañinos respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. El informe de 292 embarazos con exposición inadvertida no aumentó complicaciones obstétricas, comparadas con los datos en la población general. Sin embargo, como no hay datos suficientes se recomienda evitarlos.^{8,41}

Ixekizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que neutraliza a la IL-17; se encuentra indicado en el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave. Los estudios en animales no han demostrado ser dañinos en el embarazo, no hay estudios disponibles en humanos.^{8,41}

Bloqueo de IL-12/23

Ustekinumab. Anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido a la subunidad p40 compartida por la IL-12 e IL-23 aprobado para su uso en psoriasis y APs.⁸ Se encuentra reportado el caso de una paciente con enfermedad de Crohn con exposición a ustekinumab, en el que el nivel del medicamento en cordón umbilical fue mayor que el de sangre materna, así como niveles detectables en leche materna, sin causar complicaciones en el recién nacido.¹⁵ En reporte de 10 casos de exposición inadvertida de pacientes con psoriasis en placas, no se observó aumento en la comorbilidad obstétrica.

Terapia con moléculas pequeñas

Apremilast. Análogo inhibidor de la fosfodiesterasa-4 que ha demostrado eficacia en pacientes con APs. No se ha encontrado aumento de malformaciones congénitas en animales; no obstante, no hay información acerca de embarazos en humanos y debido a que tiene el potencial de atravesar la placenta no se recomienda su uso en embarazo.⁸

Inhibidores de cinasa Janus. Se deben evitar durante el embarazo debido a su capacidad de cruzar la placenta y al aumento de riesgo de malformaciones congénitas en animales. El tiempo preciso para suspenderlo es desconocido; sin embargo, se recomienda suspenderlo 1 a 2 meses previos a la concepción.⁸

Enfermedad inflamatoria intestinal

Es bien conocido que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), representada por la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), afecta a mujeres en edad fértil y aproximadamente 25% de ellas dará a luz siendo portadora de la enfermedad, por lo cual es de vital importancia conocer el impacto que tiene la enfermedad sobre

la fertilidad, el curso de un embarazo y la lactancia, así como posibilidades de recaída.⁴²

Se ha documentado un número de hijos bajo en pacientes con EII, comparado con el de mujeres no enfermas, lo que no se explica *per se* por la baja tasa de fertilidad. Las mujeres con EII en remisión, ya sea CUCI o enfermedad de Crohn tienen la misma tasa de fertilidad que las mujeres sanas. Esta tasa se reduce un poco en enfermedad de Crohn activa o EII con antecedente de cirugías. En Norteamérica, la tasa de fertilidad promedio por mujer con EII es de 0.7 hijos, comparado con un 1.18 en mujeres sanas. También se ha documentado que la decisión propia de no tener hijos es más frecuente en dicha población (13 a 19% en EII vs. 6% en mujeres sanas de Norteamérica). La meta es que la decisión de tener hijos sea tomada en primer lugar por la paciente y su pareja habiendo recibido información por un equipo multidisciplinario. Muchas pacientes optan por no tener hijos, más por falta de conocimiento que por el riesgo que implicaría un embarazo.⁴³

La paciente con deseos de embarazo, embarazada o en periodo de lactancia NO debe suspender el tratamiento.

Se ha demostrado que hasta 50% de las pacientes con EII tiene preocupaciones concernientes a infertilidad y que hasta 25% cree que es más importante tolerar síntomas que exponer al feto a fármacos utilizados en su enfermedad. Así, es altamente frecuente la falta de adherencia al tratamiento. Es bien conocido que los fármacos utilizados en la EII son seguros durante el embarazo y la lactancia. De hecho, la suspensión del tratamiento puede aumentar las tasas de aborto espontáneo, retraso de crecimiento intrauterino y parto prematuro; todas ellas asociadas principalmente a reactivación de la enfermedad.⁴⁴ *Hay excepciones, como el metotrexato y la talidomida que deben*

suspenderse por teratogenicidad. Para el resto de los medicamentos la tasa de defectos del nacimiento es comparable con la población en general, es decir del 3% (**Cuadro 43.4**).

Es altamente probable que con el pasar del tiempo la necesidad de usar terapia biológica distinta a $iTNF\alpha$ en mujeres embarazadas vaya en aumento. Al igual que en pacientes no embarazadas, la exposición previa a terapia biológica es

cada vez más frecuente. De este modo, vale la pena puntualizar que ya existen estudios prospectivos para vedolizumab y su uso en pacientes embarazadas con EII. Se ha demostrado que la paridad y la fertilidad no se ven afectadas por uso, comparados con terapia convencional o anti- $TNF\alpha$. Se ha demostrado que en pacientes con vedolizumab y enfermedad activa durante el embarazo se asocian peor pronóstico y mayor índice de

Cuadro 43.4. Consideraciones de los fármacos utilizados en enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia

Grupo	Seguridad	Consideraciones
Aminosalicilatos (5-ASA)	Bajo riesgo en embarazo y lactancia	En caso de tomar sulfasalazina se debe de tomar ácido fólico a dosis altas (2 mg/d)
Tiopurinas	Bajo riesgo en embarazo y lactancia	No se han asociado a eventos adversos en embarazo ni a infecciones en el primer año de vida Se sugiere NO iniciar durante el embarazo por su tardío inicio de acción y potencial de efectos adversos graves (citopenias y pancreatitis) En caso de ser terapia combo con $iTNF-\alpha$ se recomienda individualizar su suspensión por aumento de infecciones en el recién nacido hasta por 1 año tras exposición intrauterina
Esteroides	Bajo riesgo en embarazo y lactancia	Se asocian a diabetes gestacional y bajo peso al nacer, sin embargo, su uso durante embarazo está permitido para control de recaídas, pero no para mantenimiento
Anti $TNF-\alpha$	Bajo riesgo en embarazo y lactancia	En general se recomienda suspender en el tercer trimestre entre la semana 32 y 34 de gestación (incluso certolizumab que no cruza la placenta) Los recién nacidos de madres con $iTNF$ no deben recibir vacunas con virus vivos atenuados (rotavirus) ni BCG en el primer año de vida
Ustekinumab	Pocos datos	Muy pocos datos, aunque aparenta ser seguro, actualmente no recomendado su uso en embarazo
Vedolizumab	Pocos datos	Su uso en embarazo se limita a pacientes que no tienen otra opción terapéutica. Al momento con pocos datos, pero parece ser seguro
Tofacitinib	Muy pocos datos	Evitar debido a falta de datos. En casos extraordinarios, por lo menos, se debe de evitar en el primer trimestre por datos teratogénicos en animales. Su periodo de lavado recomendado es de una semana antes de la concepción
Metotrexato	NO UTILIZAR ya que es teratogénico. Se excreta en leche materna y acumula en el neonato	Se debe de suspender 3 meses antes del embarazo

Fuente: Bell SJ, et al. Updates in the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Med J Aust 2019;⁴⁴

concepción y abortos. Cabe señalar que todas las pacientes con vedolizumab ya habían sido expuestas a terapias biológicas previamente, por lo que el mayor índice de abortos no se debe al uso del medicamento sino a la refractariedad de la EII al tratamiento. De hecho, el uso de vedolizumab también se asoció a un menor índice de recaídas durante el embarazo. Así, se puede concluir que probablemente la decisión de usar o no nuevas terapias biológicas diferentes de iTNF α durante el embarazo es una opción más, dictada por la necesidad del control de la EII que por la presencia o no de embarazo. Ilógico sería retirarle el vedolizumab a una paciente solo por embarazarse, si se está logrando un control adecuado de la EII.

El abordaje de la paciente embarazada con EII debe ser multidisciplinario. Se debe incluir al gastroenterólogo, personal de enfermería, al médico de primer contacto, al obstetra, pediatra y, de ser necesario, al cirujano en la atención de estas pacientes, con toma de decisiones en conjunto para obtener los mejores resultados posibles. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés) recomienda el seguimiento médico-materno-fetal (perinatología) durante el embarazo. El perinatólogo será el encargado de decidir la vía de nacimiento (cesárea o parto vaginal), lo cual es especialmente importante en paciente con operaciones previas, portadoras de estomas o “reservorios en J” ileoanales. Si bien el procedimiento lo puede realizar un ginecólogo general, la detección de complicaciones de la paciente y el feto durante el embarazo será más probable en manos del perinatólogo. El gastroenterólogo llevará en todo momento del embarazo el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y deberá tener comunicación, ya sea directa o por documentos escritos, al menos cada trimestre sobre el plan de tra-

tamiento y sus adaptaciones con el equipo de obstetricia.⁴⁵

La actividad de la enfermedad conlleva un riesgo aumentado para óbitos, parto prematuro y bajo peso al nacer. Por tal motivo se debe alentar en todo momento la adherencia al tratamiento de la EII, pues la falta del mismo conlleva riesgo aumentado (razón de momios: 7.65) para recaída. Es importante que en cada visita durante el embarazo se interrogue adherencia al tratamiento;⁴⁶ particularmente en pacientes con actividad también conviene involucrar al especialista en nutrición clínica, psicólogo y especialista en lactancia.⁴⁷

Aspectos básicos universales en el tratamiento de paciente con enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo

A continuación, se enlistan algunas guías muy simples, pero que a veces se omiten:

1. *Consejo genético.* Se debe explicar que el riesgo de heredar el padecimiento es más alto en enfermedad de Crohn (6.3 veces más) en comparación con CUCI (3.7). Si bien esto suena como un riesgo aumentado, porcentualmente es del 2.7% para hijos de madres con EC y 1.6% para hijos de madres con CUCI.
2. *Fertilidad asistida por tecnología.* Es posible y plausible en pacientes con adecuado control de la enfermedad y sin cambios quirúrgicos pélvicos que la contraindiquen.
3. *Aspectos básicos de salud en la mujer.* Se debe insistir en pacientes con deseos reproductivos en tener al día la realización de Papanicolaou y vacunación previo al embarazo. Se debe recomendar el cese de tabaquismo y uso de opioides y drogas recreacionales.
4. *Vitaminas en el embarazo.* Se deben utilizar como base las re-

comendaciones de cualquier embarazo; empero, los suplementos de hierro pueden generar constipación y dolor. Los ablandadores de heces (docusato, senósidos, bisacodil y polietilenglicol) se pueden utilizar sin riesgo en el embarazo. Se recomienda evitar el uso de aceite de ricino pues está asociado a desarrollo de actividad uterina. Es recomendable medir niveles de vitamina B12 y hierro en el primer trimestre en la paciente embarazada y suplementar según resultados. En caso de deficiencia es posible también apoyarse en el nutriólogo clínico. El uso de ácido fólico a 2 mg/d se debe recomendar en pacientes con dietas de bajo residuo, afeción ileal o uso de medicamentos que interfieren con el ácido fólico (sulfasalazina).

Anticoncepción posterior al embarazo. Se debe alentar el uso de métodos reversibles, ya sea con implantes, implantes con hormonales u hormonales. De preferencia se deben utilizar hormonales sin estrógenos por el riesgo aumentado de tromboembolismo.

Aspectos propios de la enfermedad inflamatoria intestinal en el embarazo

Existen particularidades en pacientes con EII y embarazo. No se aplican a todos los casos. Aquí se enlistan los más importantes:

1. *Enfermedad con involucro perianal.* Se debe preferir la vía cesárea, la actividad da un riesgo hasta 10 veces aumentado para laceraciones. En caso de existir esta condición se debe realizar cultivo buscando estreptococos de grupo B en las semanas 35 a 37 para dar tratamiento en caso de requerirlo.
2. *Anticoagulación profiláctica.* Se debe realizar en cualquier paciente hospitalizada con EII, ya sea por actividad de la enfermedad o por estar programada para operación cesárea. En este último caso la anticoagulación debe extenderse posterior al procedimiento quirúrgico, aunado a medias compresivas y deambulacion temprana. En pacientes con antecedentes de trombosis venosa u otros factores de riesgo, dicha profilaxis puede continuarse hasta por 3 a 6 semanas después del término del embarazo.

Efectos de la nutrición en la paciente embarazada con enfermedad inflamatoria intestinal

Se sabe que el embarazo es una etapa con necesidades nutricias altas y muy particulares. Las pacientes con EII tienden a tener un perfil nutricional desfavorable en caso de iniciar un embarazo con actividad o desarrollar actividad durante el mismo. La presencia de diarrea, inflamación intestinal y un historial de resección intestinal previa contribuyen a una malabsorción de nutrientes. Así, un aumento de peso durante la gestación deficiente para la madre puede tener consecuencias negativas, como parto prematuro y bajo peso al nacer. Estudios noruegos han demostrado que las pacientes con EII que tienen un ingreso proteico elevado gracias a productos lácteos tienen una ganancia ponderal más favorable durante el embarazo; no obstante, también tienen mayor riesgo de baja talla en sus bebés. Es probable que en dichos resultados influya la intolerancia a la lactosa coexistente con la enfermedad.⁴⁸

Efectos inmunomoduladores del embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Los índices de recaída de pacientes con seguimiento a 10 años disminuyeron tras el embarazo: de 0.34 a 0.18 en CUCI y de 0.76 a 0.12 en enfermedad de Crohn. Otros estudios han mostrado un índice de recaídas similar en enfermedad de Crohn en pacientes embarazadas, comparadas con pacientes no embarazadas, y mayor índice de recaídas con riesgo relativo (RR) de 2.19 en embarazadas con CUCI. Este riesgo aumentado puede permanecer incluso 6 meses posparto en pacientes con CUCI.

Los pacientes con EII tienen microbioma diferente a personas sanas, teniendo una menor diversidad de bacterias, disminución de organismos comensales productores de butirato (*Faecalibacterium pausnitzii*- considerada como antiinflamatoria) y aumento en proteobacterias y actinobacterias. De hecho, existen firmas microbiológicas (porcentajes entre las distintas familias de bacterias que constituyen el microbioma) característicos dependiendo de la localización y tipo de EII (CUCI vs. EC). Al parecer dichos porcentajes no se ven significativamente alterados durante el embarazo. Hay disminución progresiva en la diversidad y estabilidad del microbioma con cada embarazo (nulíparas vs. multigestas) de pacientes con EII.

Durante el tercer trimestre hay aumento en citocinas antiinflamatorias, como IL-10, en mujeres sanas, que no se observa en pacientes con EII. Se conoce que en el tercer trimestre el microbioma intestinal cambia, se vuelve más proinflamatorio. Se debe tener en cuenta que dentro de los cambios proinflamatorios **durante el tercer trimestre existe un aumento en la proteína C reactiva, por lo que este marcador no es útil como un método de evaluación de actividad de la enferme-**

dad. En análisis multivariado se ha descartado que la causa de dichos cambios proinflamatorios del tercer trimestre se deba a suspensión de tratamiento (especialmente terapia biológica) durante dicho trimestre.⁴⁹

Métodos no invasivos para monitoreo de enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo

La endoscopia durante el embarazo puede impactar en el feto y aumentar el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer. De hecho, las guías recomiendan limitar dichos procedimientos hasta máximo el segundo trimestre, de ser posible. La resonancia magnética se puede asociar a teratogenicidad en el primer trimestre y los contrastes yodados de la tomografía pueden tener efectos negativos en la función tiroidea fetal. No solo la proteína C reactiva altera sus niveles durante el embarazo. Lo mismo pasa con los parámetros de albúmina y hemoglobina, disminuyen ambos de forma progresiva y natural durante el embarazo, lo cual puede dar una falsa idea de actividad de la enfermedad. De igual manera los niveles de fosfatasa alcalina están aumentados durante el embarazo y la lactancia, sin ser indicativos de desarrollo de hepatopatía.

Calprotectina fecal. Sus niveles tienden a aumentar durante el embarazo, y mucho más notable en caso de actividad de la enfermedad. La sensibilidad y la especificidad de niveles de calprotectina fecal > 200 µg/g para predecir recaída son del 81.8 y 80.7%, respectivamente, durante el embarazo. Tener niveles más altos incrementa la especificidad, pero disminuye la sensibilidad.

Lactoferrina fecal. Sus niveles aumentan de forma significativa durante el embarazo en pacientes con EII y correlacionan con incrementos en la calprotectina fecal, no correlacionan con ningún otro

marcador serológico de enfermedad por lo que no parece ser un método útil para monitoreo de la enfermedad durante el embarazo.⁵⁰

Efectos farmacológicos en embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal

Se sabe que, aunque los 5-ASA y las tiopurinas cruzan la placenta, el embarazo no influye en los niveles sanguíneos de la madre. En cuanto a terapia biológica se debe aclarar que al ser anticuerpos IgG, todos con excepción de certolizumab (al carecer de región Fc) tienen un transporte activo placentario a partir de la semana 20 de gestación. Se ha demostrado que en el embarazo aumentan las concentraciones de infliximab, mientras que adalimumab permanecen estable, sin definir qué efecto tienen dichos cambios en la actividad de la enfermedad.⁵¹

Enfermedad Inflamatoria Intestinal que inicia durante el embarazo

La colitis ulcerativa (probablemente asociado a la mayor prevalencia de la misma en pacientes jóvenes) tienden a tener un riesgo 4 veces mayor para hospitalización (28 vs. 13%; $p = 0.047$) en los próximos 5 años. Esta actividad grave se ha corroborado en otros estudios retrospectivos y ambispectivos con una gravedad de la enfermedad comprobada en los 5 años posteriores al embarazo. No hay diferencias en el uso de fármacos y en la necesidad de cirugía; ahora bien, es altamente probable que exista retraso en el diagnóstico si no se sospecha adecuadamente y si no se cuenta con equipo multidisciplinario.⁵²

REFERENCIAS

- Orefice R. Immunology and the immunological response to pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Oct 14;S1521-6934(20)30155-3. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.013.
- Ceccarelli F, Pirone C, Perricone C, Selntigia A, Orefice V, Pacucci VA, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus patients: a monocentric cohort analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 oct 21;keaa470. doi: 10.1093/rheumatology/keaa470.
- Blomjous BS, Johanna I P V, Zijlstra E, Cramer K, Voskuyl AE, Bultink AIEM. Desire to have children and preferences regarding to pre-pregnancy counselling in women with SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2020 nov 25;keaa684. doi: 10.1093/rheumatology/keaa684.
- Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:628-644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4.
- Davis-Porada J, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Low frequency of flares during pregnancy and post-partum in stable lupus patients. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:52. doi: 10.1186/s13075-020-2139-9.
- Miranda-Hernández D, Sánchez A, Sánchez-Briones RE, Rivas-Ruiz R, Cruz-Reynoso L, Cruz-Domínguez P, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on pregnancy: analysis of a large 10-year prospective Mexican cohort. *J Clin Rheumatol.* 2021 Sep 1. doi: 10.1097/RHU.0000000000001626.
- Zamani B, Shayestehpour M, Esfahanian F, Akbari H. The study of factors associated with pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Res Notes.* 2020;13:185. doi: 10.1186/s13104-020-05039-9.
- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:529-556. doi: 10.1002/art.41191.
- de Jesús GR, Lacerda MI, Rodrigues BC, Dos Santos FC, do Nascimento AP, Porto LC, de Jesús NR, et al. VEGF, PlGF and sFlt-1 serum levels allow differentiation between active lupus nephritis during pregnancy and preeclampsia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 jun 25. doi: 10.1002/acr.24360.
- He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine (Baltimore).* 2020;99: e19797. doi: 10.1097/MD.00000000000019797.
- Dong Y, Yuan F, Dai Z, Wang Z, Zhu Y, Wang B. Preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39:319-325. doi: 10.1007/s10067-019-04823-8.
- Maynard S, Guerrier G, Duffy M. Pregnancy in Women with Systemic Lupus and Lupus Nephritis. *Adv*

- Chronic Kidney Dis. 2019;26:330-337. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.013.
13. Attia DH, Mokbel A, Haggag HM, Naeem N. Pregnancy outcome in women with active and inactive lupus nephritis: A prospective cohort study. *Lupus*. 2019;28:806-817. doi: 10.1177/0961203319846650.
 14. Saavedra MÁ, Miranda-Hernández D, Lara-Mejía A, Sánchez A, Morales S, Cruz-Reyes C, et al. Use of antimalarial drugs is associated with a lower risk of preeclampsia in lupus pregnancy: A prospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:633-40. doi: 10.1111/1756-185X.13830.
 15. Simard JF, Rossides M, Arkema EV, Svenungsson E, Wikström AK, Mittleman MA, et al. Maternal hypertensive disorders in SLE pregnancy and future cardiovascular outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jan 31. doi: 10.1002/acr.24160.
 16. Jiang M, Wang Y, Fu Q, Lin S, Wu J, Di W. Preeclampsia Risk Prediction Model for Chinese Pregnant Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:1602-1610. doi: 10.1002/acr.24265.
 17. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 nov 24;keaa592. doi: 10.1093/rheumatology/keaa592.
 18. Do SC, Rizk NM, Druzin ML, Simard JF. Does Hydroxychloroquine Protect against Preeclampsia and Preterm Delivery in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies? *Am J Perinatol*. 2020;37:873-880. doi: 10.1055/s-0039-3402752.
 19. Liu Y, Zhang Y, Wei Y, Yang H. Effect of hydroxychloroquine on preeclampsia in lupus pregnancies: a propensity score-matched analysis and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Sep 3. doi: 10.1007/s00404-020-05762-5.
 20. Belizna C, Meroni PL, Shoenfeld Y, Devreese K, Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, et al. In utero exposure to Azathioprine in autoimmune disease. Where do we stand? *Autoimmun Rev*. 2020;19:102525. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102525.
 21. Le HL, Francke MI, Andrews LM, de Winter BCM, van Gelder T, Hesselink DA. Usage of Tacrolimus and Mycophenolic Acid During Conception, Pregnancy, and Lactation, and Its Implications for Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Critical Review. *Ther Drug Monit*. 2020;42:518-531. doi: 10.1097/FTD.0000000000000769.
 22. Dissanayake TD, Maksymowych WP, Keeling SO. Peripartum issues in the inflammatory arthritis patient: A survey of the RAPPORT registry. *Sci Rep*. 2020;10:3733. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60451-2>.
 23. Rebić N, Sayre EC, Zusman EZ, Amiri N, Baldwin C, De Vera MA. Perinatal use and discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in women with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:1514-1521.
 24. Fattah A, Asadi A, Shayesteh MRH, Hesari FH, Jamalzehi S, Abbasi M, et al. Fertility and infertility implications in rheumatoid arthritis; state of the art. *Inflamm Res*. 2020;69:721-729. doi: 10.1007/s00011-020-01362-w.
 25. De Cock D, Brants L, Soenen I, Pazmino S, Bertrand D, Stouten V, et al. A systematic review on the effect of DMARDs on fertility in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 oct;50(5):873-878. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.07.003.
 26. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2019;46:245-250. doi: 10.3899/jrheum.180226.
 27. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;64:52-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.005.
 28. Kishore S, Mittal V, Majithia V. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003-2011. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:236-240. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.011.
 29. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:113-122. doi: 10.1038/s41584-019-0351-2.
 30. Raine C, Austin K, Giles I. Mechanisms determining the amelioration of rheumatoid arthritis in pregnancy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Mar 19;S0049-0172(20)30079-2. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.006.
 31. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid uses during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:1262-1271. doi: 10.1093/rheumatology/kez405.
 32. Berkhout A, Clark JE, Wen SC. In utero exposure to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and effects to the infant: infectious complications, vaccine response, and safety of live vaccine administration. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:495-504. doi: 10.1080/14760584.2019.1599286.
 33. Ahmed K, Giles I, Nguyen H, Flint J. A systematic review of the safety of non-tumour necrosis factor inhibitor and targeted synthetic drugs in rheumatic disease in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar;20(Suppl 2):s98. doi: 10.7861/clinmed.20-2-s98.
 34. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S. Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 feb 3;12:1759720X19899296.
 35. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 4):iv6-iv17. doi: 10.1093/rheumatology/keaa250.

36. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 4): iv38-iv46. doi: 10.1093/rheumatology/keaa543.
37. Polachek A, Polachek Shlomi I, Spitzer K, Pereira D, Ye JY, Chandran V, et al. Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls. *Clin Rheumatol*. 2019;38:895-902. doi: 10.1007/s10067-018-4385-7.
38. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, Chambers CD. Birth Outcomes and Disease Activity During Pregnancy in a Prospective Cohort of Women with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:1029-1037. doi: 10.1002/acr.23924.
39. Unal C, Fadiloglu E, Tanacan A, Zaim OC, Beksac MS. Retrospective evaluation of pregnancies with ankylosing spondylitis in a tertiary center in Turkey. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:101-105. doi: 10.1111/1756-185X.13746.
40. Ursin K, Liernes S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Psoriatic Arthritis Disease Activity During and After Pregnancy: A Prospective Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1092-1100. doi: 10.1002/acr.23747.
41. Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:391-402. doi: 10.1038/s41584-019-0240-8.
42. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, Mottet C, Moens A, Ferrante M, et al. Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Digestion* 2020;101 (suppl 1):27-42.
43. Laube R, Yau Y, Selinger CP, Seow CH, Thomas A, Chuah SW, et al. Knowledge and attitudes towards pregnancy in females with Inflammatory Bowel Disease- an international, multi-centre study. *J Crohns Colitis*. 2020;14(9):1248-1255.
44. Bell SJ, Flanagan EK. Updates in the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Med J Aust* 2019;210 (6):276-80.
45. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, Livovsky DM, Cuker T, Farkash R, Hoyda A, et al. Exposure to Vedolizumab in IBD pregnant women appears of low risk for mother and neonate: A first prospective comparison study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1172-1175.
46. Gaidos JK, Kane SV. Medication adherence during pregnancy in IBD: compliance avoids complications. *Dig Dis Sci* 2021;66(2):336-337. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06271-w>.
47. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: A report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1508-24. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.022
48. Bengtson MB, Haugen M, Brantsaeter AL, Aamodt G, Vatn MH. Intake of dairy protein during pregnancy in IBD and risk con SGA in a Norwegian population-based mother and child cohort. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1182-y>.
49. Van der Giessen J, Binyamin D, Belogolovski A, Frishman S, Tenenbaum-Gavish K, Hadar E, et al. Modulation of cytokine patterns and microbiome during pregnancy in IBD. *Gut*. 2020;69:473-486.
50. Tandon P, Leung K, Yusuf A, Huang VW. Noninvasive methods for assessing inflammatory bowel disease activity in pregnancy. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(8):574-581.
51. Van der Giessen J, Huang VW, Van der Woude J, Fuhler GM. Modulatory effect of pregnancy on inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(3):1-12.
52. Sahu P, Kedia S, Padhan R, Ahuja V. Pregnancy-Onset inflammatory bowel disease (PO-IBD): A riddle inside an Enigma. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(11):e141.

Capítulo 44

Editor de la sección

Dr. Carlos Abud-Mendoza

Infección por SARS-CoV-2 y síndrome de tormenta de citocinas. Enfermedad por coronavirus y enfermedades reumatológicas

Dr. Carlos Abud Mendoza

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos

PUNTOS CLAVE

- El SARS-CoV-2, causante de la pandemia actual, emergió de Wuhan y se reconoce responsable de al menos 50 millones de contagios y más de un millón de muertes
- Los grupos susceptibles a montar menor respuesta inmune son los extremos de la vida
- Los síndromes de liberación de citocina y el de tormenta de citocinas son trastornos con niveles elevados de citocinas e hiperactivación inmune, se asocian a SARS-CoV-2
- En niños se describe el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19
- En general, pacientes con enfermedades reumatológicas no tienen mayor riesgo de infección o complicaciones
- En la infección por SARS-CoV-2 es mayor la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos, que se asocian a estado de hipercoagulabilidad
- Resulta eficaz la terapia inmunomoduladora

Los coronavirus son diversos, infectan muchos animales y pueden asociarse a infecciones respiratorias de leves a graves en el humano. En 2002 y 2012, dos de estos virus patogénicos de origen zoonótico, condicionaron síndrome de insuficiencia respiratoria grave en humanos (SARS-CoV) y el del Este Medio (MERS-CoV) y se asociaron a fatalidades. A fin de 2019 la infección conocida como COVID-19 o SARS-CoV-2 emergió de Wuhan, China (los 27 casos iniciales ligados a mercado de pescado y otros animales, en el centro de esa ciudad) que se relacionó también con neumonía grave y se diseminó a todo el mundo.¹

El virus se aísla de muestras de tejido respiratorio con el RNA metagenómico del betacoronavirus, que para marzo 11 del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) oficialmente lo declaró como responsable de pandemia, que para el mes de octubre fue responsable de por lo menos 50 millones de contagios humanos y sobrepasó el millón de muertes. La secuenciación genómica identifica similitud de 79% con el SARS-CoV y 50% con el MERS-CoV, con diferencias particularmente en el gen S; la proteína derivada tiene tamaño de 1 273 aa e investigaciones del Centro de Bioinformación de China en el estudio de 77 801 secuencias genómicas, que identificó 15 018 mutaciones que incluyen 14 824 polimorfismos de nucleótido único. Adicionalmente a murciélagos, los pangolines (osos hormigueros) y múltiples otros animales silvestres están implicados en la COVID-19 y recientemente hay informes adicionales de la transmisión de humano a diversos animales como perros y gatos.^{2,3} La susceptibilidad de visones se ha documentado en diversas granjas en los Países Bajos y Dinamarca,⁴ animales que habitualmente tienen síntomas leves, pero pueden hacer insuficiencia respiratoria grave como consecuencia de neumonía intersticial; proceso infeccio-

so que usa el mismo receptor de enzima convertidora de angiotensina.⁵

Las personas de mayor edad tienen mayor asociación con gravedad del proceso respiratorio; el virus se identifica en prácticamente todo el tracto respiratorio (incluye epitelio bronquiolar, glandular submucoso, neumocitos I y II, macrófagos alveolares) con daño alveolar difuso y membranas hialinas. Adicionalmente cualquier órgano o tejido puede ser susceptible de afectarse por el virus (corazón, cerebro, riñón, tracto gastrointestinal, etc.).⁶

Los jóvenes tienden a montar mejor respuesta de anticuerpos, cosa que es de menor magnitud en niños (probablemente asociado a menor sintomatología) y viejos. Hay paso transplacentario e infección del producto de madres embarazadas infectadas.

La mayoría de las personas tienen periodo de incubación de 5 días (1 a 14) y la neumonía se desarrolla habitualmente asociada a disnea en 8 días; característicamente hay malestar general, astenia o fatiga importante, menos común cefalea, odinofagia, hiposmia, anosmia, disgeusia o ageusia, diarrea y la fiebre inicialmente ocurre solo en la tercera parte. El 81% de los casos tienen manifestaciones leves, 14% requieren de cuidados intensivos y 5% se tornan críticamente enfermos, con insuficiencia respiratoria, choque o disfunción orgánica múltiple; característicamente destaca en tomografía las imágenes de vidrio esmerilado, con linfopenia profunda, hiperferritinemia, elevación de proteína C reactiva, troponina, dímero-D y elevación de interleucina-6; pueden alargarse tiempos de coagulación, haber anticuerpos antifosfolípido y desarrollo de trombosis particularmente en los casos graves.

La TR-PCR por hisopado nasal suele tener falsos negativos de 40%, la sensibilidad incrementa en líquido o lavado bronquioloalveolar; las pruebas rápidas de anticuerpos suelen tener mala sensibilidad.⁷

La duración de la infectividad de la COVID-19 tiene implicaciones para la salud pública y aunque inicialmente se consideraba que deberíamos tener una 2ª prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) posterior a haberse reportado como positiva una primera prueba, al tornarse negativa se consideraba que ya no había infectividad. Resulta por demás evidente que hasta más del 40% de las personas con esta infección viral pueden tener prueba negativa y que la persistencia de la positividad en su caso, depende de la capacidad de la prueba de detección de partículas virales y las más de las veces no representa que haya infectividad. En 10 días de las personas con la COVID leve a moderada dejan de ser infectantes y en 15 días aquellos con padecimiento grave.⁸

Hay estudios múltiples sobre potencial eficacia o fallas terapéuticas de medicamentos aún en los que inicialmente se documentaron que se asocian a disminución de virus, sin embargo, se han empleado con cierta evidencia de eficacia para disminuir carga viral y quizás para cuadro clínico, la ivermectina, hidroxiclo-roquina, azitromicina y glucocorticoides (GC) (incluye metilprednisolona, dexametasona), además de potencial beneficio de colchicina y atorvastatina. Para casos graves dosis mayores de GC, tocilizumab (inhibidor de IL-6) y baricitinib (inhibidor de JAK cinasas 1 y 2). Los cambios de posición ayudan a mejorar la ventilación, pero no hay incrementado supervivencia. La asociación con arritmias con el empleo de azitromicina en particular conjuntamente con antipalúdicos es un poco mayor, pero es rara. Remdesivir ha mostrado actividad antiviral y cierta eficacia en casos moderadamente graves. Hay estudios diversos referentes a la potencial eficacia de plasma de personas recuperadas de procesos graves, así como de anticuerpos dirigidos contra receptores de la enzima converti-

dora de angiotensina. Múltiples vacunas han demostrado eficacia potencial y que se introducirán masivamente a principios del 2021.⁹⁻¹⁵

La durabilidad de los anticuerpos en promedio es de 7 meses, pero puede ser hasta de 3 en personas de edad avanzada, motivo por el cual estamos en el entendido no solo de las potenciales recurrencias que ya se reconocen como relativamente frecuentes, más aún, deja en interrogante la eficacia y durabilidad de las vacunas.^{16,17}

Síndrome de tormenta de citocinas asociado a COVID-19 (STC-COVID)

Los síndromes de liberación de citocinas y el de tormenta de citocinas (STC) son problemas inflamatorios sistémicos que cursan con niveles elevados de citocinas e hiperactivación inmune, desencadenados por terapias, patógenos, cánceres, condiciones autoinmunes y desórdenes monogénicos.

Durante el curso de la enfermedad del coronavirus (COVID-19) los informes de un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) han ido en aumento en Europa y Estados Unidos de América; tal síndrome incluye choque, disfunción cardíaca, dolor abdominal, y marcadores inflamatorios elevados, que incluyen proteína C reactiva (CRP), ferritina, dímero D, e interleucina-6. Desde junio de 2020, se reconoce el STC en adultos.¹⁸⁻²⁰

En niños se describió el denominado síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19, en serie de 186 pacientes la mediana de edad era de 8.3 años; 115 pacientes (62%) eran hombres, 135 (73%) habían estado saludables anteriormente, 131 (70%), con RT-PCR o pruebas de anticuerpos; la afección cardiovascular estuvo presente en 149 (80%); hematológica, en 142 (76%); mucocutánea, en 137 (74%); y respiratoria, en 131 (70%). La

mediana de duración de la hospitalización fue de 7 días (4 a 10 días); 148 pacientes (80%) requirieron estancia en cuidados intensivos; 37 (20%), ventilación mecánica; 90 (48%), aminas vasoactivas; y 4 (2%) murieron. Se determinaron aneurismas de la arteria coronaria (puntuaciones $z \geq 2.5$) en 15 pacientes (8%) y tuvieron características similares a la enfermedad de Kawasaki 74 (40%). La mayoría de los pacientes (171 [92%]) tuvo elevaciones en al menos cuatro biomarcadores indicando inflamación. El uso de terapias inmunomoduladoras fue frecuentes: se utilizó globulina inmunitaria intravenosa en 144 (77%), glucocorticoides en 91 (49%) e inhibidores de interleucinas 6 o 1 en 38 (20%). Los autores mencionan que este síndrome es representativo de formas muy graves de la infección por COVID-19, no informadas en la infección en Wuhan.^{21,22}

En el estudio realizado en Nueva York, Dufort y colaboradores documentan que todos los niños cursaron con fiebre o calosfríos; 97%, con taquicardia; 80%, con síntomas gastrointestinales; 60% presentó erupción; 56%, inyección conjuntival; y 27%, estomatitis oral; con niveles elevados de proteína C reactiva, dímero-D, y troponina en 100%, 91% y 71% de los pacientes, respectivamente; 62% recibió apoyo vasopresor, 53% tenía evidencia de miocarditis, 80% fue admitido en una unidad de cuidados intensivos y dos murieron.^{21,22}

En estudio retrospectivo, Caricchio analizaron 513 pacientes con imagen tomográfica de vidrio esmerilado, 95% tuvo prueba de COVID-19 mediante RT-PCR, de esos 513 (64%) se clasificaron como portadores de síndrome de tormenta de citocinas asociado a COVID (STC-COVID) y recibieron biológicos (anti-IL-6 y anti-IL-1); las comorbilidades asociadas incluyeron hipertensión, obesidad, diabetes y tabaquismo, mismas que contribuyeron a la mayor asociación con el STC.²³

Los criterios para síndrome de activación macrofágica o para linfocitosis hemofagocítica no identificaron al STC-COVID. Lo anterior obligó al desarrollo de criterios para determinarlo, los que tuvieron sensibilidad de 0.85 y especificidad de 0.80, y comprenden tres grupos de estudios de laboratorio que incluyen inflamación, daño tisular o muerte celular e imbalance electrolítico prerrenal. En el **Cuadro 44.1** se anotan los criterios preliminares, síntomas característicos de COVID-19, prueba positiva de TR-PCR, tomografía computada de alta resolución con evidencia de imágenes de vidrio esmerilado, elevación de ferritina > 250 ng/mL y proteína C reactiva > 4.6 mg/dL, con uno o más datos de laboratorio de los tres grupos mencionados.

Los parámetros de laboratorio indicativos de estado proinflamatorio grave, la muerte celular sistémica, la falla multiorgánica y el desequilibrio de electrolitos prerrenales son predictivos de esta condición hiperinmune. Hay diferencias con otros síndromes similares, como el de activación macrofágica (SAM), con trombocitopenia poco común y neutrofilia, lo que sugiere un sistema inmunitario innato activo, el aumento de los niveles de fibrinógeno y los niveles relativamente normales de triglicéridos en el COVID severo, conjuntamente con hipoalbuminemia, sugieren inflamación diferente; de tal manera que la falta de citopenias, niveles normales de fibrinógeno y ligera elevación de triglicéridos indican que el STC-COVID tiene características distintivas y es diferente de la linfocitosis hemofagocítica y del SAM.

Los niveles altos de DHL, PCR y linfopenia, se asocian a mayor mortalidad, con niveles disminuidos de células T CD4+ y CD8+, con alteración de inmunidad innata por la infección viral grave, que condiciona también muerte celular en hígado, corazón y riñón, hechos que se traducen

Cuadro 44.1. Criterios preliminares para síndrome de tormenta de citocinas asociado a COVID-19

Criterios de entrada	Valores
Sx y Sns de COVID-19	
RT-PCR + para COVID-19	
TAC pulmonar con vidrio esmerilado	
Ferritina	> 250 ng/mL
Proteína C reactiva	> 4.6 mg/dL
Grupo I	
Albúmina	< 2.8 g/dL
Linfocitos en %	< 10.2
Neutrófilos	> 11 400/mm ³
Grupo II	
ALT (TGP)	> 60 U/l
AST (TGO)	> 87 U/l
Dímero-D	> 4 930 ng/mL
DHL	> 416 U/l
Troponina I	> 1.09 ng/mL
Grupo III	
Brecha de aniones	> 6.8 mmol/L
Cloro	> 106 mmol/L
Potasio	> 4.9 mmol/L
Relación BUN: creatinina	> 29

Se requieren los criterios de entrada y una variable de cada grupo

Fuente: Caricchio R, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis. 2021.²³

a través de los niveles de DHL, dímero-D, troponina, asociado a la vez a inmunotrombosis que justifica sobremanera el empleo de anticoagulación, con proceso inflamatorio intenso que invitan a la necroptosis y piroptosis mediadas a niveles altos de IFN γ , IL-1 e IL-6, entre otras citocinas proinflamatorias, así como activación de inflamasoma.¹⁸⁻²³

Enfermedades reumatológicas en la pandemia por COVID-19

Muchos pacientes con lupus tienen susceptibilidad a procesos infecciosos en

mayor tasa que la población general, debido a:

- Alteraciones en la inmunidad celular -las que incluyen neutropenia, disfunción neutrofílica y macrofágica
- Alteración de linfocitos T y B, condicionada en la mayoría por linfopenia absoluta, pero también por disfunción de los linfocitos (selección clonal, pobre respuesta a estímulos antigénicos *de novo*, citotoxicidad celular, etc.), así como por disminución del número y función de células NK

Menor inmunidad humoral con alteración de fagocitosis y neutralización alterada, en parte debido a anticuerpos contra receptores Fc, así como por hipogammaglobulinemia, y deficiencias congénitas y adquiridas de complemento. Conjuntamente con lo anterior que puede sumarse a la actividad de la enfermedad, destaca la terapia inmunomoduladora o inmunosupresora con dosis variables de glucocorticoides y medicamentos anti-reumáticos, ciclofosfamida y terapia biológica (rituximab).

Lo anterior probablemente explica que, aunque la tasa de COVID-19 pudiera no ser mayor que lo informado para la población general, la gravedad en aquellos que se infectan es discretamente mayor. Como se ha visto anteriormente en otros grupos de pacientes, aquellos con COVID-19 y comorbilidades, como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes mellitus tienen peores resultados. Los pacientes con lupus tienen tasas más altas de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, obesidad y sedentarismo, por lo que se sugiere que el lupus debe incluirse como factor de riesgo independiente en principio para enfermedad cardiovascular. El 37% de los pacientes con lupus tiene hipertensión; 20%, enfermedad pulmonar; y 17% tiene diabetes mellitus, con tasas más altas de estas comorbilidades entre los casos hospitalizados, que incluyen a la enfermedad renal crónica.

Los anticuerpos antifosfolípido (AFL) se encuentran en personas con lupus en 30 a 40%; estos anticuerpos se asocian a infecciones y también a trombosis; múltiples líneas de evidencia vinculan COVID-19 con AFL, así como a estado hipercoagulable y trombosis. Hasta 31% de los pacientes con COVID-19 en cuidados intensivos tiene trombosis, que en estudios *post mortem* llegan casi al 100%. Estudio de Wuhan reportó que de 66 pacientes

críticamente enfermos por COVID-19, 47% tenía AFL positivos y que aquellos con título > 40 U tenían mayor riesgo de infarto cerebral (p : 0.023). A pesar de la anticoagulación estos pacientes tienen eventos trombóticos con frecuencia.²⁴

Persisten las dificultades para darle peso específico a los antipalúdicos como medicamento contra el virus. Rentsch y colaboradores hicieron un estudio de cohorte observacional preespecificado basado en la población utilizando datos nacionales de atención primaria y registros de defunción vinculados en la plataforma OpenSAFELY, que cubre aproximadamente el 40% de la población general en Inglaterra. Entre el 1 de septiembre de 2019 y el 1 de marzo de 2020, de 194 637 personas con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, 30 569 (15 a 7%) recibieron dos o más recetas de hidroxiclороquina. Entre el 1 de marzo y el 13 de julio de 2020, hubo 547 muertes de COVID-19, 70 entre los usuarios de hidroxiclороquina. La mortalidad acumulada estandarizada estimada de COVID-19 fue del 0 al 23% (IC 95% 0.18 a 0.29) entre los usuarios y entre los no usuarios; una diferencia absoluta de 0.008% (-0.051 a 0.066). Después de incluir la edad, el sexo, la etnia, el uso de otros medicamentos inmunosupresores y región geográfica, no se observó ninguna asociación con la mortalidad por COVID-19 (HR 1.03, IC 95% 0.80 a 1.33). Rentsch y colaboradores no encontraron evidencia de interacciones con la edad u otros fármacos inmunosupresores. Los análisis cuantitativos de sesgo indicaron que las asociaciones observadas eran sólidas a la falta de información para tratamientos biológicos adicionales para enfermedades reumatológicas; además, observaron asociaciones similares con el resultado del control negativo de la mortalidad no causada por COVID-19.²⁵

El estudio observacional multicéntrico de Ferri y colaboradores incluyó

1,641 pacientes italianos no seleccionados, quienes mediante encuesta telefónica se clasificaron como: a) diagnóstico definitivo de enfermedad por COVID-19: presencia de infección sintomática por Covid-19, confirmada por hisopos orales/nasofaríngeos positivos; b) enfermedad COVID-19 muy sospechosa: presencia de síntomas muy sugestivos, en ausencia de una prueba de hisopo. Las personas con enfermedades autoinmunes sistémicas tuvieron mayor prevalencia de infección por COVID-19, comparadas con la población general italiana ($p = 0.030$, $p = 0.001$, $p = 0.000$, respectivamente).²⁶

Tal aseveración no es igual para todas las enfermedades y mucho pudiera depender de comorbilidades y edad, ya que aparentemente las personas con artritis reumatoide tienen menor prevalencia de esta viremia y aquellos con arteritis de células gigantes innegablemente tienen tasas más altas de COVID-19. Mención aparte es lo referente a hospitalizaciones; de 600 casos de 40 países, casi la mitad de los pacientes se hospitalizaron (277, 46%) y 55 (9%) murieron, con la dosis de prednisona ≥ 10 mg/día asociada con mayores probabilidades de hospitalización (OR 2.05, IC 95% 1.06 a 3.96); el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades convencionales (DMARD) solo o en combinación con biológicos e inhibidores de JAK no se asociaron a hospitalización.²⁷

Los pacientes con enfermedad autoinmune son más propensos a tener al menos una comorbilidad (25.8% vs. 12.9%, $p = 0.03$), tomar medicamentos inmunosupresores de manera crónica (66.1% frente a 4.0%, $p < 0.01$) y hasta han recibido trasplante de órgano sólido (16.1% frente a 1.6%, $p < 0.01$), sin diferencias estadísticamente significativas en la admisión a la unidad de cuidados intensivos, intubación o muerte.²⁸

Parece que nuestros pacientes, aunque bajo tratamiento con inmunomodulación, no son particularmente susceptibles a la infección por coronavirus y, si están infectados, no tienen resultados significativamente peores que otros pacientes. Algunos de los medicamentos de uso cotidiano como hidroxiclороquina, dexametasona y tocilizumab se emplean para el tratamiento de COVID-19. Los pacientes con medicamentos inmunosupresores no corren riesgo mucho mayor de contraer la infección por COVID-19, ante lo que es deseable que los pacientes continúen con tratamiento, el cual se puede suspender en caso de expresión grave de esta infección viral.²⁹

El uso de terapia antiinflamatoria e inmunomoduladora en el entorno de las enfermedades reumatológicas, así como de otras enfermedades que cursan con inmunosupresión (cáncer) y COVID-19 puede ser una espada de doble filo. Se ha demostrado que el uso temprano y adecuado de estos medicamentos es beneficioso para hacer frente a la tormenta de citoquinas, pero su uso en una etapa avanzada es controvertido. Por lo tanto, mientras se esperan recomendaciones basadas en la evidencia, no se puede dejar de enfatizar las medidas preventivas, como practicar la higiene para la tos, lavarse las manos con regularidad, el distanciamiento social y evitar los lugares públicos. Es importante mantener la enfermedad reumática de base bajo control, ya que eso plantea un riesgo considerable de contraer infecciones. En general, un paciente no infectado puede continuar con seguridad en el tratamiento en curso para mantener la enfermedad bajo control sin un aumento significativo en el riesgo de contraer la infección. En caso de exacerbación de la enfermedad, se pueden modificar o iniciar DMARD e incluso productos biológicos. La decisión de continuar con los DMARD o agentes

inmunosupresores, incluidos los productos biológicos y las moléculas pequeñas en casos expuestos o confirmados, debe dejarse en el tratamiento del reumatólogo, que debe realizar un análisis adecuado de riesgo-beneficio.

Los marcadores hiperinflamatorios, como las interleucinas elevadas IL-2 e IL-7, TNF α , la proteína inflamatoria macrófago 1 α , la quimiocina de monocitos, el factor estimulante de colonias de granulocitos e IFN α se han asociado con la gravedad de COVID-19. En un análisis de pacientes con artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, aquellos con inhibidores de TNF, IL-6, cinaasa, IL-17, IL-12/23 y con fármacos que inhiben la coestimulación de células T, las tasas de infección por COVID-19, hospitalizaciones, necesidad de servicios de atención crítica, intubaciones y muerte, fueron menores.³⁰

La evaluación de 694 adultos con enfermedades reumatológicas que se infectaron con COVID-19 mostró que aquellos con enfermedad grave (87, 13 %) eran hombres, de edad mayor, hipertensos, que estaban bajo tratamiento con glucocorticoides (independientemente de dosis), mofetil micofenolato y rituximab, hecho contrario ocurrió con metotrexato, iTNF e IL-6.³¹

Para el manejo de COVID no grave hay estudios que sugieren potencial beneficio con el empleo de colchicina, atorvastatina, azitromicina, ivermectina, antiplúdicos y dosis bajas de prednisona y dexametasona (GC); en casos de neumonía y más para tormenta de citocinas GC, tocilizumab y baricitinib asociados o no a remdesivir.³²⁻³⁴

Se demostró previamente que la vacuna BNT162b2, nanopartícula lipídica (RNA modificado codificante de proteínas del virus COVID), conducía a inmunogenicidad con capacidad para producir

anticuerpos neutralizantes e inmunidad robusta celular a través de respuesta de linfocitos específicos CD8+ y CD4-Th1. Polack y colaboradores, en un ensayo pivotal de eficacia, multinacional, controlado con placebo, ciego al observador, asignaron al azar a personas de 16 años de edad o mayores en una proporción de 1:1 para recibir dos dosis, con 21 días de diferencia, de placebo o de la vacuna candidata BNT162b2 (30 μ g por dosis); los criterios de valoración principales fueron la eficacia de la vacuna contra la COVID-19 confirmada en laboratorio y la seguridad. Incluyeron 43 548 participantes, 21 729 recibieron la vacuna y 21 728 placebo, con infección de la COVID a 7 días después de la segunda dosis en ocho de los que recibieron la vacuna vs. 162 del grupo placebo; entre 10 personas con COVID grave con inicio en la 1ª dosis, nueve ocurrieron en el grupo asignado a placebo y solo en uno de los de vacuna, con similar eficacia en diversas edades, género, etnicidad e índice de masa corporal. En los que recibieron la vacuna fueron comunes las molestias en el sitio de la inyección, fatiga (59%) y dolor de cabeza (52%) y aunque se presentaron en el grupo de placebo ocurrieron en la mitad de lo observado con la vacunación. Los eventos adversos graves fueron similares entre los grupos: 0.6 y 0.5%. Lo anterior traduce 95% de eficacia con muy buen perfil de seguridad de la vacuna BNT162b2.³⁵

Las vacunas contra COVID-19 muestran eficacia de 76 a \geq 90%, los pacientes con enfermedades reumatológicas crónicas montan respuesta a anticuerpos, pero de mayor magnitud, particularmente con el empleo de rituximab, medicamento que también se asocia con mayor número de neumonías graves relacionadas a la infección viral.³⁶

Así, drogas empleadas durante muchos años por reumatólogos, como la colchicina, glucocorticoides, baricitinib,

tocilizumab y gammaglobulina, junto a otras más novedosas, como inhibidores del complemento y de angiogénesis (bevacizumab), han mostrado su utilidad en COVID-19 grave.³⁷

REFERENCIAS

- Hu B, Guo H, Peng Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(3):141-154. doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–273.
- Bosco-Lautha AM, Hartwiga AE, Portera SM, Gordya PW, Nehringa M, Byas AD, et al. Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(42):26382-26388. doi: 10.1073/pnas.2013102117
- Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25:pil=2001005. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARSCoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5:562–569.
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177–1179.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:411–412.
- Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis*. 2021;72:1467–1474. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1249
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2411–2418.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269–271.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2327–2336.
- The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;384:693-704. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117
- Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:9490–9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
- Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584:120–124.
- Anand S, Montez-Rath M, Han J, Bozeman J, Kerschmann R, Beyer P, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet*. 2020;396:1335–44. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32009-2
- Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity. *Immunity PII:AUTORES, FALTA EL AÑO Y PÁGINAS* S1074-7613(20)30445-3 doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.004
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23:101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1450-6.
- Faigenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-73.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-46.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347-58.
- Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:88-95. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218323
- Mason A, Rose E, Edwards CJ. Clinical management of Lupus patients during the COVID-19 pandemic. *Lupus*. 2020;29:1661-72. doi: 10.1177/0961203320961848

25. Rentsch CT, DeVito NJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol.* 2020;3:E19-E27. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30378-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30378-7)
26. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol.* 2020;39:3195-204.
27. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-86.
28. Faye AS, Lee KE, Laszkowska M, Kim J, Blackett JW, McKenney AS, et al. Risk of Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with Autoimmune Disease and COVID-19: A Matched Cohort Study from New York City. *J Rheumatol.* 2021;48:doi.org/10.3899/jrheum.200989
29. Roongta R, Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3237-3244. doi: 10.1007/s10067-020-05358-z
30. Annapureddy N, Nalleballe K, Onteddu SR, Sharma R, Sheng S, Kovvuru S, et al. Biologics in systemic autoimmune diseases during COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol.* 2020;39:3529-31.
31. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2020;80(4):527-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
32. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
33. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, D'Andrea S, Ciaffi J, Meliconi R, et al. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:1247-54.
34. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Muskardin TLW, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:550-557. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219174
35. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-2615 doi: 10.1056/NEJMoa2034577
36. Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1098-1099. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220289
37. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e447-e459. doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00062-X

Capítulo 45

Editor de la sección

Dr. Jorge Rojas Serrano

Actualidades en las manifestaciones pulmonares de las enfermedades reumatológicas

Dr. Jorge Rojas Serrano

PUNTOS CLAVE

- La progresión de la fibrosis pulmonar anuncia mal pronóstico, es continua y no reversible
- El patrón usual de la artritis reumatoide comparte el mismo factor de riesgo genético que la fibrosis pulmonar idiopática (variante promotora de MUC5B)
- El metotrexato no se asocia con enfermedad pulmonar en artritis reumatoide
- El abatacept parece ser eficaz en enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide

Resultan de interés creciente para el reumatólogo las enfermedades fibrosantes del pulmón (EFP), la afección pulmonar en esclerosis sistémica (ES), la artritis reumatoide (AR) y las miopatías inflamatorias (MI) con anticuerpos asociados y específicos.

Enfermedades fibrosantes del pulmón

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar (enfermedades pulmonares intersticiales -EPI-) comprenden un grupo muy heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones clínicas y grado variable de infiltrado de células inflamatorias, fibrosis y proliferación. El arquetipo

de las EPI es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), condición de causa desconocida, que afecta sobre todo a hombres mayores de 60 años de edad, con historia de tabaquismo y que tienen daño histológico característico denominado *neumonía intersticial usual*. El curso de la FPI es progresivo con supervivencia de solo 3 años después del diagnóstico. La progresión de la fibrosis pulmonar es relevante, pues conlleva mal pronóstico, es continua y no reversible. A pesar de que las entidades nosológicas asociadas con un patrón de EFP son poco frecuentes, en su conjunto afectan a alrededor de 20 a 28 sujetos por cada 100 000 habitantes.

Fisiopatología: la EPI asociada a la artritis reumatoide (EPI-AR) con patrón usual, comparte el mismo factor de riesgo genético que la FPI familiar, la variante promotora de MUC5B (mucin 5B, oligomeric mucus/gel-forming). Este mismo factor de riesgo se observa en la neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHC), pero este factor de riesgo no se observa en la EPI asociada a la esclerosis sistémica, a la sarcoidosis o al síndrome antisintetasa. Varios procesos pueden dar lugar a citocinas profibróticas, que incluyen al factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento de tejido conjuntivo, al derivado de plaquetas y las vías de se-

ñalización de WNT y *hedgehog* (erizo). La gran mayoría de sujetos con síndrome antisintetasa no desarrollan patrón de EFP.² Una vez establecido el proceso de fibrosis pulmonar, se autoperpetúa y hay progresión del daño pulmonar.

Adicional a las EPI observadas en enfermedades reumatológicas mencionadas, destaca la denominada neumonía intersticial con rasgos de autoinmunidad (NIRA), EPI con manifestaciones autoinmunes, sin llegar a cumplir todos los criterios de clasificación para alguna enfermedad reumatológica bien definida.

La **Figura 45.1** describe la propuesta de manejo de las EPF relevantes en reumatología.

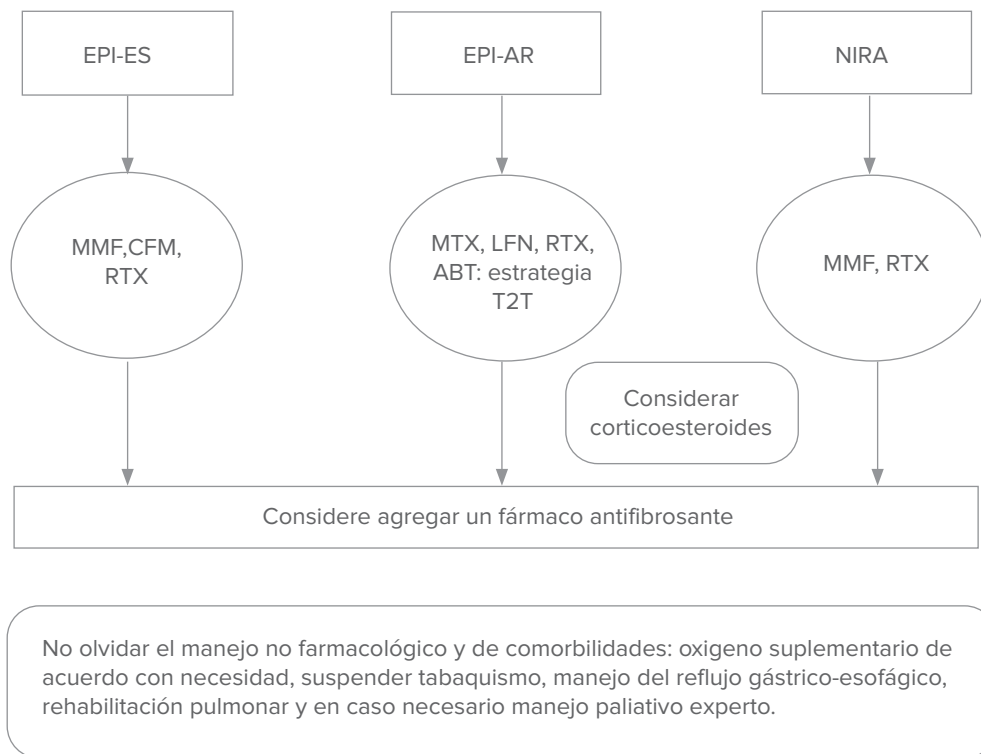


Figura 45.1. Propuesta de manejo de enfermedades fibrosantes pulmonares de interés para los reumatólogos. EPI-ES: enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica. EPI-AR: enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide. NIRA: neumonía intersticial con rasgos de autoinmunidad. MMF: mofetil micofenolato. CFM: ciclofosfamida. RTX: rituximab. MTX: metotrexato. LFN: leflunomida. RTX: rituximab. ABT: abatacept.

Fuente: Wijnsbeek M, et al. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. N Engl J Med. 2020¹

Avances en enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia

Para la neumonía usual en ES tenemos al nintedanib y pirfenidona; el primero aprobado por la FDA y con estudio controlado contra placebo,³ que mostró disminución de la pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) alrededor de 40 ml por año vs. 120 ml anual de quienes solo recibieron ácido micofenólico, por lo que es opción adecuada el tratamiento combinado con mofetil micofenolato y nintedanib. Un estudio realizado en 2020, que evaluó el efecto de los ajustes a la dosis de nintedanib para manejo de eventos adversos, permitió modificar la dosis inicial de 150 mg cada 12 horas de nintedanib, ya sea suspendiendo el fármaco por unos días para posteriormente reiniciarlo, o bien, disminuir la dosis a 100 mg cada 12 horas;⁴ la diarrea ocurrió en 75.7% bajo manejo con nintedanib, comparado con 31.6% de quienes estaban recibiendo placebo; hasta el 48% de los sujetos tratados con nintedanib requirieron disminuir dosis a 100 mg cada 12 horas o suspensión temporal, lo que permitió la continuación de este medicamento.

Se ha discutido mucho acerca del potencial uso de tocilizumab, un anticuerpo antirreceptor de IL-6 en el manejo de la ES y su potencial uso en el manejo de la EPI-ES. En el 2020, se publicó un ensayo fase III, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó la seguridad y eficacia de tocilizumab en el manejo de la afección cutánea de la ES, así como el efecto de tocilizumab en la EPI-ES.⁵ En este estudio se incluyeron sujetos con ES (criterios 2013 / ACR/EULAR) de hasta 60 meses desde el inicio de los síntomas asociados a la ES, que no fuera fenómeno de Raynaud, con puntaje en la escala modificada de Rodnan (eMR) entre 10 a 35 puntos y

con enfermedad activa, 6 meses previos al ingreso al estudio. El desenlace principal del estudio fue la diferencia de cambio de la eMR a la semana 48, y el objetivo secundario, el porcentaje de sujetos con cambios de la capacidad vital forzada (% CVF); *no hubo diferencias en la eMR en el grupo de tocilizumab contra el grupo de placebo, pero sí en el desenlace secundario, que favoreció a tocilizumab. Sin embargo, el comparador fue placebo, así que no sabemos si tocilizumab es más eficaz que mofetil micofenolato o rituximab.*

Abatacept, proteína humanizada de fusión entre la porción extracelular de CTLA-4 y el fragmento Fc de la IgG1 humana (CTLA-4Ig) en el manejo de la ES con afección cutánea difusa de inicio reciente,⁶ no demostró diferencia significativa en el cambio de la eRM, el desenlace principal del estudio. Hubo diferencias en el porcentaje de sujetos que requirieron tratamiento de escape con inmunosupresores: en el grupo asignado a placebo fue mayor (36%) que en el de abatacept (16%), el que fue bien tolerado, e incluso el grupo asignado a placebo presentó mayor incidencia de eventos adversos. Los autores consideran la necesidad de estudio de fase III.

El romilkimab, anticuerpo IgG4 de diseño, humanizado, biespecífico, dirigido y con la capacidad de neutralizar a la IL-4/IL-13, reduce la quimiocina de activación regulada de timo (TARC). En ES con afección cutánea difusa está implicada la respuesta inmune TH2 que incluye a la IL4, IL13 y se asocia a niveles aumentados de periostina, importante en el proceso de fibrosis. Este ensayo clínico tuvo duración de 24 semanas y permitió el uso combinado de inmunosupresores con romilkimab. El desenlace primario fue el cambio en el puntaje eRM, además de explorar otros desenlaces, como la CVF; ambos, mejores con romilkimab.

Avances en enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide

En el 2020 se publicó un estudio que evaluó metotrexato en serie de cohortes multinacionales,⁷ aunque ya se había documentado ausencia de riesgo y hasta papel protector,⁸ que incluyó a Francia, México, Brasil, EUA y Reino Unido y se confirmó la reducción en el riesgo de EPI-AR y, de manera muy importante, el retraso en la aparición de la EPI-AR o mayor tiempo libre de esta en aquellos sujetos que recibieron tratamiento con metotrexato. Ibfelt y colaboradores⁹ refuerzan la idea del efecto protector del metotrexato; en estudio poblacional analizaron más de 30 000 sujetos; no se encontró riesgo de EPI en los tratados con metotrexato (HR: 1.0, IC 95%: 0.78 a 1.27) y, por el contrario, hubo disminución del riesgo de presentar insuficiencia respiratoria a los 5 años de seguimiento (HR: 0.54, IC 95%: 0.43 a 0.67).

En contrapartida, al evaluar metotrexato en población de sujetos con enfermedad cardiovascular previa¹⁰ se reportó incidencia de eventos pulmonares graves en el grupo de metotrexato de 0.005 comparado contra el grupo control de 0.002 para una diferencia de riesgo de 0.003, además de una incidencia de posibles casos de neumonitis por metotrexato de 0.0025, comparado contra placebo de 0.0004, con diferencia de riesgo de 0.002, HR de 6.94 y un IC 95% de 0.89 a 56. En artículo posterior, Sparks y colaboradores¹¹ evaluaron los factores de riesgo asociados a los posibles casos de neumonitis por metotrexato, como sexo masculino, la mayor edad, raza blanca y uso concomitante de insulina. Con respecto a estos dos artículos cabe comentar que ningún caso de neumonitis pudo ser clasificada como posible y mucho menos como definitiva, y la población estudiada es completamente diferente a la de enfermedades reumatológicas en las que está indicado el uso de metotrexato.

Los anticuerpos contra proteínas carbamiladas (aProtCar) se asocian a AR agresiva con mayor incidencia de enfermedades respiratorias. Con esto, Castellanos-Moreira y colaboradores¹² evaluaron la asociación entre tres anticuerpos aProtCar y la EPI-AR, compararon los títulos de tres aProtCar IgG (anticuerpos antisuero bovino fetal, antifibrinógeno y antipéptido homocitrulinado fibrina/filagrina quimérico) y de aProtCar IGA (antisuero bovino fetal) mediante ELISA. Los sujetos con EPI-AR tuvieron niveles mucho más elevados de estos autoanticuerpos que los sujetos con AR sin EPI, incluyendo también el aProtCar IgA. La carbamitación puede cambiar la estructura y la función de múltiples proteínas, además de la avidéz con la que algunos autoanticuerpos se pueden unir a las proteínas carbamiladas. De esta manera, los aProtCar pudieran identificar a las proteínas homocitrulinadas pulmonares con respuesta inflamatoria subsecuente, que contribuya a la fisiopatología de la EPI-AR, con mayor prevalencia de aProtCar entre aquellos sujetos que fumaban.

El estudio español de EPI-AR tratada con abatacept¹³ se actualizó con 263 pacientes con mediana de seguimiento de 12 meses (6 a 36 meses); la mayoría (87.7 %) presentó estabilidad o mejoría de la CVF $\geq 10\%$ en el seguimiento y el 90% estabilidad o mejoría $\geq 10\%$ de la difusión de monóxido de carbono (DLCO). La retención del tratamiento con abatacept fue de 76.4%, y los principales eventos adversos observados fueron infecciones, sobre todo de las vías respiratorias. Dos pacientes en este estudio fallecieron por progresión de la EPI, después de una exacerbación de la EPI posterior a la suspensión del biológico. Los pacientes tenían puntajes altos del índice DAS28, mismos que se redujeron con abatacept.

En el estudio INBUILT¹⁴ se evaluó la seguridad y eficacia de nintedanib para

disminuir la tasa de pérdida de la CVF en un grupo de sujetos con EFP, en el que se incluyeron pacientes con EPI-AR.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a miopatías inflamatorias

El síndrome antisintetasa (SAS) forma parte del espectro de las MII y su principal causa de morbilidad y mortalidad es la EPI. González-Pérez y colaboradores² describen la evolución de la EPI posterior al tratamiento médico con glucocorticoides en combinación con metotrexato y leflunomida, mofetil micofenolato, azatioprina y rituximab; diseñado como estudio de cohorte, se tenía evaluación basal y seguimiento a los 6 y 12 meses, documentó que el 67% de los pacientes presentaron mejoría de la función pulmonar ($\geq 10\%$ de la CVF o $\geq 15\%$ de la DLCO); lo anterior,

particularmente en sujetos con patrones de neumonía intersticial no específica u organizada (**Figura 45.2**). Sin embargo, los sujetos con patrones con fibrosis extensa no presentaron dicha mejoría y es muy probable que ese grupo, en realidad se esté comportando como una EFP.

Por otra parte, Ramos-Martínez y colaboradores¹⁵ publicaron un artículo en el que analizan los niveles de citocinas de diferentes perfiles inflamatorios de sujetos con EPI positivos a anticuerpos antisintetasa, tanto previamente como subsecuente a terapia; observaron que el perfil inflamatorio de citocinas Th17 tenía niveles mayores y buena capacidad de discriminación entre los pacientes con progresión y los que no presentaron progresión; los niveles de citocinas basales son elevados y consistentes con respuesta inflamatoria heterogénea; los pacientes con progre-

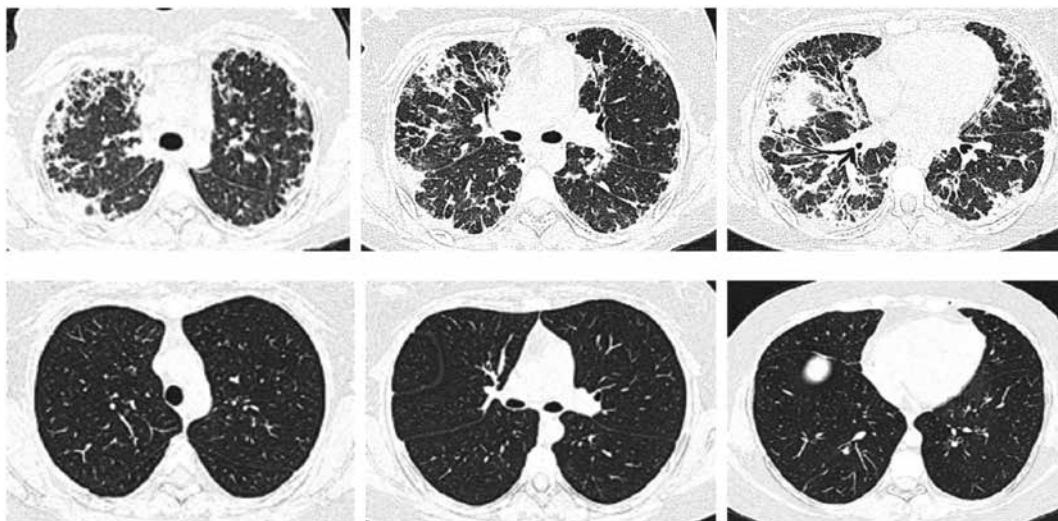


Figura 45.2. Evolución de las lesiones pulmonares de un paciente con neumonía organizada por síndrome antisintetasa, posterior al tratamiento con prednisona, metotrexato y leflunomida. En las imágenes superiores se observa consolidación en tres diferentes cortes, en la imagen inferior se observa la resolución de las lesiones. Tomografías con 1 año de diferencia.

Fuente: Gonzalez-Perez MI, et al. Evolution of Pulmonary Function in a Cohort of Patients with Interstitial Lung Disease and Positive for Antisynthetase Antibodies. J Rheumatol. 2020.²

sión de la EPI tuvieron niveles más altos de citocinas del perfil Th17, como la IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-18, IL-22, GM-CSF y TNF- α . Algunas de estas citocinas, por los hallazgos en curvas ROC, pueden ser utilizadas como biomarcadores para identificar a los sujetos con progresión de la enfermedad pulmonar, o bien, pudieran ser posibles blancos terapéuticos en el manejo de los pacientes con SAS.

REFERENCIAS

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020; 383(10):958-968.
2. Gonzalez-Perez MI, Mejia-Hurtado JG, Perez-Roman DI, Buendia-Roldan I, Mejia M, Falfan-Valencia R, et al. Evolution of Pulmonary Function in a Cohort of Patients with Interstitial Lung Disease and Positive for Antisynthetase Antibodies. *J Rheumatol*. 2020; 47(3):415-423.
3. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380(26):2518-2528.
4. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1478-1484.
5. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-974.
6. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):125-136.
7. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021 Feb 11;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020.
8. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466.
9. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):346-352.
10. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):369-380.
11. Sparks JA, Dellaripa PF, Glynn RJ, Paynter NP, Xu C, Ridker PM, et al. Pulmonary Adverse Events in Patients Receiving Low-Dose Methotrexate in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(12):2065-2071.
12. Castellanos-Moreira R, Rodriguez-Garcia SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Casafont-Sole I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):587-594.
13. Fernandez-Diaz C, Castaneda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-Sanjuan F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-3916.
14. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727.
15. Ramos-Martinez E, Falfan-Valencia R, Perez-Rubio G, Mejia M, Buendia-Roldan I, Gonzalez-Perez MI, et al. Anti-Aminoacyl Transfer-RNA-Synthetases (Anti-tRNA) Autoantibodies Associated with Interstitial Lung Disease: Pulmonary Disease Progression has a Persistent Elevation of the Th17 Cytokine Profile. *J Clin Med*. 2020;9(5):1356. doi: 10.3390/jcm9051356

Capítulo 46

Actualidades en las manifestaciones cardiovasculares de las enfermedades reumáticas

Dr. Alfredo Pérez Cuadra

PUNTOS CLAVE

- Se estima que la cardiopatía isquémica y eventos vasculares cerebrales son responsables del 50% de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide (AR)
- Pacientes con lupus eritematoso tienen entre 2 a 10 veces mayor riesgo de infarto de miocardio, comparados con población general
- Pacientes con AR en remisión tienen el mismo riesgo cardiovascular que la población de referencia
- Hay calculadoras de riesgo cardiovascular que se aplican a la población general, y pueden emplearse con ciertas consideraciones en pacientes con enfermedades reumáticas. Algunas contienen ya en sus variables a enfermedades autoinmunes
- Los biológicos pueden prevenir eventos cardiovasculares en AR al inhibir la formación de placas coronarias y estabilizar lesiones de alto riesgo
- Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas podrían ser protagónicos en la fisiopatología de enfermedad cardiovascular en AR

Introducción

Se ha reconocido desde hace más de 50 años que los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (EC). En la artritis reumatoide

(AR), se ha estimado que la cardiopatía isquémica (CI) y los eventos vasculares cerebrales (EVC) son responsables del 50% de la mortalidad. Por otra parte, la aterosclerosis acelerada es una complicación establecida del lupus eritematoso

sistémico (LES), dando lugar a que los pacientes con LES tengan entre 2 a 10 veces el riesgo de infarto de miocardio (IM) comparados con la población general. El mayor riesgo de IM en LES tiene su expresión más dramática en el hecho de que afecta a mujeres menores de 55 años. Sin embargo, es hasta hace relativamente poco que se reconoce que la inflamación tiene un papel preponderante en la fisiopatología de la EC. Esto hace que el escenario de las enfermedades reumatológicas inflamatorias sea tan especial, ya que el proceso inflamatorio subyacente de la actividad de las enfermedades reumatológicas pudiera tener un papel muy relevante en la fisiopatología de la EC observada en este grupo de pacientes. En el caso de la AR, Myasoedova y colaboradores¹ evaluaron el papel de las exacerbaciones de la actividad de la AR con el riesgo cardiovascular (RC) de una manera tiempo-dependiente y encontraron que por cada año que un paciente está en exacerbación de la actividad de la AR el RC aumenta 87% (*Hazard Ratio* [HR] de 1.87 (IC 95%: 1.04 a 3.35)) comparados con una población general pareada por edad y sexo; por el contrario, los pacientes con AR en remisión de la enfermedad tenían el mismo RC que la población de referencia. En este capítulo revisaremos los artículos más relevantes publicados durante el 2020 en el área de enfermedades cardiovasculares y su relación con las enfermedades reumatológicas, previa discusión de cómo interpretar los factores de riesgo cardiovasculares en las enfermedades reumatológicas.

Cómo entender la asociación de riesgo cardiovascular en las enfermedades reumatológicas

La OMS define como factor de riesgo a cualquier rasgo, característica o exposición que aumente la probabilidad de sufrir enfermedad o lesión. El conocimiento

que se tiene sobre los factores de riesgo se obtiene del estudio de cohortes que, al analizarlas, nos pueden dar lugar a puntajes de riesgo; la Escala de riesgo cardiovascular de Framingham debe tomarse como marco histórico para la comprensión de los factores de riesgo cardiovascular.

El fenómeno inflamatorio y aterogénesis se desarrollan de manera continua y progresiva, a lo largo de la vida del paciente reumatológico. Estos procesos fisiopatológicos pueden ser modificados por distintas intervenciones; sin embargo, lo común es que, en muchas ocasiones, estos fenómenos inflamatorios y que fomentan la aterogénesis pasan desapercibidos.

Condiciones inflamatorias crónicas, como AR, espondilitis anquilosante (EA), gota, LES, síndrome antifosfolípido primario (SAFP) y artritis psoriásica son condiciones de alto riesgo para enfermedad cardiovascular (EC); otras patologías menos comunes, como la esclerosis sistémica, vasculitis ANCA positivos, arteritis (Takayasu o de células gigantes) aterosclerosis acelerada y precoz también están en este escenario.

Uno de los primeros pasos que hay que realizar al evaluar a pacientes con algún padecimiento inflamatorio crónico y algunos otros factores de riesgo (por ej.: hipertensión, edad, colesterol, etc.) es estimar el riesgo cardiovascular (RC). Hay calculadoras de riesgo ampliamente conocidas y utilizadas, como la del *American College of Cardiology*, la calculadora de riesgo Framingham y el índice SCORE, entre otras.

La medida de fuerza de asociación más importante es el riesgo relativo (RR), que es la razón de los riesgos que se estima al dividir el riesgo de la población expuesta al factor de riesgo entre el riesgo de la población sin la exposición a este factor. Un riesgo mayor de 1, cuyo intervalo de confianza de 95% no pase la unidad,

es factor que eleva la probabilidad de EC. Los $RR < 1$ indican potencial efecto protector del factor de riesgo evaluado.

Las guías europeas de prevención cardiovascular y las de control de la dislipidemia, a las que se adhiere la Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA), recomiendan el uso del sistema SCORE para valorar el riesgo cardiovascular en su versión para poblaciones de bajo RC en prevención primaria; es decir, para individuos que no han tenido episodios cardiovasculares. Este sistema calcula el riesgo de muerte cardiovascular secundaria a aterosclerosis a 10 años y considera edad, tabaquismo, colesterol total y presión arterial sistólica; es importante describir que el sistema SCORE no contempla condiciones reumatológicas. En este sentido, la versión conocida como "NICE-Framingham" comenzó a mejorar la estratificación de riesgo cardiovascular; empero, la calculadora de riesgo conocida como QRISK2² incorpora a la artritis reumatoide y es ampliamente utilizada; la función QRISK2 incluye varios factores de riesgo más: etnia, diabetes, artritis reumatoide, fibrilación auricular y enfermedad renal, además de varios términos de interacción entre la edad y otras variables.² QRISK2 mejora ligeramente los resultados de QRISK1 y supera claramente los resultados de la función de Framingham adaptada y recomendada por NICE. La multiplicadora EULAR (utilizada mucho por la comunidad reumatológica) es otra herramienta matemática a la cual se recurre con frecuencia; otro modelo muy utilizado en diversos estudios es el puntaje predictivo de riesgo cardiovascular extenso para AR (ERS-RA, por sus siglas en inglés), este último parece tener una aplicación muy específica en AR debido a que incorpora años de discapacidad física en el paciente, así como tiempo en la utilización de tratamiento con glucocorticoides.³

Actualidades en los predictores de progresión de la placa coronaria en AR: impacto de la inflamación acumulada, los factores de riesgo cardiacos, la exposición a medicamentos en la progresión de la aterosclerosis coronaria en la AR

Karpouzas y colaboradores⁴ publicaron un estudio que tuvo como objetivo evaluar la incidencia de las placas de la arteria coronaria, la progresión de la aterosclerosis coronaria prevalente y los cambios en la composición de las placas coronarias en cohorte de sujetos con AR con angiografía-tomografía coronaria (ACTC) basal y en seguimiento; se ingresaron personas que cumplieran con los criterios de clasificación para AR del 2010 y que en la evaluación basal no tuvieran historia de EC. El estudio reclutó a 101 individuos y al ingreso se les realizó ACTC. Durante el seguimiento con media de 83 ± 3.6 meses, se registró la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica ($> 140/90$ mm Hg), hiperlipidemia, tabaquismo, obesidad central y la actividad de la AR de acuerdo con el puntaje DAS28-PCR en cada evaluación médica. También se registró el uso de medicamentos. El calcio en la arteria coronaria (CAC) fue cuantificado con el método de Agatston. Los segmentos de las arterias coronarias fueron evaluados en relación con la gravedad de la estenosis, en escala de 0 a 4 (puntaje de 0: ausencia de placa, 1: estenosis del 1 al 29% de las coronarias, 2: estenosis del 30 al 49%, 3: estenosis del 50 al 69% y puntaje de 4: estenosis $\geq 70\%$). Las placas coronarias fueron evaluadas de acuerdo con la composición: como placa no calcificada, mixta (calcificada/no calcificada) y calcificada. Los desenlaces principales del estudio fueron los cambios en la carga total de la placa, tipos de placas específi-

cos y el CAC. La progresión de la aterosclerosis fue definida como el número de segmentos nuevos de cualquier placa de aterosclerosis por paciente.

Los 101 pacientes incluidos tenían media de 10.22 ± 7.19 años de evolución de la AR al inicio del seguimiento y en la evaluación basal el 69.5% tenía placas coronarias. La tasa de incidencia (TI) para placas nuevas fue de 4.7 por cada 100 años/paciente (IC 95%: 2.2 a 8.6). En los sujetos con placas prevalentes, estas progresaron con tasa de 7.8 (IC 95%: 5.5 a 10.7)/100 pacientes/año; la tasa de progresión del CAC fue de 6 (IC 95%: 4.3 a 8.1)/100 años/paciente. El aumento de las unidades Agatston aumentaron a mediana de 15.1 (IC 95%: 9.3 a 32.6) y aquellos sujetos que presentaron CAC incidente tuvieron mediana de progresión anualizada de 1.7 unidades (IC 95%: 0.8 a 4.1).

Las variables que estaban asociadas de manera independiente al aumento del puntaje de segmentos afectados y del puntaje de estenosis del segmento fueron la edad, niveles elevados de PCR en el tiempo, y mayor dosis de prednisona. *El efecto del promedio en el tiempo de la PCR se modificó con el uso de estatinas, ya que aquellos sujetos que las recibieron por más del 50% del tiempo de seguimiento no tuvieron aumento del puntaje de segmentos afectados ni del puntaje de estenosis del segmento. El cambio en el CAC se asoció a mayor edad, obesidad, promedio de la PCR en el tiempo y dosis total de prednisona acumulada.* El tratamiento con estatinas también modificó el efecto del promedio de la PCR en el seguimiento, *ya que los niveles altos del promedio de PCR solo se asociaron con progresión del CAC en los sujetos sin tratamiento con estatinas.* Además, el efecto del promedio de la PCR en el tiempo también se vio afectado por las cifras de presión arterial sistólica, *ya que el efecto del promedio en el tiempo de la PCR solo fue*

evidente en los terciles de presión arterial elevados, pero no en el más bajo.

Por lo anterior, el efecto puede ser modificable no solo con el tratamiento para la actividad de la AR, al parecer, también las estatinas y el control estricto de la hipertensión arterial pueden disminuir el riesgo asociado con la inflamación persistente en pacientes con AR. Este estudio refuerza el concepto de que la inflamación tiene una participación en la fisiopatología de la aterosclerosis en la AR; sin embargo, el efecto puede ser modificable no solo con el tratamiento para la actividad de la AR, al parecer, también las estatinas y el control estricto de la hipertensión arterial pueden disminuir el riesgo asociado con la inflamación persistente en los pacientes con AR. Este estudio también debe interpretarse con resultados similares al de Tselios y cols.⁵ que se discute más adelante. Ambos sugieren fuertemente que el control estricto de la presión arterial mejora el pronóstico cardiovascular en AR y LES, respectivamente.

Los biológicos pueden prevenir los eventos cardiovasculares en la AR al inhibir la formación de placas coronarias y estabilizar las lesiones de alto riesgo

El tratamiento de la AR mejora la esperanza de vida, particularmente al disminuir el exceso de mortalidad por causas cardiovasculares.^{6,7} Choi y colaboradores⁸ describieron que los pacientes tratados con metotrexato presentaron menor mortalidad. Listing y colaboradores⁹ analizaron una cohorte de pacientes alemanes con AR tratados con agentes biológicos (registro alemán de biológicos RABBIT) y los $\text{iTNF-}\alpha$ y rituximab disminuyen la mortalidad a largo plazo, y como factores asociados a mortalidad destacó la persistencia de actividad alta de la AR.

Karpouzas y colaboradores¹⁰ documentaron que el empleo de biológicos

disminuye el RC en la AR. Analizaron 101 pacientes con AR con ACTC basal y de seguimiento para evaluar la aterosclerosis coronaria. Los agentes biológicos se asociaron a menor RC (RMA: 0.15, IC 95%: 0.04 a 0.6), al ajustar por posibles confusores (puntaje de Framingham-D'Agostino, la historia de tratamiento y el puntaje de DAS 28 tiempo-dependiente) *el efecto protector es específico de los estratos de lesiones no calcificadas; uso de biológicos se asoció con menor incidencia de nuevas placas de ateroma en áreas no afectadas en la evaluación basal solo en aquellos con lesiones no calcificadas*; ante lo que se destaca que pacientes con AR deben recibir el tratamiento dirigido a controlar la actividad de la AR lo más rápidamente posible, ante potenciales mejores desenlaces en las comorbilidades como la CI.

Especificidades de los anticuerpos antiproteínas citrulinadas, isotipos de factor reumatoide y la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con AR

Un hallazgo reciente y enigmático es que los anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) puede encontrarse en las placas de ateroma, lo que abre la posibilidad de que los ACPA además de su especificidad para el diagnóstico de la AR tengan un papel más activo en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular observada en la AR. Con este antecedente, Westerlind y colaboradores¹¹ publicaron un trabajo en el que evaluaron la asociación entre la presencia y los niveles de antipéptidos cíclicos citrulinados 2 (anti CCP2), así como las subespecificidades de estos ACPA y los isotipos de los factores reumatoides (FR) con su asociación con los síndromes coronarios agudos (SCA), EVC y eventos cardiovasculares mayores adversos (ECMA). Además de anti-CCP2 (segunda

generación de ensayos ACPA), se evaluaron 20 subespecificidades de ACPA por el método de *microarray*. Los niveles de anti-CCP2 y subespecificidades tuvieron tendencia a asociarse con desenlaces cardiovasculares, que desaparece al ajustarse para tabaquismo, ante lo que este probablemente sea el verdadero factor importante, el que también se asocia a ACPA y desenlaces cardiovasculares.

Pronóstico de la enfermedad cardiovascular en lupus eritematoso sistémico y en artritis reumatoide

En general la EC tiene peor pronóstico, con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). En el 2020, Lai y colaboradores¹² evaluaron a pacientes con AR y LES, posterior a IM, hemorragia intracraneal (HIC) o ataque isquémico cerebral (AIC), comparados contra sujetos con los mismos eventos cardiovasculares, pero sin AR o LES. Utilizando la información del Sistema Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) con cobertura del 99% de la población de Taiwán, lograron incluir la información en un periodo de 13 años. Incluyeron a todos los pacientes con AR y LES que recibieron manejo intrahospitalario por los diagnósticos anteriormente mencionados. Tomando en cuenta los diferentes eventos cardiovasculares observados, los pacientes con AR y LES fueron divididos en tres cohortes: para IM, HIC y AIC. *El hallazgo principal de este estudio es que en todas las cohortes tanto los pacientes con AR como los de LES presentaron mayor mortalidad intrahospitalaria, comparados contra la población de referencia con estos eventos cardiovasculares*. En el caso del IM, los pacientes con AR tenían mortalidad intrahospitalaria de 19%, y la de los controles fue de 12.3%, para una razón de momios (RM) para mortalidad intrahospitalaria de 1.61 con IC 95%: 1.33 a 1.95, y

los pacientes con LES tuvieron mortalidad de 16%, para una RM de 2.31, con IC 95% de 1.62 a 3.28. Otros datos relevantes de este estudio en cuanto al IM es que los pacientes con AR eran predominantemente mujeres, tenían mayor frecuencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Como se ha descrito previamente, en este estudio también los pacientes con AR tuvieron menor frecuencia de procedimientos de reperfusión después del IM durante la hospitalización (40.5% vs. 45.1%, $p = 0.01$). Los pacientes con LES que sufrieron IM eran predominantemente mujeres y más jóvenes que los controles con IM, además de tener mayor frecuencia de hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica y renal terminal. Contrario a lo observado en los pacientes con AR, los pacientes con LES tuvieron tendencia a tener más procedimientos de reperfusión posterior al IM (51.2% vs. 45.1%, $p = 0.051$). Los pacientes con LES tuvieron mayor riesgo de sufrir nuevo IM en el seguimiento (RM de 1.42, IC 95%: 1.07 a 1.89, $p = 0.01$). Tanto los pacientes con AR como los con LES tuvieron mayor riesgo de eventos adversos cardíacos en el seguimiento a largo plazo.

Los pacientes con AR con HIC eran de mayor edad, predominantemente mujeres, con mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, enfermedad arterial periférica y gota. Los pacientes con LES y HIC eran más jóvenes, predominaban las mujeres, tenían mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y enfermedad arterial periférica. La mortalidad intrahospitalaria para los controles con HIC fue de 12.7%; para los pacientes con AR, de 20.2%, y con LES, 32.9%. La mortalidad intrahospitalaria para pacientes con AR y HIC, después del ajuste tuvo RM de 1.61, IC 95%: 1.26 a 2.06 y con LES, RM de 2.27, IC 95% de 1.98 a 2.61.

Los controles con AIC tuvieron mortalidad hospitalaria de 3.3%; AR, de 5.5%, y LES, de 6.4%. Los pacientes con AR tuvieron una RM ajustada para mortalidad intrahospitalaria de 1.45, IC 95%: 1.15 a 1.83 y con LES, de 2.2, IC 95%: 1.95 a 2.48. Tanto los pacientes con AR como los de LES, en el seguimiento tuvieron mayor riesgo que los controles de presentar nuevos AIC.

Efecto de la nueva definición de hipertensión arterial sistémica

En la definición de hipertensión arterial sistémica (HAS) por parte del ACC/AHA, las personas con cifras $\geq 130/80$ mm Hg se clasifican con HAS si tienen algún factor de riesgo cardiovascular, $\geq 10\%$ de acuerdo con el estimador de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés) y sin importar edad, deben recibir tratamiento antihipertensivo. En las recomendaciones originales del ACC/AHA, no se menciona cómo manejar a los pacientes con LES, en los que la HAS es frecuente y claro factor de riesgo para aterosclerosis acelerada y eventos vasculares ateroscleróticos (EVA). Este problema fue analizado por Tselios y colaboradores,⁵ quienes publicaron un artículo cuyo objetivo principal fue evaluar si la nueva definición de HAS es predictiva para EVA y específicamente investigar si el estrato de estadio 1 de HAS (cifras entre 130-139/80-89) se asocian con riesgo cardiovascular en pacientes con LES. Se les clasificó en tres grupos de acuerdo con la media de la presión arterial ajustada al tiempo de seguimiento: a) grupo 1, pacientes normotensos con media de presión ajustada al tiempo de seguimiento $< 130/80$ mm Hg; b) grupo 2, pacientes con media ajustada al tiempo de seguimiento entre 130-139/80-89 mm Hg (HAS estadio 1); y c) grupo 3, sujetos con medias

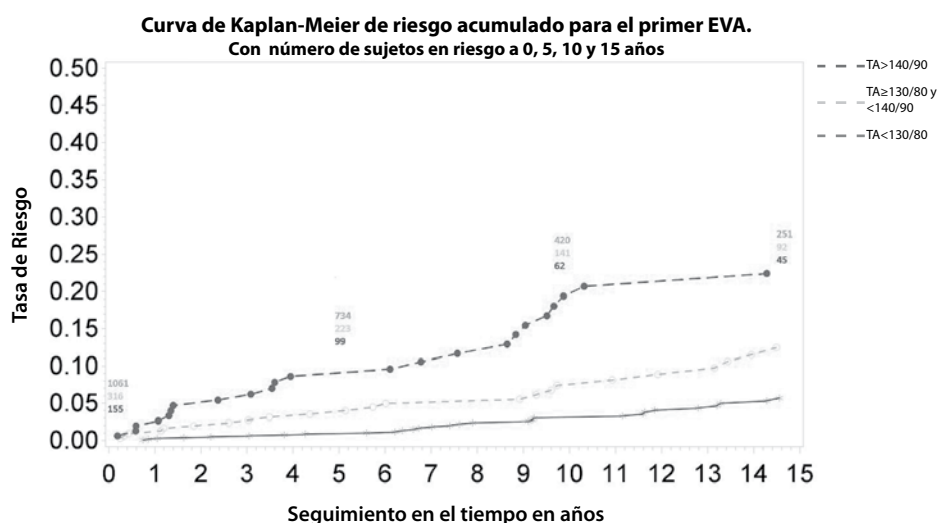


Figura 46.1 Curva de Kaplan-Meier de la ocurrencia de EVA el tiempo (registrado a 15 años) en los tres grupos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre todos los grupos.

Fuente: Tselios K, et al. Impact of the new American College of Cardiology/American Heart Association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020.⁵

de presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg (HAS, estadio 2). Los eventos definidos como EVA fueron angina de reciente aparición, IM, procedimientos de revascularización, ICC de origen isquémico, enfermedad vascular periférica que requiere revascularización, ataques isquémicos transitorios, AVC, y muertes de origen cardiovascular (IM o AIC). Los tres grupos difirieron de manera importante entre ellos ($p = 0.0007$, **Figura 46.1**) y a mayores cifras de HAS, mayor incidencia de EVA. Es importante señalar que el grupo entre 130-39/80-89 mm Hg presentó mayor incidencia de EVA que el grupo sin HAS, además de presentar mayor prevalencia de factores de riesgo asociados con riesgo cardiovascular tradicionales, así como mayor prevalencia de factores de riesgo relacionados con LES. Al ajustar con modelos de regresión de Cox múltiple a posibles confusores, las cifras de presión entre 130-39/80-89 mm Hg se mantuvieron como factor de riesgo independiente para EVA.

Actualidades en la seguridad cardiovascular de los tratamientos contra enfermedades reumatológicas

Giles y colaboradores¹³ realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado con el objetivo principal de comparar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (ECMA), entre aquellos pacientes con AR y al menos un factor de riesgo cardiovascular, entre los tratados con tocilizumab, contra aquellos con etanercept. Como es sabido, el tratamiento con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, contra el receptor alfa de la interleucina 6 (IL-6a) eleva las concentraciones de lípidos circulantes, con aumento de LDL de 12 a 20%; C-HDL también aumenta con tocilizumab y los sujetos con este biológico tienen 2.25 veces el riesgo de tener cifras de C-HDL por arriba de 60 mg/dL. Se incluyeron pacientes con AR, de al menos 50 años de edad, con al menos un factor tradicional de riesgo cardiovascular y con la presencia

de manifestaciones extraarticulares (nódulos reumatoides, síndrome de Sjögren, enfermedad pulmonar intersticial, etc.) o historia de enfermedad cardiovascular o de revascularización coronaria. No se incluyeron personas con ICC dada la contraindicación de usar iTNF, ni con riesgo de perforación intestinal. Los pacientes fueron distribuidos al azar 1:1 a recibir tocilizumab IV 8 mg/kg cada 4 semanas o etanercept subcutáneo 50 mg cada semana, con o sin fármacos modificadores de la enfermedad (FARME). El desenlace principal del estudio fue el tiempo a la presentación de ECMA, definido como muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, y AIC no fatal; el desenlace secundario fue el tiempo a ECMA con necesidad de procedimiento de revascularización u hospitalización por una angina inestable.

En el ensayo se reclutaron 3,080 sujetos, 1,538 al brazo de tocilizumab y 1,524 al de etanercept, seguidos en promedio por 3.2 años. Aquellos con tocilizumab tuvieron aumento de 11.1% de los niveles de C-LDL, 5.4 en C-HDL y 13.6% en triglicéridos; 161 sujetos presentaron ECMA primario, 83 en el grupo de tocilizumab y 78 en etanercept. En ninguno de los desenlaces evaluados se encontró que tocilizumab estuviera asociado a mayor riesgo cardiovascular, comparado con etanercept. Hubo ocho eventos de perforación intestinal en el grupo de tocilizumab, comparado contra un evento en el grupo de etanercept.

Tofacitinib y el riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales en artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica

Mease y colaboradores¹⁴ analizaron toda la información de los programas de desarrollo de tofacitinib en AR, artritis psoriásica y psoriasis, en los cuales también se

incluyó a pacientes distribuidos al azar a recibir metotrexato y adalimumab. Además, analizaron las tasas de incidencia (TI) de eventos tromboembólicos del registro Corrona de los EUA, en la base de datos IBM MarketScan y el de la base de datos de eventos adversos de la *U. S. Food and Drug Administration*.

Entre los sujetos que recibieron tofacitinib comparado con placebo, tofacitinib 5 mg dos veces al día comparado contra tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib comparado con comparador activo (metotrexato y adalimumab) los TI fueron similares (trombosis venosa profunda (TVP): 0.17 (IC 95% de 0.09 a 0.27) vs. 0.15 (IC 95%: 0.09 a 0.22; TI para tromboembolia pulmonar (TEP): 0.12 (IC 95%: 0.06 a 0.22) vs. 0.13 (IC 95%: 0.08 a 0.21) y no señalaban mayor incidencia de eventos de trombosis con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Las personas que tenían factores de riesgo basales asociados con riesgo cardiovascular o TEP presentaron mayores TI. Sin embargo, el número de eventos de trombosis fue bajo, por lo que el análisis fue limitado por este hecho. Asimismo, la incidencia de eventos de trombosis en personas con factores de riesgo cardiovascular o de TEP entre aquellas con 5 mg dos veces al día, contra quienes recibieron 10 mg dos veces al día fue similar. En el caso de los resultados de los registros de uso de tofacitinib en población abierta, las TI de eventos de trombosis fueron muy similares a los obtenidos del programa de desarrollo de tofacitinib. De hecho, los sujetos con factores de riesgo cardiovascular que iniciaron tofacitinib tuvieron menor TI de eventos de trombosis venosa profunda (TVP) o TEP que los sujetos con riesgo cardiovascular que iniciaron un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológica -bDMARD- (0.22, IC 95%: 0.03 a 0.78, vs. 0.51, IC 95%: 0.31 a 0.80); sin embargo, la incidencia en general fue baja, lo que no permitió obtener resulta-

dos concluyentes. En este estudio no fue posible replicar los hallazgos preliminares del estudio A3921133 (NCT02092467), en el que las dosis mayores de tofacitinib se asocian con mayor riesgo de eventos tromboticos en personas mayores de 50 años de edad con factores de riesgo cardiovascular para TVP o TEP.

Manifestaciones cardiovasculares en psoriasis

Inflamación vascular y riesgo cardiovascular

La psoriasis y la artritis psoriásica tienen asociaciones de nosologías metabólicas, con factores de riesgo cardiovascular, con obesidad (la relación entre el grado de obesidad y la gravedad de la psoriasis está ampliamente demostrada), hipertensión y diabetes.

Infarto de miocardio y afección aórtica

Lerman y cols.¹⁵ caracterizaron mediante angiotomografía coronaria y reconstrucción color biplanar las características de placas ateromatosas en pacientes con psoriasis; se encontraron diferencias muy interesantes, como el hecho de que las placas de pacientes con psoriasis tienen más volumen de placa lipídica, menos calcio, y son “más calientes” para sufrir ruptura y, por ende, evento de síndrome coronario; en este estudio los pacientes que recibieron biológicos mostraron regresión de “placa caliente”.

Datos publicados por Karbach y colaboradores¹⁶ en un estudio de cohorte con más de 3 millones de pacientes con infarto de miocardio, 0.3% tenía psoriasis ($n =$ de 9,028 pacientes). Los pacientes con IAM y psoriasis fueron pacientes más jóvenes, con hipertensión (58.9 vs. 55%), dislipidemia 44.4 vs. 38.6%), tabaquismo (14.3 vs. 7.4%), diabetes (34.8 vs. 30.4%) y obesidad (17.9 vs. 9.3%).

La inflamación aórtica es predictora temprana de placas coronarias, que suelen evidenciarse con tomografía por emisión de positrones/tomografía computada con fluorodesoxiglucosa (FDG PET/CT) en estos pacientes; en los casos de psoriasis severa con inflamación vascular va más allá de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos.

Conclusiones

En la AR el proceso inflamatorio está implicado en el aumento del RC; este riesgo es modificable con estatinas, control de la HAS y agentes biológicos. En LES, el impacto de los nuevos criterios de HAS tienen relevancia capital ya que los sujetos con HAS entre 130-39/80-89, tienen mayor RC. En artritis psoriásica, la morbilidad cardiovascular debe ser reconocida y tratada de manera estricta para disminuir la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):560-5.
2. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ.* 2010;340:c2442.
3. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):1995-2003.
4. Karpouzias GA, Ormseth SR, Hernandez E, Budoff MJ. Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):400-8.
5. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz M. Impact of the new American College of Cardiology/ American Heart Association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):612-7.

6. Wasiko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):334-42.
7. Landewe RB. Methotrexate saves lives: a pearl of observational research. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):307-9.
8. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359(9313):1173-7.
9. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-21.
10. Karpouzas GA, Ormseth SR, Hernandez E, Budoff MJ. Biologics May Prevent Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis by Inhibiting Coronary Plaque Formation and Stabilizing High-Risk Lesions. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(9):1467-75.
11. Westerlind H, Ronnelid J, Hansson M, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, Serre G, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibody Specificities, Rheumatoid Factor Isotypes, and Incident Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1658-67.
12. Lai CH, Hsieh CY, Barnado A, Huang LC, Chen SC, Tsai LM, et al. Outcomes of acute cardiovascular events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1355-63.
13. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):31-40.
14. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1400-13.
15. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Aberra TM, Dey AK, Rodante JA, et al. Coronary plaque characterization in psoriasis reveals high-risk features that improve after treatment in a prospective observational study. *Circulation.* 2017;136(3):263-76.
16. Karbach S, Hobohm L, Wild J, Munzel T, Gori T, Wegner J, et al. Impact of Psoriasis on Mortality Rate and Outcome in Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e016956.

Capítulo 47

Editor de la sección

Dr. Hilario Ávila Armengol

Buenas prácticas clínicas

Dr. Hilario Ávila Armengol

PUNTOS CLAVE

- Las buenas prácticas clínicas son fundamentales e indispensables en el ejercicio de la medicina
- La bioética, rama de la ética, considera aspectos normativos con la buena práctica con el objetivo de resolver conflictos en la vida social (ciencias de la vida)
- El objetivo de un comité de ética en las investigaciones es contribuir a salvaguardar la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes o comunidades involucradas en los estudios

Las guías de buenas prácticas clínicas son iniciativas a escala internacional.¹⁻⁷ Su alcance originalmente se restringe a investigaciones, con medicamentos en seres humanos. Es importante el conocimiento de las mismas por las diferentes partes involucradas, como estudiantes, académicos, investigadores, miembros del comité de ética e incluso por parte de los directivos de las instituciones que se involucran. Estas guías promueven la reflexión principalmente en aspectos científicos y éticos que se aplican a estudios en ciencias naturales y sociales, incluyendo otros ámbitos

que realicen investigación con seres humanos.

Por lo tanto, es de suma importancia sensibilizar a todos acerca de los principios de buenas prácticas clínicas, en especial a la comunidad científica de todos los campos, considerando las cuestiones y funciones reguladoras locales y sus diferentes perspectivas, como los que tienen la tarea de desarrollar nuevos productos dentro de la industria farmacéutica, contribuyendo al avance de la ciencia, así como cuidar la salud y proteger el bienestar y los derechos de los participantes en las investigaciones.¹

Definición y objetivo de las buenas prácticas clínicas

Buenas prácticas clínicas son el conjunto de procedimientos y reglas en diferentes ámbitos, comercial o profesional, que se consideran éticos, es decir, correctos y efectivos.⁸ Las guías contienen principios con los que se busca garantizar la moralidad e integridad tanto ética como científica de las investigaciones, en las cuales se prueban medicamentos o productos farmacéuticos con seres humanos, por lo que estas guías de buenas prácticas clínicas afectan al diseño, cómo se conduce, se implementa, analiza, supervisa, incluso auditorías y el cómo se comunican los resultados de las investigaciones en las diferentes fases de desarrollo de los productos, desde fases iniciales, hasta estudios de registro fase III o IV o incluso estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.^{1,9}

Estas prácticas se iniciaron localmente, después se estandarizaron de manera internacional, con la necesidad de regulación de los productos farmacéuticos y de tener normas que fueran éticas para la investigación con seres humanos.¹⁰ En la actualidad se basan ya en dos principales documentos internacionales que fueron publicados uno en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁹ y el segundo por la International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), que fue publicado en 1996.¹¹ En el año 2005 la OMS publicó su manual de guía para la implementación de las buenas prácticas clínicas; en este manual está una descripción acerca de las actividades que incluyen estudios clínicos.¹²

Ambos documentos, tanto el de la OMS como el de ICH, contienen puntos en común con la diferencia de que el primero tiene 14 principios y el segundo 13, esto se da porque el de la OMS unió dos princi-

pios en uno. Una diferencia más es que el objetivo de la OMS es que su documento se vuelva referencia para aquellos países que no cuentan con regulación respecto de las buenas prácticas clínicas o un estándar del mismo, esto fuera de que los productos sean o no desarrollados por la industria farmacéutica, pero la publicación de ICH tiene como objetivo principal eficientar y mejorar el camino en el proceso de desarrollo y registro de los productos farmacéuticos, con lo que resulta más fácil la aceptación de los diferentes aspectos científicos y pasos a seguir, por parte de la industria farmacéutica, así como de las agencias de regulación de Estados Unidos (US Food and Drug Administration, FDA), Europa (European Medicines Agency, EMA) y Japón (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW). Por lo tanto, los puntos estipulados en la publicación de ICH se utilizan principalmente en estudios auspiciados por las compañías farmacéuticas internacionales, con la intención del registro del o de los productos frente a estas agencias. Hay una iniciativa internacional de la organización TransCelerate BioPharma Inc. que está formada por diversas compañías de la industria farmacéutica, la cual realiza y reconoce una capacitación de los investigadores en buenas prácticas clínicas; este curso debe incluir los requisitos mínimos del contenido que está en la publicación del ICH. Se les otorga un reconocimiento al concluir, con la finalidad de hacer más ágil el proceso y certificación de los diferentes sitios de estudio, lo que da como resultado la rapidez y eficiencia de el desarrollo de las distintas investigaciones.¹³

Finalmente, el objetivo en ambas publicaciones es ser lo más éticamente responsable y la protección de los implicados en los estudios, así como de los datos que se obtienen de ellos, por lo que al cumplir con lo estipulado en los documentos los estudios satisfacen los estándares

internacionales en cuanto a ética y en la credibilidad de los datos obtenidos.^{8,10} Hoy en día, las buenas prácticas clínicas estipuladas por cualquiera de los dos documentos, OMS o ICH, han sido adoptadas parcial o totalmente por varios países. En cada uno de los involucrados, cae la responsabilidad de aplicarlas y seguirlas, como son personal del sitio, patrocinadores, instituciones, autoridades regulatorias, participantes, entre otros.¹⁴

REFERENCIAS

1. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Universidad de Navarra. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf>
2. Osorio L. Lo que todos debemos saber de las buenas prácticas clínicas. *Biomedica*. 2015;35:274-84. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2404>.
3. Markman JR, Markman M. Running an ethical trial 60 years after the Nuremberg Code. *Lancet Oncol*. 2007;8:1139-46. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70381-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70381-9).
4. Rothman DJ. Ethics and human experimentation. Henry Beecher revisited. *N Engl J Med*. 1987;317:1195-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198711053171906>.
5. Office for Human Research Protection (OHRP). Protection of human subjects; Belmont Report: Notice of report for public comment. *Fed Regist*. 1979;44:23191-7.
6. Rits IA. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding doctors in clinical research. *World Med J*. 1964;11:281.
7. Vogel D. The globalization of pharmaceutical regulation. *Governance*. 1998;11:1-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/0952-1895.551998055>.
8. Oxford University Press. *The Oxford Dictionaries*. [2014 marzo 10]. Disponible en: <http://www.oxforddictionaries.com/>.
9. World Health Organization (WHO). Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Technical Report Series No. 850. Ginebra: WHO; 1995.
10. Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: Historical background and key aspects. *Nucl Med Commun*. 2005;26:563-74.
11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guideline for good clinical practice E6(R1). Ginebra: ICH Harmonised Tripartite Guideline; 1996.
12. World Health Organization (WHO). Handbook for good clinical research practice (GCP): Guidance for implementation. Ginebra: WHO; 2005.
13. TransCelerate Biopharma Inc. Training provider attestation of ICH E6 GCP Investigator Site Personnel Training. [2014 mayo 8] Disponible en: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/external-training-provider-attestation/>.
14. Osorio L. Lo que todos debemos saber de las buenas prácticas clínicas. *Biomedica*. 2015;35:274-84.

Bioética. Marco conceptual

En 1927 el pastor protestante, filósofo y educador en Halle an der Saale, hoy ciudad de Alemania, publicó un artículo con el nombre de “Bio-Ethics: A Review of the Ethical Relationships of Humans to Animals and Plants” y además propuso un “Bioethical Imperative” extendiendo la moral de Kant a todas las formas de vida, redefiniendo las obligaciones morales hacia los humanos y todas las formas de vida no humanas, esbozando así el concepto de bioética como una disciplina académica, los principios y virtudes de la misma, que si bien no tuvo un impacto inmediato, a la postre generó las bases de lo que hoy es la bioética: “So that the rule for our actions may be the bio-ethical demand: Respect every living being on principle as a goal in itself and treat it, if possible as such!” siendo publicado en 1970 por Van Rensselaer Potter en su libro “Bioethics: Bridge to the Future”, lo que marca el nacimiento del término y conceptos de la bioética.¹

Para la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA), la bioética es la rama de la ética aplicada que reflexiona, delibera y hace planteamientos normativos y de políticas públicas para regular y resolver conflictos en la vida social, especialmente en las ciencias de la vida, así como en la práctica y en la investigación médica, que afecten la vida en el planeta, tanto en la actualidad como en futuras generaciones. Esta noción de bioética, formulada con el apoyo y aval del Consejo de la Comisión,

deriva de dos aspectos fundamentales: la necesidad de contar con aproximación conceptual -en tanto no se cuenta con una definición de carácter universal- y la relevancia de trasladarla al terreno operativo y llevarla a la práctica.²

Como campo académico específico, la bioética aborda aquellos problemas concretos buscando una respuesta al viejo dilema de la ética: ¿qué es lo correcto hacer?, ¿qué es bueno?, ¿qué es conveniente o plausible? Al mismo tiempo, se involucra en una reflexión sobre cuestiones de significado último, ya que pregunta: ¿cuál es el propósito de la medicina y la investigación científica?, ¿qué significa nacer?, ¿cómo enfrentamos la muerte? y, finalmente, ¿cómo vivimos los humanos?

Definición y objetivo de las buenas prácticas clínicas

La investigación con seres humanos conlleva riesgos, esto hace necesario garantizar condiciones éticamente aceptables en la producción de conocimiento, considerando que el marco legal no es suficiente para elucidar o resolver los conflictos de orden moral o ético que se presentan en la actividad científica.

La bioética, sin ser un código de preceptos, integra la actividad analítica y se fundamenta en principios filosóficos y criterios científicos a fin de orientar la práctica en las distintas áreas de la salud y la investigación. La información y el conocimiento se han globalizado, la disciplina transita por reflexión permanente que incluye el ámbito internacional, ejemplo de ello es la Declaración de Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos, de la Asociación Médica Mundial, adoptada en Helsinki, Finlandia, en 1964 y sus actualizaciones.³

Se consideran también las declaraciones emitidas por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), entre las

que destacan la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997); la Declaración sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales hacia las Generaciones Futuras (1997); la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos (2003) y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005).⁴

La Convención para la Protección de los Derechos Humanos y de la Dignidad del Ser Humano ante las Aplicaciones de la Biología y la Medicina, del Consejo de Europa (1997), conocida como Convenio de Oviedo, es el único instrumento en el mundo que cuenta con la jerarquía de un tratado internacional adoptado por 29 países del continente europeo.⁵

Las repercusiones de la institucionalización de la bioética trascienden los distintos órdenes de la vida social. El Estado mexicano creó en 1992, a través de la Secretaría de Salud, la Comisión Nacional de Bioética y en 2005 le concedió, mediante decreto presidencial, el carácter de órgano desconcentrado, otorgándole facultades para coadyuvar a la salvaguarda de la dignidad y el respeto a los derechos humanos en la atención médica y la investigación en salud.⁶

Actualmente la infraestructura nacional en Bioética está conformada por la Comisión Nacional de Bioética, las Comisiones Estatales de Bioética, los Comités Hospitalarios de Bioética y los Comités de Ética en Investigación. De esta manera, la Bioética se lleva al campo de la acción pública y gubernamental para apoyar en la formulación y evaluación de políticas públicas. Asimismo, las legislaturas federales y estatales se pronuncian con mayor intensidad en favor de la regulación en temas relacionados con la materia.⁶

Investigación y principios éticos

Toda investigación que involucre seres humanos debe llevarse según normas

éticas universalmente reconocidas, reduciendo al mínimo la posibilidad de causar daño, por lo que se han establecido una serie de principios éticos que es necesario que cumplan los protocolos de investigación: respeto de la autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia, reflejados en las guías y lineamientos nacionales e internacionales.^{2,3}

Estos principios a su vez se complementan con el resto de los aspectos de la ética en investigación, como la integridad científica, la confidencialidad en el manejo de información sensible o el valor social de la investigación, siendo importante que los investigadores e instituciones mantengas la confianza de la misma. Por tanto, los científicos tienen una responsabilidad tanto hacia la sociedad como a la ciencia misma. Se revisarán cuatro principios básicos que impactan en la investigación clínica y en nuestro actuar cotidiano: respeto a la autonomía, beneficencia y no maleficencia, justicia y dignidad.⁴

Respeto a la autonomía

El respeto a la autonomía reconoce la capacidad de las personas para la toma de decisiones. Este principio se materializa en el consentimiento informado. Es importante reconocer que de forma común se da un paternalismo del médico al sujeto por una aparente capacidad limitada para tomar decisiones por falta de conocimientos. Por lo que el consentimiento informado se torna fundamental para la realización de investigación en seres humanos y se basa en el precepto de ampliar la autonomía de los sujetos, dando ciertas capacidades, en lo posible.⁷

Para asegurar las decisiones informadas, debe existir una descripción comprensible de los procedimientos de investigación, propósito, riesgos y beneficios. El consentimiento libre e informado implica que no existen influencias o coerción. Es difícil no ejercer cierta influencia; sin

embargo, esta no debe implicar un riesgo inaceptable, como es el caso de un estímulo financiero o el condicionamiento del acceso a los servicios de salud, en función de la participación en el estudio. En el caso de investigaciones en las que participan individuos incapaces de consentir se deben considerar mecanismos adicionales de protección.⁷

Beneficencia y no maleficencia

Estos principios están contenidos en el imperativo ético de maximizar los posibles beneficios y minimizar los daños o riesgos potenciales. En investigación, el principio de beneficencia obliga a asegurar la pertinencia científica, la competencia de los investigadores y la protección de los participantes en las investigaciones. Debe considerarse que, si bien las investigaciones confieren un riesgo, este solo debe asumirse cuando no exista otra alternativa con resultados similares.⁷

La investigación en salud solo debe autorizarse si existe equilibrio entre riesgos y beneficios, tanto físicos como psicológicos, para el sujeto, incluso si da su consentimiento para participar.⁷

Justicia

El principio de justicia comprende la equidad e igualdad. En la investigación con seres humanos esto implica que la distribución de cargas y beneficios sea equilibrada.⁷

La justicia tiene implicaciones en la selección de los participantes y en las investigaciones en países con recursos limitados. Es importante que el tipo de investigación responda a las necesidades de una población específica y que los beneficios se distribuyan equitativamente.⁷

Dignidad

La dignidad es un concepto complejo; en la ética de Kant esto significa que el ser humano merece ser tratado como fin

de sí mismo y no únicamente como medio para un fin. Tratar a los sujetos dignamente y que los sujetos tengan dignidad no es lo mismo. Durante el desarrollo de un estudio, una persona autónoma y con dignidad debe contar con los medios y el conocimiento para cesar su participación en cualquier momento y sin coacción. Los sujetos deben ser tratados asumiendo que tienen la capacidad de dar su consentimiento, de acuerdo con sus capacidades individuales. Si las capacidades se modifican durante el transcurso del experimento, la participación se debe evaluar nuevamente. Al realizar una investigación con seres humanos, es necesario tomar en cuenta las necesidades y capacidades de cada individuo y no tratarles como meros objetos.

En general, la investigación busca desarrollar conocimientos; sin embargo, al involucrar sujetos humanos siempre existe el riesgo de generarse abusos. Y como parte del proceso de consentimiento, los sujetos deben ser advertidos de que la investigación en la que participan no pretende ayudarles a ellos en particular y que no deben tener expectativas de beneficio ante el riesgo asumido. La única manera de guardar el debido respeto a la dignidad de los sujetos es asegurarse de que estén plenamente informados acerca de su participación en el estudio y los riesgos que asumen.⁷

Normatividad

La CONBIOÉTICA ha participado en la generación, promoción y difusión de la normatividad nacional, que permite dar cumplimiento a su Decreto de Creación, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 07 de septiembre de 2005. Dichas acciones se reflejan en diversas reformas a la legislación sanitaria, fortalecen el marco jurídico, como consecuencia de la incorporación y observancia de los derechos humanos.⁸

En diciembre de 2011, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto de reforma a la Ley General de Salud, por el que se adiciona el artículo 41 Bis y se reforma el 98 de la citada Ley, que obliga a los establecimientos de Salud del sector público, privado y social a contar con Comités Hospitalarios de Bioética y Comités de Ética en Investigación, bajo los lineamientos de la Comisión Nacional de Bioética.⁶

En octubre de 2012, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Acuerdo y se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética.⁸

El 02 de abril de 2014, se publicaron en el Diario Oficial de la Federación las reformas al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, con el que se establece que el **registro de Comités de Ética en Investigación estará a cargo de la Comisión Nacional de Bioética.**¹⁰

El 11 de enero de 2016, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el acuerdo en el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética, publicado el 31 de octubre de 2012 (DOF 11/01/16).¹¹

Marco jurídico nacional

En México, el marco jurídico en materia de salud se ha transformado en las últimas décadas. A continuación, se enuncian los instrumentos normativos más relevantes en el estudio de los temas bioéticos y de ética en investigación. No obstante, cada caso analizado por un Comité de Ética en

Investigación tiene particularidades que requieren de consideraciones legales específicas:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos¹²
- Ley Orgánica de la Administración Pública Federal¹³
- Ley General de Salud¹⁴
- Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública¹⁵
- Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental¹⁶
- Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares¹⁷
- Ley Federal de Procedimiento Administrativo¹⁸
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud¹⁹
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica²⁰
- Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios²¹
- Reglamento Interior de la Secretaría de Salud²²
- Decreto por el que se crea el órgano desconcentrado denominado Comisión Nacional de Bioética²³
- Acuerdo por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los CEI y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética²³
- Acuerdo por el que se reforma y adiciona el diverso por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de

conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética, publicado el 31 de octubre de 2012 (DOF 11/01/16)²⁴

- Acuerdo que establece los lineamientos que deberán observarse en los establecimientos públicos que prestan servicios de atención médica para regular su relación con los fabricantes y distribuidores de medicamentos y otros insumos para la salud, derivada de la promoción de productos o la realización de actividades académicas, de investigación o científicas²⁴

Documentos internacionales relevantes para la investigación en seres humanos

En la normatividad internacional hay pautas, guías o recomendaciones en materia de ética en investigación; sin embargo, es necesario aclarar que no necesariamente son de carácter vinculante y constituyen criterios para guiar las investigaciones conforme a principios éticos. Algunos de los principales documentos internacionales que abordan el tema de ética en investigación son:²⁵

- Código de Nüremberg; Juicio de Nüremberg por el Tribunal Internacional de Nüremberg, 1947²⁶
- Declaración de Helsinki, Asociación Médica Mundial, 2013³
- Informe Belmont, Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos de Investigación Biomédica y de Conducta, 1979²⁷
- Guías Operacionales para Comités de Ética que revisan Investigación Biomédica (*Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research*) World Health Organization, 2000²⁸
- Estándares y guías operacionales para la revisión ética de investigación en salud con participantes humanos (*Standards and Operational Guidance*)

*for Ethics Review of Health -Related Research with Human Participants) World Health Organization, 2011*²⁹

- Comités de ética en Investigación, conceptos básicos para la construcción de infraestructura (*Research ethics committees: basic concepts for capacity-building) World Health Organization, 2009*³⁰
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, 2002*)³¹
- Pautas Éticas Internacionales para estudios epidemiológicos del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, 2008*)³²
- Conferencia Internacional de Armonización (ICH) Guías de Buenas Prácticas Clínicas, (*Good Clinical Practices GCP) Food and Drug Administration, 2000*)³³
- Código de Regulaciones Federales, Título 45, Parte 46 (45CRF46) “*Protection of Human Subjects*”; Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU, 2009³⁴
- Declaración Universal de Derechos Humanos, UNESCO, 1948³⁵
- Declaración Universal de los Derechos Humanos de las Generaciones Futuras, UNESCO, 1994³⁶
- Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, UNESCO, 2003³⁷
- Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO, 2005³⁸
- Convención para la Protección de los Derechos Humanos y de la Dignidad del Ser Humano ante las Aplicaciones de la Biología y la Medicina, Consejo de Europa, 1997³⁹

¿Qué es un Comité de Ética en Investigación (CEI)?

Son órganos colegiados autónomos, institucionales, interdisciplinarios, plurales y de carácter consultivo, creados para evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos.⁴⁰

Principales características

1. Autónomos.
2. Institucionales.
3. Interdisciplinarios.
4. Plurales.
5. Consultivos.

Objetivos

1. Contribuir a salvaguardar la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes o comunidades involucradas.
2. Actuar en el interés de los participantes en investigación.
3. Proporcionar asesoría sobre la autorización para el desarrollo de investigaciones dentro de sus unidades de responsabilidad.
4. Vigilar la aplicación de la legislación, normatividad y contenidos éticos vigentes en materia de investigación.
5. Fomentar que los beneficios y las responsabilidades de la investigación sean distribuidos equitativamente.

Funciones

1. *Resolutiva*
Prevé la responsabilidad de los CEI para analizar, revisar, evaluar y dictaminar desde el punto de vista ético, los contenidos que se presenten en la investigación, así como apoyar al CEI en la toma de decisiones respecto de los problemas o dilemas bioéticos que se presenten en la investigación.
2. *Control y Seguimiento*

Vigila la aplicación de la normatividad vigente, seguimiento al desarrollo de la investigación, lo que asegura la protección de los participantes e informa a las autoridades competentes las conductas que pudieran ser sancionadas.

3. Educativa

Promover entre sus miembros la capacitación en bioética y ética en investigación en forma permanente, a través de:

- a) Lineamientos y guías éticas institucionales en materia de investigación para la Salud.
- b) Establecer mecanismos de colaboración con otros CEI.
- c) Elaborar los informes de acuerdo la normatividad y lineamientos establecidos; y
- d) Participar en los CEI Internos de Trasplantes.

Funcionamiento

El Comité de Ética en Investigación (CEI) deberá establecer en sus reglas de funcionamiento el proceso por el cual se elegirá a los integrantes y prever una política para la renovación de los nombramientos, determinar el procedimiento de renuncia y sustitución escalonada de los integrantes.

Es requisito fundamental para el funcionamiento del CEI trabajar de manera independiente de los investigadores y patrocinadores, así como demostrar la imparcialidad, transparencia y capacidad de fomentar el diálogo con los demás actores involucrados en la investigación biomédica.

Dictamen y toma de decisiones

Los CEI evalúan los requisitos éticos de un protocolo y emiten dictámenes sobre los mismos.

Las decisiones tomadas por el CEI solo serán válidas cuando exista el *quorum* establecido (asistencia mínima del cincuenta por ciento de los integrantes más uno).

Los resultados y dictámenes de la evaluación de protocolos pueden ser:

6. Aprobado: cumple con los requisitos establecidos.
7. Pendiente de aprobación:
 - a) Requiere modificaciones mayores.
 - b) Requiere de modificaciones menores.
 - c) Aplazado o en proceso de valoración.
3. No aprobado: protocolo rechazado por razones éticas que amerita una estructuración mayor y el inicio de todo el procedimiento, como un nuevo protocolo, en caso de corregirse y volver a solicitar la revisión.

Protección de datos personales

Además de la protección de los participantes en las investigaciones científicas, se debe proteger la confidencialidad de la información derivada de las mismas, con miras al respeto a la dignidad humana y la privacidad.

Los comités de Ética en Investigación (CEI) tienen entre sus funciones evaluar los aspectos éticos de las investigaciones con seres humanos; esto implica las muestras biológicas y los datos recabados a partir de estas. Al respecto se recomienda que los miembros del CEI consideren que el protocolo debe contar con Consentimiento Informado por escrito.

Protección de grupos vulnerables

En cualquier tipo de investigación que se realice en seres humanos es muy importante dar un mayor énfasis a la protección de los individuos vulnerables en cuanto a su capacidad de competencia y de libertad.

Son individuos vulnerables:

Niños, pacientes psiquiátricos, personas inconscientes con alteraciones de la conciencia de carácter temporal y los moribundos.

Son factores de vulnerabilidad:

Algunas circunstancias culturales, sociales, educacionales, razones jerárquicas, económicas y la misma enfermedad.

REFERENCIAS

1. Sass HM. Fritz Jahr's 1927 concept of bioethics. *Kennedy Inst Ethics J*. 2007 Dec;17(4):279-95. doi: 10.1353/ken.2008.0006. PMID: 18363267.
2. Furiás-Trujillo E. La historia y los principios de la bioética clínica. En: Furiás-Trujillo E, Hall RT. *Bioética clínica: una breve introducción*. México: CONBIOÉTICA; 2020.
3. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Universidad de Navarra. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf?1>
4. Osorio L. Lo que todos debemos saber de las buenas prácticas clínicas. *Biomedica*. 2015;35:274-84. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2404>.
5. De Miguel Berian I, Lazcoz G. El Convenio de Oviedo, veinte años después de su firma. Algunas sugerencias de enmienda. *Quaestio Iuris*. 2018;11:445-460.
6. Reformas a la Ley General de Salud (Artículos 41 BIS y 98). Disponible En: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5224260&fecha=14/12/2011. Accesado 01-09-2022.
7. Koepsell D, Ruiz de Chávez M. *Ética de la investigación, integridad científica*. México: CONBIOÉTICA/CONACYT; 2015. Disponible en: <http://conbioetica.biblioteca.salud.gob.mx/janium-bin/pdfview.pl?ld=20220901104559&r=2739&t=p>. Accesado el 01-09-2022.
8. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se crea el órgano desconcentrado denominado Comisión Nacional de Bioética. México: Diario Oficial de la Federación el 07 de septiembre de 2005. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=2091200&fecha=07/09/2005#gsc.tab=0. Accesado el 01-09-2022.
9. Diario Oficial de la Federación. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5276107&fecha=31/10/2012. Accesado el 01-09-2022.
10. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a veintiocho de marzo de dos mil catorce. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5339162&fecha=02/04/2014. Accesado el 01-09-2022.
11. Secretaría de Gobernación. ACUERDO por el que se reforma y adiciona el diverso por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética, publicado el 31 de octubre de 2012. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a los 22 días del mes de diciembre de 2015. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5422410&fecha=11/01/2016#gsc.tab=0. Accesado el 01-09-2022.
12. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforma la fracción XXVII del artículo 38 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a veintitrés de enero de dos mil quince. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5379543&fecha=27/01/2015#gsc.tab=0. Accedido el 01-09-2022.
13. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforma el artículo 79 de la Ley General de Salud. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a diez de marzo de dos mil quince. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5385543&fecha=17/03/2015#gsc.tab=0. Accesado el día 01-09-2022
14. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se expide la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a cuatro de mayo de dos mil quince. https://www.dof.gob.mx/index_113.php?year=2015&month=05&day=04#gsc.tab=0. Accesado el 01-09-2022.
15. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforma el artículo 79 de la Ley General de Salud. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a diez de marzo de dos mil quince. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5385543&fecha=17/03/2015#gsc.tab=0. Accesado el día 01-09-2022.MISMA QUE LA ANTERIOR>
16. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se expide la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y se reforman los artículos 3, fracciones II y VII, y 33, así como la denominación del Capítulo II, del Título Segundo, de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a veintiocho de junio de dos mil diez. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5150631&fecha=05/07/2010#gsc.tab=0. Accesado el 01-09-2022.
17. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforman diversas Leyes Federales, con el objeto de actualizar todos aquellos artículos que hacen referencia a las Secretarías de Estado cuya denominación fue modificada y al Gobierno del Distrito Federal en lo conducente; así como eliminar la mención de los departamentos administrativos que

- ya no tienen vigencia. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a treinta de marzo de dos mil doce. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5242430&fecha=09/04/2012#gsc.tab=0. Consultado el 01-09-2022.
18. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a veintiocho de marzo de dos mil catorce. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5339162&fecha=02/04/2014#gsc.tab=0. Consultado el 01-09-2022.
 19. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se adicionan diversas disposiciones al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a diecinueve de marzo de dos mil catorce. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5337964&fecha=24/03/2014#gsc.tab=0. Consultado el 01-09-2022.
 20. Secretaría de Gobernación. REGLAMENTO de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a los cinco días del mes de abril de dos mil cuatro. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=677821&fecha=13/04/2004#gsc.tab=0. Consultado el 01-09-2022.
 21. Secretaría de Gobernación. REGLAMENTO Interior de la Secretaría de Salud. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a los quince días del mes de enero de dos mil cuatro. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=676736&fecha=19/01/2004#gsc.tab=0. Consultado el 01-09-2022.
 22. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se crea el órgano desconcentrado denominado Comisión Nacional de Bioética. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a los dos días del mes de septiembre de dos mil cinco. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=2091200&fecha=07/09/2005#gsc.tab=0. Consultado el 01-09-2022.
 23. Secretaría de Gobernación. ACUERDO por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités Hospitalarios de Bioética y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a 24 de octubre de 2012. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5276106&fecha=31/10/2012#gsc.tab=0. Consultado el 01-09-2022.
 24. International Compilation of Human Research Standards 2021 Edition. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/ohrp-international-compilation-2021.pdf>. Consultado el 01-09-2022.
 25. Código Nüremberg. <http://uis.com.mx/assets/numberg.pdf>. Consultado el 01-09-2022.
 26. El Informe Belmont. Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y del Comportamiento. <http://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>. Consultado el 01-09-2022.
 27. World Health Organization. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. Ginebra: World Health Organization; 2000. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66429/TDR_PRD_ETHICS_2000.1.pdf;jsessionid=1E02160A7081123A41D4D583E9C4868A?sequence=1. Consultado el 01-09-2022.
 28. World Health Organization. Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research Ginebra: World Health Organization; 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44783/9789241502948_eng.pdf?sequence=1. Consultado el 01-09-2022.
 29. World Health Organization. Research ethics committees: basic concepts for capacity-building. World Health Organization. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research: Ginebra: World Health Organization; 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44108/9789241598002_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 30. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, 2002. <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-biomedical-research-involving-human-subjects-2/#description>. Consultado el 01-09-2022.
 31. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies 2009. <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-epidemiological-studies/>. Consultado el 01-09-2022.
 32. Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66429/TDR_PRD_ETHICS_2000.1.pdf;jsessionid=1E02160A7081123A41D4D583E9C4868A?sequence=1. Consultado el 01-09-2022.
 33. Code of Federal Regulations TITLE 45 PUBLIC WELFARE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PART 46 PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/regulatory-text/index.html>. Consultado el 01-09-2022.
 34. Día Internacional de los Derechos Humanos. http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/100710.pdf. Consultado el 01-09-2022.
 35. Saruwatari-Zavala G. Origen del concepto de generaciones futuras en el derecho interna-

- cional de los derechos humanos. <https://www.corteidh.or.cr/tablas/r28735.pdf>. Accesado el 01-09-2022.
36. UN^oDatos Genéticos Humanos. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. UNESCO, 16 de octubre de 2003. http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/3._INTL.xtica_y_Datos_Geneticos_Humanos.pdf. Accesado el 01-09-2022.
 37. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. UNESCO, 2005. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa. Accesado el 01-09-2022.
 38. Secretaría de Gobernación. ACUERDO que establece los lineamientos que deberán observarse en los establecimientos públicos que presten servicios de atención médica para regular su relación con los fabricantes y distribuidores de medicamentos y otros insumos para la salud, derivada de la promoción de productos o la realización de actividades académicas, de investigación o científicas. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a quince de julio de dos mil ocho. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5056216&fecha=12/08/2008#gsc.tab=0. Accesado el 01-09-2022..
 39. Secretaría de Gobernación. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. México, DF: Diario Oficial de la Federación, a 11 de diciembre de 2012. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013. Accesado el 01-09-2022.
 40. Compromiso por la transparencia en la relación entre los médicos e instituciones de atención a la salud y la industria farmacéutica. <http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/temadelmes/compromiso.pdf>. Accesado el 01-09-2022.

