McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definiciones

- Adaptativo, sistema inmunitario: sistema de respuestas inmunitarias de desarrollo reciente mediado por los linfocitos T y B. Las respuestas inmunitarias que producen estas células se basan en el reconocimiento de antígenos específicos mediante receptores clonotípicos, que son productos de genes que se reordenan durante el desarrollo y durante toda la vida del organismo. Entre las células del sistema inmunitario adaptativo se encuentran diversos tipos de células presentadoras de antígenos (cuadro 295-9).
- Anticuerpos: moléculas producidas por las células B que están codificadas por genes que se reordenan durante el desarrollo de estas células. Los anticuerpos están constituidos por las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, que a la vez forman el componente central de los receptores de antígenos de las células B. Los anticuerpos pueden encontrarse como moléculas de reconocimiento de antígenos en la superficie de las células B o como moléculas secretadas en el plasma y otros líquidos orgánicos (cuadro 295-10).
- Antígenos: moléculas extrañas o propias que son reconocidas por los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y dan origen a la activación de las células de la inmunidad innata y de las células T, así como a la producción de anticuerpos en las células B.
- Antimicrobianos, péptidos: pequeños péptidos de menos de 100 aminoácidos que están producidos por células del sistema inmunitario innato y que poseen actividad antiinfecciosa (cuadro 295-2).
- Apoptosis: es el proceso de la muerte celular programada, a través del cual las señales de diversos "receptores de muerte" ubicados en la superficie celular [p. ej., receptores de factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF), CD95] originan una secuencia que incluye la activación de la familia de moléculas de la caspasa, ocasionando división del DNA y muerte celular. La apoptosis, que no induce una inflamación excesiva, debe distinguirse de la necrosis celular, que sí induce respuestas inflamatorias.
- CD de los antígenos de diferenciación de los linfocitos humanos, clasificación: gracias a los adelantos en la tecnología de anticuerpos monoclonales fue posible descubrir múltiples moléculas nuevas en la superficie de los leucocitos. En 1982, en el Primer Taller Internacional sobre Antígenos de Diferenciación Leucocitaria (First International Workshop on Leukocyte Differentiation Antigens) se estableció la nomenclatura de las moléculas ubicadas en la superficie de los leucocitos del ser humano. La clasificación de conglomerados de diferenciación (cluster of differentiation, CD) de los antígenos

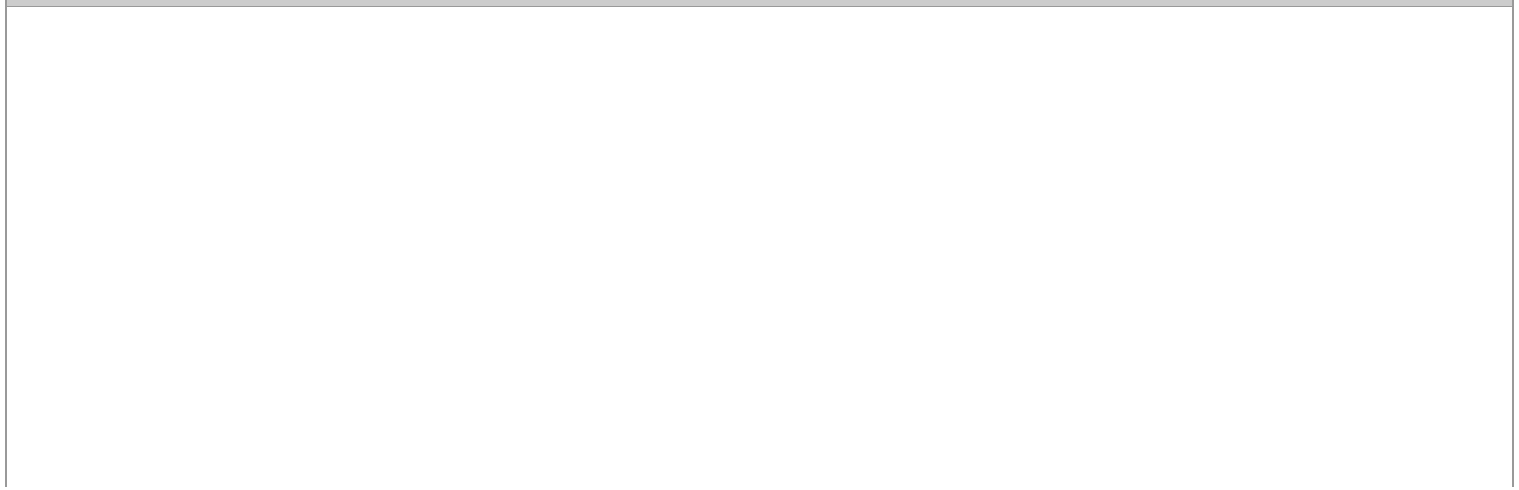
leucocíticos proviene de éste y otros talleres subsiguientes sobre la diferenciación de los leucocitos (cuadro 295-1).

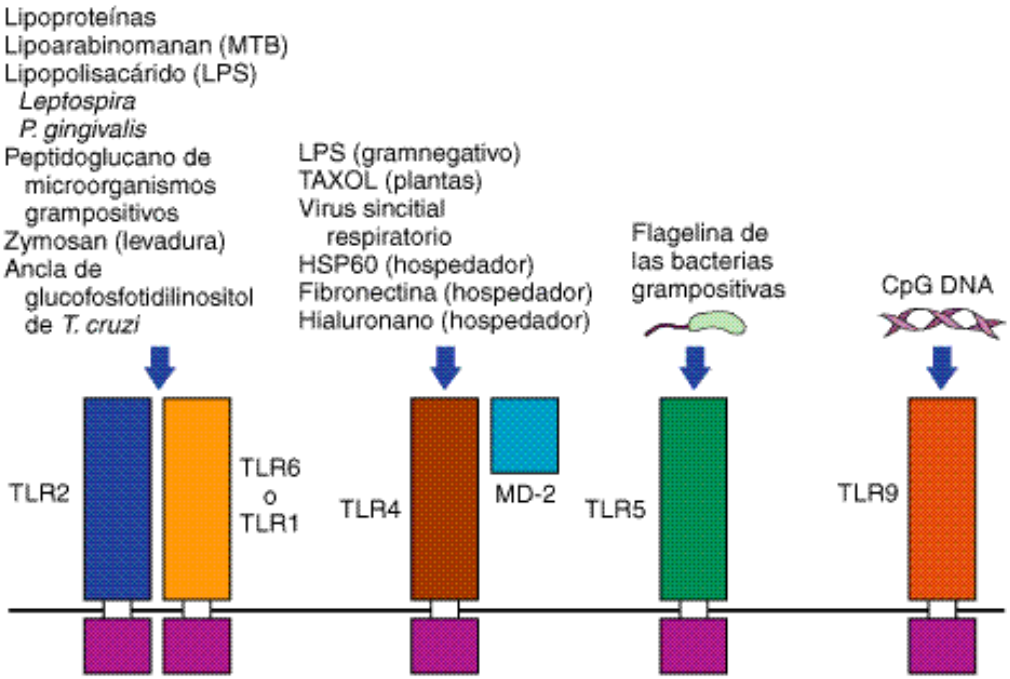
- Células B, receptores de antígenos de las: complejos de moléculas de superficie que se reordenan durante el desarrollo posnatal de las células B, formados por inmunoglobulinas (Ig) de superficie que, vinculadas a moléculas de las cadenas de la Ig, reconocen antígenos mediante regiones variables de las cadenas pesada y ligera de las Ig, y originan señales para la diferenciación definitiva de las células B encaminadas a fabricar anticuerpos específicos de antígeno (figs. 295-7 y 295-9).
- Células T: linfocitos derivados del timo que median las respuestas inmunitarias celulares adaptativas, incluidas las funciones celulares efectoras de los linfocitos T colaboradores, reguladores y citotóxicos (figs. 295-5, 295-6, 295-10 y 295-11).
- Células T, receptores de antígenos de las: complejos de moléculas de superficie que se reordenan durante el desarrollo posnatal de las células T, formados por las cadenas alfa y beta del receptor de células T (T cell receptor, TCR) clonotípico que se encuentran vinculadas al complejo CD3 formado por cadenas invariables gamma, delta, épsilon, zeta y eta. Las cadenas alfa y beta del TCR clonotípico reconocen fragmentos peptídicos de antígenos proteicos unidos físicamente a moléculas del MHC de clase I o II de células presentadoras de antígenos, dando lugar a la formación de señales mediante el complejo CD3, para mediar las funciones efectoras (fig. 295-6).
- Citocinas: proteínas solubles que interaccionan con receptores celulares específicos que participan en la regulación del crecimiento y la activación de las células inmunitarias, y median las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales y patológicas (cuadros 295-5 y 295-8).
- Citolíticas, células: linfocitos granulares grandes que destruyen las células diana que expresan pocas o no expresan moléculas del antígeno leucocítico humano (human leukocyte antigen, HLA) de clase I, como las células con transformación maligna y las células infectadas por virus. Las células NK expresan receptores que inhiben la función de las células citolíticas cuando está presente el MHC de clase I propio (fig. 295-3).
- Coestimuladoras, moléculas: moléculas de las células presentadoras de antígenos (como B7-1 y B7-2 o CD40) que inducen la activación de la célula T cuando se unen a ligandos de las células T activadas (como CD28 o ligando de CD40) (fig. 295-6).
- Complemento: serie de proteínas efectoras y enzimas plasmáticas cuya función consiste en destruir microorganismos patógenos y señalarlos para que sean fagocitados por las células de la estirpe de monocitos-macrófagos y los neutrófilos del sistema reticuloendotelial (fig. 295-4, cuadro 295-7).
- Dendríticas, células: células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario adaptativo de estirpe mieloide o linfoide. Las células dendríticas inmaduras, o precursores de células dendríticas, son componentes esenciales del sistema inmunitario innato, ya que responden a las infecciones produciendo cantidades grandes de citocinas. Las células dendríticas son inductores fundamentales de la respuesta inmunitaria innata mediante la producción de citocinas, y de la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T (figs. 295-10 y 295-11; cuadro 295-4).
- Grandes, linfocitos granulares: linfocitos del sistema inmunitario innato con gránulos citotóxicos azurófilos que tienen actividad de células NK y son capaces de destruir células extrañas y células hospedadoras que carezcan de moléculas

propias del complejo principal de histocompatibilidad (major histocompatibility complex, MHC) de clase I (fig. 295-3).

- Innato, sistema inmunitario: sistema primitivo de reconocimiento inmunitario de células hospedadoras que presenta receptores de reconocimiento de patrones (pattern recognition receptors, PRR) codificados por líneas germinales que reconocen patógenos y activan diversos mecanismos para la eliminación de éstos. Las células del sistema inmunitario innato son linfocitos citolíticos (natural killer, NK), monocitos-macrófagos, precursores de células dendríticas o células dendríticas inmaduras, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y células epiteliales (cuadros 295-2, 295-3, 295-4, 295-6 y 295-7).
- Linfocitos B: linfocitos derivados de la médula ósea o de la equivalente bolsa de Fabricio que expresan inmunoglobulinas de superficie (receptores de antígenos de las células B) y secretan anticuerpos específicos tras su interacción con el antígeno (figs. 295-8 y 295-10).
- Patógenos, patrones moleculares vinculados a (pathogen-associated melecular patterns, PAMP): estructuras moleculares invariables expresadas por grupos extensos de microorganismos que son reconocidas por los receptores de reconocimiento de patrones de las células hospedadoras por mediación de la inmunidad innata (fig. 295-2).
- Patrones, receptores de reconocimiento de (pattern recognition receptors, PRR): receptores codificados por líneas germinales y expresados por células del sistema inmunitario innato que reconocen los patrones moleculares vinculados a patógenos (fig. 295-3).
- Tolerancia: es la falta de respuesta de las células B y T a los antígenos, resultante de su encuentro con otros antígenos extraños o propios, en ausencia de la expresión de moléculas coestimuladoras y presentadoras de antígenos. La tolerancia a los antígenos se puede inducir y mantener por medio de varios mecanismos, a nivel central (en el timo) o periférico, por todo el sistema inmunitario.

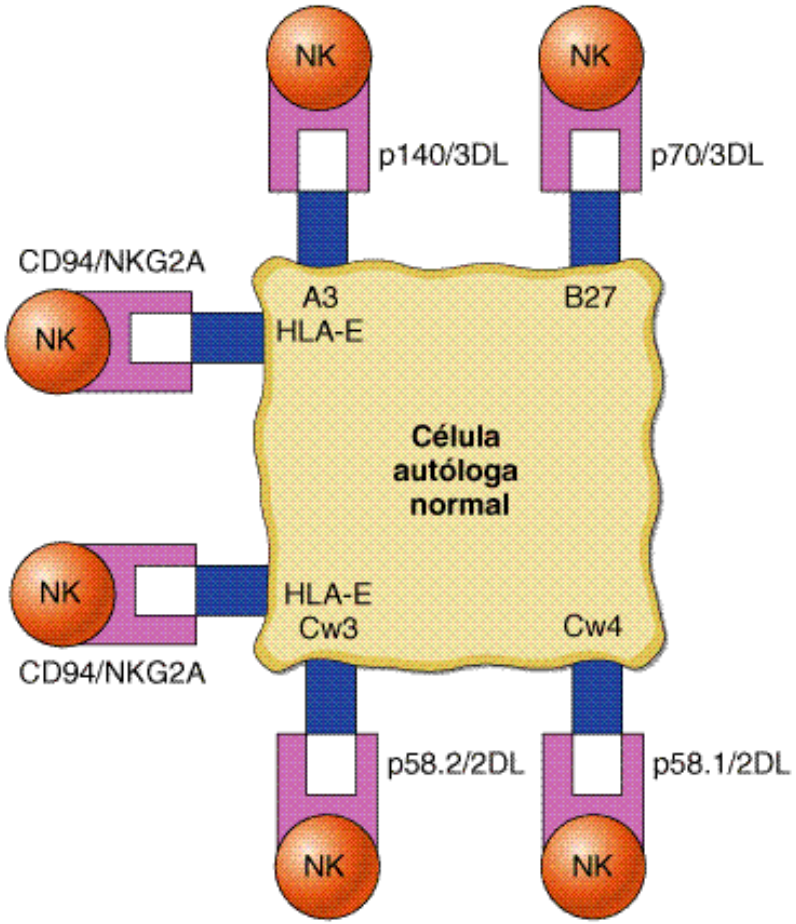
FIGURA 295-2.





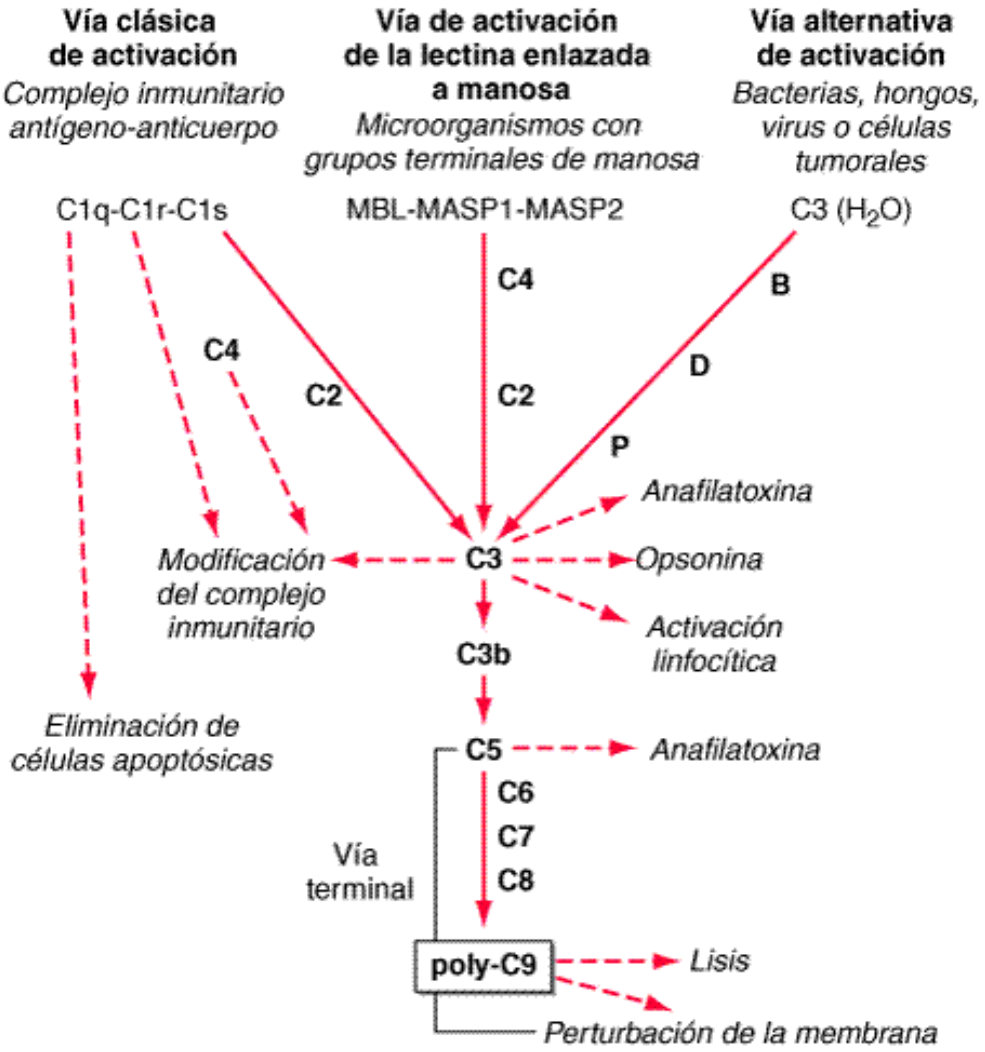
Receptores Toll y sus ligandos. Algunos patrones moleculares ligados a microorganismos patógenos y productos derivados del hospedador utilizan a los miembros de la familia de los receptores Toll (TLR) como transductores de las señales críticas. TLR2 reconoce a una gran variedad de productos microbianos. TLR4 es indispensable para las señales que viajan a través del lipopolisacárido (LPS) desde las bacterias gramnegativas. Las excepciones son *Leptospora* y *Pseudomonas gingivalis,* cuyo LPS es reconocido por TLR2. TLR4 reconoce no sólo a los productos víricos y herbarios, sino también a una serie de productos endógenos derivados del hospedador como la proteína del choque térmico 60 (*heat shock protein* 60, HSP60) y fragmentos de la fibronectina y hialuronano. Si se comparan con TLR2 y TLR4, el reconocimiento que realizan TLR5 y TLR9 es más limitado pero necesario para las señales de la flagelina y CpG gobernadas a través del DNA, respectivamente. (De S Akira et al: Nat Immunol 2:675, 2001; con autorización.)

FIGURA 295-3.



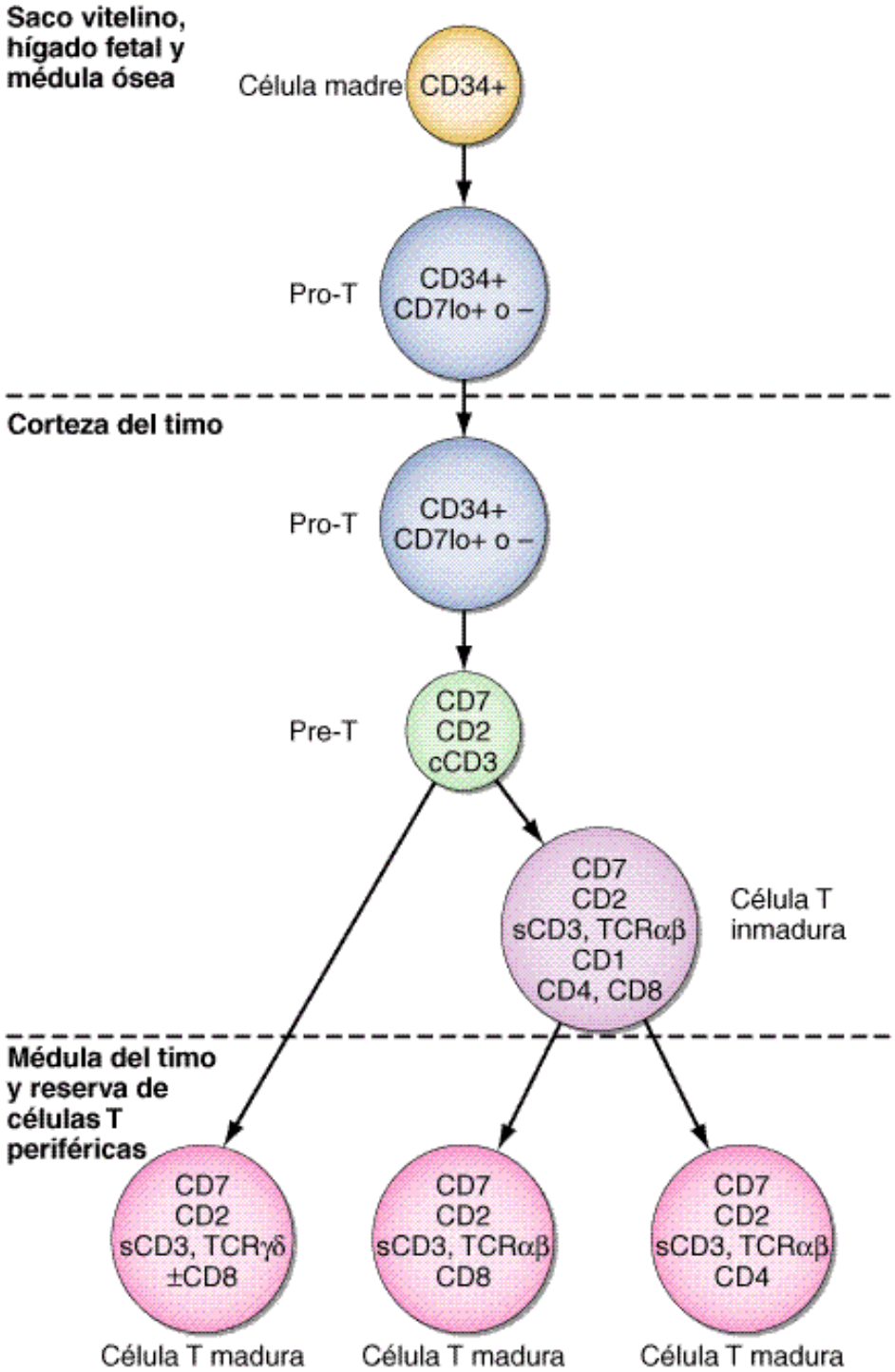
Representación esquemática del conjunto de receptores de las células citolíticas (NK). Las células NK de un individuo expresan NK-R distribuidos de manera clonal para moléculas del HLA de clase I propias. En este donante representativo (haplotipo HLA: HLA-A1, A3; HLA-B7, B27; HLA-Cw3, Cw4), las células NK expresan por lo menos un receptor inhibidor que interacciona con alelos HLA propios. Los NK-R, representados en blanco, son aquéllos que pertenecen a la superfamilia de las Ig que reconocen formas alélicas de moléculas del HLA de clase I. Los receptores CD94/NKG2A (azul) se unen a moléculas de tipo MHC de clase I, HLA-E, que presentan éptidos de secuencia líder de moléculas del MHC de clase I a moléculas CD94/ NKG2A. Los receptores pertenecientes a la superfamilia de las Ig no cubren por completo el conjunto de alelos de HLA de clase I y no se expresan en 100% de las células NK. Los receptores CD94/NKG2A desempeñan papeles importantes en el control del nivel total de moléculas del MHC de clase I en las células infectadas por virus y en las células con transformación maligna. (Adaptado de *A Moretta et al: Immunol Rev 155:105, 1997;* con autorización. Para la nomenclatura véase *EO Long et al: Protein Rev* en *http://www.ncbi.nlm.gov/prow/guide679664748_g.htm, 1999.*)

FIGURA 295-4.



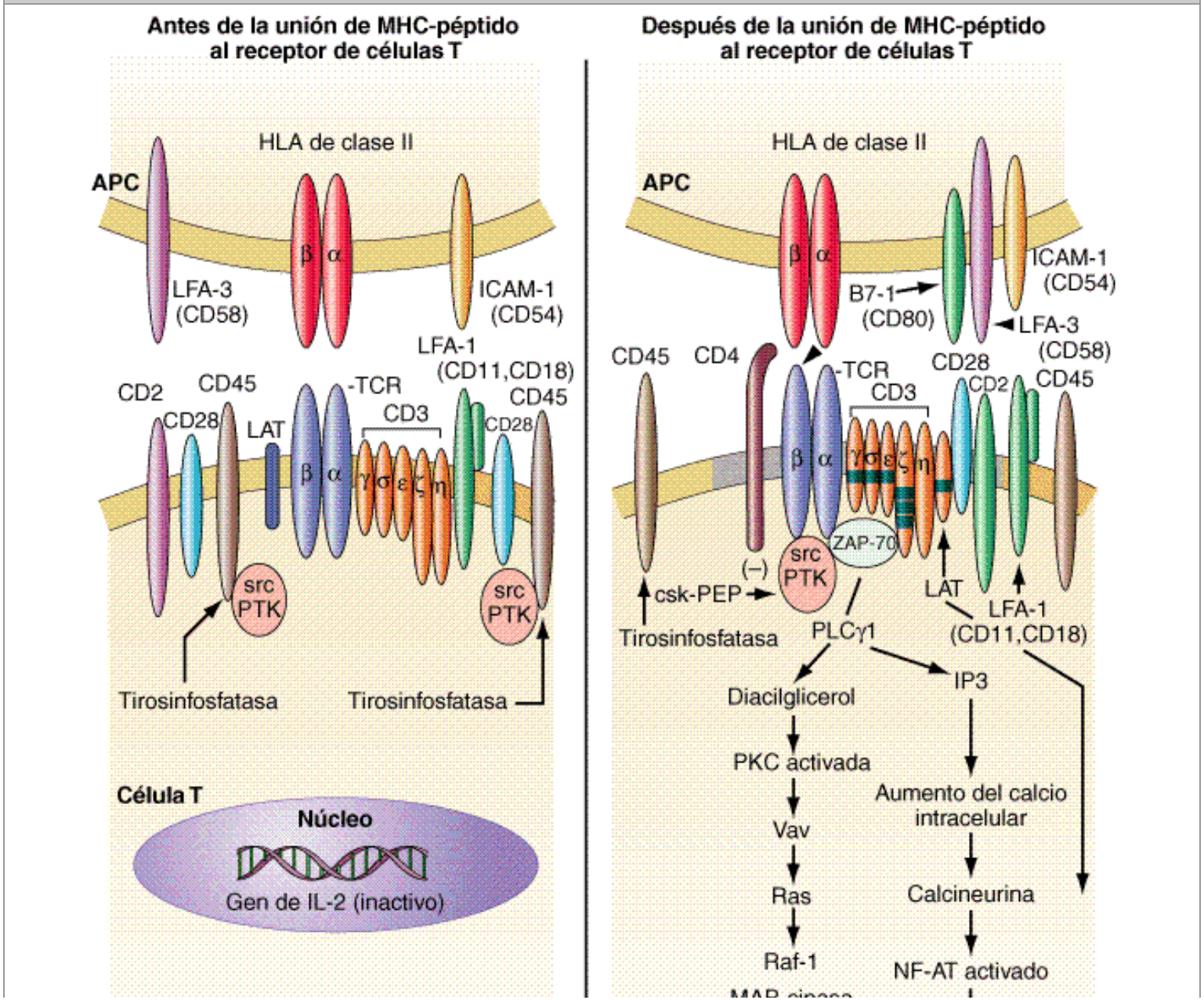
Las cuatro vías y los mecanismos efectores del sistema del complemento. Las flechas punteadas indican las funciones de los componentes de la vía. (De *BJ Morley, MJ Walport: The Complement Facts Books. London, Academic Press, Chap 2, 2000;* con autorización.)

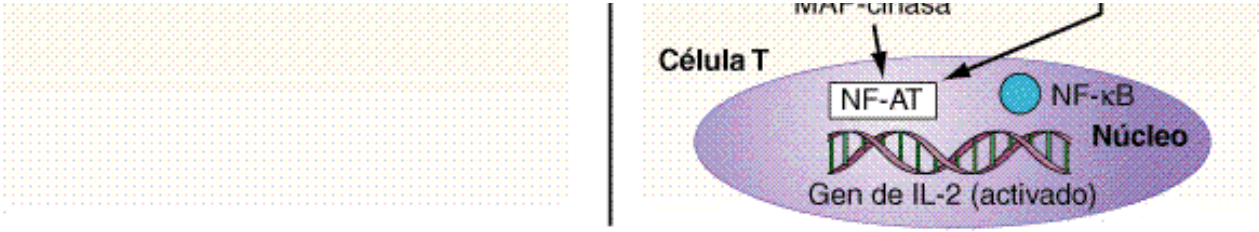
FIGURA 295-5.


Saco vitelino, hígado fetal y médula ósea
Célula madre
CD34+
Pro-T
CD34+ CD7lo+ o –
Corteza del timo
Pro-T
CD34+ CD7lo+ o –
Pre-T
CD7 CD2 cCD3
CD7 CD2 sCD3, TCRαβ CD1 CD4, CD8
Célula T inmadura
Médula del timo y reserva de células T periféricas
CD7 CD2 sCD3, TCRγδ ±CD8
CD7 CD2 sCD3, TCRαβ CD8
CD7 CD2 sCD3, TCRαβ CD4
Célula T madura
Célula T madura
Célula T madura

Maduración de las células T humanas. sCD3, expresión de CD3 en la superficie (*surface CD3 expression*); cCD3, expresión de CD3 en el citoplasma (*cytoplasmic CD3 expression*); TCR, receptor de las células T.

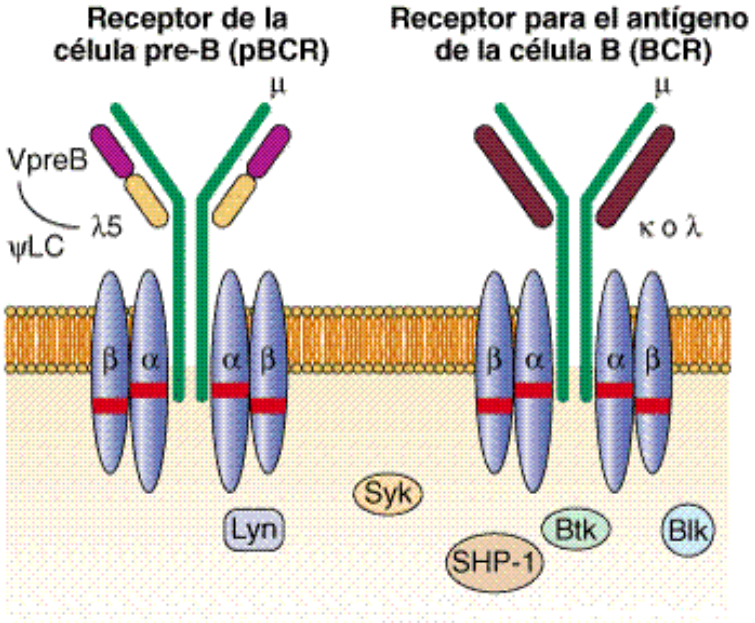
FIGURA 295-6.





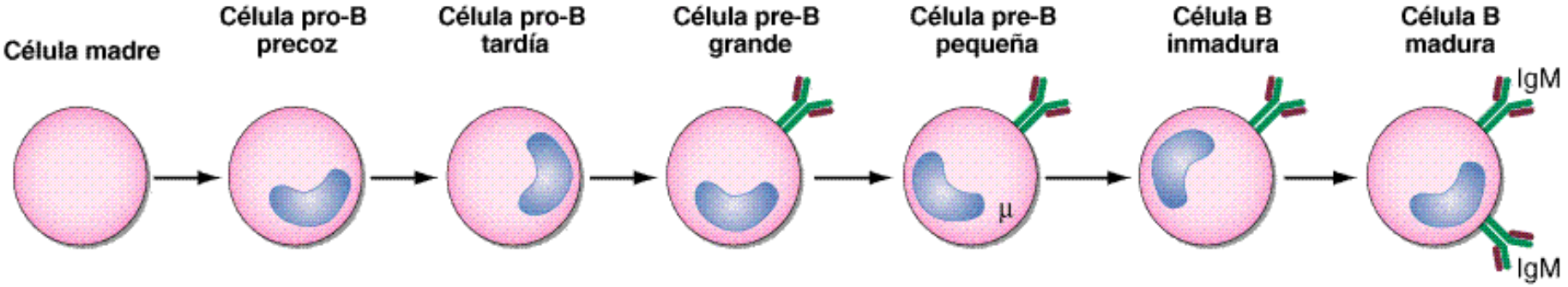
Moléculas relacionadas con el reconocimiento del antígeno por las células T humanas y la activación de las células T humanas. *A.* Disposición esquemática de las moléculas de las células presentadoras de antígenos (*antigen-presenting cell,* APC) (célula superior) y de las moléculas de las células T (célula inferior) antes de la unión de MHC-péptido al receptor de células T (TCR). *B.* Cambios que se producen en las moléculas de las células T y APC tras la unión de MHC-péptido a TCR. El triángulo negro en el extremo de las cadenas αβ de las moléculas del MHC de clase II representa un fragmento peptídico de un antígeno proteico "procesado". Tras la unión del TCR, la cinasa de proteintirosina (*protein tyrosine kinase,* PTK) se activa mediante desfosforilación y el complejo TCR es acoplado por CD4, CD2 y CD28, así como el ligador para los linfocitos T activados (*activated T lymphocytes,* LAT) en un microdominio lipídico (área gris). Las señales de activación son mediadas por secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif,* ITAM) en cadenas LAT y CD3 (barras azules) que se unen a enzimas y transducen las señales de activación al núcleo mediante las vías de activación intracelular indicadas. Véase el texto para los detalles acerca de la activación y la transducción de la señal. (Adaptado de *A Weiss* y *DR Littman: Cell 76:263, 1995;* con autorización.)

FIGURA 295-7.



Receptor de la célula pre-B y receptor para antígenos de la célula B vinculados al heterodímero de transducción de la señal Igα/Igβ. Las barras horizontales situadas en las cadenas alfa y beta representan secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (ITAM). Las señales procedentes de los receptores de antígenos se propagan a favor de corriente por otras moléculas de señalización como las familias de tirosincinasas syk y src (fyn, lyn, blk y btk), así como por la fosfatasa, SHP-1. (Adaptado de *K-P Lam, K Rajewsky: Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3d ed., Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, pp 151-166, 1999; con autorización.*)

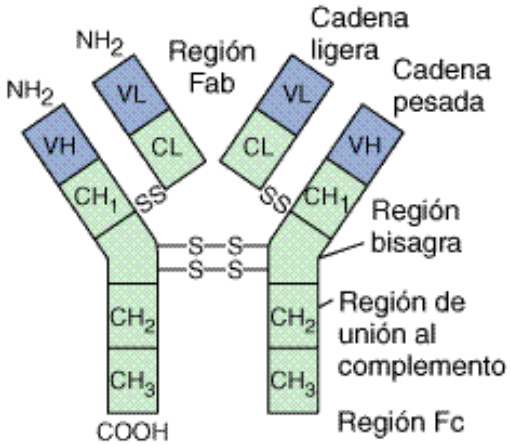
FIGURA 295-8.



	Célula madre	Célula pro-B precoz	Célula pro-B tardía	Célula pre-B grande	Célula pre-B pequeña	Célula B inmadura	Célula B madura
Genes de cadena H	Línea germinal	Reordenamiento de DJ	Reordenamiento de VDJ	Reordenamiento de VDJ	Reordenamiento de VDJ	Reordenamiento de VDJ	Reordenamiento de VDJ
Genes de cadena L	Línea germinal	Línea germinal	Línea germinal	Línea germinal	Reordenamiento de VJ	Reordenamiento de VJ	Reordenamiento de VJ
Ig de superficie	Ausente	Ausente	Ausente	Cadena μ H en la superficie como parte del receptor pre-β	Cadena μ H en el citoplasma y la superficie	IgM expresada en la superficie celular	IgD e IgM formadas por transcritos de cadena H con empalmes alternativos
Proteínas marcadores de superficie	CD34	CD34 CD10 CD19 CD38	CD10 CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD40	CD19 CD20 CD21 CD40

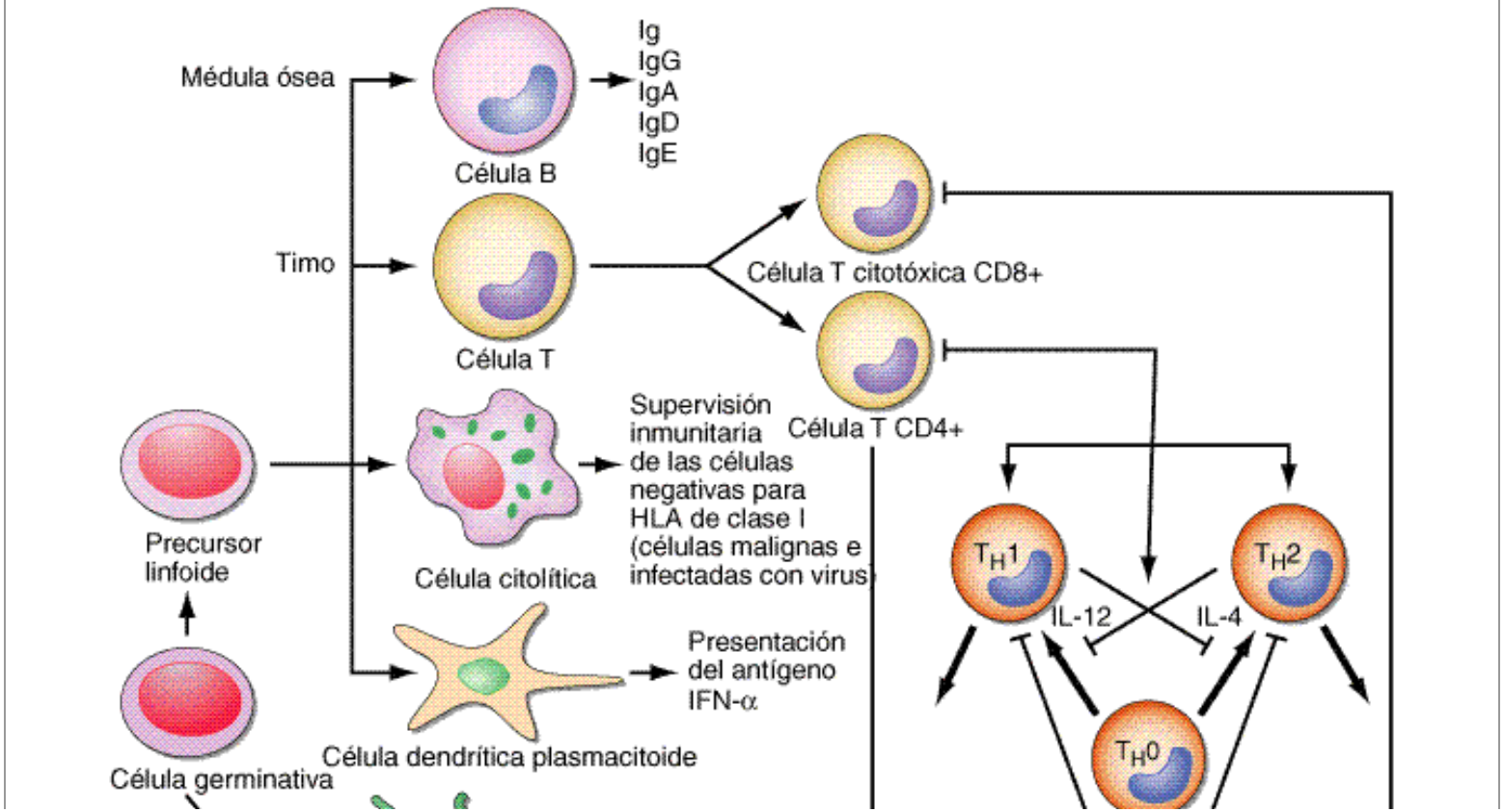
Fases del desarrollo de las células B. Los elementos del receptor para el antígeno de la célula B (*B cell receptor,* BCR) en desarrollo se muestran de manera esquemática. La clasificación en las diferentes fases del desarrollo de las células B se define principalmente por el reordenamiento de los genes de inmunoglobulina (Ig), cadena pesada (*heavy,* H) y cadena ligera (*light,* L), así como por la presencia o ausencia de marcadores de superficie específicos. [Adaptado de *CA Janeway et al (eds): Immunobiology. The Immune System in Health and Disease, 4th ed, New York, Garland, 1999;* con autorización.]

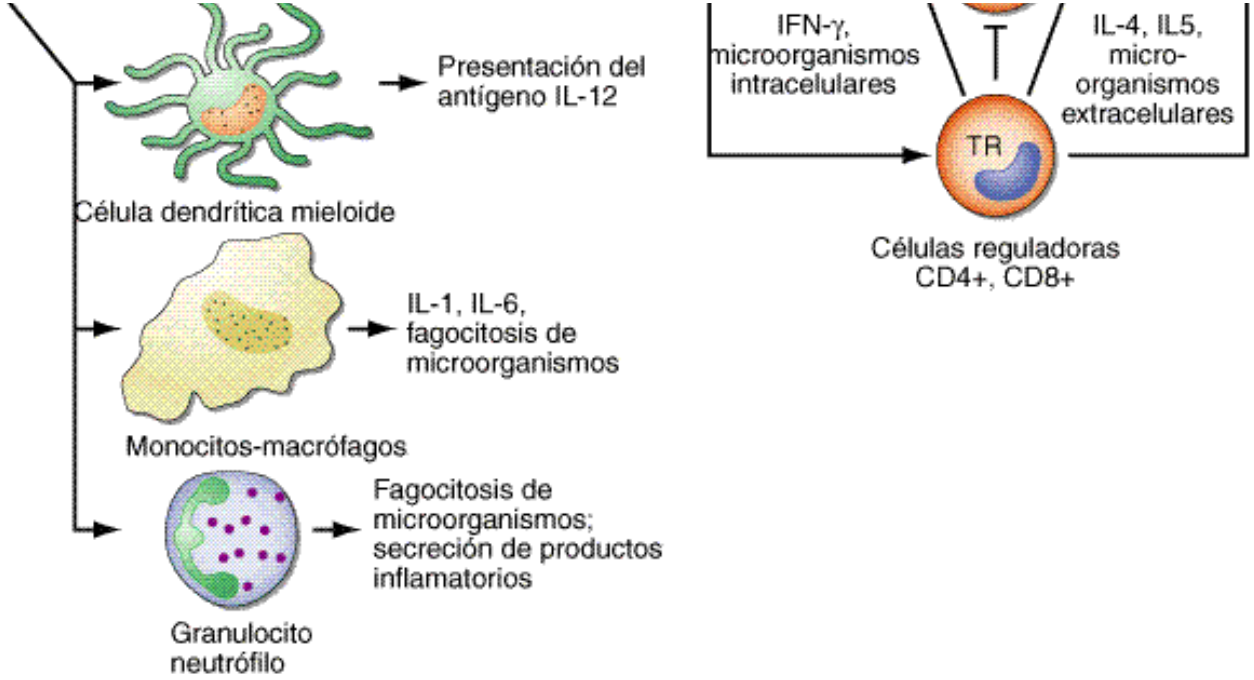
FIGURA 295-9.



Estructura esquemática de la molécula de inmunoglobulina G (IgG).

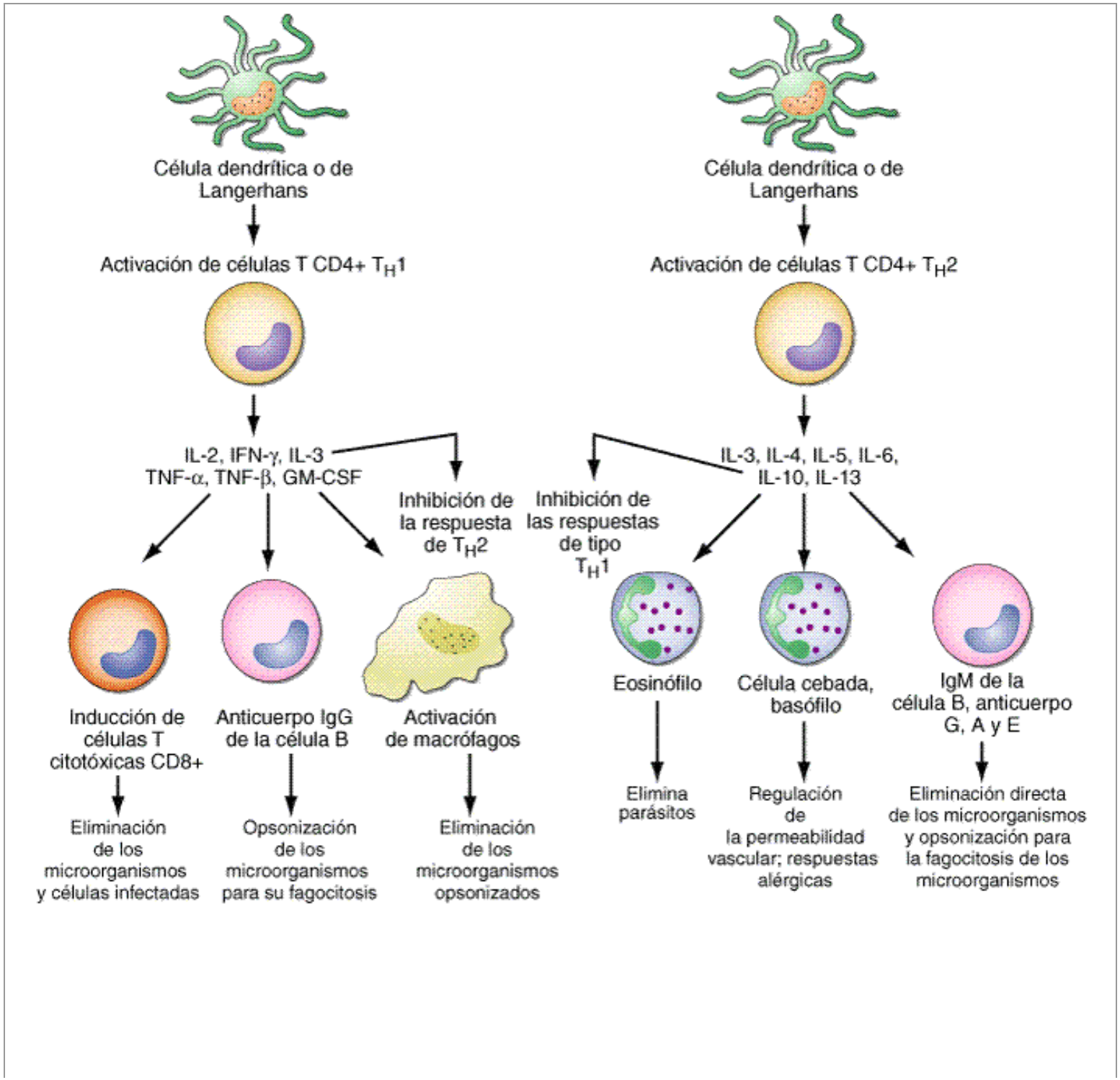
FIGURA 295-10.





Modelo esquemático de las interacciones intracelulares de las células del sistema inmunitario adaptador. En esta figura, las flechas indican que las células se desarrollan a partir de células precursoras o producen citocinas o anticuerpos; las líneas perpendiculares señalan las interacciones intercelulares. Las células madre se diferencian en células T, células dendríticas presentadoras de antígenos, células citolíticas, macrófagos, granulocitos o células B. Las células dendríticas procesan los antígenos extraños y los fragmentos peptídicos de estos antígenos se presentan a las células T CD4+ y/o CD8+. La activación de las células T CD8+ da lugar a la inducción de linfocitos T citotóxicos (*cytotoxic T lymphocyte,* CTL) o a la generación de células T citolíticas, así como a la inducción de células T citotóxicas CD8+ productoras de citocinas. Para la producción de anticuerpos frente al mismo antígeno, el antígeno activo se une a sIg en el complejo receptor de las células B y dirige la maduración de célula B a células plasmáticas que secretan Ig. Las células T CD4+, ya sea T_H1 o T_H2 que producen interleucina (IL) 4, IL-5 o interferón (IFN) gamma, regulan el cambio de la clase de Ig y definen el tipo de anticuerpo que se produce. Las células reguladoras T CD4+, CD25+ producen IL-10 y disminuyen las respuestas de la célula T y B una vez que el microorganismo ha sido eliminado. GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*); TNF, factor de necrosis tumoral.

FIGURA 295-11.


Célula dendrítica o de Langerhans
Activación de células T CD4+ T_H1
IL-2, IFN-γ, IL-3
TNF-α, TNF-β, GM-CSF
Inhibición de la respuesta de T_H2
Inducción de células T citotóxicas CD8+
Eliminación de los microorganismos y células infectadas
Anticuerpo IgG de la célula B
Opsonización de los microorganismos para su fagocitosis
Activación de macrófagos
Eliminación de los microorganismos opsonizados
Célula dendrítica o de Langerhans
Activación de células T CD4+ T_H2
IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
Inhibición de las respuestas de tipo T_H1
Eosinófilo
Elimina parásitos
Célula cebada, basófilo
Regulación de la permeabilidad vascular; respuestas alérgicas
IgM de la célula B, anticuerpo G, A y E
Eliminación directa de los microorganismos y opsonización para la fagocitosis de los microorganismos

Las células T1 colaboradoras CD4+ (T_H1) y T_H2 secretan grupos distintos, pero superpuestos de citocinas. Las células T_H1 CD4+ a menudo se activan en las reacciones inmunitarias e inflamatorias contra bacterias o virus intracelulares, mientras que las células T_H2 CD4+ suelen activarse cuando se producen ciertos tipos de anticuerpos contra parásitos y bacterias encapsuladas extracelulares; también se activan en los procesos alérgicos. GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. [Adaptado de *S Romagnani: CD4 effector cells, en J Gallin, R Snyderman (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999;* con autorización.]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción

El sistema inmunitario humano ha evolucionado durante millones de años a partir de organismos invertebrados y vertebrados, hasta desarrollar unos mecanismos de defensa refinados y muy específicos frente a los microorganismos patógenos invasores. Los sistemas inmunitarios surgieron para proteger al hospedador de los microbios y sus factores de virulencia. De los invertebrados, los seres humanos han heredado el sistema inmunitario innato, un sistema de defensa primitivo que utiliza proteínas codificadas por líneas germinales para reconocer patógenos. Las células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los linfocitos NK, reconocen secuencias moleculares patógenas sumamente conservadas en muchos microbios (PAMP) y utilizan un conjunto diverso de moléculas receptoras (PRR). Los componentes principales del reconocimiento de los microbios por el sistema inmunitario innato son: 1) reconocimiento por moléculas del hospedador codificadas por líneas germinales, 2) reconocimiento de los factores de virulencia fundamentales del microbio, pero no reconocimiento de las moléculas propias y 3) ausencia de reconocimiento de moléculas o microbios extraños que sean benignos. Los macrófagos y las células NK, tras el contacto con los microorganismos patógenos, pueden destruir a éstos de manera directa o pueden activar una serie de acontecimientos que retardan la infección y reclutan la rama del sistema inmunitario humano que se ha desarrollado más recientemente, el sistema inmunitario adaptativo.

Cuadro 295-10. Propiedades físicas, químicas y biológicas de las inmunoglobulinas humanas

Propiedad	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forma molecular habitual	Monómero	Monómero, dímero	Pentámero, hexámero	Monómero	Monómero
Otras cadenas	Ninguna	Cadena J, SC	Cadena J	Ninguna	Ninguna
Subclases	G1, G2, G3, G4	A1, A2	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Alotipos de cadenas pesadas	Gm (= 30)	No A1, A2m (2)	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Masa molecular, kDa	150	160, 400	950, 1150	175	190

Constante de sedimentación, Sw20	6.6S	7S, 11S	19s	7S	8S
Contenido de hidratos de carbono, %	3	7	10	9	13
Nivel sérico en el adulto medio, mg/ml	9.5-12.5	1.5-2.6	0.7-1.7	0.04	0.0003
Porcentaje de Ig sérica total	75-85	7-15	5-10	0.3	0.019
Vida media sérica, días	23	6	5	3	2.5
Tasa de síntesis, mg/kg/día	33	65	7	0.4	0.016
Valencia de anticuerpo	2	2,4	10,12	2	2
Activación de la vía clásica del complemento	+(G1, 2?, 3)	–	++	–	–
Activación de la vía alternativa del complemento	+(G4)	+	–	+	–
Unión celular mediante Fc	Macrófagos, neutrófilos, linfocitos granulares grandes	Linfocitos	Linfocitos	Ninguna	Mastocitos, basófilos, células B
Propiedades biológicas	Transferencia placentaria, Ab secundario de gran parte de las respuestas antipatógenas	Inmunoglobulina secretora	Respuesta primaria de Ab	Marcador de células B maduras	Alergia, respuestas antiparasitarias

Fuente: Adaptado de L Carayannopoulos y JD Capra, en WE Paul. (ed): *Fundamental Immunology*, 2d ed., Nueva York, Raven, 1989, con autorización.

Cuadro 295-9. Componentes del sistema inmunitario adaptador

Celular: linfocitos derivados del timo (T): precursores de células T en el timo; linfocitos T maduros vírgenes antes de la exposición al antígeno; linfocitos T de memoria tras el contacto con el antígeno; linfocitos T colaboradores para respuestas de células B y T; linfocitos T citotóxicos que destruyen las células diana infectadas por los patógenos
Humoral: linfocitos derivados de la médula ósea (B): precursores de células B en la médula ósea; células B vírgenes antes del reconocimiento del antígeno, células B de memoria tras el contacto con el antígeno; células plasmáticas que secretan anticuerpos específicos
Citocinas: proteínas solubles que dirigen, centran y regulan las respuestas inmunitarias específicas de los linfocitos T frente a los linfocitos B

Cuadro 295-8. Las cuatro familias estructurales principales de citocinas

Familia de haces de cuatro hélices alfa	Subfamilia de interleucina 2 (IL-2)
	Interleucina:
	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23
	No llamadas interleucinas:
	Factor estimulante de colonias 1 (CSF1), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (CSF2), ligando Flt-3, eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (THPO), factor inhibidor de leucocitos (LIF)
	No interleucinas:
	Hormona del crecimiento (GH1), prolactina (PRL), leptina (LEP), cardiotrofina (CTF1), factor neutrofílico ciliar (CNTF), factor 1 similar a los receptores de citocinas (CLC o CLF)
	Subfamilia de interferón (IFN)
	IFN-β, INF-α
	Subfamilia de IL-10
	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26
Familia de IL-1	IL-1α (IL1A), IL-1β (IL1B), IL-18 y parálogos
Familia de IL-17	IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F
Quimiocinas	IL-8, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, eotaxina, TARC, LARC/MIP-3α, MDC, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, MIP-3β, I-309, SLC, PARC, TECK, GROα, GROβ, NAP-2, IP-10, MIG, SDF-1, PF4

Nota: GRO, péptido ligado al crecimiento (*growth-related peptide*); IL, interleucina; IP, proteína inducida por IFN-δ; LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación (*liver and activation-regulated chemokine*); MCP, proteína quimiotáctica monocítica (*monocyte chemotactic protein*); MDC, quimiocina derivada de los macrófagos (*macrophage-derived chemokine*); MIG, monoteína inducida por IFN-δ; MIP, proteína inflamatoria de los macrófagos (*macrophage inflammatory protein*); NAP, proteína activadora de neutrófilos (*neutrophil-activating protein*); PARC, quimiocina pulmonar y de activación regulada (*pulmonary and activation-regulated chemokine*); PF4, factor plaquetario (*platelet factor*); RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T (*regulated on activation normally T cell expressed and secreted*); SDF, factor derivado de las células del estroma (*stromal-cell derived factor*); SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario (*secondary lymphoid tissue chemokine*); TARC, quimiocina del timo y de activación regulada (*thymus and activation-regulated chemokine*); TECK, quimiocina expresada por el timo (*thymus-express chemokine*); THPO, trombopoyetina (*thrombopoietin*); LIF, factor inhibidor de leucocitos (*leukocyte inhibitory factor*); CNTF, factor neutrofílico ciliar (*ciliary neutrophic factor*); factor 1 similar a los receptores de citocinas (*cytokine receptor-like factor 1,* CLC o CLF).

Fuente: Adaptado con autorización de JW Schrader: Trends Immunol 25:573, 2002.

Cuadro 295-7. Actividades biológicas de algunos componentes del complemento

Componente	Actividad
C4a anafilatoxina débil	Induce la liberación de histamina por basófilos y mastocitos
C3a	Anafilatoxina; produce liberación de histamina por basófilos y mastocitos
C5a	Anafilatoxina; produce liberación de histamina por basófilos y mastocitos; quimioatrayente poderoso para monocitos y neutrófilos
C3b, C3bi	Aumento de fagocitosis por neutrófilos y monocitos; estimula la unión de inmunocomplejos a las células en el sistema monocito-macrófago, así como a los neutrófilos; con Bb, el C3b forma convertasa de C3 de la vía alternativa y amplifica ésta; promueve la solubilización de inmunocomplejos
C5-9	Complejo de ataque a membrana; forma conductos transmembranosos que causan destrucción celular

Fuente: Adaptado con autorización de S Ruddy, en WN Kelley et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1993.

Cuadro 295-6. Mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos humanos

Mediador	Acciones
Histamina	Contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular
Sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRSA) (leucotrienos C4, D4, E4)	Contracción del músculo liso
Factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxis (ECF-A)	Atracción quimiotáctica de eosinófilos
Factor activador de plaquetas	Activa a las plaquetas para secretar serotonina y otros mediadores; contracción del músculo liso; induce permeabilidad vascular
Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Actividad leucotáxica (leucotrieno B4)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Heparina	Anticoagulante
Calicreína del basófilo de la anafilaxis (BK-A)	Degrada el cininógeno para formar bradicinina

Abreviaturas: SRSA, sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (*slow-reacting substance of anaphylaxis*); ECF-A, factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxis (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*); NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos (*neutrophil chemotactic factor*); BK-A, calicreína del basófilo de la anafilaxis (*basophil kallikrein of anaphylaxis*).

Cuadro 295-5. Citocinas y receptores de citocinas

Citocina	Receptor	Origen celular	Célula destinataria	Actividad biológica
IL-1α,β	IL-1R, tipo 1, IL-1R tipo 2	Monocitos-macrófagos, células B, fibroblastos, una gran parte de las células epiteliales incluyendo las del epitelio del timo, células endoteliales	Todas las células	Aumenta la expresión de las moléculas de adherencia, el desplazamiento de los neutrófilos y macrófagos; simula choque, fiebre; aumenta la producción hepática de proteínas de la fase aguda; facilita la hematopoyesis
IL-2	IL-2R α,β, común γ	Células T	Células T, células B, células citolíticas, monocitos-macrófagos	Activación y proliferación de células T, crecimiento de células B, proliferación y activación de células citolíticas, mejora la actividad citolítica de los monocitos-macrófagos

IL-3	IL-3R, β común	Células T, células citolíticas, células cebadas	Monocitos-macrófagos, células cebadas, eosinófilos, progenitores de la médula ósea	Estimula a los progenitores hematopoyéticos
IL-4	IL-4R α, común γ	Células T, células cebadas, basófilos	Células T, células B, células citolíticas, monocitos-macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliales, fibroblastos	Estimula la diferenciación y proliferación de las células T colaboradoras T_H2; estimula el cambio de la clase de Ig de las células B en IgG1 e IgE; acción antiinflamatoria sobre las células T, monocitos
IL-5	IL-5R α, común β	Células T, células cebadas y eosinófilos	Eosinófilos, basófilos, células B murinas	Regula la migración y activación de los eosinófilos
IL-6	IL-6R, gp130	Monocitos-macrófagos, células B, fibroblastos, la mayor parte de las células epiteliales incluyendo las del epitelio del timo, células endoteliales	Células T, células B, células epiteliales, hepatocitos, monocitos-macrófagos	Induce la producción de proteínas de la fase aguda, diferenciación y crecimiento de las células T y B, crecimiento de las células de mieloma, crecimiento y activación de los osteoclastos
IL-7	IL-7R α, común γ	Médula ósea, células del epitelio del timo	Células T, células B, células de la médula ósea	Diferenciación de los precursores de las células B, T y citolíticas, activación de las células T y NK
IL-8	CXCR1, CXCR2	Monocitos-macrófagos, células T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales	Neutrófilos, células T, monocitos-macrófagos, células endoteliales, basófilos	Induce la migración de neutrófilos, monocitos y células T; induce la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y la liberación de histamina a partir de los basófilos; estimula la angiogénesis; suprime la proliferación de los precursores hepáticos

IL-10	IL-10R	Monocitos-macrófagos, células T, células B, queratinocitos, células cebadas	Monocitos-macrófagos, células T, células B, células citolíticas, células cebadas	Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias en los macrófagos; reduce el antígeno de citocina clase II y la expresión de B7-1 y B7-2; inhibe la diferenciación de las células T colaboradoras T_H1; inhibe la función de las células NK; estimula la proliferación de células cebadas así como la activación y diferenciación de las células B
IL-11	IL-11R, gp130	Células del estroma de la médula ósea	Megacariocitos, células B, hepatocitos	Induce la formación de colonias de megacariocitos y su maduración; mejora la respuesta de los anticuerpos; estimula la producción de proteínas de la fase aguda
IL-12 (subunidades 35 y 40 kDa)	IL-12R	Macrófagos activados, células dendríticas, neutrófilos	Células T, células citolíticas	Induce la formación de células colaboradoras T_H1 y de células citolíticas activadas por linfocinas; aumenta la actividad de CD8+ CTL
IL-13	IL-13/IL-4R	Células T (T_H2)	Monocitos-macrófagos, células B, células endoteliales, queratinocitos	Aumenta la expresión de VCAM-1 y quimiocina C-C en las células endoteliales; la activación y diferenciación de las células B; inhibe la producción de citocinas proinflamatorias en los macrófagos

IL-17	IL17R	Células T CD4+	Fibroblastos, endotelio, epitelio	Aumenta la secreción de citocinas que promueven una respuesta predominante de T_H1
IL-18	IL-18R (proteína vinculada con IL-1R)	Queratinocitos, macrófagos	Células T, células B, células citolíticas	Aumenta la producción de IFN-γ, aumenta la citotoxicidad de las células citolíticas
IFN-α	Receptor de interferón de tipo I	Todas las células	Todas las células	Actividad antivírica, estimula a las células T, macrófagos o células citolíticas; efectos antitumorales directos; aumenta la expresión del antígeno de MHC de clase I; se utiliza en el tratamiento de enfermedades víricas y autoinmunitarias
IFN-β	Receptor de interferón de tipo I	Todas las células	Todas las células	Actividad antivírica; estimula a las células T, macrófagos y células NK; efectos antitumorales directos; aumenta la expresión del antígeno de MHC de clase I; se utiliza como tratamiento en enfermedades víricas y autoinmunitarias
IFN-γ	Receptor de interferón de tipo II	Células T, células NK	Todas las células	Regula la activación de los macrófagos y células NK; estimula la secreción de inmunoglobulina a partir de las células B; induce antígenos de histocompatibilidad de la clase II; diferenciación de células T T_H1

TNF-α	TNF-RI, TNF-RII	Monocitos-macrófagos, células cebadas, basófilos, eosinófilos, células NK, células B, células T, queratinocitos, fibroblastos, células epiteliales del timo	Todas las células excepto los eritrocitos	Fiebre, anorexia, choque, síndrome de escape capilar, mayor citotoxicidad leucocitaria, mayor función de las células T, síntesis de proteínas de la fase aguda, inducción de citocinas proinflamatorias
G-CSF	G-CSFR; gp130	Monocitos-macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epite-liales del timo, células del estroma	Células mieloides, células endoteliales	Regula la mielopoyesis; aumenta la supervivencia y la función de los neutrófilos; se utiliza en la clínica para revertir la neutropenia después de administrar quimioterapia citotóxica
GM-CSF	GM-CSFR, β común	Células T, monocitos-macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales del timo	Monocitos-macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos, células endoteliales	Regula la mielopoyesis; aumenta la actividad bactericida y tumoricida de los macrófagos; domina la maduración y función de las células dentríticas; aumenta la functión de las células NK; se utiliza en la clínica para revertir la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica
M-CSF	M-CSFR (protonogén c-*fms*)	Fibroblastos, células endoteliales, monocitos-macrófagos, células T, células B, células epiteliales incluyendo al epitelio del timo	Monocitos-macrófagos	Regula la producción y función de los monocitos-macrófagos

Fractalquina	CX3CR1	Células endotelias activadas	Células citolíticas, células T, monocitos-macrófagos	Molécula híbrida de la superficie celular de quimiocina-mucina que funciona como quimiotáctico, activador leucocíto y molécula de adherencia celular

Nota: 1 CSF, factor estimulante de colonias (*colony-stimulating factor*); CXCR, receptor de quimiocinas de tipo CXC (*CXC-type chemokine receptor*); G-CSF, CSF de granulocitos; GM-CSF, CSF de granulocitos-macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; IP, proteína inducible por IFN-γ (*inducible protein*); M-CSF, CSF de macrófagos; MDC, quimiocina derivada de los macrófagos (*macrophage-derived chemokine*); MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, células citolíticas naturales; PMBC, mononucleares de sangre periférica (*peripheral blood mononuclear cells*); PF, factor plaquetario (*platelet factor*); SCF, factor de células germinativas (*stem cell factor*); TNF, factor de necrosis tumoral; VCAM, molécula de adherencia de las células vasculares (*vascular cell adhesion molecule*).

Fuente: Tomado de JS Sundy et al, en J Gallin y R Snyderman (eds): *Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, con autorización.

Cuadro 295-4. Células del sistema inmunitario innato y sus funciones principales desencadenando la inmunidad adaptativa

Tipo celular	Función principal en la inmunidad innata	Función principal en la inmunidad adaptativa
Macrófagos	Fagocitan y eliminan bacterias; producen péptidos antimicrobianos; se enlazan con el lipopolisacárido (LPS); producen citocinas inflamatorias	Producen interleucina (IL)1 y factor de necrosis (TNF)α para aumentar las moléculas de adherencia linfocitaria y las quimiocinas, con el fin de atraer a los linfocitos específicos para cada antígeno; producen IL-12 para reclutar respuestas de las células T colaboradoras T_H1; aumentan las moléculas coestimulantes y MHC para facilitar el reconocimiento de los linfocitos T y B y su activación; los macrófagos y las células dendríticas, después de la señal del LPS, aumentan las moléculas coestimulantes B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) necesarias para activar a las células T antipatógenas específicas para cada antígeno; además existen proteínas similares de Toll en las células B y las células dendríticas que, después de enlazar el LPS inducen a CD80 y CD86 en estas

		células para la presentación del antígeno a las células T
Células dendríticas (DC) plasmocitoides de línea linfoide	Producen grandes cantidades de interferón (IFN)α, que posee actividad antitumoral y antivírica y se encuentran en las zonas de células T de los órganos linfoides; circulan en la sangre	IFN-α es un activador potente de los macrófagos y las DC maduras para que fagociten a los microorganismos patógenos invasores y presenten a los antígenos pató-genos a las células B y T
Las células dendríticas mieloides son de dos tipos: intersticiales y derivadas de las células de Langerhans	Las DC intersticiales producen abundante IL-12 e IL-10 y se ubican en las zonas de células T de los órganos linfáticos, circulan en la sangre y existen en los intersticios del pulmón, corazón y riñón; las DC de Langerhans producen abundante IL-12; se ubican en las zonas de células T de los ganglios linfáticos, epitelio cutáneo y médula del timo; circulan en la sangre	Las DC intersticiales son células potentes presentadoras de antígenos para las células T y preparan la activación de las células B para producir anticuerpos; las DC de Langerhans presentan a los antígenos a las células T
Células citolíticas (NK)	Eliminan células extrañas y hospedadoras que poseen una concentración reducida de péptidos MHC+ propios. Expresan receptores NK que inhiben la función de las células citolíticas en presencia de una hiperexpresión del MHC propio	Producen TNF-α e IFN-γ que reúnen respuestas de las células T colaboradoras T_H1
Células T-NK	Linfocitos con marcadores de superficie de células T y NK que reconocen los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como *M. tuberculosis* a través de moléculas CD1, y eliminan las células hospedadoras infectadas por bacterias intracelulares	Producen IL-4 para obtener respuesta de las células T colaboradoras T_H2, producción de IgG1 e IgE
Neutrófilos	Fagocitan y eliminan bacterias, producen péptidos antimicrobianos	Producen sintasa de óxido nítrico y óxido nítrico, que inhibe la apoptosis en los linfocitos y puede prolongar las respuestas inmunitarias adaptativas
Eosinófilos	Eliminan parásitos invasores	Producen IL-5 que reúne respuestas de anticuerpos específicos para cada inmunoglobulina

Células cebadas y basófilos	Liberan TNF-α, IL-6, IFN-γ por reacción a una gran variedad de PAMP bacterianos	Producen IL-4 que reúnen respuestas de las células T colaboradoras T_H2 y reclutan respuestas de anticuerpos específicas de IgG1 e IgE
Células epiteliales	Producen péptidos antimicrobianos; su epitelio específico para cada tejido produce un mediador de inmunidad innata local; por ejemplo, las células epiteliales pulmonares producen proteínas de surfactante (proteínas dentro de la familia de las colectinas) que se unen a los microorganismos y facilitan su eliminación por los pulmones	Producen TGF-β que desencadena respuestas de anticuerpos específicas de IgA

Nota: DC, células dendríticas (*dendritic cells*); MHC, complejo principal de histocompatibilidad; PAMP, patrones moleculares vinculados a patógenos.

Fuente: Adaptado con autorización de R Medzhitov, CA Janeway, Jr: Curr Opin Immunol 9:4, 1997a.

Cuadro 295-3. Principales receptores de reconocimiento de patrones (PRR) del sistema inmunitario innato

Familia de proteínas PRR	Lugares de expresión	Ejemplos	Ligando (PAMP)	Funciones de PRR
Lectinas de tipo C				
Humoral	Proteínas plasmáticas	Colectinas, lectina de unión a manosa	Hidratos de carbono de bacterias y virus	Opsonización de bacterias y virus, activación del complemento
Celular	Macrófagos, células dendríticas	Receptor de manosa del macrófago	Manosa terminal	Fagocitosis de patógenos
	Células citolíticas (NK)	NKG2-A	Hidrato de carbono en moléculas de HLA	Inhibe la destrucción de las células hospedadoras que expresan HLA + péptidos propios
Proteínas ricas en leucina	Macrófago, células dendríticas, células epiteliales	CD14	Lipopolisacárido (LPS)	Une LPS y proteínas receptoras de citocinas pirógenas

	Macrófago, células dendríticas, células epiteliales, otros muchos	Receptores de proteínas similares a Toll 1-9	Lipopolisacárido	Une ligandos TLR múltiples y activa la célula para producir citocinas y activar la inmunidad adaptativa. Los ligandos TLR se unen a macrófagos, células dendríticas o célula B que induce moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), necesarias para la presentación de antígenos de las células T y B en las respuestas inmunitarias adaptativas
Receptores "barredores"	Macrófago	Receptores barredores del macrófago	Paredes celulares bacterianas	Fagocitosis de bacterias
Pentraxinas	Proteína plasmática	Proteínas C reactivas	Fosfatidilcolina	Opsonización de bacterias, activación del complemento
	Proteína plasmática	Componente amiloideo P del suero	Paredes celulares bacterianas	Opsonización de bacterias, activación del complemento
Transferasas lipídicas	Proteína plasmática	Proteína de unión al LPS	LPS	Se une a LPS, transfiere LPS a CD14
Integrinas	Macrófagos, células dendríticas, células NK	CD11b,c; CD18	LPS	Señala células, activa la fagocitosis

Nota: PAMP, patrones moleculares vinculados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns*).

Fuente: Adaptado con permiso de R Medzhitov, CA Janeway, Jr: Curr Opin Immunol 9:4, 1997a.

Cuadro 295-2. Principales componentes del sistema inmunitario innato

Receptores de reconocimiento de patrones (PRR)	Lectinas de tipo C, proteínas ricas en leucina, receptores "barredores" (*scavenger receptors*), pentraxinas, transferasas lipídicas, integrinas
Péptidos antimicrobianos	Defensinas alfa, defensinas beta, catelina, protegrina, granulosina, histatina, inhibidor de la leucoproteasa secretora y probióticos
Células	Macrófagos, células dendríticas, células NK, células NK-T, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, basófilos y células epiteliales
Componentes del complemento	Vía clásica y vía alternativa, y proteínas que unen componentes del complemento
Citocinas	Citocinas autocrinas, paracrinas y endocrinas que median la inflamación y la defensa del hospedador, así como el reclutamiento, la dirección y la regulación de las respuestas inmunitarias adaptadoras

Nota: Células NK, células citolíticas.

Cuadro 295-1. Antígenos de superficie de los leucocítos humanos: clasificación CD de los antígenos que distinguen a los leucocitos

Antígenos de superficie (Otros nombres)	Familia	Peso molecular kDa	Distribución	Ligandos	Función
CD1a (T6, HTA-1)	Ig	49	CD, timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCR$\gamma\delta$	Existen moléculas CD1 en los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como *M. leprae* y *M. tuberculosis* contra las células T TCR$\gamma\delta$
CD1b	Ig	45	CD, timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCR$\gamma\delta$	

CD1c	Ig	43	DC, timocitos corticales, subgrupos de células B, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCR$\gamma\delta$	
CD1d	Ig	?	Timocitos corticales, epitelio intestinal, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCR$\gamma\delta$	
CD2 (T12, LFA-2)	Ig	50	T, NK	CD58, CD48, CD59, CD15	Activación alternativa de las células T, anergia de las células T, producción de citocinas por medio de las células T, citólisis gobernada por las células T o NK, apoptosis de las células T, adherencia celular
CD3 (T3, Leu-4)	Ig	γ:25-28, δ:21-28, ε:20-25, π:21-22, ζ:16	T	Vinculado con el TCR	Activación y función de las células T; ζ es la señal de los componentes de transducción del complejo CD3
CD4 (T4, Leu-3)	Ig	55	T, mieloide	MHC-II, VIH, gp120, IL-16, SABP	Selección de células T, activación de células T, transducción de la señal con p56*lck*, que es el receptor primario de VIH

CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	T, NK	K-12 (CD7L)	Transducción de la señal de las células T y NK y regulación de la producción de IFN-γ, TNF-α
CD8 (T8, Leu-2)	Ig	34	T	MHC-I	Selección de las células T, activación de las células T, transducción de la señal con p56*lck*
CD14 (receptor-LPS)	LRG	53-55	M, G (débil), no por progenitores mieloides	Endotoxina (lipopolisacárido), ácido lipoteicoico, PI	TLR4 gobierna con LPS y otra activación de PAM de la inmunidad innata
CD19 B4	Ig	95	B (excepto células plasmáticas), FDC	Desconocido	Vinculado con CD21 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales en el desarrollo, activación y diferenciación de las células B
CD20 (B1)	No asignada	33-37	B (excepto células plasmáticas)	Desconocido	Señales celulares; probable importancia para la activación y proliferación de las células B

CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	B maduras, FDC, subgrupo de timocitos	C3d, C3dg, iC3b, CD23, EBV	Vinculado con CD19 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales para el desarrollo, la activación y diferenciación de las células B; receptor del virus de Epstein-Barr
CD22 (BL-CAM)	Ig	130-140	B maduras	CDw75	Adherencia celular; señales a través de su relación con p72*sky*, p53/56*lyn*, cinasa de PI3, SHP1, fLCγ
CD23 (FcεRII, B6, Leu-20, BLAST-2)	Lectina de tipo C	45	B, M, FDC	IgE, CD21, CD11b, CD11c	Regula la síntesis de IgE, liberación de los monocitos de citocina
CD28	Ig	44	T, células plasmáticas	CD80, CD86	Coestimulante para la activación de células T; participa en la decisión entre la activación y anergia de las células T
CD40	TNFR	48-50	B, DC, EC, epitelio del timo, MP, cánceres	CD154	Activación, proliferación y diferenciación de las células B, formación de los GC, cambio de isotipo, rescate de la apoptosis

CD45 (LCA, T200, B220)	PTP	180, 200, 210, 220	Todos los leucocitos	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Activación de células T y B, desarrollo de los timocitos, transducción de señales, apoptosis
CD45RA	PTP	210, 220	Subgrupo T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen exón 4 (A); limitado a un subgrupo de células T
CD45RB	PTP	200, 210, 220	Todos los leucocitos	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen a exón 5 (B)
CD45RC	PTP	210, 220	Subgrupo T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen a exón 6 (C); limitado a un subgrupo de células T
CD45RO	PTP	180	Subgrupo T, timocitos corticales, T de "memoria"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que no contienen exones divididos; limitado a un subgrupo de células T
CD80 (B7-1, BB1)	Ig	60	Células B y T activadas, MP, DC	CD28, CD152	Corregulador de la activación de células T; sus señales a través de CD28 estimulan y por medio de CD152 inhiben la activación de células T

CD86 (B7-2, B70)	Ig	80	Subgrupo B, DC, EC, T activadas, epitelio del timo	CD28, CD152	Corregulador de la activación de células T; a través de CD28 sus señales estimulan la activación de células T y a través de CD152 la inhiben
CD95 (APO-1, Fas)	TNFR	135	T y B activadas	Ligando de Fas	Gobierna la apoptosis
CD152 (CTLA-4)	Ig	30-33	T activadas	CD80, CD86	Inhibe la proliferación de células T
CD154 (CD40L)	TNF	33	Células T CD4+ activadas, subgrupo T CD8+, NK, M, basófilos	CD40	Coestimulante de la activación de las células T, proliferación y diferenciación de las células B

Nota: CTLA, proteína citotóxica ligada a los linfocitos T (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein*); DC, células dendríticas (*denditric cells*); EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); EC, células endoteliales (*endothelial cells*); ECM, matriz extracelular (*extracellular matrix*); FcγRIIIA, isoforma A del receptor de IgG de baja afinidad; FDC, células dendríticas foliculares (*follicular dendritic cells*); G, granulocitos; GC, centro germinativo (*germinal center*); GPI, glucosilfosfotidilinositol (*glycosyl phosphotidylinositol*); HTA, antígeno timocítico humano (*human thymocyte antigen*); IgG, inmunoglobulina G; LCA, antígeno leucocítico común (*leukocyte common antigen*); LPS, lipopolisacárido; MHC-I, complejo principal de histocompatibilidad clase I; MP, macrófagos (*macrophages*); Mr, masa molecular relativa; NK, células citolíticas; P, plaquetas; PBT, células T de sangre periférica (*peripheral blood T cells*); PI, fosfotidilinositol (*phosphotidylinositol*); PI3K, cinasa de 3-fosfotidilinositol (*phosphotidylinositol 3-kinase*); PLC, fosfolipasa C (*phospholipase C*); PTP, fosfatasa de la proteína tirosina (*protein tyrosine phosphatase*); TCR, receptor de células T; TNF, factor de necrosis tumoral; TNFR, receptor del factor de necrosis tumoral. Para obtener una lista completa de los antígenos humanos del CD del taller más reciente sobre Antígenos de Diferenciación Leucocitaria (VII), véase http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prow/guide

Fuente: Recopilado, con autorización, de T Kishimoto et al (eds): *Leukocyte Typing VI*, New York, Garland Publishing 1997; R Brines et al: Immunology Today 18S:1, 1997; and S Shaw ed: *Protein Reviews on the Web* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prox/guide

La inmunidad adaptativa, que se encuentra exclusivamente en los vertebrados, se basa en la generación de receptores antigénicos en los linfocitos T y B por medio de reajustes genéticos de la línea germinativa, de manera que cada célula T o B expresa en su superficie receptores antigénicos únicos que pueden reconocer de manera específica diversos antígenos de la gran variedad de microorganismos presentes en el ambiente. Aunados a los mecanismos de reconocimiento

específico finamente armonizados que protegen la tolerancia (falta de reacción) a los autoantígenos, los linfocitos T y B ofrecen tanto *especificidad* como *memoria inmunitaria* a las defensas de los vertebrados.

En el presente capítulo se describen los componentes celulares, las moléculas (cuadro 295-1) y los mecanismos que componen los sistemas inmunitarios innato y adaptador, y se describe la forma en que las respuestas inmunitarias innatas reclutan a la inmunidad adaptadora para la defensa del hospedador. Es fundamental considerar las bases celulares y moleculares de las respuestas inmunitarias innata y adaptadora para comprender la patogenia de las enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, infecciosas y por inmunodeficiencia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Sistema inmunitario innato

Los microorganismos multicelulares, incluido el ser humano, han desarrollado una cantidad limitada de moléculas codificadas por la línea germinativa que reconocen a múltiples grupos de microorganismos patógenos. Puesto que la variedad de microorganismos patógenos para el ser humano es enorme, las moléculas del sistema inmunitario humano innato perciben "señales peligrosas" y reconocen a los PAMP, que son las estructuras moleculares comunes compartidas por muchos microorganismos, o bien reconocen a las moléculas de las células del hospedador producidas por reacción a la infección, como proteínas de choque térmico y fragmentos de la matriz extracelular. Los PAMP deben permanecer como estructuras vitales para la virulencia y superviviencia del microorganismo, como la endotoxina bacteriana, de manera que los microorganismos no puedan mutar las moléculas de los PAMP para evadir las respuestas inmunitarias innatas del hospedador. Los PPR son proteínas del hospedador del sistema inmunitario innato que reconocen a los PAMP o a las moléculas de las señales peligrosas (cuadros 295-2 y 295-3). Por consiguiente, el reconocimiento de las células tanto hematopoyéticas como no hematopoyéticas de moléculas patógenas induce la activación/producción de la secuencia del complemento, citocinas y péptidos antimicrobianos como moléculas efectoras. Además, Los PAMP patógenos y las moléculas de señales peligrosas del hospedador activan a las células dendríticas para que maduren y expresen moléculas en la superficie de las células dendríticas que mejoran la presentación del antígeno para responder a los antígenos extraños.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

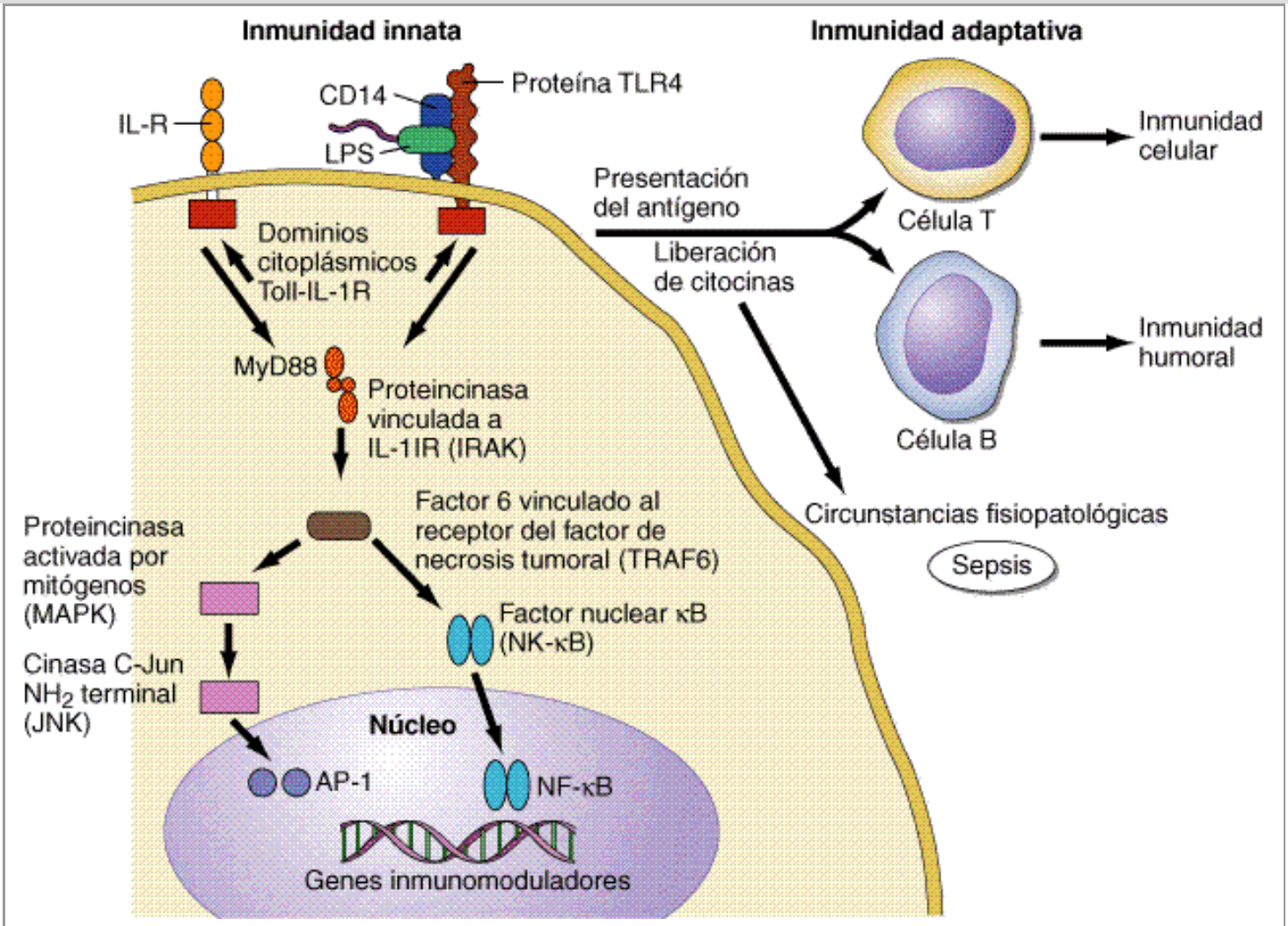
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reconocimiento de patrones

Las principales familias de proteínas PRR son las lectinas de tipo C, las proteínas ricas en leucina, las proteínas del receptor barredor (*scavenger*) de los macrófagos, las pentraxinas plasmáticas, la transferasa lipídica y las integrinas (cuadro 295-3). Un grupo importante de glucoproteínas colágenas de PRR con dominios lectina de tipo C recibe el nombre de *colectinas*, y entre ellas están la proteína sérica lectina fijadora de manosa (*mannose-binding lectin*, MBL). Ésta y otras colectinas, así como otras dos familias de proteínas [las pentraxinas (como la proteína C reactiva y el componente amiloideo P del suero) y los receptores barredores de los macrófagos] tienen la propiedad de opsonizar (recubrir) a las bacterias para su fagocitosis por los macrófagos, y también pueden activar la cascada del complemento para destruir bacterias. Las integrinas son moléculas de adherencia de la superficie celular que señalan a las células una vez que éstas se unen al lipopolisacárido (LPS) bacteriano y activan a los fagocitos para que ingieran a los patógenos.

Varios descubrimientos recientes revelaron los mecanismos de unión entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, entre ellos: 1) a la proteína plasmática de unión de LPS, que enlaza y transfiere al lipopolisacárido bacteriano desde el macrófago hasta el receptor de LPS, CD14; y 2) una familia de proteínas del ser humano, llamadas *proteínas receptoras similares a Toll* (*Toll-like receptor*, TLR), que están vinculadas con CD14, LPS de enlace, células epiteliales emisoras de señales, células dendríticas y macrófagos para producir citocinas y mejorar a las moléculas de superficie celular emisoras de señales sobre el inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas (fig. 295-1; cuadros 295-3 y 295-4). Las proteínas de la familia Toll (TLR 1-9) se expresan en los macrófagos, células dendríticas y células B, así como en una gran variedad de células no hematopoyéticas como las células epiteliales respiratorias. Tras la unión al LPS, estos receptores activan una serie de acontecimientos intracelulares que originan la destrucción de las bacterias, así como al reclutamiento y posterior activación de los linfocitos T y B específicos de antígeno (fig. 295-1). Cabe destacar que la señalización que produce cantidades masivas de LPS por medio de los TLR4 ocasiona la liberación de grandes cantidades de citocinas que median el choque inducido por LPS. Las mutaciones de las proteínas TLR4 en los ratones protegen del choque por LPS, y las mutaciones de las proteínas TLR en los seres humanos protegen de manera similar frente a las enfermedades inflamatorias producidas por LPS, como el asma inducida por LPS (fig. 295-2).

FIGURA 295-1.



Función de los receptores Toll (TLR) en la regulación de la respuesta de los macrófagos al lipopolisacárido bacteriano (LPS). El lipopolisacárido es un componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas que se enlaza con CD14 altamente afín, una proteína unida a glucosilfosfatidilinositol que se expresa en la superficie de los macrófagos, y a la proteína TLR4. De esta manera se activa la proteína transmembrana TLR4, iniciando una secuencia de señales intracelulares. Las señales a través de TLR viajan por la misma vía que la interleucina (IL) 1α y β a través del receptor IL-1 (R). Los dominios citoplásmicos de los TLR e IL-1R son altamente homólogos y se denominan dominios citoplásmicos Toll-IL-1R (TIR). Las señales que viajan desde la proteína TLR4 hasta el complejo regulador de transcripción de NF-κB e IκB ocurre al reunir a MyD88 (factor de transcripción) y a la cinasa ligada a IL-1R (*IL-1R-associated kinase,* IRAK) e incluye al factor 6 ligado al receptor adaptador de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6,* TRAF-6) y al factor de transcripción NF-κB. La cinasa proteínica activada por mitógenos (mitogen-activated protein kinase, MAPK) activa a la cinasa de c-jun NH2-terminal (*c-jun NH2-terminal kinase,* jnk) que a su vez activa al factor nuclear de transcripción AP-1. AP-1 y NF-κB se desplazan hasta el núcleo y se unen a secuencias específicas en las regiones promotoras de los genes inmunomoduladores como los genes de las citocinas. De esta manera se expresan los genes inmunomoduladores, incluyendo a las citocinas y a las moléculas coestimulantes. Estos productos génicos actúan en las células T y B para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. En circunstancias fisiopatológicas, la activación excesiva del sistema inmunitario por el lipopolisacárido bacteriano puede originar choque séptico. (Adaptado de *Modlin et al: N Engl J Med 340:1834, 1999;* con autorización.)

Las células de los invertebrados y de los vertebrados producen péptidos pequeños antimicrobianos que contienen menos de 100 amino-ácidos y que pueden funcionar como anticuerpos endógenos (cuadro 295-2). Algunos de estos péptidos son producidos por el epitelio de revestimiento de varios órganos, mientras que otros se hallan en los macrófagos o los neutrófilos que ingieren patógenos. Se han identificado péptidos antimicrobianos que destruyen bacterias como especies de *Pseudomonas, Escherichia coli* y

Mycobacterium tuberculosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Células efectoras de la inmunidad innata

En el cuadro 295-4 se describen las células del sistema inmunitario innato y sus funciones como primera línea defensiva del hospedador. De igual importancia en cuanto a la mediación de las respuestas inmunitarias innatas son los papeles que desempeña cada tipo celular en el reclutamiento de linfocitos T y B del sistema inmunitario adaptativo para tomar parte en las respuestas específicas contra los patógenos.

Monocitos-macrófagos

Los monocitos proceden de células precursoras de la médula ósea (fig. 295-2) y su vida media en la circulación sanguínea es de uno a tres días. Los monocitos abandonan la circulación periférica marginándose en los capilares y migrando a la gran reserva extravascular. Los macrófagos hísticos surgen de la migración de los monocitos de la circulación y de la proliferación de los precursores de los macrófagos en los tejidos. Las localizaciones habituales de los macrófagos hísticos (y algunas de sus formas especializadas) son los ganglios linfáticos; el bazo; la médula ósea; el tejido conectivo perivascular; las cavidades serosas, como el peritoneo y la pleura; el tejido conectivo cutáneo; el pulmón (macrófagos alveolares); el hígado (células de Kupffer); el hueso (osteoclastos); el sistema nervioso central (microglia), y las membranas sinoviales (células de revestimiento de tipo A).

En general, los monocitos-macrófagos se encuentran en la primera línea defensiva relacionados con la inmunidad innata; sin embargo, también desempeñan un papel importante en el reclutamiento de las respuestas inmunitarias adaptadoras mediante funciones como la unión de LPS, la presentación del antígeno a los linfocitos T y la secreción de factores como la interleucina (IL) 1, el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-12 y la IL-6, que son fundamentales para la activación específica de antígenos de los linfocitos T y B (fig. 295-1). Aunque en un principio se pensó que los monocitos-macrófagos eran las principales células presentadoras de antígenos (*antigen-presenting cells*, APC) del sistema inmunitario, en la actualidad resulta evidente que las APC más eficaces y potentes del organismo son las células dendríticas (véase más adelante en este capítulo). Los monocitos-macrófagos median funciones efectoras de la inmunidad innata, como la destrucción de bacterias, células tumorales e incluso células hematopoyéticas normales (en ciertos tipos de citopenias autoinmunitarias) cubiertas de anticuerpos. Los monocitos-macrófagos fagocitan bacterias o son infectados por virus, lo cual suele causar su apoptosis. Las células dendríticas reconocen a los macrófagos que son "agredidos" por estos microorganismos intracelulares, como

células infectadas y apoptósicas, y las fagocitan. De esta forma, las células dendríticas "presentan en forma cruzada" a los antígenos del microorganismo de los macrófagos a las células T. Además, los macrófagos activados pueden funcionar como mediadores de la actividad lítica inespecífica para los antígenos y eliminar algunos tipos de células como las de ciertos tumores en ausencia de anticuerpos. Esta actividad está regida en gran parte por las citocinas (p. ej., TNF-α e IL-1). Los monocitos-macrófagos expresan moléculas específicas para cada linaje (p. ej., receptor de LPS de la superficie celular, CD14) y receptores de superficie para varias moléculas, como la región Fc de IgG, algunos componentes del complemento activado y diversas citocinas (cuadro 295-5). Al final, los productos secretados por los macrófagos muestran una mayor diversidad que los de cualquier otra célula del sistema inmunitario. Entre los productos secretados por los monocitos-macrófagos se encuentran las enzimas hidrolíticas, los productos del metabolismo oxidativo, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 y diversas citocinas quimioatrayentes (quimiocinas) relacionadas con la organización de la respuesta inmunitaria en los tejidos (cuadro 295-5).

Células dendríticas

Las células dendríticas son APC derivadas de la médula ósea distintas de los monocitos-macrófagos; derivan de estirpes mieloides y linfoides. En general, carecen de los marcadores típicos de las células T, B, NK y de los monocitos, pero sí expresan CD83 y otras moléculas que facilitan su identificación. Pueden expandirse en cultivos y su función verse potenciada por las citocinas factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF), IL-1, IL-4 y TNF-α. Se caracterizan por su excepcional capacidad para presentar antígenos, por la expresión de niveles altos de moléculas del MHC de clase II y de moléculas coestimuladoras, y por su morfología dendrítica, con múltiples y finas proyecciones de membrana (velos).

Las células dendríticas linfoides, llamadas también *células dendríticas plasmacitoides*, expresan algunos marcadores linfoides. Se encuentran presentes en las zonas de las células T de los órganos linfoides y circulan en la sangre. Las células dendríticas plasmacitoides son las principales productoras de interferón (IFN)-α y, además, son presentadoras importantes del antígeno para las células T. El IFN-α es una citocina antivírica potente; activa a las células citolíticas para que eliminen a las células infectadas por virus y estimulan las respuestas de los linfocitos T colaboradores T_H1 para que respondan a las infecciones víricas y bacterianas (para obtener una descripción de los tipos de respuesta de las células T véase más adelante en este capítulo).

Existen dos tipos de células dendríticas mieloides: las *células dendríticas intersticiales* (también llamadas *células dendríticas foliculares*) y las *células dendríticas de Langerhans*. Las primeras expresan marcadores mieloides, secretan IL-12 e IL-10 y son APC importantes para las células tanto T como B. Circulan en la sangre y se ubican en las zonas de células T de los órganos linfoides; en los centros germinativos de los folículos de células B y en los intersticios del pulmón, corazón y riñón. Las células dendríticas intersticiales o foliculares poseen proyecciones dactilares delgadas y extensas que rodean a las células B en los centros germinativos, permitiendo la máxima exposición

del antígeno atrapado. La retención del antígeno en la superficie de las membranas intersticiales de las células dendríticas es indispensable para la selección y el crecimiento de los clones altamente afines de las células B y para conservar su memoria. Es importante señalar que gran parte del VIH queda atrapado en las proyecciones de las células dendríticas intersticiales de los órganos linfoides, permitiendo que el tejido linfoide sirva como reservorio del virus y fuente de infección para las células T CD4+ que migran hasta este sitio para ayudar a las células B al principio y la propagación de las respuestas humorales específicas contra VIH (cap. 173). Las células dendríticas de Langerhans expresan al antígeno CD1a además de marcadores mieloides; circulan en la sangre y yacen en las zonas de células T de los ganglios linfáticos, la médula del timo y las capas epiteliales de la piel y el intestino. Producen IL-12 y constituyen APC claves para la activación de las células T en las regiones epiteliales y otras.

Cuando las células dendríticas tienen contacto con un producto bacteriano, una proteína vírica o una proteína del hospedador liberada como señal de peligro a partir de las células agredidas del hospedador (fig. 295-2), se unen a diversos TLR y activan a las células dendríticas para que éstas liberen citocinas que estimulan a las células del sistema inmunitario innato para que se activen y respondan al microrganismo invasor; además reclutan células T y B del sistema inmunitario adaptativo. La unión de los TLR con las células dendríticas aumenta al MHC de la clase II de las células dendríticas, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), que a su vez resaltan la presentación del antígeno específico e inducen la producción de citocinas en las células dendríticas (cuadro 295-1). Por consiguiente, las células dendríticas, tanto plasmacitoides como mieloides, forman puentes importantes entre la inmunidad temprana (innata) y la tardía (adaptativa).

Linfocitos granulares grandes y células citolíticas

Los linfocitos granulares grandes (*large granular lymphocytes*, LGL) constituyen casi 5 y 10% de los linfocitos de la sangre periférica y son células no adherentes, no fagocitarias con grandes gránulos citoplásmicos azurófilos. Los LGL expresan receptores de superficie para la porción Fc de la IgG (CD16) y para NCAM-1 (CD56), y muchos de ellos expresan algunos marcadores de la estirpe T, en particular CD8, y proliferan por reacción a la IL-2. Los LGL surgen del microambiente de la médula ósea y el timo.

Funcionalmente, los LGL comparten algunas características con los monocitos-macrófagos y con los neutrófilos: algunos subgrupos de LGL median la citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) y la actividad citolítica (o actividad NK). La ADCC es la unión de una célula diana opsonizada (recubierta de anticuerpos) a una célula efectora portadora de un receptor del Fc por medio de la región Fc del anticuerpo, lo que da lugar a la lisis de la célula diana por la célula efectora. La actividad celular citolítica es la destrucción no inmunitaria (es decir, sin contacto previo de la célula efectora con la célula diana), sin restricción por MHC y no mediada por anticuerpos de las células diana, por lo común células malignas, células extrañas trasplantadas o células infectadas por virus. De este modo, los LGL que median la actividad NK pueden desempeñar un papel importante en la vigilancia inmunitaria y en la

destrucción de las células que sufren transformación maligna espontánea *in vivo*. Ciertos subgrupos de células NK pueden intervenir en el prendimiento de células hematopoyéticas; algunos subgrupos estimulan a las células madre de la médula ósea, y otros estimulan el prendimiento. Las células citolíticas activadas por linfocinas (*lymphokine-activated killer*, LAK) son linfocitos NK que proliferan *in vitro* en presencia de concentraciones altas de IL-2 y desarrollan la capacidad de eliminar células tumorales con mayor eficacia que las células NK no estimuladas. Se han descrito algunos casos raros de pacientes con ausencia completa de células NK, que carecen de linfocitos con actividad NK y de linfocitos CD56+ y CD16+, pero cuya función de células T y B es normal. Se ha observado también una menor capacidad de respuesta de las células NK en los pacientes con el *síndrome de Chédiak-Higashi*, una enfermedad autosómica recesiva vinculada a la fusión de los gránulos citoplásmicos y con una desgranulación defectuosa de los lisosomas en los neutrófilos.

La capacidad de las células NK para destruir células diana guarda una relación inversa con la expresión en las células diana de moléculas del MHC de clase I. Así, las células NK destruyen las células diana con niveles bajos o negativos de expresión de MHC de clase I y se les impide que destruyan células diana con niveles altos de expresión de MHC de clase I. Estudios recientes han demostrado la presencia de receptores NK (NK-R) o receptores similares a inmunoglobulina de células citolíticas (*killer immunoglobulin-like receptors*, KIR), que se unen a las moléculas del MHC de clase I clásico de una manera polimorfa o a la molécula del HLA-E del MHC de clase Ib (fig. 295-3). En las personas, las células NK expresan por lo menos un NK-R que reconoce un alelo del MHC de clase I propio. Los NK-R de la superfamilia de las Ig se unen a moléculas específicas del MHC de clase I; por ejemplo, el NK-R p140 se une al HLA-A3, y otro NK-R, el p70, se une al HLA-B27 (fig. 295-3). Un segundo NK-R de la familia de las proteínas lectina de tipo C se denomina *CD94/NKG2A* y se une a la proteína HLA-E relacionada con el MHC (fig. 295-3). El HLA-E tiene una estructura de MHC de clase I, pero se une de manera exclusiva a péptidos de la secuencia líder de las moléculas del MHC de clase I en la "hendidura" del HLA-E similar a MHC (véase más adelante, en este capítulo, "Base molecular del reconocimiento del antígeno por la célula T"). De esta forma, las moléculas de las células NK CD94/NKG2A examinan y vigilan el nivel total de moléculas del MHC de clase I clásico en la superficie de las células hospedadoras. Cuando disminuyen los niveles en la superficie celular de las moléculas del MHC de clase I del hospedador, como ocurre en la transformación maligna o la infección vírica de las células hospedadoras, estas células alteradas, con una menor expresión del MHC de clase I, son reconocidas por los NK-R, y se activan las NK para destruir las células hospedadoras tumorales o infectadas por virus. La capacidad de los NK-R para unirse al MHC propio e inhibir la destrucción por NK de células normales del hospedador es un mecanismo protector esencial para la prevención de enfermedades autoinmunitarias mediadas por células NK. Además, cuando las células con HLA-E sufren una "agresión", como sucede durante las infecciones víricas, la secuencia principal de la proteína-60 de choque térmico (*heat shock protein-60*, HSP-60) se procesa y se inserta en la muesca de HLA-E, si bien este complejo específico formado por un péptido/HLA-E no es reconocido por las células NK. De esta manera, las células NK pueden identificar y reconocer a las células infectadas por un virus, para eliminarlas.

Algunas células NK expresan CD3 y se les llama *células NK/T*. Éstas también pueden expresar formas oligoclonales del TCR para antígenos que pueden reconocer moléculas lipídicas de las bacterias intracelulares cuando se presentan en el contexto de moléculas CD1 en APC. Se piensa que esta forma de reconocimiento de bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes* y *M. tuberculosis* por las células NK/T es un mecanismo de defensa importante frente a estos microorganismos, que mediante el uso de una forma clonal de TCR para antígenos, incorporan componentes de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.

Neutrófilos, eosinófilos y basófilos

Los granulocitos están presentes en casi todas las formas de inflamación y son amplificadores y efectores de las respuestas inmunitarias innatas. La acumulación y activación incontroladas de estas células pueden lesionar los tejidos del hospedador, como sucede en la *vasculitis necrosante diseminada* mediada por neutrófilos y eosinófilos. Los granulocitos derivan de las células madre de la médula ósea. Cada tipo de granulocito (neutrófilo, eosinófilo o basófilo) deriva de una subclase diferente de célula progenitora que prolifera por la acción de los factores estimuladores de colonias (cuadro 295-5). Durante la maduración final de los granulocitos se observa la aparición de las características morfológicas nucleares con especificidad de clase y de los gránulos citoplásmicos, que permiten la identificación histológica del tipo de granulocito.

Los neutrófilos expresan receptores del Fc para la IgG (CD16) y para componentes activados del complemento (C3b o CD35). A consecuencia de la interacción de los neutrófilos con bacterias opsonizadas o inmunocomplejos, se liberan los gránulos azurófilos (que contienen mieloperoxidasa, lisozima, elastasa y otras enzimas) y los gránulos específicos (que contienen lactoferrina, lisozima, colagenasa y otras enzimas) y se generan radicales superóxido (O_2^-) microbicidas en la superficie del neutrófilo. La generación de superóxidos produce inflamación por lesión directa de los tejidos y por la alteración de macromoléculas como la colágena y el ácido desoxirribonucleico.

Los eosinófilos expresan receptores del Fc para la IgG (CD32) y son potentes células efectoras citotóxicas para varios organismos parasitarios. En la infección helmíntica por *Nippostrongylus brasiliensis*, los eosinófilos constituyen las células efectoras citotóxicas principales para eliminar a los parásitos. Uno de los elementos primordiales para la regulación de la citotoxicosis de los eosinófilos contra *N. brasiliensis* es la célula T colaboradora específica para el antígeno y productora de IL-4, que ofrece un ejemplo de regulación de las respuestas inmunitarias innatas por medio de las células T específicas para los antígenos de la inmunidad adaptativa. El contenido intracitoplásmico de los eosinófilos, como la proteína mayor básica, la proteína catiónica del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo, son capaces de lesionar directamente los tejidos y pueden ser responsables, en parte, de la disfunción orgánica de los *síndromes hipereosinófilos* (cap. 55). Dado que el gránulo del eosinófilo contiene enzimas de tipo antiinflamatorio (histaminasa, arilsulfatasa, fosfolipasa D), los eosinófilos pueden atenuar o interrumpir reacciones inflamatorias activas en la homeostasia normal de la inflamación.

Las funciones normales de los basófilos y de los mastocitos todavía no se conocen por completo; son depósitos importantes de citocinas como la IL-4. La capacidad de las citocinas y los mediadores de los basófilos de incrementar la llegada local de anticuerpos y complemento aumentando la permeabilidad vascular, es hipotética. De este modo, el basófilo se identifica principalmente con las reacciones alérgicas y algunas situaciones de hipersensibilidad cutánea retardada. El incremento de la permeabilidad vascular a que da lugar a los basófilos es ciertamente importante en la génesis de las lesiones inflamatorias de algunas vasculitis (cap. 306). Los basófilos expresan receptores de superficie para la IgE (FcRI) de gran afinidad, y la unión cruzada de la IgE unida al basófilo con el antígeno induce la liberación de histamina, factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxis y proteasa neutra, todos ellos mediadores de las respuestas de hipersensibilidad inmediata (anafilaxis) (cuadro 295-6). Además, los basófilos expresan receptores de superficie para los componentes activados del complemento (C3a, C5a), mediante los cuales se pueden liberar directamente los mediadores. → ***Para más información sobre los mastocitos hísticos véase el capítulo 298.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

El sistema del complemento

El sistema del complemento, un importante componente soluble del sistema inmunitario innato, está compuesto por una serie de enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras y proteínas que se activan en forma de cascada, que dan lugar a la lisis celular. El sistema del complemento tiene cuatro vías: la vía clásica de activación, que es estimulada por complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo, la vía de activación de la lectina fijadora de manosa (colectina sérica; cuadro 295-3) estimulada por los microorganismos con grupos terminales de manosa, la vía alterna de activación, que es estimulada por microorganismos o células tumorales, y la vía terminal, que es común para las tres primeras vías y origina el complejo de ataque de la membrana que lisa a las células (fig. 295-4). Las enzimas del sistema del complemento son proteasas de serina.

La activación de la vía clásica del complemento por medio de complejos inmunitarios que se unen a C1q enlaza a los sistemas innato y adaptativo a través del anticuerpo específico en el complejo inmunitario. Esta vía alterna de activación del complemento es independiente de los anticuerpos y es activada por la unión directa de C3 con el microorganismo y con "lo propio alterado", como las células tumorales. En la inflamación del glomérulo renal, llamada *nefropatía por IgA*, la IgA activa a la vía alterna del complemento lesionando al glomérulo y dañando la función renal. La activación de la vía clásica del complemento a través de C1, C4 y C2 y la activación de la vía alterna por medio de los factores D, C3 y factor B induce la segmentación y activación de C3, fragmentos de activación de C3, cuando se unen a la superficie destinataria, como es la de bacterias y otros antígenos extraños. Estos elementos son indispensables para la opsonización (revestimiento por medio del anticuerpo y el complemento) en preparación para la fagocitosis. La vía MBL sustituye a las proteasas de serina emparentadas con MBL (*MBL-associated serine proteases*, MASP) 1 y 2 por C1q, C1r y C1s para activar a C4. La vía de MBL se activa por la presencia de manosa en la superficie de las bacterias y virus.

Las tres vías para la activación del complemento convergen en la vía terminal común. La segmentación de C3 por cada vía induce la activacíon de C5, C6, C7, C8 y C9, originando el complejo de ataque de la membrana que se inserta en la membrana de las células o bacterias destinatarias, para lisarlas.

Por tanto, la activación del complemento constituye un componente crítico de la inmunidad innata, para responder a las infecciones microbianas. En la figura 295-4 y el cuadro 295-7 se muestran las

consecuencias funcionales de la activación del complemento por medio de estas tres vías inductoras y la vía terminal. En general, los productos de la división de los componentes del complemento facilitan la eliminación de microbios y células dañadas (C1q, C4, C3), impulsa la activación y la intensidad de la inflamación (anafilatoxinas, C3a, C5a) y promueve la lisis de los microorganismos o células opsonizadas (complejo de ataque a la membrana).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Citocinas

Las citocinas son proteínas solubles producidas por muy diversos tipos celulares hematopoyéticos y no hematopoyéticos (cuadro 295-5). Su importancia es crucial para las respuestas inmunitarias innata y adaptativa que se desarrollen con normalidad, y su expresión puede alterarse en gran parte de las enfermedades inmunitarias, inflamatorias e infecciosas.

Las citocinas participan en la regulación del crecimiento y el desarrollo, así como en la activación de las células del sistema inmunitario y en la mediación de la reacción inflamatoria. En general, las citocinas se caracterizan por una considerable redundancia, en el sentido de que diferentes citocinas comparten idénticas funciones. Además, muchas citocinas son pleiotrópicas, es decir, son capaces de actuar sobre muy diversos tipos de células. Este pleiotropismo deriva de la expresión en múltiples tipos celulares de receptores para la misma citocina (véase más adelante en este capítulo), lo que origina la formación de "redes de citocinas". La acción de las citocinas puede ser: 1) autocrina, cuando la célula diana es la misma célula que secreta la citocina, 2) paracrina, cuando la célula diana se localiza en las proximidades y 3) endocrina, cuando la citocina se secreta en la circulación y actúa en un lugar distante de su fuente.

Las citocinas han sido designadas según los supuestos objetivos o funciones. Las citocinas cuyo supuesto objetivo principal son los leucocitos se denominan interleucinas (IL-1, -2, -3, etc.). Muchas de las citocinas que originalmente se describieron con determinada función han conservado esos nombres (factor estimulante de colonias de granulocitos [*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF], etc.). En general, las citocinas pertenecen a cuatro familias estructurales principales, la de cuatro hélices α, la de IL-1, la de IL-17 y la familia de las quimiocinas (cuadro 295-8). El grupo de las cuatro hélices alfa es la familia de mayor tamaño y sus miembros poseen un núcleo tridimensional con cuatro haces de hélices alfa. Esta familia tiene tres subfamilias, IL-2, IFN e IL-10. El segundo grupo de las citocinas es la familia de IL-1, que consta de IL-1α, IL-1β e IL-18, todas las cuales tienen casi 25% de homología en la secuencia. La mayor parte de la familia de IL-17 de citocinas fomenta las respuestas de las células T de tipo T_H1 que originan la función efectora de la célula T citotóxica. Por último, las quimiocinas son citocinas que regulan el desplazamiento de las células. Las quimiocinas actúan por medio de receptores unidos a la proteína G y tienen una estructura tridimensional característica. La única quimiocina que antiguamente se llamó interleucina es interleucina 8.

En general, las citocinas ejercen sus efectos influyendo en la activación de los genes que originan la activación, el crecimiento y la diferenciación celular, así como la expresión de moléculas de superficie de células funcionales y la función de las células efectoras. En este sentido, las citocinas pueden tener efectos espectaculares sobre la regulación de las respuestas inmunitarias y la patogenia de diversas enfermedades. De hecho, las células T se han clasificado en función del patrón de citocinas que secretan, y que producen una respuesta inmunitaria humoral (T_H2) o una respuesta inmunitaria mediada por células (T_H1).

Los *receptores de citocinas* pueden agruparse en cinco familias generales, en función de las similitudes en sus secuencias de aminoácidos extracelulares y en sus dominios estructurales conservados. La *superfamilia de las inmunoglobulinas* (*Ig*) representa un gran número de proteínas de superficie celular así como de proteínas secretadas. Los receptores de IL-1 (tipo 1, tipo 2) constituyen ejemplos de receptores de citocinas con dominios de Ig extracelulares.

La característica esencial de la familia de los *receptores de tipo 1 del factor de crecimiento hematopoyético* es que las regiones extracelulares de cada receptor contienen dos secuencias conservadas. Una de ellas, situada en el extremo N-terminal, es rica en residuos de cisteína. La otra se localiza en el extremo C-terminal, proximal a la región transmembranosa, y comprende cinco residuos de aminoácidos, triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS). Esta familia puede agruparse, además, en función del número de subunidades de receptores que poseen y de la utilización de las subunidades compartidas. Diversos receptores de citocinas, por ejemplo, los de IL-6, IL-11, IL-12 y el factor inhibidor de la leucemia se encuentran emparejados con gp130. Además, los receptores de IL-3, IL-5 y GM-CSF comparten una subunidad común de 150 kDa. La cadena gamma (γ_c) del receptor de IL-2 es común a los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Por consiguiente, el receptor específico de citocinas es responsable de la unión específica de ligando, mientras que subunidades del tipo de gp130, la subunidad de 150 kDa y la subunidad γ_c son importantes para la transducción de la señal. El gen de γ_c se localiza en el cromosoma X y las mutaciones en la proteína γ_c dan lugar a la forma del *síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X* (*X-linked form of severe combined immune deficiency syndrome*, X-SCID) (cap. 297).

Los miembros de la *familia de receptores (tipo II) del interferón* son los receptores de IFN-γ y de IFN-β, que comparten un dominio de unión similar de 210 aminoácidos con pares de cisteína conservados tanto en el extremo amino como en el extremo carboxilo. Los miembros de la *familia de receptores (tipo III) del TNF* comparten un dominio de unión común compuesto de regiones repetidas ricas en cisteína. Son miembros de esta familia los receptores p55 y p75 del TNF (TNFR1 y TNFR2, respectivamente); el antígeno CD40, que es un importante marcador de superficie de las células B implicado en el cambio de isotipos de inmunoglobulinas; fas/Apo-1, cuya activación estimula la apoptosis (muerte celular programada); CD27 y CD30, que se encuentran en las células B y T activadas; y el receptor del factor de crecimiento nervioso.

La secuencia común de la *familia de siete hélices transmembranosas* se encontró originalmente en los receptores que están ligados a las proteínas de unión a trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP). Esta familia se compone de receptores de quimiocinas, receptores adrenérgicos beta y rodopsina retiniana. Cabe destacar el hecho de que recientemente se ha comprobado que dos de los miembros de la familia de los receptores de las quimiocinas, el receptor de tipo 4 de quimiocinas CXC (CXCR4) y el receptor de tipo 5 de quimiocinas beta (CCR5), actúan como los dos correceptores principales de la unión y entrada del VIH en las células hospedadoras que expresan CD4 (cap. 173).

Se han realizado importantes adelantos en la definición de las vías de señalización mediante las cuales las citocinas ejercen sus efectos en el interior de las células. La familia Janus de cinasas de proteintirosina (*Janus kinases*, JAK) constituye un elemento crucial de la señalización mediante los receptores de hematopoyetina. Cuatro cinasas JAK, las JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, se unen de forma preferente a las diferentes subunidades del receptor. La unión de la citocina a su receptor coloca las subunidades en aposición y permite que dos JAK se transfosforilen y se activen mutuamente. A continuación, las JAK fosforilan los residuos de tirosina del receptor y permiten que las moléculas de señalización se unan al receptor, donde dichas moléculas pueden a su vez ser fosforiladas. Las moléculas de señalización se pueden unir al receptor debido a que tienen dominios (SH2, o dominios de homología src 2) que son capaces de unirse a los residuos de tirosina fosforilados. Existen diversas e importantes moléculas de señalización que se unen al receptor, como la molécula SHC de adaptación, que puede acoplar el receptor a la activación de la vía de la proteincinasa activada por mitógenos. Además, una clase de sustratos de las JAK de gran importancia la constituye la familia de factores de transcripción, constituida por los transductores de señal y activadores de la transcripción (*signal transducers and activators of transcription*, STAT). Los STAT tienen dominios SH2 que les permiten unirse a los receptores fosforilados, donde a continuación son fosforilados por las JAK. Al parecer, las diferentes JAK presentan especificidad para diferentes subunidades de receptor. A continuación, los STAT se disocian del receptor y se translocan al núcleo, se unen a secuencias de DNA que ellos reconocen, y regulan la expresión de los genes. Los STAT se unen de forma preferente a secuencias de DNA que son ligeramente diferentes entre sí, y de esta forma tal vez controlan la transcripción de genes específicos. La importancia de esta vía afecta en particular al desarrollo linfoide. Las mutaciones de la propia JAK3 producen también un trastorno idéntico a la X-SCID; sin embargo, dado que la JAK3 se localiza en el cromosoma 19 y no en el cromosoma X, la deficiencia de JAK3 afecta a niños de ambos sexos (cap. 297).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Sistema inmunitario adaptativo

El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por respuestas específicas para cada antígeno contra los antígenos o microorganismos patógenos extraños. Una característica importante de este tipo de inmunidad es que después del contacto inicial con el antígeno (*sensibilización inmunitaria*) el siguiente contacto con el mismo antígeno origina una respuesta inmunitaria más rápida e intensa (*memoria inmunitaria*). El sistema inmunitario adaptador consta de dos ramas, la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Los efectores principales de la inmunidad celular son los linfocitos T, mientras que los de la inmunidad humoral son los linfocitos B (cuadro 295-9). Los linfocitos T y los linfocitos B proceden de una célula madre común.

La proporción y la distribución de las células inmunocompetentes en los diferentes tejidos refleja el tráfico celular, los patrones de migración a lugares preferentes (*homing*) y las capacidades funcionales. La médula ósea es el lugar principal de maduración de las células B, los monocitos-macrófagos y los granulocitos, y contiene células madre pluripotenciales que, bajo la influencia de diversos factores estimuladores de colonias, son capaces de originar todos los tipos de células hematopoyéticas. Los precursores de las células T también se originan de las células madre hematopoyéticas y migran al timo para completar su maduración. Los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos y las células dendríticas y de Langerhans maduros penetran en la circulación y migran a los órganos linfoides periféricos (ganglios linfáticos, bazo) y tejido linfoide vinculado al intestino (amígdalas, placas de Peyer y apéndice), así como a la piel y las mucosas, en espera de ser activados por un antígeno extraño.

Células T

La reserva de las células T efectoras se establece en el timo en las fases iniciales de la vida y se mantiene a lo largo de ella mediante la producción de células T nuevas en el timo y la expansión dirigida por antígenos de células T periféricas vírgenes a células T "de memoria" que residen en los órganos linfoides periféricos. El timo exporta al día cerca de 2% del total de timocitos durante toda la vida y el número total de estos timocitos disminuye cerca de 3% cada año durante los primeros cuatro decenios de la vida. Los "emigrantes" tímicos pueden identificarse por la expresión de determinadas combinaciones de marcadores de superficie de las células T y por la presencia en los núcleos de fragmentos escindidos (eliminados) de DNA de TCR reordenado, que se denominan *círculos de escisión del receptor de células T*.

Los linfocitos T maduros constituyen 70 a 80% de los linfocitos normales presentes en la sangre periférica (tan sólo 2% de los linfocitos del organismo se encuentran en sangre periférica), 90% de los linfocitos del conducto torácico, 30 a 40% de las células de los ganglios linfáticos y 20 a 30% de las células linfoides del bazo. En los ganglios linfáticos, las células T ocupan las regiones paracorticales profundas alrededor de los centros germinales de las células B y en el bazo se encuentran en las zonas periarteriolares de la pulpa blanca (cap. 54). Las células T son los efectores básicos de la inmunidad celular, con subgrupos de células T que maduran a células T citotóxicas CD8 + capaces de lisar las células extrañas o infectadas por virus. Las células T CD4+ son también las células reguladoras básicas de la función de los linfocitos T y B, y de los monocitos, mediante la producción de citocinas y el contacto celular directo. Además, las células T regulan la maduración de las células eritroides en la médula ósea, y mediante el contacto celular (ligando de CD40) desempeñan un papel destacado en la activación de las células B y en la inducción del cambio de isotipo de inmunoglobulina.

Las células T humanas expresan proteínas de superficie celular que marcan los estadios de maduración de las células T en el timo o que identifican subpoblaciones funcionales específicas de células T maduras. Muchas de estas moléculas median o participan en importantes funciones de las células T (cuadro 295-1; fig. 295-5).

Los primeros precursores de las células T identificables en la médula ósea son las células pro-T CD34 + (es decir, células en las que los genes de TCR no están reordenados ni se expresan). En el timo, los precursores de las células T CD34+ comienzan la síntesis citoplásmica (c) de los componentes del complejo CD3 de moléculas vinculadas al TCR (fig. 295-5). Dentro de los precursores de las células T, el reordenamiento del gen del TCR comienza bajo la influencia de la IL-7 y da lugar a dos líneas de células T, que expresan cadenas TCR$\alpha\beta$ o bien cadenas TCR$\gamma\delta$. Las células T que expresan las cadenas TCR$\alpha\beta$ comprenden la mayor parte de las células T periféricas de la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo, para al final diferenciarse en células CD4+ o en células CD8+. Las células que expresan las cadenas TCR$\gamma\delta$ circulan en minoría por la sangre; aunque poco conocidas, se les adscriben funciones de vigilancia inmunitaria en las superficies epiteliales y de defensa celular contra micobacterias y otras bacterias intracelulares (véase más adelante en este capítulo). En los timocitos corticales inmaduros se expresan CD4 y CD8 (es decir, son doble positivo); sin embargo, al alcanzar la madurez funcional, la expresión de las células T cesa y se expresan recíprocamente CD4 y CD8 (es decir, las células T se hacen simple positivo para CD4 o CD8).

En el timo, el reconocimiento de péptidos propios sobre las células epiteliales, los macrófagos y las células dendríticas desempeña un papel importante en la configuración del repertorio de células T para el reconocimiento de antígenos extraños (*selección positiva*) y en la eliminación de células T muy autorreactivas (*selección negativa*). A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR en su superficie, los timocitos autorreactivos se destruyen (selección negativa), los timocitos con TCR capaz de interaccionar con los péptidos antigénicos extraños en el contexto de antígenos de MHC propios son activados y maduran (selección positiva), y los timocitos

con TCR incapaz de unirse a los antígenos de MHC propios mueren por agotamiento (*ausencia de selección*). Los timocitos maduros seleccionados positivamente son células T colaboradoras CD4+ o células T citotóxicas (citolíticas) restringidas por MHC de clase II, o bien son células T CD8+ destinadas a ser células T citotóxicas restringidas o MHC de clase I. El que las células T sean *restringidas por MHC de clase I o clase II* significa que las células T reconocen fragmentos antigénicos peptídicos como inmunógenos sólo cuando son presentados en el lugar de reconocimiento del antígeno de una molécula del MHC de clase I o II, respectivamente (véase más adelante en este capítulo).

Después de su maduración y selección, los timocitos CD4 y CD8 abandonan el timo y emigran hasta el sistema inmunitario periférico. Es importante subrayar que el timo del adulto sigue funcionando, aunque en menor grado, hasta la madurez. Por tanto, el timo sigue contribuyendo al sistema inmunitario periférico, tanto normalmente como cuando se daña la reserva periférica de células T, como sucede en el SIDA y durante la quimioterapia por cáncer.

Base molecular del reconocimiento del antígeno por la célula t

El receptor de antígeno de la célula T es un complejo de moléculas que consta de un heterodímero de cadenas $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$, lugar de unión al antígeno, unido de forma no covalente a cinco subunidades del CD3 (gamma, delta, épsilon, zeta y eta) (fig. 295-6). Las cadenas CD3 ζ son homodímeros con puentes disulfuro (CD3-ζ_2) o heterodímeros con puentes disulfuro compuestos de una cadena zeta y una cadena eta. Las moléculas TCR$\alpha\beta$ o TCR$\gamma\zeta$, deben estar vinculadas a moléculas CD3 para poder insertarse en la membrana de superficie de la célula T; el TCRα se empareja con el TCRβ, y el TCRγ con el TCRδ. Las moléculas del complejo CD3 median la transducción de señales de activación de la célula T procedentes de sus receptores, mientras que las moléculas alfa y beta o gamma y delta del TCR se combinan para formar el lugar de unión al antígeno del receptor de células T.

Las moléculas receptoras de antígenos alfa, beta, gamma y delta de la célula T presentan homologías en la secuencia de aminoácidos y similitudes estructurales con las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas y, por consiguiente, junto con otras moléculas funcionalmente importantes de las células inmunitarias, son miembros de las moléculas de la *superfamilia de genes de las inmunoglobulinas*. Los genes que codifican las moléculas del TCR se encuentran codificados como grupos de segmentos genéticos que se reordenan durante el curso de la maduración de las células T. Esto crea un mecanismo eficaz y compacto para albergar las necesidades de diversidad de las moléculas de los receptores de antígenos. La cadena alfa de TCR se localiza en el cromosoma 14 y contiene regiones V (variable), J (de unión, del inglés *joining*) y C (constante). La cadena beta del TCR se encuentra en el cromosoma 7 y consta de múltiples loci para TCRα V, D (de diversidad), J y C. La cadena gamma del TCR está en el cromosoma 7 y la cadena delta del TCR en medio del locus TCRα en el cromosoma 14. De este modo, las moléculas de TCR presentan regiones constantes (esqueleto) y regiones variables, y los segmentos génicos que codifican las cadenas alfa, beta, gamma y delta de estas moléculas se combinan y seleccionan en el timo, culminando en la

síntesis de la molécula completa. En los precursores de las células T y B (véase más adelante en este capítulo), los reordenamientos del DNA de los genes que codifican el receptor del antígeno comprenden las mismas enzimas, gen activador de la recombinasa (*recombinase activating gene*, RAG) 1 y RAG2, ambas proteína cinasas dependientes de ácido desoxirribonucleico.

La diversidad de los TCR se origina por los diferentes segmentos V (D) y J que son posibles para cada cadena de receptor, por las muchas permutaciones de las combinaciones de segmentos V, D y J, por la "diversificación de la región N" debida a la adición de nucleótidos en la unión de segmentos génicos reordenados y el emparejamiento de cadenas individuales para formar un dímero TCR. A medida que las células T maduran en el timo, el repertorio de células T reactivas frente a los antígenos se modifica mediante procesos de selección que eliminan muchas células T autorreactivas, potencian la proliferación de células T reactivas que funcionan correctamente con moléculas auto-MHC y antígenos, y propician la muerte de las células T con reordenamientos de TCR no productivos.

Las células TCR$\alpha\beta$ no reconocen antígenos proteicos, hidrocarbonados ni lipídicos en su forma nativa. En su lugar, las células T sólo reconocen fragmentos peptídicos cortos (casi 9 y 13 aminoácidos) derivados de antígenos proteicos captados o producidos por las APC. Los antígenos extraños pueden ser captados por endocitosis, incluidos en vesículas intracelulares acidificadas y degradados a péptidos pequeños que se asocian con moléculas del MHC de clase II (vía exógena de presentación del antígeno). Otros antígenos extraños surgen de manera endógena en el citosol (como sucede a partir de los virus que se multiplican) y son degradados hasta formar péptidos pequeños que se enlazan con moléculas del MHC de clase I (vía endógena de presentación del antígeno). Por tanto, las APC degradan las proteínas extrañas y muestran los fragmentos peptídicos enclavados en los lugares de reconocimiento del antígeno del MHC de clase I o II, donde los fragmentos peptídicos extraños se unen a las cadenas TCR$\alpha\beta$ o TCR$\gamma\delta$ de las células T reactivas. Las moléculas CD4 actúan como adhesivos y, mediante la unión directa a las moléculas del MHC de clase II (DR, DQ o DP), estabilizan la interacción del TCR con el antígeno peptídico (fig. 295-6). De forma similar, las moléculas CD8 también actúan como adhesivos y estabilizan la interacción TCR-antígeno mediante su unión directa a moléculas del MHC de clase I (A, B o C).

Los antígenos que se originan en el citosol y son procesados mediante la vía endógena de presentación de antígenos son escindidos en pequeños péptidos por acción de un complejo de proteasas de 28 unidades denominado *proteasoma*. A partir del proteasoma, los fragmentos peptídicos del antígeno son transportados desde el citosol hasta la luz del retículo endoplásmico por un complejo heterodímero denominado *transportadores asociados con el procesamiento antigénico*, o proteínas TAP (*transporters associated with antigen processing*, TAP). Allí, las moléculas del MHC de clase I de la membrana del retículo endoplásmico se asocian físicamente con los péptidos citosólicos procesados. Tras la vinculación de los péptidos con las moléculas de clase I, los complejos péptidos-MHC de clase I son exportados al aparato de Golgi, y de ahí a la superficie celular, para el reconocimiento por parte de las células T CD8+.

Los antígenos captados desde el espacio extracelular mediante endocitosis e incluidos en las vesículas acidificadas son degradados por proteasas de las vesículas en fragmentos peptídicos. Las vesículas intracelulares que contienen moléculas del MHC de clase II se fusionan con vesículas que contienen péptidos, permitiendo así que los fragmentos peptídicos se unan físicamente a las moléculas del MHC de clase II. Los complejos péptido-MHC de clase II son transportados entonces a la superficie celular para el reconocimiento por parte de las células T CD4+.

Si bien en general existe acuerdo en que el receptor TCR$\alpha\beta$ reconoce los antígenos peptídicos en las moléculas del MHC de clase I o II, los lípidos de la pared celular de las bacterias intracelulares, como *M. tuberculosis*, pueden presentarse también a una amplia variedad de células T, incluidos subgrupos de células T TCR$\alpha\beta$ CD4, CD8, células T TCR$\gamma\delta$ y un subgrupo de células T TCR$\alpha\beta$ CD8+. Es de destacar el hecho de que los antígenos lipídicos de las bacterias no son presentados en el contexto de moléculas del MHC de clase I o II, sino en el contexto de moléculas CD1 relacionadas con MHC. Algunas células T $\gamma\delta$ que reconocen antígenos lipídicos mediante moléculas CD1 presentan un uso de TCR muy restringido, no necesitan un cebador de antígeno para responder a los lípidos de las bacterias y, en realidad, pueden ser una forma de inmunidad innata, más que adquirida, frente a bacterias intracelulares.

De la misma manera que los antígenos extraños se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan en el contexto de las moléculas del MHC de clase I o II en las APC, también las proteínas propias endógenas se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan a las células T en el contexto de las moléculas del MHC de clase I o II en las APC. En los órganos linfoides periféricos existen células T que son capaces de reconocer fragmentos de proteínas propias, pero que normalmente son *anérgicas* o *tolerantes*, es decir, no responden al estímulo por antígenos propios, por carecer de antígenos propios que estimulen *moléculas coestimuladoras* de APC como B7-1 y B7-2 (véase más adelante en este capítulo).

Una vez que se produce la unión del TCR de la célula T madura con el péptido extraño en el contexto de las moléculas de MHC propias de clase I o clase II, la unión de pares de ligandos de adherencia no específicos de antígeno como CD54-CD11/CD18 y CD58-CD2 estabiliza la unión MHC-péptido-TCR y la expresión de estas moléculas de adherencia sufre una regulación positiva (fig. 295-6). Tras la unión del antígeno con el TCR, la membrana de la célula T se divide en *microdominios de membrana lipídica*, o *grupos lipídicos*, que combina las moléculas de señalización esenciales complejo TCR/CD3, CD28, CD2, LAT (ligador para la activación de células T [*linker for activation of T cells*]), familia src de conasas de proteintirosina (PTK) activadas (desfosforiladas) intracelulares y la proteína de tirosincinasa (*protein tyrosine kinases*, PTK) proteína-70 vinculada a CD3ζ (ZAP-70) (fig. 295-7). Cabe destacar el hecho de que durante la activación de las células T, la molécula desfosforiladora CD45, con actividad de cinasa de proteintirosina, se separa del complejo TCR para permitir que se produzcan los fenómenos de fosforilación activadora. La coalescencia de moléculas de señalización de linfocitos T activados en *microdominios* ha sugerido que las interacciones célula T-APC pueden considerarse *sinapsis inmunitarias*, similares a las sinapsis neuronales en cuanto a su

funcionamiento.

Una vez que la unión TCR-MHC se estabiliza, se transmiten señales de activación a través de la célula hasta el núcleo que originan la expresión de productos génicos importantes para la mediación de la gran diversidad de funciones de las células T, como por ejemplo, la secreción de IL-2. El TCR no posee actividad de señalización intrínseca, sino que está unido a diversas vías de señalización por medio de secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs,* ITAM), expresadas en diferentes cadenas de CD3, que se unen a enzimas que median la transducción de la señal. Cada una de las vías induce la activación de determinados factores de transcripción que controlan la expresión de genes de citocinas y de genes de receptores de citocinas. De esta forma, la unión del antígeno-MHC al TCR induce la activación de PTK de la familia src, fyn y lck (lck se vincula con moléculas coestimuladoras CD4 o CD8); la fosforilación de la cadena CD3ζ; la activación de las tirosincinasas relacionadas ZAP-70 y syk; y la activación a favor de corriente de la vía de la calcineurina dependiente del calcio, la vía ras y la vía de la proteína cinasa C. Cada una de estas vías origina la activación de familias específicas de factores de transcripción (incluidos NF-AT, fos y jun, y rel/NF-κB) que forman heteromultímeros capaces de inducir la expresión de IL-2, receptor de IL-2, IL-4, TNF-α y otros mediadores de células T. Las cinasas de la familia src requieren la desfosforilación de un lugar de inactivación mediante la fosfatasa de CD45 para que puedan fosforilarse en un lugar de activación. Además, la actividad mediante el receptor sufre una regulación negativa por acción de la enzima csk-PEP, una fosfatasa que inactiva las cinasas de la familia src.

Además de las señales enviadas hacia las células T desde el complejo TCR y las células CD4 y CD8, ciertas moléculas de las células T, como CD28, el coestimulante inducible (*inducible co-stimulator*, ICOS) y otras moléculas en las células dendríticas como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) también envían señales coestimulantes importantes que aumentan la producción de citocinas en la célula T y son indispensables para activarlas. Cuando no se envían señales desde CD28 o ICOS, o cuando CD28 se encuentra bloqueado, las células T se tornan *anérgicas* (es decir, sin respuesta o *tolerantes*) en lugar de activarse. (Véase bajo "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo.)

Superantígenos de células T

Los antígenos convencionales se unen a moléculas del MHC de clase I o II en la hendidura del heterodímero αβ, y se unen a las células T mediante las regiones V de las cadenas alfa y beta del TCR (fig. 295-6). En cambio, los superantígenos se unen directamente a la porción lateral a las cadenas TCRβ y de la molécula del MHC de clase II beta y estimulan a las células T basados sólo en el segmento génico Vβ utilizado con independencia de las secuencias D, J y Vα presentes. Los *superantígenos* son moléculas proteicas capaces de activar hasta 20% del fondo común de las células T periféricas, mientras que los antígenos convencionales activan menos de uno por 10 000 células T. Las enterotoxinas estafilocócicas, otros productos bacterianos y ciertas proteínas retrovíricas no humanas son superantígenos de células T. La estimulación de las células T periféricas humanas por superantígenos se produce en el *síndrome del choque tóxico estafilocócico*,

que origina una superproducción de citocinas por las células T; esto a su vez ocasiona hipotensión y choque (cap. 120).

Células B

Las células B maduras comprenden 10 a 15% de los linfocitos sanguíneos periféricos humanos, 50% de los linfocitos esplénicos y cerca de 10% de los linfocitos de la médula ósea. Las células B expresan en su superficie moléculas de inmunoglobulinas (Ig) intramembranosas que funcionan como receptores de antígeno de las células B (*B cell receptors*, BCR) en un complejo de moléculas señalizadoras alfa y beta vinculadas a la Ig, con propiedades similares a las descritas para las células T (fig. 295-7). A diferencia de las células T, que sólo reconocen fragmentos peptídicos procesados de antígenos convencionales incluidos en las hendiduras antigénicas de las moléculas del MHC de clases I y II de las APC, las células B son capaces de reconocer y proliferar por reacción a antígenos nativos enteros y no procesados mediante la unión del antígeno a los receptores de inmunoglobulinas de la superficie (*surface Ig*, sIg) de las células B. Las células B también expresan en su superficie receptores para la región Fc y las moléculas de IgG (CD32) y también los componentes activados del complemento (C3d o CD21, C3b o CD35). La función básica de las células B es la producción de anticuerpos. Las células B también sirven como APC y son muy eficaces en el procesamiento de los antígenos. Su función de presentación de antígeno se ve potenciada por diversas citocinas. Las células B maduras derivan de células precursoras de la médula ósea que surgen constantemente a lo largo de la vida (figs. 295-2 y 295-10).

El desarrollo de los linfocitos B puede separarse en dos fases: el desarrollo independiente de antígeno y el desarrollo dependiente de antígeno. El desarrollo independiente de antígeno de las células B se produce en los órganos linfoides primarios, como el hígado fetal y la médula ósea, y comprende todos los estadios de maduración de la célula B hasta la célula B madura con sIg positivo. La maduración dependiente de antígeno de las células B está dirigida por la interacción del antígeno con la sIg+ de la célula B, lo que propicia la inducción de células B de memoria, cambio de clase de Ig y formación de células plasmáticas. Los estadios de la maduración dependiente de antígeno de las células B se producen en los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y las placas de Peyer del intestino. Al contrario que el repertorio de células T, generado en su mayor parte en el timo antes del contacto con antígenos extraños, el repertorio de células B que expresa diversos lugares reactivos con el antígeno se transforma por nuevas modificaciones de los genes de las Ig tras el contacto con el antígeno (un proceso denominado *mutación somática*) que tiene lugar en los centros germinales de los ganglios linfáticos.

Durante el desarrollo de las células B, la diversidad de la región variable del lugar de unión al antígeno de la Ig se genera por una serie ordenada de reordenamientos genéticos que son similares a los reordenamientos de los genes de TCR, alfa, beta, gamma y delta. Para la cadena pesada se produce en primer lugar un reordenamiento de los segmentos D respecto de los segmentos J, seguido del reordenamiento de un segmento V respecto de la secuencia recién formada D-J; el segmento C se alinea al complejo V-D-J para dar lugar a un gen de cadena pesada de Ig funcional

(V-D-J-C). Durante los últimos estadios, se genera un gen de cadena ligera kappa o lambda, mediante el reordenamiento de un segmento V respecto de un segmento J, dando lugar al final a una molécula de Ig intacta compuesta de cadenas pesadas y ligeras.

El proceso de reordenamiento de los genes de Ig está regulado de forma que se genere una especificidad de anticuerpo única producida por cada célula B con cada molécula de Ig compuesta de un tipo de cadena ligera y un tipo de cadena pesada. Aunque cada célula B contiene dos copias de genes de cadenas ligera y pesada de Ig, sólo se reordena y expresa de forma productiva un gen de cado de tipo en cada célula B, un proceso denominado *exclusión alélica*.

Existen alrededor de 300 genes V_k y cinco genes J_k, con lo que el emparejamiento de los genes V_k y J_k da lugar a más de 1 500 combinaciones diferentes de cadenas ligeras. El número de cadenas ligeras kappa diferentes que puede generarse se ve incrementado por mutaciones somáticas en los genes V_k y J_k, de forma que a partir de una cantidad limitada de información genética de una línea germinal se crea un gran número de especificidades posibles. Como se ha señalado anteriormente, en el reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de Ig, el dominio VH se crea por la unión de tres tipos de genes de líneas germinales denominados V_H, D_H y J_H, lo que incluso permite una mayor diversidad en la región variable de las cadenas pesadas que en las ligeras.

Los precursores de las células B más inmaduros (células pro-B precoces) carecen de Ig citoplásmicas (*cytoplasmic Ig*, cIg) y de sIg (fig. 295-8). Las células pre-B grandes se caracterizan por la adquisición de pre-BCR de superficie compuesto de cadenas pesadas (H) μ y una cadena ligera pre-B, denominada ΨLC (fig. 295-7); ΨLC es un receptor de cadena ligera sustitutivo codificado por el locus de la cadena ligera λ5 (el pre-BCR) y el segmento V pre-B no reordenado. Las señales procedentes del estroma de la médula ósea, en particular IL-7, dirigen la proliferación y la maduración de las células pro-B y pre-B. El reordenamiento de la cadena ligera se produce en el estadio de célula pre-B pequeña, de modo que el BCR total se expresa en el estadio de célula B inmadura. Las células B inmaduras han reordenado los genes de cadenas ligeras de las Ig y expresan sIgM. A medida que las células B inmaduras evolucionan a células B maduras, expresan sIgD, así como sIgM. En este momento, el desarrollo de la estirpe B en la médula ósea se ha completado, y las células B salen a la circulación periférica y migran a los órganos linfoides secundarios para encontrar antígenos específicos.

En ocasiones, los reordenamientos aleatorios de los genes de Ig dan lugar a anticuerpos autorreactivos y deben ponerse en funcionamiento mecanismos para corregir esos errores. Uno de estos mecanismos es el "corrector" de BCR (*BCR editing*), mediante el cual se mutan los BCR autorreactivos para que no reaccionen con antígenos propios. Si el corrector de BCR no consigue eliminar las células B autorreactivas, entonces estas células B autorreactivas sufren una selección negativa en la médula ósea mediante la inducción de la apoptosis tras el encuentro del BCR con el antígeno propio.

Una vez que abandonan la médula ósea, las células B pueblan los lugares de células B periféricos,

como los ganglios linfáticos y el bazo, y esperan el contacto con antígenos extraños que reaccionen con cada receptor clonotípico de las células B. A medida que se produce la activación de las células B dirigida por antígeno, a través del BCR, tiene lugar un proceso denominado *hipermutación somática*, mediante el cual las mutaciones puntuales en los genes H y L reordenados producen un aumento de las moléculas sIg mutantes, algunas de las cuales se unen al antígeno mejor que las moléculas sIg originales. Por consiguiente, la hipermutación somática es un proceso mediante el cual las células B de memoria en los órganos linfoides periféricos tienen los anticuerpos de mejor unión o de mayor afinidad. Este proceso global de generar los mejores anticuerpos se denomina *maduración de la afinidad de los anticuerpos*.

Los linfocitos que sintetizan IgG, IgA e IgE proceden de células B maduras sIgM+ e sIgD+. El cambio de clase de Ig se produce en los ganglios linfáticos y otros centros germinales de tejidos linfoides periféricos. CD40 en las células B y el ligando de CD40 en las células T constituyen una pareja crítica coestimulante del receptor-ligando de moléculas inmunitarias-estimulantes. Los pares de células B con CD40+ y células T con ligando de CD40 se unen y dirigen el cambio de Ig de la célula B mediante citocinas producidas por la célula T, como IL-4 y TGF-β. IL-1, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6 actúan de manera sinérgica para dirigir las célula B maduras para proliferar y diferenciarse en células secretoras de inmunoglobulina.

Mediadores humorales de la inmunidad adaptativa: inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son los productos de las células B diferenciadas y son las mediadoras del componente humoral de la reacción inmunitaria. Las funciones principales de los anticuerpos son la unión específica al antígeno y la inactivación o eliminación de toxinas, microbios, parásitos y otras sustancias extrañas nocivas para el organismo. La base estructural de la función de las moléculas de Ig y de la organización de los genes que las codifican ha aportado nuevos puntos de vista sobre la participación de los anticuerpos en la inmunidad protectora normal, la lesión anatomopatológica mediada por inmunocomplejos y la formación de autoanticuerpos contra determinantes del hospedador.

Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (figs. 295-7 y 295-9). El isotipo de la inmunoglobulina (es decir, G, M, A, D, E) se determina por el tipo de cadena pesada presente. Los isotipos IgG e IgA pueden dividirse a su vez en subclases (G1, G2, G3, G4 y A1, A2) en función de determinantes antigénicos específicos de las cadenas pesadas. Las características de las inmunoglobulinas humanas se describen en el cuadro 295-10. Las cuatro cadenas se unen de forma covalente por medio de puentes disulfuro. Cada cadena se compone de una región V y de varias regiones C (también denominadas *dominios*), formadas a su vez por unidades de unos 110 aminoácidos. Las cadenas ligeras tienen una región variable (V_L) y una región constante (C_L); las cadenas pesadas tienen una región variable (V_H) y tres o cuatro constantes (C_H), dependiendo del isotipo. Como su nombre lo indica, las regiones C están formadas por secuencias homólogas y comparten la misma estructura primaria con todas las demás cadenas de isotipo y subclase semejantes. Las regiones constantes participan en las

funciones biológicas de las moléculas de Ig. El dominio C_{H2} de la IgG y las unidades C_{H4} de la IgM están implicados en la unión de la porción C1q del C1 durante la activación del complemento. La región C_H situada en el extremo carboxílico de la molécula de IgG, es decir, la región Fc (fig. 295-9) se une a los receptores de Fc (CD16, CD32, CD64) de la superficie de macrófagos, linfocitos granulares grandes (LGL), células B, neutrófilos y eosinófilos.

Las regiones variables (V_L y V_H) constituyen la región de la molécula que se une al anticuerpo (Fab). Dentro de ambas se encuentran las regiones hipervariables (secuencias de variabilidad extrema) que constituyen lugares de unión al antígeno únicos de cada molécula de Ig. El idiotipo se define como la región específica de la porción Fab de la molécula de Ig a la que se une el antígeno. Los anticuerpos contra el idiotipo de la molécula de anticuerpo se denominan *anticuerpos antiidiotipo*. La formación de tales anticuerpos *in vivo* durante una respuesta normal de anticuerpos de células B puede generar una señal negativa (*off*) para que éstas dejen de producir anticuerpos.

La IgG comprende casi 75 a 85% del total de las inmunoglobulinas séricas. Las cuatro subclases de IgG se enumeran en función de su concentración sérica, siendo la IgG1 la más abundante y la IgG4 la menos. Las subclases de IgG tienen interés clínico por su distinta capacidad de unirse a los receptores para el Fc de los macrófagos y neutrófilos, y activar el complemento (cuadro 295-10). Además, los déficit selectivos de ciertas subclases de IgG ocasionan síndromes clínicos en los que el paciente es en particular vulnerable a las infecciones bacterianas. Los anticuerpos IgG suelen ser el anticuerpo predominante tras la nueva inducción (prueba de provocación) del hospedador con el antígeno (respuesta de anticuerpos secundaria).

Los anticuerpos IgM circulan normalmente como pentámeros de 950 kDa formados por monómeros bivalentes de 160 kDa unidos por una molécula llamada *cadena J*, una molécula de 15 kDa diferente de las inmunoglobulinas que también polimeriza las moléculas de IgA. La IgM es la primera inmunoglobulina que aparece en la reacción inmunitaria (respuesta de anticuerpos primaria) y el tipo inicial de anticuerpo sintetizado por el recién nacido. La IgM de membrana en forma monomérica también actúa como un importante receptor de antígeno en la superficie de las células B maduras (fig. 295-9). La IgM es un componente importante de los inmunocomplejos en las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, los anticuerpos IgM contra las moléculas de IgG (factor reumatoide) están presentes en títulos altos en la *artritis reumatoide*, otras enfermedades de la colágena y algunas enfermedades infecciosas (*endocarditis bacteriana subaguda*).

La IgA constituye sólo 7 a 15% de las inmunoglobulinas séricas, pero es la clase de inmunoglobulina predominante en las secreciones. La IgA en las secreciones (lágrimas, saliva, secreciones del aparato digestivo y leche humana) se encuentra en forma de IgA secretora (sIgA), un polímero que consta de dos IgA monoméricas, una molécula de unión llamada cadena J y una glucoproteína denominada *proteína secretora*. De las dos subclases de IgA, la IgA1 se encuentra básicamente en el suero, mientras que la IgA2 es más prevalente en las secreciones. La IgA fija el complemento a través de la vía alternativa y tiene una potente actividad antivírica en los seres

humanos al evitar la unión de los virus a las células epiteliales respiratorias y gastrointestinales.

La IgD se encuentra en cantidades mínimas en el suero y junto con la IgM es uno de los principales receptores de antígeno de la superficie de la célula B. Presente en el suero en concentraciones muy bajas, la IgE es la principal clase de inmunoglobulina implicada en "armar" a los mastocitos y los basófilos, uniéndose a estas células a través de la región Fc. La unión cruzada del antígeno con varias moléculas de IgE presentes en la superficie de los basófilos y mastocitos da lugar a la liberación de los mediadores de la respuesta de hipersensibilidad inmediata (cuadro 295-6).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Interacciones celulares en la regulación de la respuesta inmunitaria normal

El resultado neto de la activación de los componentes humorales (células B) y celulares (células T) del sistema inmunitario adaptador por antígenos extraños es la eliminación de los mismos por las células T efectoras específicas, directamente o en combinación con anticuerpos específicos. La figura 295-10 es un diagrama esquemático simplificado de las respuestas de las células T y B que ilustra algunas de estas interacciones celulares.

La expresión de la función de las células del sistema inmunitario adaptador es el resultado de una serie compleja de fenómenos inmunorreguladores que tienen lugar en fases. Tanto los linfocitos T como los linfocitos B realizan funciones inmunitarias, y cada uno de ellos, cuando recibe las señales adecuadas, pasa a través de estadios, desde la activación y la inducción hasta las funciones efectoras, pasando por la proliferación y la diferenciación. La función efectora expresada puede ser el punto final de una respuesta, como la secreción de anticuerpos por una célula plasmática diferenciada, o puede actuar como función reguladora que module otras funciones, como sucede en los linfocitos T CD4+ inductores o CD8+, que regulan la diferenciación de las células B y la activación de las células T citotóxicas CD8+.

Las células T CD4 colaboradoras (o inductoras) pueden subdividirse en función de las citocinas que producen (figs. 295-10 y 295-11). Las células T colaboradoras del tipo T_H1 activadas secretan IL-2, IFN-γ, IL-3, TNF-α, GM-CSF y TNF-β, mientras que las células T colaboradoras del tipo T_H2 activadas secretan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Las células T CD4+ T_H1, mediante la producción de IFN-γ, desempeñan un papel primordial en la mediación de la destrucción intracelular por diversos patógenos. Las células T CD4+ T_H1 también ayudan a las células T en la generación de células citotóxicas y algunos tipos de anticuerpos opsonizantes, y por lo general responden a antígenos que inducen respuestas inmunitarias de hipersensibilidad retardada para muchas bacterias y virus intracelulares (como el VIH o *M. tuberculosis*). En cambio, las células T_H2 desempeñan un papel fundamental en la regulación de la inmunidad humoral y el cambio de isotipo. Además, las células T_H2, mediante la producción de IL-4 e IL-10, regulan la intensidad de las respuestas proinflamatorias mediadas por células T_H1 (cuadro 295-5). Además, las células T CD4+ T_H2 cooperan con las células B en la producción de Ig específicas y responden a antígenos que precisan grandes concentraciones de anticuerpos para su eliminación (bacterias encapsuladas

extracelulares como *Streptococcus pneumoniae* y ciertas infecciones parasitarias). El tipo de respuesta de la célula T generada en una respuesta inmunitaria depende de los PAMP del microorganismo, que son presentados a las células dendríticas, de los TLR de las células dendríticas que se activan y los tipos de células dendríticas activadas, así como de las citocinas producidas. Por lo general, las células dendríticas mieloides producen IL-12 y activan las respuestas de la célula T T_H1 que inducen la inducción de IFN-γ y de células T citotóxicas, así como el producto de las células dendríticas plasmacitoides IFN-α, originando respuestas de T_H2 que inducen la producción de IL-4 y aumentan las respuestas hacia los anticuerpos.

Como se muestra en las figuras 295-10 y 295-11, tras la activación por las células dendríticas, se generan subgrupos de células T reguladoras que producen IL-2, IL-3, IFN-γ y/o IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que ejercen influencias positivas y negativas en las células T y B efectoras. Para las células B, los efectos tróficos están mediados por diferentes citocinas, ante todo la IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6 derivadas de las células T, que actúan en estadios secuenciales de la maduración de las células B y dan lugar a la proliferación, diferenciación y, por último, secreción de anticuerpos de las células B. Para las células T citotóxicas, los factores tróficos comprenden la secreción por las células T inductoras de IL-2, IFN-γ e IL-12. Además, las células B son capaces por sí mismas de actuar como APC, procesando y presentando los antígenos a las células T, y secretando TNF-α e interleucina 6.

Una variedad importante de célula T inmunomoduladora que regula las respuestas inmunitarias es la *célula T reguladora CD4* + y *CD8* +. Estas células expresan la cadena alfa del receptor IL-2 (CD25), producen grandes cantidades de IL-10 y pueden suprimir las respuestas de las células tanto T como B. Las células T reguladoras son inducidas por las células dendríticas inmaduras y tienen una función muy importante en conservar la tolerancia hacia los autoantígenos en la periferia. La pérdida de estas células T reguladoras es la causa de la autoinmunidad específica para cada órgano en los ratones como tiroiditis, adrenalitis u ovaritis autoinmunitarias (véase "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo). Además, las células T reguladoras participan en la regulación de la magnitud y duración de las respuestas inmunitarias a los microorganismos. En condiciones normales, una vez que la respuesta inmunitaria inicial ha eliminado al microorganismo, las células T reguladoras se activan para suprimir la respuesta antimicroorganismo y prevenir el daño del hospedador. Algunos microorganismos se han adaptado para inducir la activación de las células T reguladoras en el sitio de la infección y facilitar la infección y supervivencia de los parásitos. En la infección por *Leishmania*, el parásito local induce la formación de células T regulares en el sitio de la infección cutánea y amortigua la respuesta de las mismas células T contra *Leishmania* impidiendo de esta manera la eliminación del parásito. Se piensa que muchas infecciones crónicas, como la causada por *M. tuberculosis*, conllevan una activación anormal de las células T reguladoras que impide la eliminación del microorganismo.

Aunque las células B reconocen los antígenos nativos por medio de los receptores de Ig de su superficie, requieren la ayuda de las células T para generar anticuerpos de gran afinidad de isotipos múltiples que serán los más eficaces para eliminar el antígeno extraño. Esta dependencia de las

células T probablemente intervenga en la regulación de las respuestas de las células B y en la protección frente a una producción excesiva de autoanticuerpos. Las interacciones célula T-célula B que originan la producción de anticuerpos de gran afinidad requieren: 1) procesamiento por las células B de un antígeno nativo y expresión de fragmentos peptídicos en su superficie para su presentación a las células T_H, 2) unión de las células B tanto al complejo receptor de células T como a su ligando de CD40, 3) inducción del proceso denominado *cambio de isotipo de anticuerpo* en clones de células B específicos de antígenos y 4) inducción del *proceso de maduración de la afinidad* de los anticuerpos en los centros germinales de los folículos de células B de los ganglios linfáticos y el bazo.

Las células B vírgenes (*naive*) expresan IgD e IgM de superficie celular, y el contacto inicial del antígeno con estas células se produce mediante la unión de la IgM de su superficie al antígeno nativo. Las citocinas de las células T, liberadas tras el contacto de la célula T_H2 con las células B o mediante un efecto de "espectador", inducen cambios en la conformación de los genes de las Ig que promueven la recombinación de éstos. Dichos acontecimientos generan entonces el "cambio" de la expresión de los exones de la cadena pesada en una célula B estimulada, y ello conlleva la secreción de anticuerpos de tipo IgG, IgA o, en algunos casos, IgE, con la misma especificidad de antígeno de región V que el anticuerpo IgM original, por reacción a una amplia variedad de bacterias extracelulares, protozoarios y helmintos. La expresión del ligando de CD40 por las células T activadas resulta esencial para la inducción del cambio de isotipo de anticuerpos de las células B y para la respuesta de las células B a las citocinas. Los pacientes con mutaciones en el ligando de CD40 de las células T tienen células B que son incapaces de desarrollar un cambio isotípico, lo que se traduce en la ausencia de producción de células B memoria y en el síndrome de inmunodeficiencia denominado *síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X* (cap. 297).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad

La *tolerancia inmunitaria* se define como la falta de activación de la autorreacción patógena. Las *enfermedades autoinmunitarias* son síndromes causados por la activación de células T o B o ambas, sin que haya indicios de otras causas como infección o cáncer (cap. 299). Antiguamente se pensaba que la tolerancia inmunitaria y la autoinmunidad se excluían mutuamente, pero ahora se sabe que ambas existen en las personas sanas y, cuando son anormales, representan extremos de lo normal. Por ejemplo, ahora se sabe que es necesario que existan células T y B poco reactivas con los autoantígenos de la periferia para su supervivencia. De igual forma, se necesita una autorreacción reducida y un reconocimiento mínimo de los timocitos contra los autoantígenos en el timo para que: 1) las células T normales sean seleccionadas en forma positiva para sobrevivir y abandonen al timo para responder a los microorganismos extraños en la periferia y 2) las células T altamente reactivas a los autoantígenos sean seleccionadas en forma negativa y mueran para evitar su presencia en la periferia (tolerancia central). Sin embargo, no todos los autoantígenos se expresan en el timo para eliminar a las células T altamente autorreactivas y existen también mecanismos para inducir la tolerancia periférica de las células T. A diferencia de la presentación de los antígenos microbianos por medio de células dendríticas maduras, la presentación de los autoantígenos por medio de células dendríticas inmaduras no activa ni madura a las células dendríticas para que expresen moléculas altamente coestimuladoras como B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86). Cuando las células dendríticas que expresan autoantígenos en el contexto de moléculas de HLA estimulan a las células T periféricas, lo hacen de tal forma que permanecen vivas pero anérgicas, es decir, sin respuesta, hasta que tienen contacto con una célula dendrítica con múltiples moléculas coestimuladoras que expresan antígenos microbianos. En este último contexto, las células T normales se activan para responder al microorganismo. Si las células B poseen BCR altamente reactivos, por lo regular sufren la edición de los receptores para expresar un receptor autorreactivo menos o se induce su muerte. Aunque muchas enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la producción de autoanticuerpos anormales o patógenos (cuadro 295-11), la mayor parte es causada por una reacción excesiva y combinada de células T y B.

Cuadro 295-11. Autoantígenos recombinantes o purificados reconocidos por los autoanticuerpos vinculados con las enfermedades autoinmunitarias en el ser humano

Autoantígeno	Enfermedades autoinmunitarias
AUTOINMUNIDAD ESPECÍFICA CONTRA CIERTAS CÉLULAS U ÓRGANOS	
Acetilcolina, receptor de	Miastenia grave
Actina	Hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria
Actina F	Hepatitis autoinmunitaria
Adenina, traductor del nucleótido (ANT)	Miocardiopatía dilatada, miocarditis
Adrenérgico beta, receptor	Miocardiopatía dilatada
Antígeno asociado a la función leucocitaria (LFA-1)	Artritis de Lyme resistente al tratamiento
Aromática de L-aminoácido, descarboxilasa	Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS-1)
Asialoglucoproteína, receptor de	Hepatitis autoinmunitaria
ATPasa H/K	Gastritis autoinmunitaria
Bactericida-intensificadora de la permeabilidad, proteína (Bpi)	Vasculitis de fibrosis quística
Calcio, receptor sensible al	Hipoparatiroidismo adquirido
Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	Hepatitis autoinmunitaria
Coactivador p75 de la transcripción	Dermatitis atópica
Colágena de tipo IV, cadena α3 de	Síndrome de Goodpasture
Colesterol, enzima separadora de la cadena lateral del (CYPIIa)	Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
Colina p-80	Dermatitis atópica
Complejo de deshidrogenasa de piruvato E2 (PDC-E2)	Cirrosis biliar primaria
Desmina	Enfermedad de Crohn, coronariopatía
Desmogleína 1	Pénfigo foliáceo
Desmogleína 3	Pénfigo vulgar
Factor intrínseco de tipo 1	Anemia perniciosa
Gangliósidos GM	Síndrome de Guillain-Barré
Glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG)	Esclerosis múltiple
Glucoproteína vinculada a la mielina (MAG)	Polineuropatía
Glutamato, descarboxilasa de (GAD65)	Diabetes de tipo 1, síndrome del hombre rígido
Glutamato, receptor de (GLUR)	Encefalitis de Rasmussen
Hidroxilasa de tirosina	Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
Hidroxilasa de triptófano	Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
17α-Hidroxilasa (CYP17)	Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1

21-Hidroxilasa (CYP21)	Enfermedad de Addison
IA-2 (ICA512)	Diabetes de tipo 1
Insulina	Diabetes de tipo 1, síndrome hipoglucémico por insulina (enfermedad de Hirata)
Miosina	Fiebre reumática
Peroxidasa tiroidea	Tiroiditis autoinmunitaria de Hashimoto
Proteína básica de mielina	Esclerosis múltiple, enfermedades desmielinizantes
Proteína compartida por el tiroides y los músculos del ojo	Oftalmopatía vinculada al tiroides
Receptor de trotropina	Enfermedad de Graves
Receptor insulínico	Resistencia a la insulina de tipo B, acantosis, SLE
Simportador de yoduro de sodio (NIS)	Enfermedad de Graves, hipotiroidismo autoinmunitario
SOX-10	Vitíligo
Tiroglobulina	Tiroiditis autoinmunitaria
Tirosinasa	Vitíligo, melanoma metastásico
Transglutaminasa hística	Enfermedad celíaca
AUTOINMUNIDAD SISTÉMICA	
ACTH	Deficiencia de ACTH
Aminoacil-tRNA histidilo, sintasa de	Miositis, dermatomiositis
Aminoacil-tRNA, sintasa de (varias)	Polimiositis, dermatomiositis
Carbónica II, anhidrasa	SLE, enfermedad de Sjögren, esclerosis diseminada
Cardiolipina	Lupus eritematoso generalizado (SLE)
Centrómero, proteínas vinculadas con el	Esclerosis diseminada
Cinasa de la proteína Ku-DNA	SLE
Colágena (varios tipos)	Artritis reumatoide (RA), SLE, esclerosis diseminada progresiva
Choque térmico, proteína de	Diversos trastornos inmunitarios
DNA, ATPasa estimulada por la nucleosina y dependiente de	Dermatomiositis
Fibrilarina	Esclerodermia
Fibronectina	SLE, artritis reumatoide, morfea
Fosfoproteína La (La 55-B)	Síndrome de Sjögren
β2-Glucoproteína I (B2-GPI)	Síndrome primario de antifosfolípidos
Glucosa-6-fosfato, isomerasa de	Artritis reumatoide
Golgina (95, 97, 160, 180)	Síndrome de Sjögren, SLE, artritis reumatoide

Hemidesmosómica 180, proteína	Penfigoide ampolloso, herpes gestacional, penfigoide cicatrizal
Histona H2A-H2B-DNA	SLE
Mieloperoxidasa	Glomerulonefritis necrosante o semilunar (NCGN), vasculitis diseminada
Nucleoproteína Ku	Síndrome del tejido conectivo
Polimerasa de RNA I-III (RNP)	Esclerosis diseminada, SLE
Proteína de reconocimiento de señales (SRP54)	Polimiositis
Proteinasa 3 (PR3)	Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss
Queratina	Artritis reumatoide
Receptor de IgE	Urticaria idiopática crónica
Topoisomerasa-1 (Scl-70)	Esclerodermia, síndrome de Raynaud
Tublina	Hepatopatía crónica, leishmaniosis visceral
Vimentina	Enfermedad autoinmunitaria sistémica
PROTEÍNAS PLASMÁTICAS Y AUTOINMUNIDAD POR CITOCINAS	
C1, inhibidor de	Deficiencia autoinmunitaria de C1
C1q	SLE, glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN)
Citocinas (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, LIF)	Artritis reumatoide, esclerosis generalizada, individuos sanos
Factor II, factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI, trombina vWF	Tiempo de coagulación prolongado
Glucoproteína IIb/IIIg y Ib/IX	Púrpura trombocitopénica autoimunitaria
IgA	Inmunodeficiencia acompañada de SLE, anemia perniciosa, tiroiditis, síndrome de Sjögren y hepatitis crónica activa
LDL oxidada (OxLDL)	Ateroesclerosis
CÁNCER Y AUTOINMUNIDAD PARANEOPLÁSICA	
Anfifisina	Neuropatía, cáncer pulmonar de células pequeñas
Canales del calcio regulados por voltaje	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Ciclina B1	Carcinoma hepatocelular
Desmoplaquina	Pénfigo paraneoplásico
DNA, topoisomerasa II de	Cáncer hepático
Espectrina βIV	Síndrome de la neurona motora inferior
Gefirina	Síndrome paraneoplásico del hombre rígido
Neuronal de acetilcolina nicotínica, receptor	Neuropatía autonómica subaguda, cáncer
Hu, proteínas	Encefalomielitis paraneoplásica

p53	Cáncer, SLE
p62 (proteína de unión de IGF-II mRNA)	Carcinoma hepatocelular (China)
Proteína Ri	Opsoclono-mioclono-ataxia paraneoplásica
Proteína Yo	Degeneración cerebelosa paraneoplásica
Recoverina	Retinopatía por cáncer
Sinaptotagmina	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Abreviaturas: ANT, traductor del nucleótido de adenina (*adenine nucleotide translator*); Bpi, proteína bactericida-intensificadora de la permeabilidad (*bactericidal/permeability-increasing protein*); GLUR, receptor de glutamato (*glutamate receptor*); ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*); ATPasa, trifosfatasa de adenosina; vWF, factor de von Willebrand; APS-1, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (*autoimmune polyendocrine syndrome*); SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*); RA, artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*); LFA-1, antígeno asociado a la función leucocitaria (*leukocyte function-associated antigen*); MAG, glucoproteína vinculada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*); MOG, glucoproteína oligodendrocítica de mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*); NIS, simportador de yoduro de sodio (*sodium iodide symporter*); PDC-E2, complejo de deshidrogenasa de piruvato E2 (*pyruvate dehydrogenase complex-E2*); NCGN, glomerulonefritis necrosante o semilunar (*necrotizing and crescentic glomerulonephritis*).

Fuente: De A Lernmark et al: J Clin Invest 108:1091, 2001; con autorización.

Varios factores contribuyen a la génesis de las enfermedades autoinmunitarias clínicas, como son la predisposición genética (cuadro 295-12), algunos estimulantes inmunitarios ambientales como fármacos (p. ej., procainamida y dilantin con lupus eritematoso medicamentoso), desencadenantes infecciosos (como virus de Epstein-Barr y producción de autoanticuerpos contra eritrocitos y plaquetas) y pérdida de células T reguladoras (originando tiroiditis, adrenalitis y ovaritis).

Cuadro 295-12. Defectos moleculares del sistema inmunitario en animales o seres humanos, que originan síndromes autoinmunitarios o malignos

Proteína	Defecto	Enfermedad o síndrome	Observación en modelos animales o humanos
CITOCINAS Y PROTEÍNAS INDICADORAS			
Factor de necrosis tumoral (TNF)α	Hiperexpresión	Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), artritis, vasculitis	Ratones
TNF-α	Hipoexpresión	Lupus eritematoso generalizado (SLE)	Ratones
Antagonista del receptor de interleucina 1	Hipoexpresión	Artritis	Ratones
IL-2	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL-7	Hiperexpresión	IBD	Ratones

IL-10	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-2	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-10	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL-3	Hiperexpresión	Síndrome desmielinizante	Ratones
Interferón-δ	Hiperexpresión cutánea	SLE	Ratones
STAT-3	Hipoexpresión	IBD	Ratones
STAT-4	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Factor transformador del crecimiento (TGF)β	Hipoexpresión	Síndrome de desgaste generalizado e IBD	Ratones
Receptor de TGF-β en las células T	Hipoexpresión	SLE	Ratones
Muerte programada (PD-1)	Hipoexpresión	Síndrome similar a SLE	Ratones
Linfocitos citotóxicos T, antígeno 4 (CTLA-4)	Hipoexpresión	Enfermedad linfoproliferativa diseminada	Ratones
IL-10	Hipoexpresión	IBD (ratón)	Ratones y humanos
		Diabetes de tipo 1, enfermedad tiroidea, primaria (humanos)	
MOLÉCULAS DEL LOCUS MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD[a]			
HLA B27	Expresión o sobrexpresión de alelos	Enfermedad inflamatoria intestinal	Ratas y humanos
Deficiencia de complemento de C1, 2, 3 o 4	Hipoexpresión	Véase el cuadro 295-13	Humanos
LIGHT (superfamilia de TNF 14)	Hiperexpresión	Enfermedad linfoproliferativa diseminada (ratón) y autoinmunidad	Ratones
HLA de clase II DQB10301, DQB10302	Expresión de alelos	Diabetes juvenil	Humanos
HLA de clase II DQB10401, DQB10402	Expresión de alelos	Artritis reumatoide	Humanos
HLA de clase I B27	Expresión de alelos	Espondilitis anquilosante, IBD	Ratas y humanos
PROTEÍNAS APOPTÓSICAS			

Receptor del factor TNF1 (TNF-R1)	Hipoexpresión	Síndrome de fiebre periódica familiar	Humanos
Fas (CD95; Apo-1)	Hipoexpresión	Síndrome proliferativo autoinmunitario de tipo 1 (ALPS 1); linfoma maligno; cáncer vesical	Humanos
Ligando de Fas	Hipoexpresión	SLE (sólo un caso indentificado)	Humanos
Perforina	Hipoexpresión	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)	Humanos
Caspasa 10	Hipoexpresión	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario de tipo II (ALPS II)	Humanos
bcl-10	Hipoexpresión	Linfoma no hodgkiniano	Humanos
P53	Hipoexpresión	Varias neoplasias malignas	Humanos
Bax	Hipoexpresión	Cáncer de colon; cáncer hematopoyético	Humanos
bcl-2	Hipoexpresión	Linfoma no hodgkiniano	Humanos
c-IAP2	Hipoexpresión	Linfoma MALT de bajo grado	Humanos
NAIP1	Hipoexpresión	Atrofia muscular espinal	Humanos

[a] Muchas enfermedades autoinmunitarias conllevan una gran variedad de alelos genéticos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). Aquí se muestran como ejemplos.

Nota: MALT, tejido linfoide vinculado a la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*); CTLA-4, linfocitos citotóxicos T, antígeno 4 (*cytotoxic T lymphocyte, antigen 4*); PD-1, muerte programada (*programmed death*); IBD, enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*); SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*); ALPS, síndrome proliferativo autoinmunitario (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*); FHL, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*).

Fuente: Adaptado de L Mullauer et al: Mutat Res 488:211, 2001; A Davidson, B Diamond: N Engl J Med 345:340, 2001; con autorización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

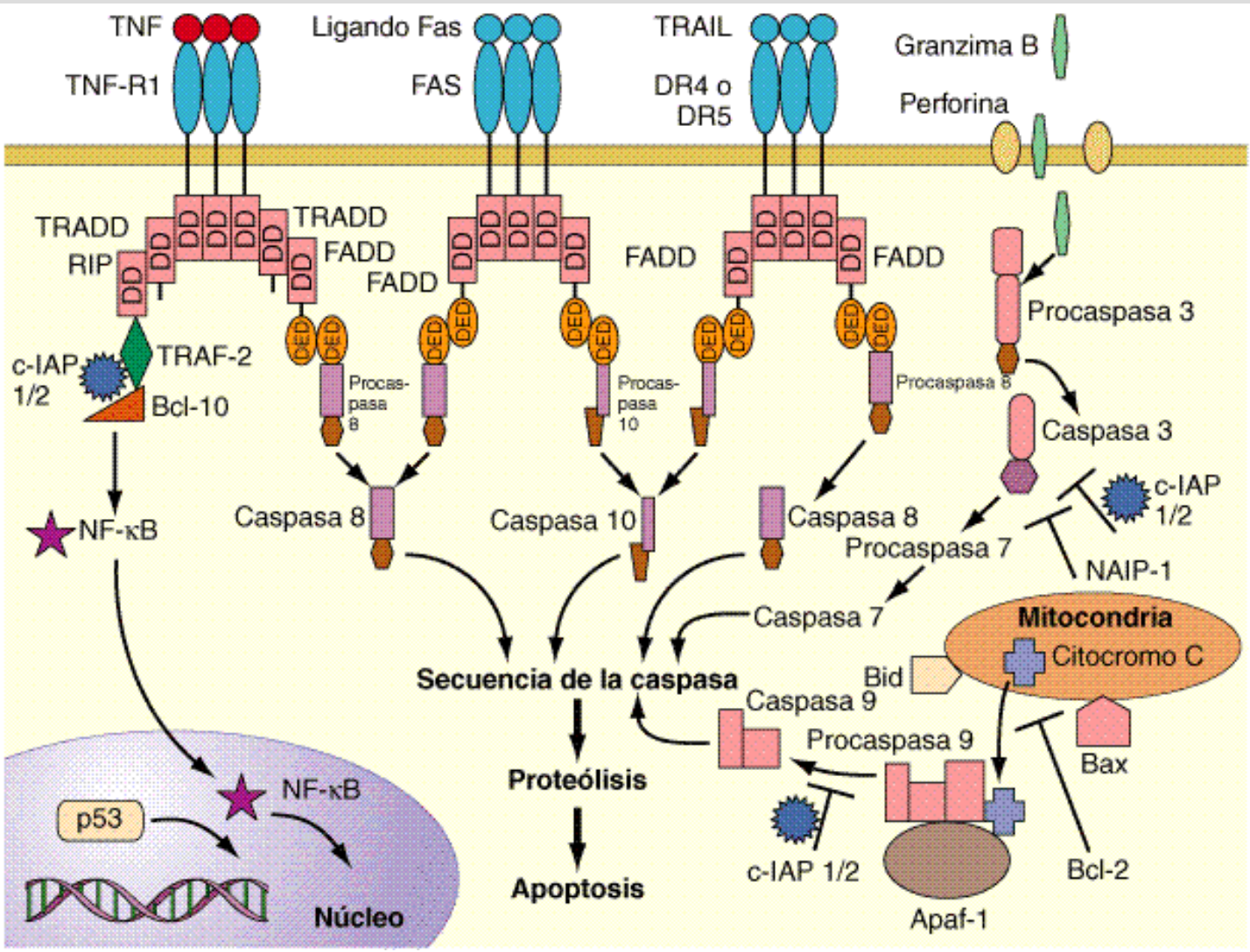
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Regulación celular y molecular de la muerte celular programada

El proceso de la apoptosis (muerte celular programada) cumple una función crítica en la regulación de las respuestas inmunitarias normales al antígeno. En general, existe una gran variedad de estímulos que desencadena una de las vías apoptósicas para eliminar a las células infectadas con microorganismos, eliminar a las células con un DNA dañado o eliminar a las células inmunitarias activadas que ya no se necesitan (fig. 295-12). La mejor conocida de "receptores de muerte" es la familia del receptor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor*, TNF-R) [TNF-R1, TNF-R2, Fas (CD95), receptor de muerte 3 (DR3), receptor de muerte 4 (TRAIL-R1) y receptor de muerte 5 (DR5, TRAIL-R2)]; sus ligandos se encuentran en la familia de TNF-□. La unión de los ligandos con estos receptores de muerte origina una secuencia de señales que incluye la activación de la familia de moléculas *caspasa*, induciendo la división del DNA y la muerte celular. Las otras dos vías de muerte celular programada comprenden a *p53* nuclear en la eliminación de las células con un DNA anormal y *citocromo c mitocondrial* para inducir la muerte celular en las células dañadas (fig. 295-12). Se han descrito varias enfermedades del ser humano que resultan o se acompañan de genes de apoptosis mutados (cuadro 295-12). Comprenden mutaciones de TNF-R1 en la *fiebre periódica hereditaria* (*fiebre familiar del Mediterráneo*) (cap. 279), Fas y ligando Fas en los síndromes autoinmunitarios y linfoproliferativos, y varias asociaciones de mutaciones genéticas en la vía apoptósica con síndromes malignos.

FIGURA 295-12.



Esquema de las principales vías de apoptosis. DD, dominio de muerte (*death domain*); DED, dominio efector de muerte (*death effector domain*). (De *L Mullauer et al: Mutat Res 488:211, 2001;* con autorización.)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de las lesiones inmunitarias en microbios o tejidos del hospedador

Varias respuestas de los sistemas inmunitarios innato y adaptador del hospedador ante microbios extraños culminan con la eliminación rápida y eficaz de dichos microbios. En estas situaciones, las armas clásicas del sistema inmunitario adaptativo (células T, células B) interaccionan con células (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK, eosinófilos, basófilos) y productos solubles (péptidos microbianos, pentraxinas, sistemas del complemento y de la coagulación) del sistema inmunitario innato (caps. 55 y 298).

Existen cinco fases generales en la defensa del hospedador: 1) migración de leucocitos a los lugares en los que se localiza el antígeno; 2) reconocimiento inespecífico de los antígenos de patógenos por los macrófagos y otras células y sistemas del sistema inmunitario innato; 3) reconocimiento específico de los antígenos extraños mediado por los linfocitos T y B; 4) amplificación de la reacción inflamatoria con el reclutamiento de células efectoras específicas e inespecíficas por los componentes del complemento, las citocinas, las cininas, los metabolitos del ácido araquidónico y los productos de los mastocitos y los basófilos, y 5) participación de macrófagos, neutrófilos y linfocitos en la destrucción del antígeno, con la eliminación final de las partículas del antígeno por fagocitosis (por macrófagos o neutrófilos) o por un mecanismo citotóxico directo (que implica a macrófagos, neutrófilos y linfocitos). En circunstancias normales, el avance ordenado de los sistemas de defensa a través de estas fases da lugar a una reacción inmunitaria e inflamatoria bien controlada que protege al hospedador del antígeno nocivo. Sin embargo, una disfunción de cualquiera de estos sistemas de defensa puede lesionar los tejidos del hospedador e inducir el desarrollo de una enfermedad clínica. Además, en el caso de ciertos patógenos y antígenos, la propia respuesta inmunitaria puede contribuir de forma sustancial a la lesión hística. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria e inflamatoria en el cerebro ante ciertos patógenos, como *M. tuberculosis*, puede ser responsable de gran parte de la morbilidad de este microorganismo en este sistema orgánico (cap. 150). Además, la morbilidad vinculada a ciertas neumonías, como la causada por *Pneumocystis carinii*, puede asociarse más a los infiltrados inflamatorios que a los efectos destructivos sobre los tejidos del microorganismo en sí (cap. 191).

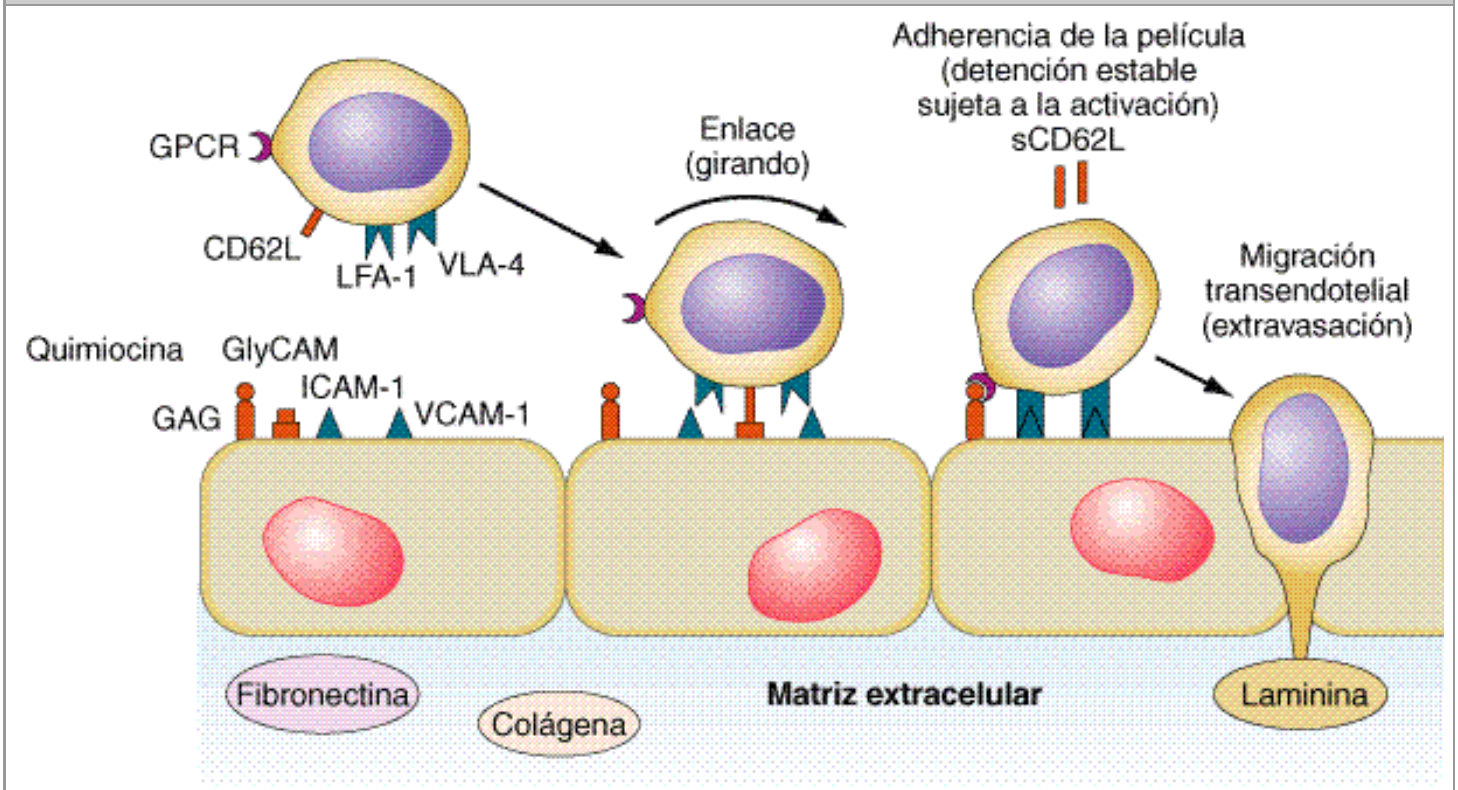
Base molecular de las interacciones linfocito-célula endotelial

El control de los patrones de circulación de los linfocitos entre el torrente sanguíneo y los órganos linfoides periféricos opera en las interacciones linfocito-célula endotelial para controlar la

especificidad del subgrupo de linfocitos que entra en estos órganos. De forma similar, las interacciones linfocito-célula endotelial regulan la entrada de los linfocitos en los tejidos inflamados. La expresión de las moléculas de adherencia en los linfocitos y las células endoteliales regula la retención y posterior salida de los linfocitos dentro de los lugares de estimulación antigénica en los tejidos, retrasando la salida de las células de los tejidos y evitando la reentrada a la reserva de los linfocitos circulantes. Todos los tipos de migración de los linfocitos comienzan con la unión del linfocito a regiones especializadas de los vasos, denominadas *vénulas endoteliales altas* (*high endothelial venules,* HEV). Un concepto importante es que las moléculas de adhesión por lo general no se unen a sus ligandos hasta que se produce un cambio de conformación (activación de ligando) en la molécula de adherencia que permita su unión al ligando. La inducción de un determinante dependiente de la conformación en una molécula de adherencia se puede conseguir por medio de las citocinas o mediante la unión de otras moléculas de adherencia a la célula.

La primera fase de las interacciones linfocito-célula endotelial, la fase de *fijación y movimiento*, se produce cuando los leucocitos abandonan la corriente del flujo de células sanguíneas en una vénula poscapilar y se mueven pegados a sus células endoteliales (fig. 295-13). Este movimiento está mediado por la selectina L (LECAM-1, LAM-1, CD62L) y disminuye el tiempo de tránsito celular a través de las vénulas, proporcionando tiempo para la activación de las células adherentes.

FIGURA 295-13.



Esquema del modelo de pasos múltiples de la migración leucocitaria en las vénulas endoteliales altas (*high endothelial venules,* HEV). La interacción inicial de los linfocitos con las HEV en los ganglios linfáticos periféricos es gobernada por la selectina L (CD62L) que reconoce a los contrarreceptores similares a la mucina de HEV como molécula de adherencia celular dependiente de la glucosilación 1 (*glycosylation-dependent cell adhesion molecule 1,* GlyCAM-1). La adherencia linfocitaria se activa a través de los receptores enlazados con la proteína G (*G protein-coupled receptors,* GPCR) que se enlazan con las quimiocinas ancladas a las células endoteliales por medio de los gluco-aminoglucanos (GAG). La molécula 1 de integrina vinculada a la función leucocitaria (*leukocyte function-associated molecule 1,* LFA-1) y el antígeno 4 muy tardío (*very late antigen-4,* VLA-4) así como sus contrarreceptores de HEV, molécula 1 de adherencia intercelular (ICAM-1; CD54) participan en la suspensión linfocitaria en las HEV. Todavía no se conocen bien los mecanismos moleculares de las extravasaciones linfocitarias. (De *DD Patel, BF Haynes: Curr Dir Autoimmun 3:133, 2001;* con autorización.)

La segunda fase de las interacciones linfocito-célula endotelial, el *reposo estable dependientedeactivación de la adherencia firme*, precisa la activación de los linfocitos por quimioatrayentes o por citocinas derivadas de las células endoteliales. Las citocinas que se cree intervienen en la activación de las células adherentes son los miembros de la familia IL-8, el factor de activación plaquetaria, el leucotrieno B_4 y el C5a. Tras la activación por quimioatrayentes, los linfocitos liberan la L-selectina de su superficie y aumentan las moléculas CD 11b/18 (MAC-1) o CD11a/18 (LFA-1), lo que da lugar a la fijación firme de los linfocitos a las vénulas endoteliales altas.

La migración de los linfocitos a los ganglios linfáticos periféricos implica la adherencia de la L-selectina a los hidratos de carbono de las HEV de los ganglios periféricos, mientras que la migración de los linfocitos a las placas de Peyer implica principalmente la adherencia de la integrina α4,β7 a los oligosacáridos MAdCAM-1 de las HEV de las placas de Peyer. Sin embargo, para la migración a los agregados linfoides de las placas de Peyer de la mucosa, los linfocitos vírgenes utilizan fundamentalmente la L-selectina, mientras que los linfocitos de memoria utilizan la integrina α4,β7. Las in-teracciones integrina α4,β1 (CD49d/CD29, VLA-4)-VCAM-1 son importantes en la interacción inicial de los linfocitos de memoria con las HEV de múltiples órganos en los lugares de inflamación.

La tercera fase de la migración leucocitaria en las HEV corresponde a la *adherencia y detención*. La adherencia de los linfocitos a las células endoteliales y su detención en el sitio donde se adhieren están gobernadas principalmente por la unión de una integrina LFA-1 αL,β2 y el ligando de integrina de la molécula 1 de adherencia intercelular (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) en las HEV. Así como las tres primeras fases de la fijación de los linfocitos a las HEV transcurren en tan sólo unos segundos, la cuarta fase de la migración linfocitaria, la *migración transendotelial*, tarda unos 10 min. Aunque los mecanismos moleculares que controlan la migración linfocitaria transendotelial no se han definido por completo, se piensa que la molécula CD44 de la HEV y las moléculas del glucocáliz de la HEV (matriz extracelular) desempeñan importantes funciones de regulación en este proceso (fig. 295-13). Por último, la expresión de metaloproteasas de la matriz capaces de digerir la membrana basal subendotelial, rica en colágena no fibrilar, parece ser necesaria para la penetración de las células linfoides en lugares extravasculares.

Se ha relacionado la inducción anormal de la formación de la HEV y el uso de las moléculas

mencionadas anteriormente con la inducción y la conservación de la inflamación en diversas enfermedades inflamatorias crónicas. En modelos animales de diabetes mellitus tipo 1 se ha demostrado la alta expresión de MadCAM-1 y GlyCAM-1 en las HEV de los islotes pancreáticos inflamados, y el tratamiento de estos animales con inhibidores de la función de la L-selectina y de la integrina □4 bloqueó el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 (cap. 323). Se ha sugerido un papel similar para la inducción anómala de las moléculas de adherencia de la migración linfocitaria en la *artritis reumatoide* (cap. 301), la *tiroiditis de Hashimoto* (cap. 320), la *enfermedad de Graves* (cap. 320), la *esclerosis múltiple* (cap. 262), la *enfermedad de Crohn* (cap. 276) y la *colitis ulcerosa* (cap. 276).

Formación de inmunocomplejos

La eliminación del antígeno mediante la formación de inmunocomplejos entre el antígeno y el anticuerpo es un mecanismo muy eficaz de defensa del hospedador. Sin embargo, dependiendo de la cantidad de inmunocomplejos formados y de sus propiedades fisicoquímicas, los inmunocomplejos pueden producir o no una lesión de la célula propia y extraña. Después del contacto con el antígeno, ciertos tipos de complejos solubles de antígeno-anticuerpo circulan libremente y, si no son eliminados por el sistema reticuloendotelial, se depositan en las paredes vasculares y en otros tejidos, como el glomérulo renal, originando un síndrome de *vasculitis* o *glomerulonefritis* (caps. 264 y 306).

Reacciones de hipersensibilidad inmediata

Las células T colaboradoras que dirigen las respuestas de tipo IgE contra el alergeno suelen ser células T inductoras del tipo T_H2 que secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Los mastocitos y los basófilos tienen receptores de gran afinidad para la porción Fc de la IgE (FcRI) y la IgE antialergeno unida a la célula "arma" eficazmente a los basófilos y los mastocitos. La liberación de los mediadores se desencadena por la interacción del antígeno (alergeno) con el receptor de Fc unido a la IgE; los mediadores liberados son responsables de los cambios fisiopatológicos de las *enfermedades alérgicas* (cuadro 295-6). Los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos pueden dividirse en tres amplias categorías funcionales: 1) aquéllos que incrementan la permeabilidad vascular y contraen el músculo liso (histamina, factor activador plaquetario, SRS-A, BK-A); 2) aquéllos que son quimiotácticos o activan otras células inflamatorias (ECF-A, NCF, leucotrieno B_4), y 3) los que regulan la liberación de otros mediadores (BK-A, factor activador plaquetario) (cap. 298).

Reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos

En este tipo de lesión inmunitaria, los anticuerpos fijadores del complemento (que se unen a C1) frente a células o tejidos normales o extraños (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) se unen al complemento por la vía clásica e inician una secuencia de acontecimientos similar a la que desencadena el depósito de inmunocomplejos, y que culmina con la citólisis o la lesión hística. Ejemplos de estas reacciones de citotoxicosis mediada por anticuerpos son la lisis de eritrocitos de las *reacciones transfusionales*, el *síndrome de Goodpasture* con la formación de anticuerpos antimembrana basal glomerular y el

pénfigo vulgar con anticuerpos epidérmicos que inducen la enfermedad cutánea ampollosa.

Reacciones clásicas de hipersensibilidad retardada

Las reacciones inflamatorias emprendidas por los leucocitos mononucleares y no sólo por los anticuerpos se han denominado *reacciones de hipersensibilidad retardada*. El término *retardada* se ha utilizado para distinguir la respuesta celular secundaria que aparece 48 a 72 h después de la exposición al antígeno de la respuesta de hipersensibilidad *inmediata* que se observa por lo general en las 12 h siguientes a la inducción (prueba de provocación) con el antígeno y que se inicia por la liberación de mediadores de los basófilos o los anticuerpos preformados. Por ejemplo, en un individuo que en el pasado haya sufrido una infección por *M. tuberculosis*, la aplicación intradérmica de un derivado proteico purificado de tuberculina como prueba cutánea de estimulación determina al cabo de 48 a 72 h la aparición de una zona indurada en la piel, lo que indica que ha existido una exposición previa a la tuberculosis.

Los acontecimientos celulares que dan lugar a la clásica respuesta de hipersensibilidad retardada se centran alrededor de las células T (predominantemente células T colaboradoras del tipo T_H1 que secretan IFN-γ, IL-2 y TNF-α) y los macrófagos. En primer lugar, las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales en el lugar del antígeno extraño aumentan la expresión de las moléculas de adherencia en las células endoteliales, promoviendo la acumulación de linfocitos en el tejido. En el esquema general que se muestra en las figuras 295-10 y 295-11, el antígeno es procesado por las células dendríticas o por los monocitos-macrófagos y presentado a una pequeña cantidad de células T CD4+ que expresan un TCR específico del antígeno. La IL-12 producida por la APC induce la producción de IFN-γ por las células T (respuesta de T_H1). Los macrófagos a menudo sufren una transformación celular epitelioide y se fusionan para formar células gigantes multinucleadas por reacción a IFN-γ. Este tipo de infiltrado mononuclear se denomina *inflamación granulomatosa*. Algunos ejemplos de enfermedades en que la hipersensibilidad retardada tiene una influencia importante son las micosis (*histoplasmosis*; cap. 183), infecciones micobacterianas (*tuberculosis, lepra*; caps. 150 y 151), infecciones por clamidia (*linfogranuloma venéreo*; cap. 160), infecciones helmínticas (*esquistosomosis*; cap. 203), reacciones a toxinas (*beriliosis*; cap. 238) y reacciones de hipersensibilidad a ciertos polvos orgánicos (*neumonitis por hipersensibilidad*; cap. 237). Además, la hipersensibilidad de tipo retardado participa en la lesión hística de las enfermedades autoinmunitarias, como *artritis reumatoide, arteritis temporal* y *granulomatosis de Wegener* (caps. 301 y 306).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación clínica de la función inmunitaria

La valoración clínica de la inmunidad precisa el estudio de los cuatro componentes principales del sistema inmunitario que participan en la defensa del hospedador y en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias: 1) la inmunidad humoral (células B), 2) la inmunidad mediada por células (células T, monocitos), 3) las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial (macrófagos), así como leucocitos polimorfonucleares y 4) el complemento. Entre los problemas clínicos que exigen valorar el estado de la inmunidad se encuentran las infecciones crónicas, las infecciones recurrentes, los agentes infecciosos raros y ciertos síndromes de autoinmunidad. El tipo de síndrome clínico en proceso de valoración puede aportar información acerca de los posibles defectos inmunitarios (cap. 297). Los defectos de la inmunidad celular por lo general dan lugar a infecciones por virus, micobacterias y hongos. Un ejemplo extremo del déficit de la inmunidad celular es el *síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)* (cap. 173). Los déficit de anticuerpos causan infecciones bacterianas recurrentes, con frecuencia por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (cap. 297). Las alteraciones de la función fagocítica a menudo se manifiestan por infecciones cutáneas recurrentes, frecuentemente originadas por *Staphylococcus aureus* (cap. 55). Por último, los déficit de los primeros y últimos componentes del complemento se vinculan con fenómenos autoinmunitarios e infecciones recurrentes por *Neisseria* (cuadro 295-13) → ***En el capítulo 297 se resumen las pruebas iniciales útiles para la evaluación sistemática de la función inmunitaria.***

Cuadro 295-13. Déficit del complemento y enfermedad asociadas

Componente	Enfermedades asociadas
VÍA CLÁSICA	
C1q, C1r, C1s, C4	Síndromes por inmunocomplejos,[a] infecciones piógenas
C2	Síndromes por inmunocomplejos,[a] pocos de ellos padecen infecciones piógenas
Inhibidor de C1	Enfermedades raras por inmunocomplejos, pocas de ellas conllevan infecciones piógenas
C3 Y VÍA ALTERNATIVA C3	
C3	Síndromes por inmunocomplejos,[a] infecciones piógenas

D	Infecciones piógenas
Properdina	Infecciones por *Neisseria*
I	Infecciones piógenas
H	Síndrome hemolítico-urémico
COMPLEJO DE ATAQUE A LA MEMBRANA	
C5, C6, C7, C8	Infecciones recurrentes por *Neisseria*, enfermedades por inmunocomplejos
C9	Infecciones infrecuentes por *Neisseria*

[a] Los síndromes por inmunocomplejos comprenden el lupus eritematoso generalizado (SLE) y síndromes similares al lupus, las glomerulonefritis y los síndromes de vasculitis.

Fuente: Adaptado de JA Schifferli y DK Peters, Lancet 88:957, 1983, con autorización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inmunoterapia

La mayor parte de los tratamientos actuales para las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias conlleva el uso de fármacos inmunorreguladores o inmunodepresores inespecíficos, como los glucocorticoides y los fármacos citotóxicos. El objetivo del desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios es diseñar mecanismos de interrupción específica de las respuestas inmunitarias patológicas, dejando intactas las respuestas inmunitarias normales. Algunas de las formas de interrumpir las respuestas inmunitarias patológicas que se están investigando son: la utilización de citocinas antiinflamatorias o inhibidores específicos de citocinas como antiinflamatorios; el uso como agentes terapéuticos de anticuerpos monoclonales frente a linfocitos T o B; la inducción de anergia mediante la administración de proteína CTLA-4 soluble; el empleo de Ig intravenosa para ciertas infecciones y enfermedades mediadas por inmunocomplejos; y la utilización de citocinas específicas para reconstituir los componentes del sistema inmunitario (cuadro 295-14) (caps. 55, 297 y 173).

Cuadro 295-14. Estado actual de la evolución de los inmunomoduladores

Inmunomoduladores	Fundamento	Estado
CITOCINAS E INHIBIDORES DE CITOCINAS PARA IMPEDIR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS Y LA INFLAMACIÓN		
Anticuerpo monoclonal anti-TNF-α:	Inhibe a TNF-α	Aprobado por la FDA para artritis reumatoide, colitis de Crohn (infliximab); aprobado por la FDA para artritis reumatoide (adalimumab)
Quimera de MAb de ratón humanizado, infliximab		
MAb completamente humanizado, adalimumab		
Proteína para la fusión de TNF recombinante-receptor-Ig (etanercepto)	Inhibe a TNF-α	Aprobado por la FDA para artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis

Antagonista del receptor recombinante de IL-1 (IL-1Ra) (anakinra)	Inhibe a IL-1α y β	Aprobado por la FDA para artritis reumatoide
Anticuerpo monoclonal anti-IL-6	Inhibe a IL-6	Probado en la primera fase de estudios clínicos en artritis reumatoide
Interferón beta	Inhibe a IL-1, reduce las células T sinoviales	En estudios clínicos para utilizar en artritis reumatoide
Interferón gamma	Induce la activación de los monocitos-macrófagos	Efectivo para el tratamiento de los defectos fagocíticos de los monocitos-macrófagos en la enfermedad granulomatosa crónica
IL-11	Inhibe la producción de TNF-α e IL-1	En estudios clínicos para colitis de Crohn
IL-12	Estimula las respuestas citotóxicas de los linfocitos T contra los tumores, virus o bacterias	En estudios clínicos para pacientes con cáncer; se planea realizar estudios clínicos en seres humanos para prevenir y corregir infecciones graves
ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA LAS CÉLULAS T o B		
Anticuerpo monoclonal anticélulas T CD3	Inhibe la función de las células T; induce linfopenia de células T	Aprobado por la FDA para el tratamiento del rechazo de injertos cardíacos y renales
Anticuerpo monoclonal anti-CD4	Inhibe la función de las células T CD4+	En estudios clínicos para artritis reumatoide
Anticuerpo monoclonal anti-ligando de CD40 (CD154)	Inhibe la interacción de CD40, ligando de CD40; induce tolerancia de las células T	En estudios clínicos en primates para prevenir el rechazo del trasplante de aloinjertos renales
MOLÉCULA SOLUBLE DE CÉLULAS T		
Proteína soluble CTLA-4	Inhibe las interacciones de CD28-B7-1 y B7-2; induce tolerancia a los injertos de órganos; inhibe la reacción autoinmunitaria de las células T en las enfermedades autoinmunitarias	En estudios clínicos para prevenir el rechazo en el trasplante de médula ósea y como tratamiento de la psoriasis
INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA		

IVIg	Bloqueo de las células reticuloendoteliales; inhibición del complemento; regulación de los anticuerpos de idiotipo-antiidiotipo; modulación de la producción de citocina; modulación de la producción de linfocitos	Aprobada por la FDA para la enfermedad de Kawasaki y púrpura trombocitopénica inmunitaria; tratamiento del rechazo de injertos, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica apoyado por estudios clínicos
CITOCINAS PARA LA RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA		
IL-2	Induce la proliferación de células T CD4+ y CD8+ de memoria en la periferia	En estudios clínicos para el tratamiento de la infección por VIH
IL-7	Induce timopoyesis renovada	Se está considerando como tratamiento de las enfermedades que conllevan deficiencia de células T
TRASPLANTE DE CÉLULAS GERMINATIVAS HEMATOPOYÉTICAS		
Trasplante de células hematopoyéticas para la reconstitución inmunitaria	Elimina al sistema inmunitario autorreactivo y lo sustituye con una inmunidad menos autorreactiva	En estudios clínicos para lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple y esclerodermia

Nota: FDA, US Food and Drug Administration.

Citocinas e inhibidores de citocinas

Recientemente, un anticuerpo monoclonal (*monoclonal antibody*, MAb) anti-TNF-¤ de ratón humanizado se ha probado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa. Esta terapéutica se ha relacionado con mejoría clínica de los pacientes afectados por estas enfermedades y ha abierto el camino para el uso de TNF-¤ en el tratamiento de otras formas graves de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. El bloqueo de TNF-¤ ha resultado bastante eficaz en la *artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn* y *espondilitis anquilosante*. De hecho, el anticuerpo monoclonal contra TNF-¤ (infliximab) ya ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

Otros inhibidores de citocinas en investigación son los receptores (R) de TNF-¤ solubles recombinantes combinados con Ig humana y receptor de IL-1 soluble (denominado *antagonista del receptor IL-1*, o IL-1 ra). El TNF-¤R (etanercepto) y la IL-1 ra solubles inhiben la actividad de las

citocinas patógenas en la artritis reumatoide, es decir, TNF-α e IL-1, respectivamente. De igual modo, anti-IL-6, IFN-β e IL-11 inhiben las citocinas proinflamatorias patógenas. Anti-IL-6 inhibe la actividad de la IL-6, mientras que IFN-β e IL-11 disminuyen la producción de IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa.

Estudios recientes han identificado mutaciones en el gen IL-12 en pacientes predispuestos a infecciones graves por micobacterias. La IL-12 es una citocina esencial para la inducción de IFN-γ y linfocitosT citotóxicos (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) contra los microorganismos intracelulares; se está estudiado su utilización en el tratamiento de las infecciones graves, como la causada por *M. tuberculosis*, y de distintos cánceres. En el contexto del tratamiento del cáncer, la IL-12 se está investigando por su capacidad para aumentar la inmunidad celular antitumoral al potenciar la inducción de CTL antitumorales.

Cabe destacar el resultado satisfactorio obtenido con el uso de IFN-γ en el tratamiento del déficit de células fagocíticas existente en la *enfermedad granulomatosa crónica* (cap. 55). Las infusiones intermitentes de IL-2 en individuos infectados por el VIH en fases tempranas o intermedias de la enfermedad han producido un aumento importante y mantenido de las células T CD4+.

Anticuerpos monoclonales frente a las células T y B

El MAb OKT3 frente a células T humanas se ha utilizado durante varios años como agente inmunodepresor específico de células T que puede reemplazar a la globulina antitimocitos (*anti-thymocyte globulin*, ATG) en el tratamiento del rechazo de órganos sólidos trasplantados. OKT3 produce menos reacciones alérgicas que ATG, pero induce anticuerpos Ig anti-ratón humanos, lo que limita su uso. El tratamiento con MAb anti-CD4 ha resultado ser un tratamiento útil en los ensayos realizados en pacientes con artritis reumatoide. Dado que induce una inmunodepresión notable, el tratamiento con MAb anti-CD4 también produce una predisposición importante a padecer infecciones graves. Se está investigando el tratamiento de los pacientes con un MAb frente al ligando CD40 de las células T (CD154) para inducir tolerancia al trasplante de órganos, y en estudios realizados con animales se han obtenido resultados promisorios.

Inducción de tolerancia

Una nueva era para la inmunoterapia específica ha surgido con la introducción de la proteína CTLA-4 soluble en los ensayos clínicos. El uso de esta molécula para bloquear la activación de las células T mediante la unión TCR/CD28 durante el trasplante de órganos o de médula ósea ha mostrado resultados promisorios en animales y en las primeras fases de los ensayos clínicos con seres humanos. De manera específica, el tratamiento de la médula ósea con la proteína CTLA-4 reduce el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea con HLA no emparejados. Además, se han observado resultados esperanzadores con CTLA-4 soluble en la regulación negativa de las respuestas de las células T autoinmunitarias en el tratamiento de la psoriasis.

Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)

La inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) se ha empleado con éxito en el

bloqueo de la función de las células reticuloendoteliales y en la depuración de inmunocomplejos en distintas citopenias inmunitarias, como la trombocitopenia inmunitaria (cap. 101). Además, la IVIg es útil para evitar la lesión hística que se produce en ciertos síndromes inflamatorios como la enfermedad de Kawasaki (cap. 306) y en el tratamiento de sustitución de Ig en algunos tipos de déficit de inmunoglobulinas (cap. 297). Asimismo, ensayos clínicos controlados respaldan el uso de la IVIg en los pacientes seleccionados con enfermedad de injerto contra hospedador, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante crónica (cuadro 295-14).

Trasplante de células germinativas

El trasplante de células germinativas hematopoyéticas (*stem cell transplantation*, SCT) se está estudiando de manera exhaustiva como tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple y esclerodermia. La finalidad de la reconstitución inmunitaria en las enfermedades autoinmunitarias es restituir el sistema inmunitario disfuncional con un repertorio de células inmunitarias que reaccionen normalmente. Los resultados preliminares en los pacientes con esclerodermia y lupus son bastante alentadores. En Estados Unidos y Europa se están realizando estudios clínicos comparativos en estas tres enfermedades para cotejar la toxicidad y eficacia de la inmunodepresión convencional con la del SCT autólogo mieloablativo.

De este modo, diversos puntos de vista de reciente aparición, en cuanto a la función del sistema inmunitario, han dado origen a un nuevo campo, la inmunoterapia intervencionista, y han aumentado las perspectivas para el desarrollo de tratamientos específicos y no tóxicos de las enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abbas AK et al (eds): *Cellular and Molecular Immunology*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1994

Akira S et al: Toll-like receptors: Critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol 2:675, 2001 [PMID: 11477402]

Armitage RJ et al: CD40L: A multifunctional ligand. Semin Immunol 5:401, 1993 [PMID: 7510138]

Benschop RJ, Cambier JC: B cell development: Signal transduction by antigen receptors and their surrogates. Curr Opin Immunol 11:143, 1999 [PMID: 10322153]

Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345: 340, 2001

Diamond B et al: The immune tolerance network and rheumatic disease: Immune tolerance comes to the clinic. Arthritis Rheum 44:1730, 2001 [PMID: 11508422]

George AJT et al: Disease susceptibility, transplantation and the MHC. Immunol Today 16:209, 1995 [PMID: 7779247]

Girard JP, Springer TA: High endothelial venules (HEVs): Specialized endothelium for lymphocyte migration. Immunol Today 16:449, 1995 [PMID: 7546210]

Gleich GJ: Eosinophils, basophils and mast cells. J Allergy Clin Immunol 84:1024, 1989 [PMID: 2600334]

Haynes BF et al: The role of the thymus in immune reconstitution in aging bone marrow transplantation and AIDS. Ann Rev Immunol, 18:529, 2000 [PMID: 10837068]

Janeway CA et al (eds): *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 4th ed. New York, Garland, 1999

Kelley WN et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1993, chaps. 6, 7, 10, 13, 15, 16

Kopp EB, Medzhitov R: The Toll-receptor family and control of innate immunity. Curr Opin Immunol 11:13, 1999 [PMID: 10047546]

Lam K-P, Rajewsky K: B cell development, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed. J Gallin, R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 151–166

Lernmark A: Autoimmune diseases: Are markers ready for prediction? J Clin Invest 108:1091, 2001 [PMID: 11602614]

Liu Y-J et al: Dendritic cell lineage, plasticity and cross-regulation. Nat Immunol 2:585:2001

Long EO et al: KIR, in Protein Reviews on the Web, at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/, 1999

Medzhitov R, Janeway CA Jr.: Innate immunity: Impact on the adaptive immune response. Curr Opin Immunol 9:4, 1997a

Medzhitov R, Janeway CA Jr.: Innate immunity: The virtues of a nonclonal system of recognition. Cell 91:295, 1997b

Michaelsson J et al: A signal peptide derived from hsp60 binds HLA-E and interferes with CD94/NKG2A Recognition. J Exp Med 196:1403, 2002 [PMID: 12461076]

Modlin RL et al: The Toll of innate immunity on microbial pathogens. N Engl J Med 340:1834, 1999 [PMID: 10362831]

Moretta A et al: Major histocompatibility complex class I–specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. Immunol Rev 155:105, 1997 [PMID: 9059886]

Morley BJ, Walport MJ: *The Complement Facts Books*. London, Academic Press, Chap 2, 2000

Mullauer L et al: Mutations in apoptosis genes: A pathogenetic factor for human disease. Mutat Res 488:211, 2001 [PMID: 11397650]

Patel DD, Haynes BF: Leukocyte homing to synovium. Curr Dir Autoimmun 3:133, 2001 [PMID: 11791463]

Pulendran B et al: Modulating the immune response with dendritic cells and their growth factors. Trends Immunol 22:41, 2001 [PMID: 11286691]

Romagnani S: CD4 effector cells, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed, J Gallin, R Snyderman, eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 177–184

Sakaguchi S: Regulatory T cells: Mediating compromises between host and parasite. Nature Immunol 4:10, 2003 [PMID: 12496970]

Schrader JW: Interleukin is as interleukin does. Trends Immunol 23:573, 2002 [PMID: 12464567]

Shevach EM: Regulatory T cells in autoimmunity. Annu Rev Immunol 18:423, 2000 [PMID: 10837065]

Shinkai K et al: Helper T cells regulate type-2 innate immunity in vivo. Nature 420:825, 2002 [PMID: 12490951]

Siegal FP et al: The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. Science 284:1835, 1999 [PMID: 10364556]

Thomas ML: The regulation of antigen-receptor signaling by protein tyrosine phosphatases: A hole in the story. Curr Opin Immunol 11:270, 1997

Weiss A, Littman DR: Signal transduction by lymphocyte antigen receptor. Cell 76:263, 1995

van Leeuwen JEM, Samelson LE: T cell antigen-receptor signal transduction. Curr Opin Immunol 11:242, 1999

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

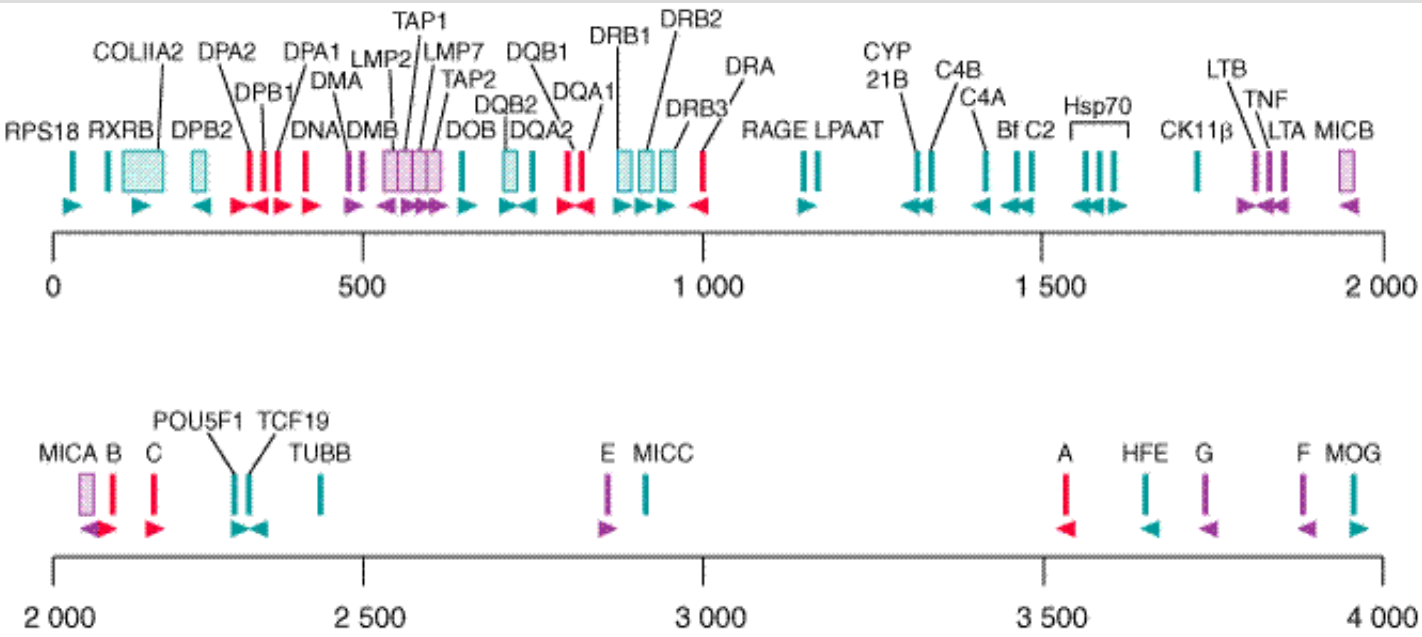
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

El complejo HLA y sus productos

El complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) del ser humano, que en general se denomina complejo de antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA), es una región de 4 megabases (Mb) situada en el cromosoma 6 (6p21.3) que contiene gran cantidad de genes expresados. De estos genes, los más conocidos son los del HLA de clases I y II, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria y la histocompatibilidad de los trasplantes; desempeñando un papel importante en la predisposición a diversas enfermedades autoinmunitarias. Otros muchos genes de la región HLA también son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunitario innato y específico de antígeno. La región HLA se muestra muy conservada con respecto al MHC de otros mamíferos en cuanto a la organización genómica, la secuencia de genes, y la estructura y función de las proteínas. Gran parte de nuestro conocimiento sobre el MHC proviene de la investigación del mismo en los ratones, en los que recibe el nombre de *complejo H-2*, y en menor medida de los estudios realizados con otras especies. No obstante, el presente capítulo se centrará en el estudio del MHC de los seres humanos.

Los *genes del HLA de clase I* se localizan en un segmento de DNA de 2 Mb en el telómero de la región HLA (fig. 296-1). Los loci clásicos (MHC de clase Ia) HLA-A, HLA-B y HLA-C, cuyos productos participan de forma integral en la respuesta inmunitaria frente a las infecciones intracelulares, los tumores y los aloinjertos, se expresan en todas las células nucleadas y son muy polimorfos en la población. El *polimorfismo* se refiere a un grado alto de variación alélica en un locus genético, que da lugar a una gran variedad entre individuos distintos que expresan alelos diferentes. Se han identificado más de 260 alelos en HLA-A, 500 en HLA-B y 125 en HLA-C en distintas poblaciones de seres humanos, por lo que constituye el segmento más polimórfico conocido dentro del genoma humano. Cada alelo de estos loci codifica una *cadena pesada* (también denominada *cadena alfa*) que se asocia mediante un enlace no covalente a la cadena ligera no polimorfa *microglobulina* β_2, codificada en el cromosoma 15.

FIGURA 296-1.



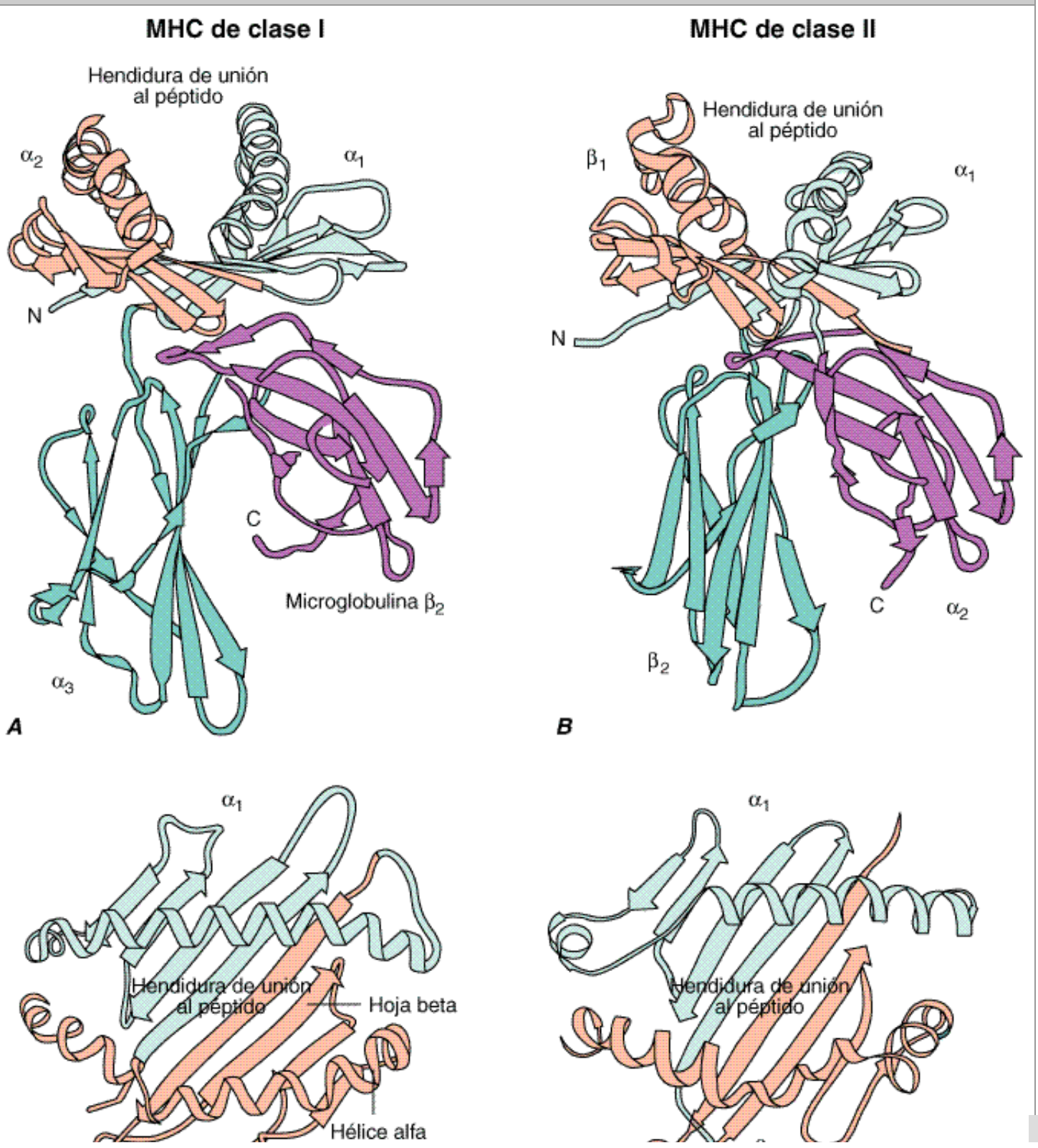
Mapa físico de la región HLA que muestra los loci de clases I y II, otros loci importantes desde el punto de vista inmunitario y una muestra de otros genes situados en esta región. La orientación de los genes se indica mediante cabezas de flecha. La escala se muestra en kilobases (kb). La distancia genética aproximada desde DP a A es 3.2 cM. Esto incluye 0.8 cM entre A y B (incluidos 0.2 cM entre C y B), 0.4 a 0.8 cM entre B y DR-DQ, y 1.6 a 2.0 cM entre DR-DQ y DP.

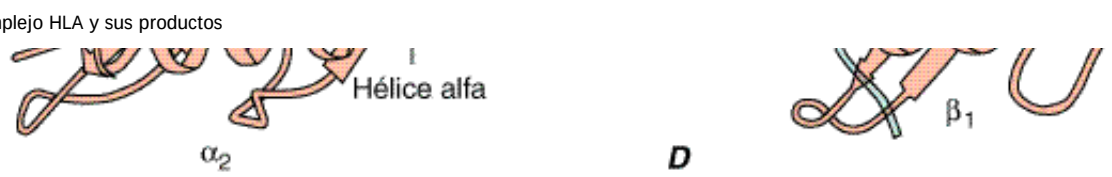
La nomenclatura de los genes del HLA y de sus productos pone de manifiesto la injerencia de la información actual sobre la secuencia del DNA en el antiguo sistema basado en la serología. Entre los genes de la clase I, los loci de los alelos del HLA-A, -B y -C se identificaron por primera vez en las décadas de los años 1950, 1960 y 1970 mediante antisueros humanos, ante todo procedentes de mujeres multíparas que durante el embarazo normal producen anticuerpos contra antígenos paternos expresados en las células fetales. Los alotipos serológicos se denominaron mediante números consecutivos, por ejemplo, HLA-A1, HLA-B8. Hoy en día, según la nomenclatura de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los alelos de la clase I reciben una única designación que indica el locus, la especificidad serológica y el subtipo basado en la secuencia. Por ejemplo, HLA-A*0201 hace referencia al subtipo 1 del alelo HLA-A2 definido mediante serología. A los subtipos que difieren entre sí en los nucleótidos, pero no en la secuencia de aminoácidos, se les nombra con una cifra más; por ejemplo, HLA-B*07021 y HLA-B*07022 son dos variantes del HLA-B7 subtipo HLA-B*0702. La nomenclatura de los genes de la clase II, que se comentará más adelante, es más complicada, debido a que las dos cadenas de una molécula de clase II están codificadas por loci de HLA estrechamente ligados, que pueden ser polimorfos, y por la presencia de números diferentes de locus de DRB isotípico en individuos diferentes. Se ha hecho evidente que la genotipificación precisa del HLA requiere el análisis de la secuencia del DNA, y la identificación de los alelos en la secuencia del DNA ha contribuido en gran medida a comprender la participación de las moléculas del HLA como ligandos de unión a péptidos, al análisis de asociaciones de alelos de HLA con ciertas enfermedades, al estudio de la genética de poblaciones de HLA, y a entender mejor la contribución de las diferencias del HLA en el rechazo de aloinjertos y en la enfermedad de injerto contra hospedador. Las bases de datos actuales del HLA de las clases I y II se pueden consultar a través de la red (p. ej., desde la base de datos IMGT/HLA, http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla) y en varias revistas se publican actualizaciones frecuentes de la memoria genética del antígeno leucocítico humano.

Como se muestra en la figura 296-2 y se describe en mayor detalle más adelante, existen dos características estructurales principales que definen las propiedades funcionales de las moléculas del HLA de las clases I y II. La primera es la *hendidura de unión de péptidos*, que permite a estas moléculas formar complejos altamente

estables con una gran variedad de secuencias peptídicas que las células T reconocen como antígenos. La segunda es el sitio para enlazar ya sea a CD8 (en el caso de las moléculas del HLA de clase I) o CD4 (en el caso de las moléculas de HLA de clase II), que se expresan en los linfocitos T maduros. En el caso de las moléculas de clase I, la unión al péptido proporciona una exposición en la superficie celular de péptidos derivados de las proteínas intracelulares, y esto permite que las células T CD8+ hagan una "lectura" de las proteínas que se producen en el interior de las células somáticas. El polimorfismo de los loci que codifican estas moléculas afecta fundamentalmente a los residuos aminoácidos que forman la hendidura de unión al péptido, lo que amplía aún más la serie de péptidos que pueden unirse por diferentes moléculas del HLA, y genera importantes diferencias inmunitarias funcionales e incompatibilidad de trasplantes entre individuos diferentes.

FIGURA 296-2.





C α2 D

Vistas lateral (*A, B*) y superior (*C, D*) de las moléculas del MHC de clases I y II. Los dominios α_1 y α_2 de la clase I y los dominios α_1 y β_1 de la clase II forman una plataforma de hojas beta que constituye el piso de la hendidura de unión al péptido, y las hélices alfa que forman los lados de la hendidura. Los dominios α_3 (*A*) y β_2 (*B*) se proyectan desde la superficie celular y forman los lugares de contacto para CD8 y CD4, respectivamente. (Adaptado de *C. Janeway et al, Immunobiology Bookshelf 2d ed., Garland Publishing, Nueva York, 1997,* con autorización.)

Las moléculas de MHC que no son clásicas, o clase Ib, se denominan HLA-E, -F y -G y son mucho menos polimórficas que MHC Ia y parecen tener funciones distintas. La molécula HLA-E, que posee un repertorio de péptidos limitado a péptidos indicadores derivados de moléculas clásicas de la clase I de MHC, como principal objetivo de autorreconocimiento para los receptores inhibidores de las células citolíticas (*natural killer*, NK) NKG2A o NKG2C emparejados con CD94 (véase más adelante en este capítulo y el cap. 295); se conocen cuatro alelos del antígeno leucocítico E. HLA-G se expresa de manera selectiva en los trofoblastos extravellosos, la población de células fetales que está en contacto directo con los tejidos maternos. Se une a una amplia variedad de péptidos, se expresa en seis formas con empalmes alternativos y proporciona señales inhibitorias a las células NK y a las células T, probablemente para mantener la tolerancia maternofetal. La función de HLA-F sigue siendo en gran parte desconocida. Aunque HLA-C se considera una molécula clásica de clase I, su grado de polimorfismo y el nivel de expresión de superficie son mucho menores que los de HLA-A y HLA-B. Además, a diferencia de las moléculas del HLA-A y HLA-B, que actúan principalmente presentando antígenos a las células T CD8+ que expresan receptores $\alpha\beta$ de células T, la función principal de las moléculas del HLA-C parece ser la de servir como dianas de reconocimiento de las células NK (véase más adelante en este capítulo).

Se han identificado otros genes similares a los de la clase I, algunos vinculados a HLA y otros codificados en otros cromosomas, que tienen una homología lejana con las moléculas de las clases Ia y Ib, pero que comparten la misma estructura tridimensional de la clase I. Los que se ubican en el cromosoma 6p21 son MIC-A y MIC-B, que se codifican en forma centromérica a HLA-B y HLA-HFE, ubicado entre 3 y 4 cM (centiMorgan) teloméricos de HLA-F. MIC-A y MIC-B no enlazan péptidos pero se expresan en el intestino y otros epitelios de manera inducible por el estrés y sirven como señales de activación para ciertas células T $\gamma\delta$, células citolíticas, células T CD8 y macrófagos activados, actuando a través de los receptores activadores de NKG2D. Se conocen 54 alelos de MIC-A y 17 de MIC-B y además existe una mayor diversificación por las secuencias repetidas variables de alanina en dominio transmembrana. HLA-HFE codifica el gen defectuoso en la hemocromatosis hereditaria (cap. 336). Entre los genes similares a la clase I que no son HLA, el término CD1 se refiere a una familia de moléculas que poseen glucolípidos u otros ligandos no peptídicos para determinadas células T, incluyendo a las que tienen actividad citolítica; FcRn se enlaza con IgG dentro de los lisosomas y la protege del catabolismo (cap. 295); la glucoproteína 1 Zn-α_2 se enlaza con un ligando no peptídico y aumenta el catabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo. Al igual que las cadenas pesadas HLA-A, -B, -C, -E, -F y -G, cada una de las cuales forma un heterodímero con la microglobulina β_2 (fig. 296-2), las moléculas similares a la clase I, HLA-HFE, FcRn y CD1 también se enlazan con la microglobulina β_2, pero MIC-A, MIC-B y la glucoproteína 1 Zn-α_2 no lo hacen.

En la figura 296-1 también se muestra la *región HLA de clase II*. Múltiples genes de clase II se disponen en el interior del segmento de 1 Mb centromérico de la región HLA, formando haplotipos distintos. Un *haplotipo* es un conjunto de alelos de loci polimorfos situados a lo largo de un segmento cromosómico. Múltiples genes de clase II se presentan en un único haplotipo, agrupados en tres subregiones principales: HLA-DR, -DQ y -DP. Cada

una de estas subregiones contiene por lo menos un locus alfa (A) funcional y un locus beta (B) funcional. En conjunto, codifican proteínas que forman las cadenas polipeptídicas alfa y beta de una molécula del HLA de clase II madura. De este modo, los genes DRA y DRB codifican una molécula del HLA-DR; los productos de los genes DQA1 y DQB1 forman una molécula del HLA-DQ; y los genes DPA1 y DPB1 codifican una molécula del HLA-DP. Existen varios genes DRB (DRB1, DRB2 y DRB3, etc.), de modo que dos moléculas DR expresadas se codifican en la mayoría de los haplotipos mediante la combinación del producto cadena alfa del gen DRA con cadenas beta separadas. Se han identificado más de 325 alelos en el locus HLA-DRB1 y la mayor parte de las variantes ocurre dentro de segmentos limitados que codifican residuos que interactúan con los antígenos. El análisis detallado de las secuencias y la distribución de la población de estos alelos sugiere que esta diversidad es seleccionada por las presiones ambientales vinculadas con la diversidad de microorganismos patógenos.

Al principio, la región de clase II recibió el nombre de *región-D*. Los productos génicos de los alelos se detectaron por primera vez gracias a su capacidad para estimular la proliferación de linfocitos mediante la *reacción linfocitaria mixta*, y se denominaron Dw1, Dw2, etcétera. Más tarde se utilizó la serología para identificar los productos génicos en células B de sangre periférica y los antígenos recibieron el nombre *DR* (*D-related*). Una vez que se identificaron otros loci de clase II, se cambió la nomenclatura a DQ y DP. En la región DQ, tanto DQA1 como DQB1 son polimórficos, con 22 alelos DQA1 y más de 50 alelos DQB1. La nomenclatura actual es análoga a la que se describe antes para la clase I, utilizando el convencionalismo "locus*alelo". Por tanto, los subtipos de la especificidad definida DR4, codificada por el locus DRB1, se denominan DRB1*0401, -0402, etcétera. Además del polimorfismo alélico, los productos de diferentes alelos DQA1 pueden, con ciertas limitaciones, emparejarse con productos de distintos alelos DQB1 mediante emparejamientos en *cis* y *trans* para dar origen a una complejidad de combinaciones y ampliar el número de moléculas de clase II expresadas. Debido a la extraordinaria diversidad alélica existente en la población general, la mayoría de los individuos son heterocigotos en todos los loci de clases I y II. De este modo, casi todos los individuos expresan seis moléculas de clase I clásicas (dos de cada HLA-A, -B y -C) y alrededor de ocho moléculas de clase II, dos DP, dos DR (más en el caso de haplotipos con otros genes DRB funcionales) y hasta cuatro DQ (dos *cis* y dos *trans*).

La localización de residuos polimorfos en las moléculas de clase II es similar a la de las moléculas de clase I, es decir, se localizan predominantemente en sitios que afectan a la unión del péptido (véase más adelante en este capítulo). En el caso de las moléculas de clase II, los péptidos expuestos en la superficie celular derivan principalmente de proteínas adquiridas del ambiente extracelular, procesadas por la vía endosómica-lisosómica, y presentadas a las células T CD4+.

Otros genes del MHC

Además de los propios genes de clases I y II, existen múltiples genes intercalados entre los loci del HLA con funciones inmunitarias interesantes e importantes. En la actualidad, la forma de concebir la función de los genes del MHC abarca a muchos de estos genes adicionales. Como se describirá en mayor detalle más adelante, los genes TAP y LMP también son polimórficos y codifican moléculas que participan en algunos pasos intermedios de la vía biosintética de la clase I de HLA. Otro grupo de genes del HLA, DMA y DMB, realiza una función similar en la vía de la clase II. Estos genes codifican una molécula intracelular que facilita la formación adecuada de complejos entre moléculas del HLA de clase II y antígenos (véase más adelante en este capítulo). Recibe el nombre de *región HLA de clase III* un conjunto de genes situados entre los complejos de clase I y de clase II, entre los que se encuentran genes que codifican dos citocinas estrechamente relacionadas, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor,* TNF) alfa y la linfotoxina (TNF-β); los componentes del complemento C2, C4 y Bf; la proteína del choque térmico (*heat shock protein*, HSP) 70, y la enzima 21-hidroxilasa.

Los genes de HLA-A, -B y -C de la clase I se expresan en todas las células nucleadas, aunque por lo general en mayor grado en los leucocitos que en los que no son leucocitos. Por lo contrario, los genes de la clase II tienen una distribución más limitada: los genes HLA-DR y HLA-DP se expresan en la mayor parte de las células de tipo mieloide, mientras que las tres familias de la clase II (HLA-DR, -DQ y -DP) son inducibles por medio de ciertos estímulos que ofrecen las citocinas inflamatorias como interferón gamma. Dentro del linaje linfoide, la expresión de estos genes de la clase II es de tipo constitutivo en las células B e inducible en las células T del ser humano. La mayor parte de las células endoteliales y epiteliales en el organismo, incluyendo al endotelio vascular y el epitelio intestinal, también son inducibles para la expresión de los genes de clase II. Por tanto, si bien estos tejidos somáticos normalmente expresan únicamente de la clase I, durante la inflamación los estímulos de las citocinas provocan la expresión de genes de la clase II, convirtiéndose en participantes activos de las respuestas inmunitarias. La expresión de los genes de la clase II es regulada en gran parte a nivel de la transcripción por un grupo de elementos promotores que interactúan con una proteína denominada *CIITA.* El método principal por el que se regula la expresión específica de los genes de HLA es la inducción de CIITA dominada por las citocinas. Otros genes que participan en la respuesta inmunitaria, como TAP y LMP, también son sensibles a ciertas señales como el interferón gamma. La secuencia completa de la región HLA se puede consultar en la red (p. ej., *http://www.sanger.ac.uk/HGP/*). Se han descubierto muchos genes nuevos, cuyas funciones aún se deben definir, así como múltiples regiones microsatelitales y otros elementos genéticos. La densidad genética de la región de la clase II es muy alta, con una proteína codificada cada 30 kb, y la de las regiones de las clases I y III es incluso mayor, con una proteína codificada cada 15 kilobases.

Desequilibrio de ligamiento

Además del amplio polimorfismo de los loci de las clases I y II, otro rasgo característico del complejo HLA es el *desequilibrio de ligamiento*, el cual se describe formalmente como desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg para alelos de loci ligados. Esto se manifiesta por tasas de recombinación muy bajas entre ciertos loci del HLA. Por ejemplo, la recombinación entre los loci DR y DQ casi nunca se observa en estudios familiares, y en todas las poblaciones se encuentran haplotipos característicos con disposiciones concretas de alelos DR y DQ. De forma similar, los componentes del complemento C2, C4 y Bf se heredan juntos de forma casi invariable, y los alelos de estos loci se encuentran en haplotipos característicos. En cambio, hay puntos en los que es más frecuente la recombinación entre DQ y DP, que están separados por una distancia genética de 1 a 2 cM, a pesar de su gran proximidad física. Con frecuencia se observan algunos haplotipos extendidos que comprenden el intervalo desde DQ a la región de clase I, siendo el más notable el haplotipo DR3-B8-A1, que se encuentra, totalmente o en parte, en 10 a 30% de la población de raza blanca del norte de Europa. No se han determinado los mecanismos genéticos responsables del desequilibrio de ligamiento en el HLA. Se ha formulado la hipótesis de que las presiones selectivas pueden mantener ciertos haplotipos, pero esto aún no se ha demostrado. Tal y como se describe más adelante al tratar las enfermedades inmunitarias y el HLA, una consecuencia del desequilibrio de ligamiento ha sido la dificultad que genera para asignar asociaciones de enfermedad y HLA a un alelo único en un locus único.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estructura y función del MHC

Las moléculas de clases I y II presentan una estructura característica que contiene dominios funcionales especializados y es responsable de las peculiares propiedades genéticas e inmunitarias del complejo HLA. La principal función conocida de las moléculas del HLA de clases I y II consiste en unirse a péptidos antigénicos con el fin de presentar el antígeno a una célula T apropiada. La capacidad que tiene un péptido concreto para unirse a una molécula de HLA particular de manera satisfactoria está en relación directa con el ajuste entre los residuos de aminoácidos del péptido y los residuos de aminoácidos de la molécula de HLA. El péptido unido forma una estructura terciaria denominada *complejo MHC-péptido*, que se comunica con los linfocitos T mediante la unión a la molécula del receptor de células T (*T cell receptor*, TCR). El primer lugar en que se produce la interacción TCR-MHC-péptido en la vida de una célula T es el timo, en el cual se presentan los péptidos propios a timocitos en desarrollo mediante moléculas de MHC expresadas en el epitelio tímico y en las células presentadoras de antígenos de origen hematopoyético, que ante todo son responsables de la selección positiva y negativa, respectivamente (cap. 295). Las células T maduras se encuentran con moléculas del MHC en la periferia, tanto en la conservación de la tolerancia (cap. 299) como en la inducción de las respuestas inmunitarias. Dado que la mayoría de las respuestas de anticuerpo y todas las respuestas de células T son dependientes de células T (cap. 295), la interacción MHC-péptido-TCR constituye el acontecimiento central en la puesta en funcionamiento de la mayor parte de las respuestas inmunitarias específicas de antígeno, ya que es el acontecimiento que en realidad confiere la especificidad. De este modo, la población de complejos MHC-célula T expresados en el timo comparte el repertorio de TCR. En el caso de los péptidos con potencial inmunógeno, la capacidad de un péptido dado para ser generado y unido por una molécula del HLA es un determinante primario de si se puede originar o no una respuesta inmunitaria frente a tal péptido; el repertorio de péptidos que las moléculas del HLA de un individuo concreto pueden unir ejerce una influencia fundamental sobre la especificidad de la respuesta inmunitaria de ese individuo.

Cuando una molécula de TCR se une a un complejo HLA-péptido crea contactos intermoleculares con el péptido antigénico y con la propia molécula del HLA. El resultado final de este proceso de reconocimiento depende de la densidad y de la duración de la interacción, lo que representa la necesidad de especificidad doble para la activación de la célula T. Así, el TCR debe ser específico para el péptido antigénico y para la molécula del HLA. La naturaleza polimorfa de las moléculas que se presentan y la influencia que ésta ejerce en el repertorio peptídico de cada molécula da lugar al fenómeno de *restricción por el MHC* de la especificidad de la célula T para un péptido dado. La unión de las moléculas CD8 y CD4 a la molécula de clase I o de clase II, respectivamente, también contribuye a la interacción entre la célula T y el complejo HLA-péptido, facilitando la activación selectiva de la célula T apropiada.

Estructura de las moléculas de clase I

(fig. 296-2A) Como ya se ha mencionado anteriormente, las moléculas del MHC de clase I deparan la exposición en la superficie celular de péptidos derivados de proteínas intracelulares; también aportan la señal para el autorreconocimiento por las células NK. Las moléculas de clase I expresadas en la superficie se componen de una cadena pesada glucoproteica de 44 kD codificada por MHC, una cadena ligera de 12 kD, la microglobulina β_2, no codificada por MHC; y un péptido antigénico, que de modo característico tiene de ocho a 11 aminoácidos de longitud y deriva de proteínas producidas intracelularmente. La cadena pesada presenta una hendidura de unión de péptidos. En las moléculas HLA-A y -B, esta hendidura mide cerca de 3 nm de largo por 1.2 nm de amplitud máxima (30 • x 12 •), mientras que en las moléculas HLA-C aparentemente es más ancha. Los péptidos antigénicos se enlazan en forma no covalente y en conformación extendida dentro de esta hendidura y sus extremos terminales tanto N como C anclados en un bolsillo dentro de la fisura (bolsillos A y F), respectivamente y, en muchos casos, con un rizo o curvatura más o menos a un tercio del camino desde la terminal N que eleva a la cadena peptídica principal del piso de la hendidura.

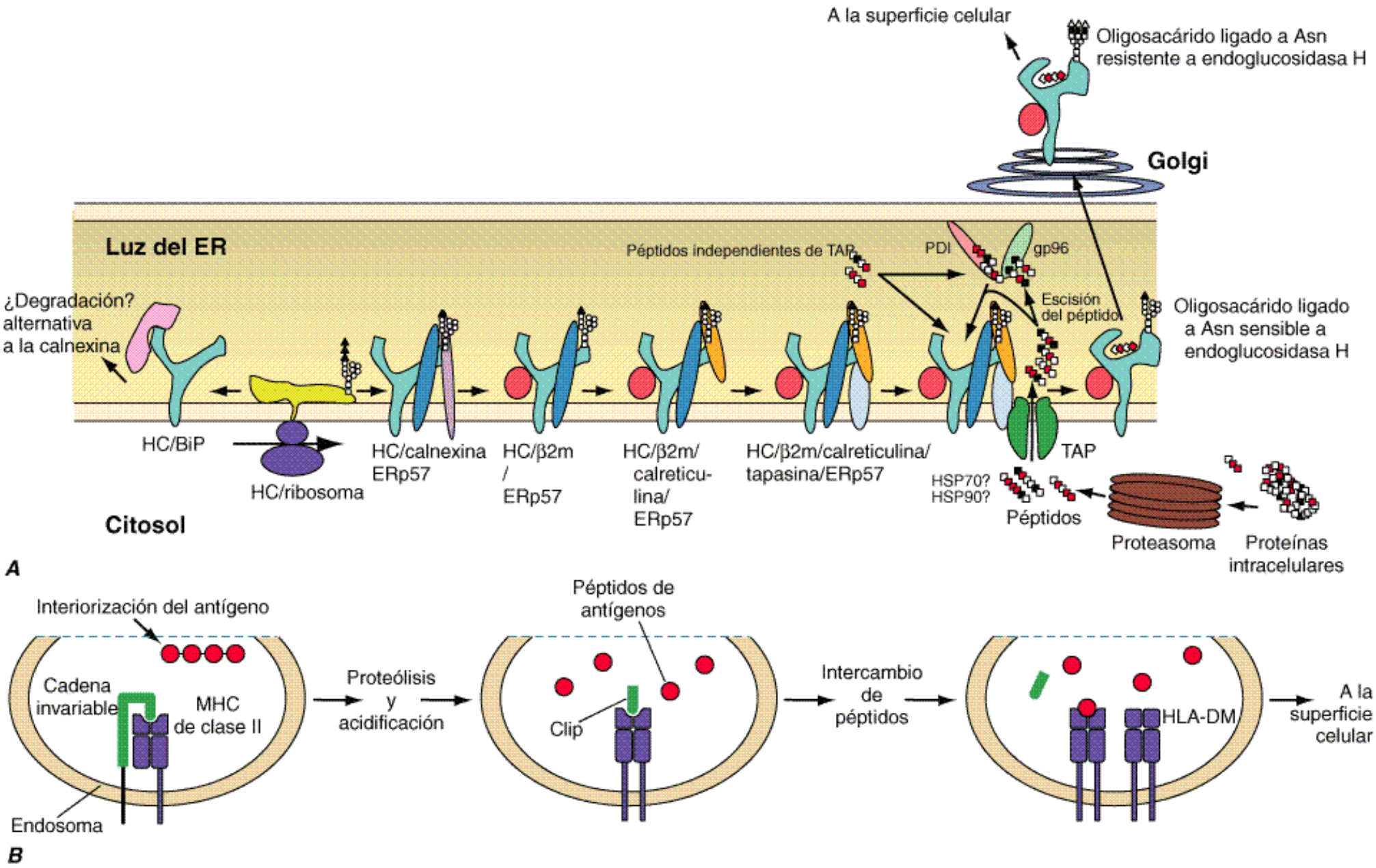
Una propiedad destacable de la unión del péptido por moléculas del MHC es la capacidad para formar complejos muy estables con una amplia serie de secuencias peptídicas. Esto se lleva a cabo mediante una combinación de uniones independientes y dependientes de la secuencia peptídica. Las uniones independientes constan de puentes de hidrógeno e interacciones van der Waals entre residuos conservados en la hendidura de unión al péptido y átomos con carga o polares a lo largo del esqueleto del péptido. Las uniones dependientes de la secuencia peptídica son dependientes en los seis bolsillos laterales, que están formados por la superficie irregular producida por prominencias de cadenas laterales de aminoácidos que parten del interior de la hendidura de unión. Las cadenas laterales que recubren los bolsillos interaccionan con algunas de las cadenas laterales

del péptido. El polimorfismo de la secuencia entre diferentes alelos e isotipos de clase I afecta de forma predominante a los residuos que recubren estos bolsillos, y las interacciones de estos residuos con los residuos peptídicos constituyen la unión dependiente de la secuencia, que confiere una "secuencia" concreta en la gama de péptidos que pueden unirse a cualquier molécula del complejo de histocompatibilidad mayor.

Biosíntesis de las moléculas de clase I

(fig. 296-3A) La biosíntesis de las moléculas del MHC de clase I clásicas pone de manifiesto su papel en la presentación de péptidos endógenos. La cadena pesada se inserta cotranslacionalmente en la membrana del retículo endoplásmico (*endoplasmic reticulum*, ER), donde se glucosila y se asocia de manera secuencial a las proteínas de la chaperona calnexina y ERp57. Posteriormente forma un complejo con la microglobulina β_2 y este complejo se acompaña de calreticulina y de la molécula codificada por MHC tapasina, que enlaza al complejo de la clase I con TAP, que es el transportador codificado por MHC vinculado con el preparado del antígeno. Mientras tanto, los péptidos que han sido generados dentro del citosol a partir de las proteínas intracelulares por el complejo multicatalítico y formado por subunidades múltiples, proteasoma, son transportados de manera activa hacia el ER por medio de TAP, donde son podados por una peptidasa denominada *ERAAP* (ER aminopeptidasa relacionada con la preparación del antígeno [*ER aminopeptidase associated with antigen processing*]). En este punto, los péptidos que poseen una secuencia similar se enlazan a moléculas específicas de la clase I para formar complejos completos y doblados de microglobulina β_2 de cadena pesada-trímero peptídico. Éstos son transportados rápidamente desde el ER, a través del aparato de Golgi *cis* y *trans*, donde el oligosacárido ligado a N es procesado aún más y de ahí se desplaza hasta la superficie celular.

FIGURA 296-3.


A la superficie celular
Oligosacárido ligado a Asn resistente a endoglucosidasa H
Golgi
Luz del ER
Péptidos independientes de TAP
PDI
gp96
Escisión del péptido
¿Degradación? alternativa a la calnexina
Oligosacárido ligado a Asn sensible a endoglucosidasa H
HC/BiP
HC/ribosoma
HC/calnexina ERp57
HC/β2m / ERp57
HC/β2m/ calreticu-lina/ ERp57
HC/β2m/calreticulina/ tapasina/ERp57
TAP
HSP70? HSP90?
Péptidos
Proteasoma
Proteínas intracelulares
Citosol
A
Interiorización del antígeno
Cadena invariable
MHC de clase II
Endosoma
Proteólisis y acidificación
Péptidos de antígenos
Clip
Intercambio de péptidos
HLA-DM
A la superficie celular
B

Biosíntesis de moléculas de clase I (*A*) y clase II (*B*). *A.* La cadena pesada (*heavy chain,* HC) naciente se vincula con la microglobulina β_2 (β2m) y al péptido mediante interacciones con un conjunto de chaperonas. Los TAP transportan los péptidos generados por el proteasoma al retículo endoplásmico (ER). Los péptidos sufren una escisión N-terminal en el ER y se relacionan con chaperonas, como gp96 y PDI. Una vez que el péptido se une a HC-β2m, el complejo trimérico HC-β2m-péptido abandona el ER y es transportado por la vía secretora a la superficie celular. En el aparato de Golgi, el oligosacárido unido al N madura, con adición de residuos de ácido siálico. En esta figura las moléculas no están representadas necesariamente a escala. *B.* Vía del ensamblaje de la molécula del HLA de clase II y procesamiento antigénico. Tras el transporte por el aparato de Golgi y el compartimiento pos-Golgi, el complejo clase II-cadena invariable se dirige a un endosoma acídico, donde la cadena invariable se escinde mediante proteólisis en fragmentos y es desplazada por péptidos antigénicos, proceso facilitado por interacciones con la proteína chaperona DMA-DMB. Este complejo molécula de clase II-péptido se transporta a continuación a la superficie celular.

La mayor parte de los péptidos que transportan TAP son producidos por el citosol mediante el ajuste proteolítico de las proteínas intracelulares por la protesasoma multicatalítica de subunidades múltiples y los inhibidores de este proteasoma reducen una expresión espectacular de los péptidos antigénicos presentados por la clase I. Al parecer, la oxidorreductasa dependiente de tiol Erp57, que gobierna la redisposición de los puentes disulfuro, también contribuye en grado importante a plegar el complejo clase I-péptido para formar una molécula estable de componentes múltiples. Las subunidades LMP2 y LMP7 del proteasoma codificadas por MHC quizá modifican el espectro de péptidos producidos, pero no son indispensables para la función del proteasoma.

Función de la clase I

Presentación del antígeno peptídico

En ciertas células, las moléculas de la clase I ocurren en cada 100 000 a 200 000 copias, y enlazan desde varios cientos hasta varios millares de especies diferentes de péptidos. La generalidad de éstos son péptidos propios, para los que el sistema inmunitario del hospedador es tolerante gracias a uno o más de los mecanismos que mantienen la tolerancia, por ejemplo, deleción clonal en el timo, anergia clonal o ignorancia clonal en la periferia (caps. 295 y 299). Sin embargo, las moléculas de clase I portan péptidos extraños expresados en un contexto inmunitario permisivo que activan células T CD8, las cuales, si son vírgenes, se diferenciarán después en linfocitos T citolíticos (*cytolytic T lymphocytes*, CTL). Estas células T y su progenie, mediante los receptores de células T $\alpha\beta$, pueden tener capacidad citotóxica mediada por Fas/CD95 o perforina y capacidad secretora de citocinas (cap. 295) en un encuentro posterior con la combinación molecular de clase I-péptido que originalmente las activó, y también con otras combinaciones de moléculas de clase I más péptido que presentan un estímulo inmunoquímico similar al TCR. Como se señaló antes, este fenómeno mediante el cual las células T reconocen antígenos extraños en el contexto de alelos de MHC específicos se denomina *restricción por el MHC* y

la molécula del MHC específica recibe el nombre de *elemento de restricción*. La fuente más habitual de péptidos extraños presentados por moléculas de clase I la constituye las infecciones víricas, en las que los péptidos procedentes de las proteínas del virus entran en la vía de la clase I. La generación de una respuesta de CTL poderosa que destruya las células infectadas por el virus representa una defensa específica de antígeno importante frente a muchas infecciones víricas (cap. 295). En ciertas infecciones producidas por virus, por ejemplo la hepatitis B, se piensa que la apoptosis de la célula diana inducida por CTL es un mecanismo de lesión hística más importante que cualquier efecto citopático directo del propio virus. La importancia de la vía de clase I en la defensa frente a las infecciones víricas se ve acentuada por la identificación de diversos productos víricos que interfieren en la vía biosintética normal de clase I y, de ese modo, bloquean la expresión inmunogenética de los antígenos víricos.

Otros ejemplos de péptidos generados intracelularmente que pueden ser presentados por las moléculas de clase I de una forma inmunógena son los péptidos derivados de agentes infecciosos intracelulares no víricos (p. ej., *Listeria, Plasmodium*), antígenos tumorales, antígenos menores de histocompatibilidad y, tal vez, ciertos autoantígenos. También existen situaciones en las que se piensa que las moléculas de clase I expresadas en la superficie celular adquieren y presentan péptidos exógenos.

Receptores de clase HLA I y reconocimiento de la célula NK

(cap. 295) Las células NK, que desempeñan un papel importante en las respuestas inmunitarias innatas, se activan en cuanto a su citotoxicidad y secreción de citocinas mediante el contacto con células que no expresan el MHC de clase I, y esta activación resulta inhibida por las células que expresan el MHC de clase I. En los seres humanos, el reconocimiento de las moléculas de clase I por las células NK lo llevan a cabo tres clases de familias de receptores, la familia del receptor inhibidor de células citolíticas (*killer cell-inhibitory cell receptor*, KIR), la familia del receptor semejante a Ig leucocítico (*leukocyte Ig-like receptor*, LIR) y la familia CD94/NKG2. La familia KIR, llamada también CD158 y codificada en el cromosoma 19q13.4, consta de glucoproteínas de las superfamilias de inmunoglobulinas (Ig), hoy en día dividida en dos tipos, las KIR inhibidoras (L) y estimulantes (*stimulatory*, S). Las moléculas KIR de clase L enlazan moléculas HLA de la clase I e inhiben la citotoxicosis gobernada por las células citolíticas y además se expresan en ciertos subgrupos de linfocitos T. Alrededor de 40 genes se dividen en dos subfamilias, 2DL y 3DL, que contienen, respectivamente, ya sea dos o tres dominios de IgG. Las moléculas KIR2DL1 reconocen a los alelos de HLA-C, que poseen una lisina en la posición 80 (HLA-Cw2, -4, -7 y -8), mientras que las familias KIR2DL2 y KIR2DL3 reconocen principalmente alelos de HLA-C con asparagina en esta posición (HLA-Cw1, -3, -5 y -6). Las moléculas KIR3D

reconocen principalmente a los alelos de HLA-B que caen dentro de la clase HLA-Bw4, definida por los residuos 77 a 83 en el dominio α_1 de la cadena pesada. Se sabe menos sobre los receptores estimulantes KIR y probablemente su especificidad primaria está destinada a las moléculas no clásicas de la clase I para las estructuras presentes en algunos microorganismos patógenos. El haplotipo más frecuente de KIR en los individuos caucásicos contiene una KIR activadora y seis genes KIR inhibidores, si bien la diversidad en la población es considerable, por lo menos con 15 haplotipos. Al parecer, la mayoría de las personas posee por lo menos un KIR inhibidor para una automolécula de la clase I de HLA, proporcionando la base estructural para la especificidad de las células citolíticas.

La familia de genes LIR (CD85, llamada también ILT) es codificada centromérica al locus KIR en 19q13.4 y codifica una gran variedad de receptores inhibidores similares a la inmunoglobulina que se expresan en varios linajes de linfocitos y otros linajes hematopoyéticos. La interacción de LIR-1 (ILT2) con las células citolíticas o células T inhibe la activación y la citotoxicidad, gobernada por varias moléculas distintas de la clase I de HLA, incluyendo a HLA-G. Al parecer, HLA-F también interactúa con las moléculas LIR, aunque todavía no se conoce el contexto funcional de este fenómeno.

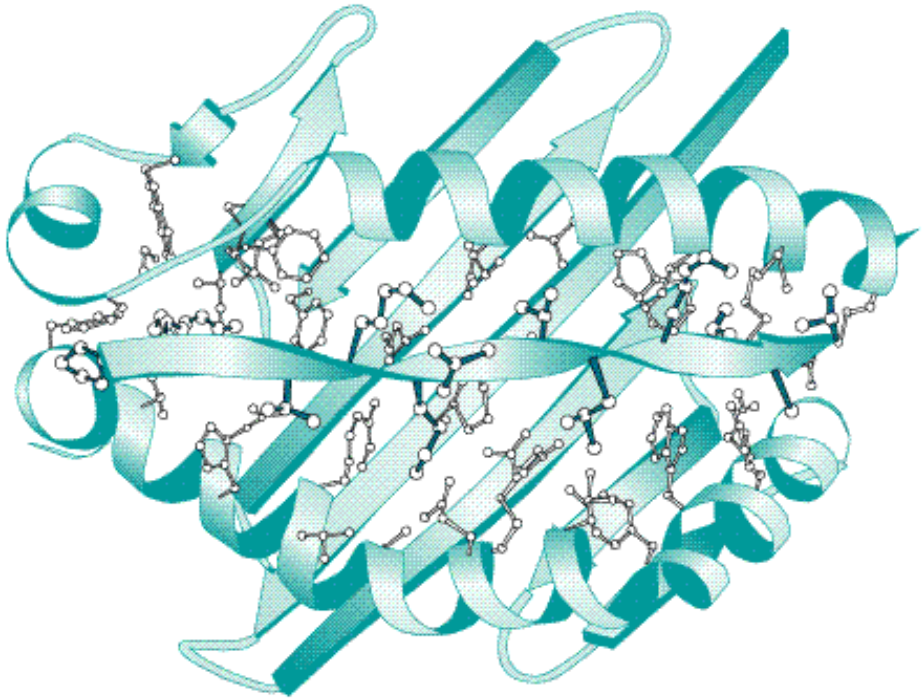
La tercera familia de receptores citolíticos para HLA es codificada en el complejo citolítico del cromosoma 12p12.3-13.1 y consta de CD94 y cinco genes NKG2, A/B, C, E/H, D y F. Estas moléculas son leptinas de tipo C (enlazadoras de calcio) y la mayor parte funciona como heterodímeros con puentes disulfuro entre CD94 y una de las glucoproteínas NKG2. El ligando principal de los receptores CD94/NKG2A es la molécula HLA-E, que forma un complejo con un péptido derivado de la secuencia de señales de las moléculas clásicas del HLA de clase I y HLA-G. Por tanto, de manera análoga a como los receptores KIR reconocen a HLA-C, el receptor NKG2 vigila la autoexpresión de la clase I, si bien indirectamente a través del reconocimiento de los péptidos en el contexto de HLA-E. Al parecer, NKG2C, -E y -H poseen una especificidad similar, pero actúan como receptores activadores. NKG2D se expresa como homodímero y funciona como receptor activador expresado en las células citolíticas, células T $\gamma\delta$ TCR y células T CD8 activadas. Al formar un complejo con un adaptador llamado DAP10, NKG2D reconoce a las moléculas MIC-A y MIC-B y activa su respuesta citolítica. NKG2D también se enlaza con una clase de moléculas denominada *ULBP*, similar desde el punto de vista estructural a las moléculas de la clase I, pero no codificada en el MHC. → ***La función de las células NK en las respuestas inmunitarias se describe en el capítulo 295.***

Estructura de las moléculas de clase II

(fig. 296-2B) Un ejemplo de molécula de clase II con una estructura funcional especializada similar a la de

las moléculas de clase I puede verse en la figura 296-2B ; la hendidura de unión al antígeno presenta por arriba un andamio de apoyo que extiende la hendidura hacia el ambiente celular externo. Sin embargo, a diferencia de la estructura molecular del HLA de clase I, la microglobulina β_2 no se vincula con las moléculas de clase II. En su lugar, la molécula de clase II es un heterodímero compuesto de una cadena alfa de 29 kD y una cadena beta de 34 kD. Los dominios amino terminal de cada cadena forman los elementos de unión al antígeno, que al igual que en la molécula de clase I "acunan" al péptido unido en una hendidura unida mediante bucles de hélice alfa extendidos, uno codificado por el gen A (cadena alfa) y otro por el gen B (cadena beta). Al igual que la hendidura de clase I, la hendidura de clase II de unión al antígeno está interrumpida por bolsillos que contactan con las cadenas laterales de los residuos aminoácidos del péptido unido; a diferencia de la de clase I, esta hendidura se encuentra abierta por los dos extremos. Por consiguiente, los péptidos unidos por moléculas de clase II varían mucho en longitud, ya que los dos extremos N y C terminales de los péptidos pueden extenderse a través de los extremos de sus hendiduras. Alrededor de 11 aminoácidos del interior del péptido unido forman contactos íntimos con la propia molécula de clase II, con un esqueleto de enlaces de hidrógeno e interacciones de cadenas laterales específicas que, respectivamente, se combinan para aportar estabilidad y especificidad a la unión (fig. 296-4).

FIGURA 296-4.



Vista superior de la molécula del HLA-DR1 que contiene el péptido 296-318 de la hemaglutinina del virus de la gripe. El extremo N-terminal del péptido se encuentra a la izquierda y el péptido está situado en una posición relativamente plana en la hendidura de unión al péptido, en una conformación extendida con un notable enrollamiento. Alrededor de 35% de la superficie peptídica se encuentra potencialmente disponible para interaccionar con el receptor del antígeno en las células T. Los bolsillos en el lugar de unión al péptido acomodan a cinco de las 13 cadenas laterales del péptido unido, lo que manifiesta la especificidad peptídica del HLA-DR1. Doce puentes de hidrógeno entre los residuos HLA-DR1 conservados y la cadena principal del péptido proporcionan un modo universal de unión del péptido. Los extremos de la hendidura de unión están abiertos y pueden extenderse variantes más largas del péptido por fuera de cada extremo. En cambio, los péptidos unidos a las moléculas de clase I se encuentran anclados en bolsillos en sus terminaciones N y C mediante residuos conservados y la porción media del péptido está característicamente retorcida hacia arriba fuera de la hendidura. (Adaptado de *LJ Stern et al: Nature 368:215, 1994. Copyright 1994 Macmillan Magazines Ltd,* con autorización.)

Los polimorfismos genéticos que distinguen los diferentes genes de clase II se corresponden con cambios en la composición de aminoácidos de la molécula de clase II, y estas partes variables se agrupan predominantemente alrededor de las estructuras de bolsillo situadas en la hendidura de unión al antígeno. Al igual que en la clase I, se trata de una característica de importancia crucial de la molécula de clase II, que explica cómo individuos genéticamente diferentes tienen moléculas HLA con funcionamiento distinto.

Como se comentó anteriormente, el complejo clase I-péptido es reconocido de preferencia por las células T CD8, y

el complejo clase II-péptido, por las células T CD4. Estas interacciones proporcionan una señal importante para la activación de estirpes de células T específicas durante los acontecimientos de reconocimiento del antígeno. El lugar de reconocimiento de CD8 se localiza en el dominio α_3 de la molécula del MHC de clase I, y el lugar de reconocimiento del CD4 en el dominio β_2 de la molécula de clase II, en ambos casos lejos del lugar de unión al péptido.

Biosíntesis y función de las moléculas de clase II

(fig. 296-3B) El ensamblaje intracelular de las moléculas de clase II se produce dentro de una vía compartimentalizada y especializada que es muy distinta de la vía de clase I descrita anteriormente. Tal y como se representa en la figura 296-3B , la molécula de clase II se ensambla en el RE vinculada a una molécula chaperona, denominada *cadena invariable*. La cadena invariable desempeña por lo menos dos funciones. En primer lugar, se une a la molécula de clase II y bloquea la hendidura de unión al péptido, evitando así que se unan péptidos antigénicos. Este papel de la cadena invariable parece ser responsable de una de las diferencias más importantes entre la vía del MHC de las clases I y II, ya que puede explicar la razón de que las moléculas de clase I presenten péptidos endógenos de proteínas recién sintetizadas en el ER, pero las moléculas de clase II no suelen hacerlo. En segundo lugar, la cadena invariable contiene señales de localización molecular que dirigen el tráfico de la molécula de clase II a los compartimientos pos-Golgi, llamados *endosomas*, que evolucionan a compartimientos ácidos especializados donde las proteasas escinden la cadena invariable y los péptidos antigénicos pueden ahora ocupar la hendidura de clase II. Al parecer, la especificidad y distribución de estas proteasas en los tejidos es un método importante por medio del cual el sistema inmunitario regula el acceso a la hendidura de unión de péptidos y las células T se exponen a los diversos autoantígenos. Quizá las diferencias en la expresión de proteasa en el timo y la periferia determina, por lo menos en parte, la razón por la que la secuencia específica de péptidos abarca el repertorio periférico para el reconocimiento de las células T. Es en esta fase de la vía intracelular, después de separar la cadena invariable, donde la molécula DM codificada por MHC facilita en forma catalítica el intercambio de péptidos dentro de la hendidura de la clase II y ayuda a mejorar la especificidad y estabilidad del complejo formado por MHC-péptido.

Una vez que este complejo MHC-péptido se deposita en el exterior de la membrana celular, se convierte en la diana para el reconocimiento de las células T mediante un TCR específico expresado en los linfocitos. Dado que el ambiente del endosoma contiene proteínas en su interior recuperadas del ambiente extracelular, el complejo clase II-péptido a menudo contiene antígenos de unión que originariamente derivaron de proteínas extracelulares. De esta forma, la vía que transporta péptidos de clase II proporciona un mecanismo para la vigilancia inmunitaria

del espacio extracelular. Parece ser que esto constituye una característica importante que permite a la molécula de clase II unirse a péptidos extraños de una forma distinta de la vía endógena de presentación mediada por clase I.

Papel del HLA en los trasplantes

El desarrollo de los modernos trasplantes clínicos a partir del decenio de 1950 supuso un impulso importante para dilucidar el sistema del HLA, en cuanto a que la supervivencia de los aloinjertos es mayor cuando el donante y el receptor tienen HLA idénticos. Si bien muchos acontecimientos moleculares participan en el rechazo del trasplante, las diferencias alogénicas en los loci de clases I y II desempeñan un papel destacado. Las moléculas de clase I pueden promover las respuestas de células T por mecanismos diferentes. En los casos de aloinjertos en los que existe discordancia entre uno o más loci de clase I del hospedador y del donante, las células T del hospedador pueden activarse mediante la *alorreactividad directa* clásica, mediante la cual los receptores de antígenos de las células T del hospedador reaccionan con la molécula de clase I extraña expresada en el aloinjerto. En esta situación, la respuesta de cualquier TCR dado puede estar dominada por la molécula del MHC alogénica, el péptido unido a ella, o una combinación de ambos. Otro tipo de respuesta de células T del hospedador dirigida contra el injerto supone la captación y el procesamiento de antígenos del MHC del donante por células presentadoras de antígenos del hospedador y la subsiguiente presentación de los péptidos resultantes por las moléculas del MHC del hospedador. Este mecanismo recibe el nombre de *alorreactividad indirecta*.

En el caso de las moléculas de clase I de los aloinjertos que son compartidas por el hospedador y el donante aún puede desencadenarse una respuesta de células T, debido a péptidos que son presentados por las moléculas de clase I del injerto pero no del hospedador. La base más común para la existencia de estos péptidos antigénicos endógenos, denominados *antígenos menores de histocompatibilidad*, es una diferencia genética entre el donante y el hospedador en un locus no perteneciente al MHC que codifica el gen estructural para la proteína de la cual deriva el péptido. Estos loci se denominan *loci menores de histocompatibilidad* y los individuos no idénticos se diferencian, de forma característica, en muchos de tales loci. Las células T CD4 reaccionan a las variantes análogas de la clase II, de manera tanto directa como indirecta, y las diferencias aisladas de la clase II bastan para originar el rechazo a los aloinjertos.

Relación entre los alelos de HLA y la predisposición a las enfermedades

Desde hace tiempo se ha postulado que los microorganismos infecciosos constituyen la fuerza descencadenante de la diversisificación alélica que se observa en el sistema HLA. Un corolario importante de esta hipótesis es que la resistencia a determinados microorganismos patógenos difiere en los individuos, dependiendo del genotipo

HLA. Las observaciones de genes específicos de HLA vinculados con la resistencia al paludismo o al dengue, la persistencia de la hepatitis B y el avance del SIDA en la infección por VIH concuerdan con este modelo. Es probable que la diversidad de los microorganismos patógenos constituya también un factor selectivo importante que apoya la heterocigosidad de HLA. La extraordinaria diversidad alélica de HLA aumenta la probabilidad de que algunas moléculas de HLA reconozcan a los microorganismos patógenos nuevos, ayudando a la inmunidad del hospedador. Sin embargo, otra consecuencia de la diversificación es que algunos alelos se tornan selectivos para reconocer también un conjunto de autoantígenos. De hecho, ciertos alelos de HLA están muy relacionados con determinadas enfermedades, en particular de tipo autoinmunitario (cap. 299). Se ha identificado un gran número de estas relaciones comparando las frecuencias de los alelos en los pacientes con determinada enfermedad y en poblaciones testigo; algunas de éstas se enumeran en el cuadro 296-1. La fuerza de esta relación genética se refleja en el término *riesgo relativo*, que constituye un cociente de probabilidad estadística que representa el riesgo de que una persona con un marcador genético específico padezca una enfermedad, en comparación con el riesgo correspondiente en los individuos que carecen de este marcador. La nomenclatura que se muestra en el cuadro 296-1 refleja tanto el serotipo de HLA (p. ej., DR3, DR4) como el genotipo de HLA (p. ej., DRB1*0301, DRB1*0401). Es probable que los alelos de las clases I y II constituyan los alelos verdaderos de predisposición para estas relaciones. Sin embargo, como se describirá más adelante, debido al gran desequilibrio de enlace entre los loci DR y DQ, en algunos casos ha sido difícil definir el locus específico o la combinación de loci de la clase II que participan. En algunos casos, el gen de predisposición es uno de los genes ligados a HLA ubicado cerca de la región de la clase I o II, pero no el gen HLA mismo y en otros casos el gen de predisposición es un gen no HLA, como un TNF-α, que se encuentra cerca.

Cuadro 296-1. Principales asociaciones del HLA de clases I y II con ciertas enfermedades[a]

	Marcador	Genes	Solidez del nexo
ESPONDILOARTROPATÍAS			
Espondilitis anquilosante	B27	B*2702, -04, -05	++++
Síndrome de Reiter	B27		++++
Uveítis aguda anterior	B27		+++
Artritis reactiva (*Yersinia, Salmonella, Shigella, Chlamydia*)	B27		+++
Espondilitis psoriásica	B27		+++
CONECTIVOPATÍAS VASCULARES			

Artritis juvenil, pauciarticular	DR8		++
	DR5		++
Artritis reumatoide	DR4	DRB1*0401, -04, -05	+++
Síndrome de Sjögren	DR3		++
Lupus eritematoso generalizado			
Caucásico	DR3		+
Japonés	DR2		++
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS DEL INTESTINO Y LA PIEL			
Enteropatía por gluten (enfermedad celíaca)	DR3	DQA1*0501	+++
		DQB1*0201	
Hepatitis activa crónica	DR3		++
Dermatitis herpetiforme	DR3		+++
Psoriasis vulgar	Cw6		++
Pénfigo vulgar	DR4	DRB1*0402	+++
	DR6	DQB1*0503	
ENFERMEDADES ENDOCRINAS AUTOINMUNITARIAS			
Diabetes mellitus tipo 1	DR4	DQB1*0302	+++
	DR3		++
	DR2	DQB1*0602	—[b]
Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)	B8		+
	DR3		+
Hipertiroidismo (japonés)	B35		+
Insuficiencia suprarrenal	DR3		++
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNITARIAS			
Miastenia grave	B8		+
	DR3		+
Esclerosis múltiple	DR2	DRB1*1501	++

		DRB1*0101	
OTRAS			
Enfermedad de Behçet	B51		++
Hiperplasia suprarrenal congénita	B47	21•OH (Cyp21B)	+++
Narcolepsia	DR2		++++
Síndrome de Goodpasture (anti-GBM)	DR2		++

[a] Se enumeran diversas enfermedades vinculadas con los genes de HLA, donde el serotipo de HLA o un marcador vinculado se encuentra con mayor frecuencia ligado a esta enfermedad. Se enumeran los genes para los casos en que se han identificado alelos específicos como causas de este nexo. La solidez del nexo refleja la probabilidad de que exista la enfermedad en las personas con el marcador, en comparación con las que no lo tienen; ++++, riesgo relativo >10; +++, riesgo relativo >5; ++, riesgo relativo >3; +, riesgo relativo >1.5.

[b] Fuerte relación negativa, es decir, vinculación genética con protección contra la diabetes.

Como cabe esperar por la función conocida de los productos génicos de las clases I y II, casi todas las enfermedades ligadas a alelos específicos de HLA poseen algún componente inmunitario en su patogenia. Se debe señalar que incluso los nexos poderosos de HLA con ciertas enfermedades (aquellos nexos con un riesgo relativo ≥10) suponen alelos normales, en lugar de defectuosos. La mayoría de las personas con estos genes de predisposición no expresan la enfermedad vinculada; de esta manera, este gen específico de HLA es permisivo para la enfermedad, pero necesita otros factores ambientales (p. ej., la presencia de antígenos específicos) o genéticos para que su penetrancia sea completa. En cada caso estudiado, incluso en las enfermedades con nexos muy potentes de HLA, la concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos es mayor que en los gemelos dicigóticos con un HLA idéntico o que en otros pares de hermanos, lo que indica que los genes no HLA también contribuyen a la predisposición y pueden modificar en grado considerable el riesgo atribuible a éste.

Otro grupo de enfermedades está ligado genéticamente al HLA, no por la función inmunitaria de alelos de HLA, sino porque están producidos por alelos anómalos autosómicos dominantes o recesivos en loci que se localizan en la región HLA o cerca de ella. Ejemplos de estas enfermedades son el déficit de 21-hidroxilasa (cap. 321), la hemocromatosis (cap. 336) y la ataxia espinocerebelosa (cap. 353).

Asociaciones entre enfermedad y moléculas de clase I

Aunque las asociaciones entre la enfermedad humana y los haplotipos o alelos HLA concretos implican principalmente a la región de clase II, también existen asociaciones importantes entre enfermedad y los alelos

de clase I. Entre estas asociaciones se encuentran las de la enfermedad de Behçet (cap. 307) con el HLA-B51, la psoriasis vulgar (cap. 47) con el HLA-Cw6 y, de manera más destacada, las espondiloartropatías (cap. 305) con el HLA-B27. Existen 25 alelos del locus HLA-B, llamados HLA-B*2701 a B*2725, que codifican la familia de las moléculas B27 de la clase I. Todos los subtipos comparten un bolsillo B común en la hendidura de unión de péptidos, que es un bolsillo profundo y con carga negativa con una gran predilección por enlazarse con la cadena lateral de la arginina. Además, B27 es una de las cadenas pesadas del HLA de clase I, con una carga más negativa, y su predilección global está destinada a péptidos con carga positiva. HLA-B*2705 es el subtipo predominante entre los caucásicos y las demás poblaciones que no son orientales y este subtipo está muy relacionado con la espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) (cap. 305), tanto en su variedad idiopática como acompañada de enfermedad inflamatoria crónica o psoriasis vulgar. También está vinculado con la artritis reactiva (*reactive arthritis*, ReA) (cap. 305), otras variedades idiopáticas de artritis periférica (espondiloartropatía no diferenciada) y con la uveítis anterior aguda recurrente. B27 se encuentra en 50 a 90% de las personas con estas enfermedades, comparada con una prevalencia de casi 7% de los caucásicos estadounidenses. La prevalencia de B27 en los pacientes con espondilitis anquilosante idiopática es de 90% y en la de los individuos con espondilitis anquilosante complicada con iritis o insuficiencia aórtica esta cifra se acerca a 100%. El riesgo absoluto de espondiloartropatía en individuos B27+ es de 2 a 13% y de más de 20% cuando un familiar en primer grado B27+ sufre la enfermedad. El índice de concordancia de espondilitis anquilosante en gemelos idénticos es muy alto, por lo menos de 65%. Por tanto, se puede concluir que la molécula B27 participa en la patogenia de ciertas enfermedades, con base en la evidencia obtenida a partir de estudios epidemiológicos clínicos y de la presencia de una enfermedad similar a una espondiloartropatía en ratas transgénicas HLA-B27. Tanto la espondilitis anquilosante como la artritis reactiva están vinculadas con los subtipos de B27 subtipos B*2702, -04 y -05 y además existen informes anecdóticos de su relación con los subtipos B*2701, -03, -07, -08, -10 y -11.

Probablemente el vínculo entre B27 y estas enfermedades deriva de la especificidad de determinado péptido o familia de péptidos unidos a B27 o de algún otro mecanismo que es independiente de la especificidad de los péptidos de B27. La primera alternativa puede subdividirse en mecanismos que comprenden el reconocimiento de las células T de los complejos peptídicos B27 y aquéllas que no lo hacen. Se ha postulado una gran variedad de funciones de B27 en la patogenia de ciertas enfermedades, incluyendo la similitud molecular o antigénica entre B27 y ciertas bacterias y la menor capacidad citolítica de las bacterias intracelulares en las células que expresan a B27. También se ha demostrado que HLA-B27 forma homodímeros de cadena pesada, utilizando el residuo de cisteína en la posición 67 de la cadena alfa de B57. Estos homodímeros se expresan en la superficie

de los linfocitos y monocitos de los pacientes con espondilitis anquilosante y los receptores como KIR3DL1, KIR3DL2 e ILT4 pueden enlazarse con ellos. No se sabe si estas interacciones contribuyen a la predisposición o patogenia de estas enfermedades.

Asociaciones entre la clase II y ciertas enfermedades

Como se puede observar en el cuadro 296-1, la mayor parte de las asociaciones entre HLA y las enfermedades guardan relación con los alelos de la clase II. Varias enfermedades tienen asociaciones genéticas con el complejo del antígeno leucocítico humano.

Enfermedad celíaca

En el caso de la enfermedad celíaca (cap. 275), es probable que los genes del HLA-DQ sean la base principal de la vinculación con la enfermedad. Los genes del HLA-DQ presentes en los haplotipos DR3 y DR7 que se vinculan con la enfermedad celíaca son el gen DQB1*0201, y en estudios más detallados se ha documentado un dímero $\alpha\beta$ específico de clase II codificado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0201; estos genes parecen ser responsables de la contribución genética del HLA a la predisposición a la enfermedad celíaca. Esta vinculación del HLA específico con la enfermedad celíaca puede tener una explicación sencilla: los péptidos derivados de la gliadina del gluten del trigo están unidos a la molécula codificada por DQA1*0501 y DQB1*0201 y son presentados a las células T. Un péptido derivado de gliadina que se ha relacionado con esta activación inmunitaria se une mejor al dímero de clase II DQ cuando el péptido contiene una sustitución de la glutamina por ácido glutámico. Se ha propuesto que la transglutaminasa hística, una enzima presente en gran cantidad en las células intestinales de los pacientes celíacos, cataliza la conversión de glutamina a ácido glutámico en la gliadina, creando péptidos capaces de ser unidos por la molécula DQ2 y presentados a las células T.

Pénfigo vulgar

En el caso del pénfigo vulgar (cap. 49) existen dos haplotipos HLA asociados con la enfermedad: DRB1*0402-DQB1*0302 y DRB1*1401-DQB1*0503. Se ha implicado a péptidos derivados de autoantígenos epidérmicos, que preferentemente se unen a la molécula codificada por DRB1*0402, lo que sugiere que el péptido específico que se une a esta molécula de clase II vinculada a la enfermedad es importante en la enfermedad. Sin embargo, no existen genes de clase II comunes para los haplotipos DR4 y DR14 vinculados a la enfermedad, y no hay pruebas de ninguna interacción del haplotipo DR4 con los péptidos epidérmicos que se unen a la molécula codificada por DRB1*0402. De este modo, la interpretación más probable es que cada una de estas asociaciones de clase II con el pénfigo represente una vía diferente para un resultado clínico comparable.

Artritis juvenil

La artritis juvenil oligoarticular (cap. 301) es una enfermedad autoinmunitaria vinculada a genes del locus DRB1 así como a genes del locus DPB1. Los pacientes con DPB1*0201 y un alelo de predisposición DRB1 (por lo común DRB1*08 o -*05) presentan un mayor riesgo relativo del esperado por el efecto aditivo de estos genes. En los pacientes jóvenes que padecen enfermedad poliarticular con factor reumatoide positivo, los heterocigotos que portan DRB1*0401 y -*0404 presentan un riesgo relativo superior a 100, lo que pone de manifiesto un sinergismo aparente en individuos que heredan estos dos genes de predisposición.

Diabetes mellitus de tipo 1

Existen varios aspectos de la genética de la diabetes de tipo 1 (cap. 323) que ilustran la naturaleza compleja de las asociaciones del HLA con las enfermedades autoinmunitarias. En primer lugar, la diabetes mellitus de tipo 1 (autoinmunitaria) se vincula con los serotipos DR3 y DR4 y sus genes correspondientes. La presencia de los dos haplotipos DR3 y DR4 en un individuo confiere el mayor riesgo genético conocido de padecer diabetes de tipo 1, y los individuos que portan cualquiera de estos haplotipos también tienen un riesgo algo aumentado. Se han estudiado exhaustivamente los genes de clase II específicos en cada haplotipo y la vinculación más poderosa se encuentra con DQB1*0302, un gen específico en los haplotipos DR4 asociados a la diabetes. De este modo, todos los haplotipos DR4 que portan un gen DQB1*0302 se relacionan con la diabetes de tipo 1, mientras que no lo hacen los haplotipos DR4 relacionados que portan un gen DQB1 diferente. Por consiguiente, el determinante de predisposición de clase II principal es el HLA-DQB1*0302. Sin embargo, el riesgo relativo aunado a la herencia de este gen puede modificarse, dependiendo de otros genes del HLA presentes en el mismo o en un segundo haplotipo. Por ejemplo, al igual que la presencia de un segundo haplotipo que contiene DR3 se vincula con un mayor riesgo de diabetes, la presencia de un haplotipo DR2 positivo que contiene un gen DQB1*0602 conlleva menor riesgo. Este gen, DQB1*0602, se considera "protector" frente a la diabetes de tipo 1. Incluso algunos genes DRB1 que pueden existir en el mismo haplotipo que DQB1*0302 pueden regular el riesgo, de modo que los individuos con el haplotipo DR4 que contiene DRB1*0403 están menos predispuestos a la diabetes de tipo 1 que los individuos con otros haplotipos DR4-DQB1*0302.

Si bien la presencia de un haplotipo DR3 junto con el haplotipo DR4-DQB1*0302 es una combinación de riesgo muy alto para predisposición a la diabetes, el gen específico del haplotipo DR3 que es responsable de este sinergismo aún no se ha identificado. Esto es debido a que el haplotipo HLA-DR3 predominante en personas de raza blanca tiene una unión muy estrecha con otros genes del MHC, incluido el HLA-A1,-B8, -Cw7 y -C4A, como se comentó anteriormente. De este modo, cualquiera de una gran variedad de genes situados en la región HLA

en este haplotipo DR3 puede ser el gen o los genes principales responsables de contribuir a la predisposición a la diabetes. Un ejemplo que implica más directamente a otros genes unidos al DR3 es la vinculación entre los genes del HLA y el lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) (cap. 300). Los alelos nulos C4A que están presentes en los haplotipos HLA-DR3 en el SLE a menudo también están presentes en pacientes sin DR3, de manera especial en aquéllos con HLA-DR2. Esto implica la existencia de un alelo asintomático C4A, que es un gen estructural defectuoso para el componente C4 del complemento, más que la expresión de un gen de clase II particular, como un gen de predisposición potencial en el HLA vinculado al lupus eritematoso generalizado.

HLA y artritis reumatoide

Los genes del HLA que se asocian más estrechamente a la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) (cap. 301) son DRB1*0401 y DRB1*0404. Estos genes codifican una secuencia de aminoácidos característica de los codones 67 a 74 de la molécula DRβ; las moléculas de clase II vinculadas a la RA contienen en esta región la secuencia LeuLeuGluGlnArgArgAlaAla o LeuLeuGluGlnLysArgAlaAla, en tanto que los genes no asociados a la RA portan una o más diferencias en esta región. Estos residuos forman una porción de la molécula que se sitúa en el medio de la porción hélice alfa de la molécula de clase II codificada por DRB1, denominada *epítopo compartido*.

Estos alelos DR4+ asociados a la RA son más frecuentes en los pacientes con enfermedad más grave y erosiva. La frecuencia de estos alelos DR4+ es menor en los pacientes con RA con factor reumatoide negativo y en aquéllos con formas no erosivas de la enfermedad. Aunque la frecuencia de estos alelos de predisposición DRB1 en los pacientes con RA es alta, los mismos genes también son prevalentes en la población no afectada y, por tanto, el riesgo absoluto aunado a estos alelos de predisposición es bajo. El riesgo más alto de predisposición a RA recae en individuos que portan los genes DRB1*0401 y DRB1*0404. Algunas formas de RA se relacionan con otros genes del HLA, como DRB1*01, -*1001 y -*1402, que también contienen la secuencia de epítopo compartido, lo cual sugiere de forma congruente que esta parte de la molécula de clase II contribuye de manera directa a la patogenia de la enfermedad.

Mecanismos moleculares de las asociaciones entre el HLA y la enfermedad

Como se comentó anteriormente, las moléculas del HLA desempeñan un papel fundamental en la selección y el establecimiento del repertorio de células T específicas de antígeno, y un papel principal en la activación subsiguiente de estas células T durante la inducción de una respuesta inmunitaria. Los polimorfismos genéticos exactos característicos de alelos individuales dictan la especificidad de estas interacciones y, por consiguiente, forman y guían los acontecimientos inmunitarios específicos de antígeno. Así, estas mismas

vías determinadas genéticamente están implicadas en la patogenia de la enfermedad, al tiempo que genes del HLA específicos son responsables de la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria.

El destino de las células T que se desarrollan en el timo viene determinado por la afinidad de la interacción entre el TCR y las moléculas del HLA que albergan péptidos propios; de este modo, los tipos de HLA particulares de cada individuo controlan la especificidad precisa del repertorio de células T (cap. 295). La base principal para la predisposición a la enfermedad vinculada al HLA puede recaer en esta vía de maduración tímica. La selección positiva de células T potencialmente autorreactivas, basada en la presencia de genes de predisposición HLA específicos, puede establecer el umbral del riesgo de enfermedad en un individuo concreto.

Al iniciar una respuesta inmunitaria posterior, la función principal de la molécula del HLA consiste en unir el péptido y presentarlo a las células T específicas de antígeno. Por consiguiente, el complejo HLA puede considerarse como un determinante genético de codificación de acontecimientos de activación inmunitaria precisos. Los péptidos antigénicos que unen moléculas del HLA concretas son capaces de estimular respuestas inmunitarias de células T; los péptidos que no se unen no son presentados a las células T y no son inmunógenos. Este control genético de la respuesta inmunitaria está mediado por los lugares polimorfos de la hendidura de unión al antígeno del HLA, que interaccionan con los péptidos unidos. En las enfermedades autoinmunitarias y en las mediadas por mecanismos inmunitarios, es probable que antígenos hísticos específicos, que son dianas para los linfocitos patógenos, formen complejos con las moléculas del HLA codificadas por alelos de predisposición específicos. En las enfermedades autoinmunitarias con una causa infecciosa es probable que las respuestas inmunitarias a péptidos derivados del patógeno inductor sean unidas y presentadas por moléculas del HLA concretas para activar a linfocitos T que desempeñan un papel activador o colaborador en la patogenia de la enfermedad. La idea de que los acontecimientos precoces al principio de la enfermedad son desencadenados por un complejo péptido-HLA específico ofrece ciertas esperanzas para la intervención terapéutica, dado que es posible diseñar compuestos que interfieran en la formación o función de las interacciones HLA específico-péptido-receptor de células T.

Al considerar los mecanismos de las asociaciones del HLA con la respuesta inmunitaria y con la enfermedad hay que recordar que al igual que la genética del HLA es compleja, es probable que también los mecanismos sean heterogéneos. La enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios es un proceso de múltiples pasos, en el cual una de las funciones vinculadas al HLA consiste en establecer un repertorio de células T potencialmente reactivas, mientras que otra función vinculada al HLA es proporcionar la especificidad de unión al péptido esencial para el reconocimiento de las células T. En enfermedades con asociaciones genéticas

de enfermedad acelerada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Borrego F et al: Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells. Mol Immunol 38:637, 2001

Braud VM et al: Functions of nonclassical MHC and non-MHC-encoded class I molecules. Curr Opin Immunol 11:100, 1999 [PMID: 10047540]

Busch R, Mellins ED: Developing and shedding inhibitions: How MHC class II molecules reach maturity. Curr Opin Immunol 8:51, 1996 [PMID: 8729446]

Hammer J et al: HLA class II peptide binding specificity and autoimmunity. Adv Immunol 66:67, 1997 [PMID: 9328640]

Hill AV: The immunogenetics of human infectious diseases. Annu Rev Immunol 16:593, 1998 [PMID: 9597143]

Kollnberger S et al: Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. Arthritis Rheum 46:2972, 2002 [PMID: 12428240]

Nepom GT: Major histocompatibility complex–directed susceptibility to rheumatoid arthritis. Adv Immunol 68:315, 1998 [PMID: 9505093]

Nepom GT: Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. Diabetes 47:117, 1998

Pamer E, Cresswell P: Mechanisms of MHC class I–restricted antigen processing. Annu Rev Immunol 16:323, 1998 [PMID: 9597133]

Stern LJ, Wiley DC: Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins. Structure 2:245, 1994 [PMID: 8087551]

Taurog JD et al: Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. Immunol Rev 169:209, 1999 [PMID: 10450519]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Immunodeficiencias primarias: introducción

Cada respuesta inmunitaria adaptativa es gobernada por familias de linfocitos T que son independientes desde el punto de vista evolutivo, pero que interactúan desde el punto de vista funcional. Los linfocitos T gobiernan la inmunidad celular, mientras que los linfocitos B y su progenie de células plasmáticas producen anticuerpos para brindar la inmunidad humoral. Las actividades de las células B y T y sus productos en las defensas del hospedador están integradas con las funciones inmunitarias innatas de otras células del sistema reticuloendotelial. Los macrófagos, las células dendríticas y las células de Langerhans de la piel desempeñan misiones importantes en el atrapamiento y la presentación de los antígenos a las células B y T para que se inicie la respuesta inmunitaria. Los macrófagos también se convierten en células efectoras, ante todo cuando son activados por las citocinas producidas por los linfocitos. La actividad depuradora de los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares está dirigida y especificada por los anticuerpos en unión con las citocinas y el sistema del complemento. Las células citolíticas (*natural killer*, NK), una población de linfocitos granulosos con receptores específicos para las moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC), pueden eliminar espontáneamente células tumorales o infectadas por virus, actividad potenciada por las citocinas secretadas por las células inmunitarias e inflamatorias. Los anticuerpos IgG también pueden dirigir la actividad de las células NK, ya que éstas disponen en su superficie de receptores para aquéllos. En el capítulo 298 se estudia la interacción de los basófilos y las células cebadas de los tejidos con los anticuerpos IgE para la producción de la hipersensibilidad de tipo inmediato. La consideración de estas interrelaciones es una parte importante del análisis de los pacientes en los que se sospecha una inmunodeficiencia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

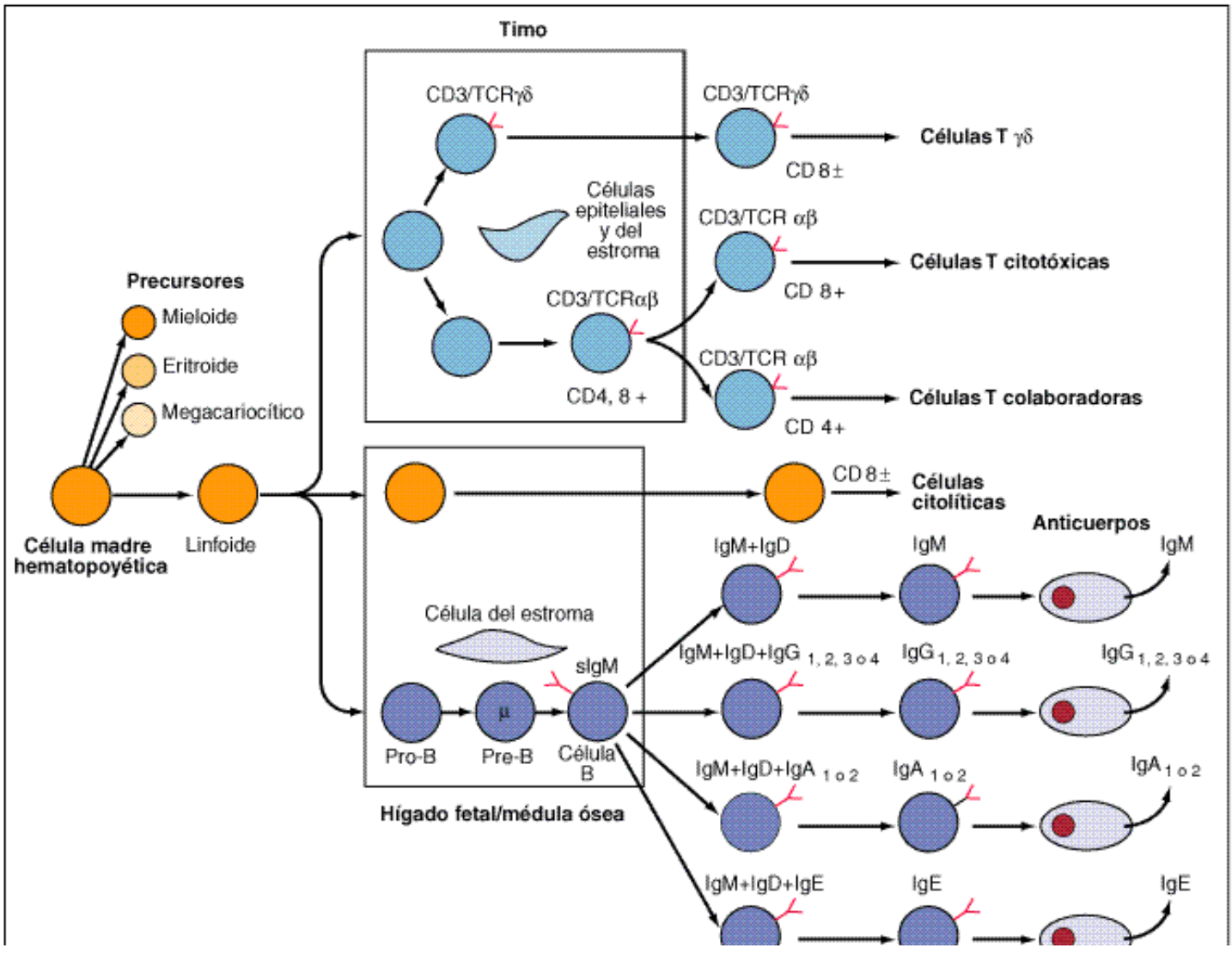
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

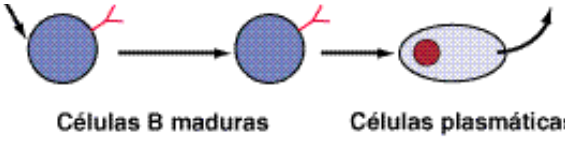
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diferenciación de las células T y B

Resulta útil considerar a las deficiencias funcionales que se producen en las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas como causadas por defectos en varios puntos a lo largo de las vías de diferenciación de las células inmunocompetentes. Los precursores linfoides derivados de las células germinativas hematopoyéticas emigran al timo para iniciar el desarrollo de las células T o permanecer en el hígado fetal o la médula ósea, donde ingresan en las vías evolutivas de las células B y NK (fig. 297-1). Las células T y B inmaduras emigran entonces por la circulación hasta el bazo, los ganglios linfáticos, el intestino y otros órganos linfoides periféricos. En estas ubicaciones pueden encontrarse con antígenos presentados por células dendríticas o macrófagos y responder con proliferación, diferenciación y mediación de respuestas inmunitarias. → ***En el capítulo 295 se proporciona una visión general de los papeles que desempeñan en la inmunidad celular y humoral.***

FIGURA 297-1.





Modelo hipotético de la diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas a lo largo de las estirpes celulares T, B y NK. La falta de desarrollo de células T o B puede ser consecuencia de un defecto de las células precursoras o de errores metabólicos innatos que afecten a ambos tipos celulares. En raras ocasiones pueden faltar también otras estirpes hematopoyéticas. La ausencia de células T o B indica una función anormal de los tejidos linfoides centrales, incluidos el timo y el complejo hígado fetal-médula ósea. La deficiencia de células B puede ser secundaria a un fallo de la generación de células pre-B a partir de sus precursores o de una alteración que impida que estas células den lugar a su progenie normal de linfocitos B. De la misma forma, en la estirpe de células T, la diferenciación puede interrumpirse a distintos niveles; en algunos pacientes con inmunodeficiencia se ha observado la detención en el timocito y la imposibilidad de desarrollar la subpoblación colaboradora. A pesar de la presencia de un número normal de células B o T circulantes, pueden encontrarse agammaglobulinemia y deficiencias de algunas funciones de las células T. El fallo de los linfocitos B para diferenciarse hacia células plasmáticas puede deberse a alteraciones celulares intrínsecas o a una anomalía en la regulación que deben efectuar las células T.

La diferenciación de los linfocitos T o B puede interrumpirse en sus fases primaria o secundaria. Como reflejo de las complejas interacciones celulares implicadas en las respuestas inmunitarias y del papel central desempeñado por los linfocitos T, las inmunodeficiencias que afectan primariamente a estas últimas células suelen asociarse también a una alteración funcional de las células B.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas comunes de las inmunodeficiencias

Los síndromes de inmunodeficiencia, tanto congénitos como adquiridos de manera espontánea o yatrógena, se caracterizan por una predisposición excesiva a la infección y, a menudo, al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias y de neoplasias linforreticulares malignas. Es frecuente que el tipo de infección proporcione el primer indicio sobre la naturaleza del defecto inmunitario.

Los pacientes con *defectos de la inmunidad humoral* sufren infecciones senopulmonares, meningitis y bacteriemias, crónicas o de repetición, causadas ante todo por bacterias piógenas como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Éstos y otros microorganismos piógenos producen también infecciones frecuentes en personas con neutropenia o con deficiencias del tercer componente del complemento (C3). La colaboración tripartita de los anticuerpos, el complemento y los fagocitos en la defensa frente a los microorganismos piógenos hace necesario valorar los tres sistemas en los pacientes con una predisposición inusitada a las infecciones bacterianas.

Los pacientes con deficiencias de anticuerpos en los que la inmunidad celular se mantiene intacta desarrollan una respuesta interesante frente a las infecciones víricas. La evolución clínica de la infección primaria por ciertos virus, como el de la varicela zoster o el de la rubeola, no difiere mayormente de la que pueda presentar una persona normal, salvo que exista una infección bacteriana que complique el cuadro. Sin embargo, es posible que no se desarrolle una inmunidad duradera y, como consecuencia, que puedan producirse brotes múltiples de varicela o de sarampión. Estas observaciones indican que las células T intactas pueden ser suficientes para controlar las infecciones víricas establecidas, pero que los anticuerpos desempeñan un papel importante en la limitación de la diseminación inicial del virus y proporcionan protección duradera. Cada vez se conocen más excepciones a esta regla. Los pacientes con agammaglobulinemia no pueden eliminar el virus de la hepatitis B de su circulación, y la evolución de esta enfermedad es progresiva y, a menudo, fatal. Algunos pacientes contraen una poliomielitis tras la vacunación con virus vivos. La encefalitis crónica, que puede avanzar a lo largo de meses o años, es una amenaza para los niños con agammaglobulinemia congénita. Se han aislado virus ECHO y adenovirus en el encéfalo, el líquido cefalorraquídeo y otros tejidos de estos pacientes.

La aparición de una infección grave poco habitual, por ejemplo, la meningitis por *H. influenzae* en un niño mayor o un adulto, obliga a descartar una inmunodeficiencia humoral. Las neumonías

bacterianas de repetición también deben hacer pensar en esta posibilidad. La otitis media crónica es frecuente en enfermos con hipogammaglobulinemia, lo que tiene importancia debido a su relativa rareza en los adultos normales. La pansinusitis, aunque presente casi siempre en las deficiencias de inmunoglobulinas, es un dato menos útil, ya que tampoco es rara en personas aparentemente normales. Las infecciones bacterianas de la piel o de las vías urinarias constituyen un problema menos frecuente en los pacientes con hipogammaglobulinemia. La infestación por el parásito intestinal *Giardia lamblia* es una causa frecuente de diarrea en pacientes con deficiencias de anticuerpos.

Las *alteraciones de la inmunidad celular* predisponen a la diseminación de las infecciones víricas, ante todo por virus latentes como el herpes simple (cap. 163), el de la varicela-zoster (cap. 164) y el citomegalovirus (cap. 166). Además, los pacientes con este tipo de alteración adquieren de manera casi sistemática candidosis mucocutáneas y, a menudo, contraen infecciones micóticas diseminadas, siendo también frecuente la neumonía causada por *Pneumocystis carinii* (cap. 191). Las enteritis graves por *Cryptosporidium* pueden extenderse al conducto biliar provocando una colangitis esclerosante.

La deficiencia de células T va acompañada siempre de algunas anomalías de la respuesta de anticuerpos (fig. 297-1), aunque es posible que ello no se refleje en una hipogammaglobulinemia. Esto explica, en parte, por qué los pacientes con defectos primarios de las células T sufren también infecciones bacterianas fulminantes.

La forma más grave de inmunodeficiencia se produce en pacientes en los que faltan tanto la función inmunitaria humoral como la celular. Los enfermos con inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) son susceptibles a una amplia gama de agentes infecciosos, entre ellos ciertos microorganismos que por lo común no se consideran patógenos. A menudo se producen infecciones simultáneas por virus, bacterias y hongos. Como estos pacientes no pueden rechazar los linfocitos del donante, las transfusiones de sangre provocan en ellos una enfermedad de injerto contra hospedador letal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio de los pacientes con inmunodeficiencias

Una historia clínica y una exploración física completas suelen indicar si el problema fundamental afecta al sistema anticuerpos-complemento-fagocitos o a la inmunidad celular. Un antecedente de dermatitis de contacto por zumaque venenoso indica que la inmunidad celular está intacta. La candidosis mucocutánea persistente sugiere un defecto de la inmunidad celular. La linfopenia y la ausencia de ganglios linfáticos palpables pueden ser datos importantes. Sin embargo, algunos pacientes con inmunodeficiencias graves presentan hiperplasias linfoides difusas. La mayoría de las inmunodeficiencias pueden diagnosticarse recurriendo a las pruebas disponibles en los laboratorios clínicos locales o regionales. No obstante, una valoración más precisa de las funciones inmunitarias y del tratamiento obliga a recurrir a centros especializados. En el cuadro 297-1 se presenta un resumen de los estudios analíticos más utilizados.

Cuadro 297-1. Estudio analítico del estado de las defensas

Análisis iniciales de detección sistemática[a]
Fórmula y recuento sanguíneo completos con frotis diferencial
Niveles séricos de las inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE
Otros estudios fácilmente accesibles
Cuantificación de las poblaciones de células mononucleares sanguíneas mediante análisis de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos monoclonales como marcadores[b]
Células T:CD3, CD4, CD8, TCR$\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$
Células B: CD19, CD20, CD21, Ig (μ, δ, γ, α, κ, λ), moléculas vinculadas a Ig (α, β)
Marcadores de activación: HLA-DR, CD25, CD80 (células B), CD154 (células T)
Células NK: CD16/CD56
Monocitos: CD15
Valoración funcional de las células T
1. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PPD, *Candida*, histoplasmina, toxoide tetánico)
2. Respuesta proliferativa frente a mitógenos (anticuerpo anti CD3, fitohemaglutinina, concanavalina A) y a células alógenas (respuesta linfocitaria mixta)

3. Producción de citocinas
Valoración funcional de las células B
1. Anticuerpos naturales o de adquisición habitual: isohemaglutininas, anticuerpos frente a virus frecuentes (gripe, sarampión, rubeola) y a toxinas bacterianas (difteria, tétanos)
2. Respuesta a la vacunación con antígenos proteicos (toxoide tetánico) y carbohidratos (vacuna neumocócica, *H. influenzae B*)
3. Determinaciones cuantitativas de las subclases de IgG
Complemento
1. Análisis de CH_{50} (vías clásica y alternativa)
2. C3, C4 y otros componentes
Función fagocitaria
1. Reducción del nitroazul de tetrazolio
2. Análisis de quimiotaxis
3. Actividad bactericida

[a] Junto con la historia y a la exploración física, estos análisis permiten identificar a más de 95% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.

[b] La batería de marcadores anticuerpos monoclonales puede ampliarse o restringirse para centrarse en cuestiones clínicas prácticas.

Inmunidad humoral

Con raras excepciones, la deficiencia de la inmunidad humoral va acompañada de una menor concentración sérica de una o varias clases de inmunoglobulinas. Los valores normales varían con la edad. La IgM alcanza sus concentraciones adultas (1.0 ± 0.4 g/L) hacia el primer año de edad, la IgG (10.0 ± 3.0 g/L) a los cinco a seis años y la IgA (2.5 ± 1.0 g/L), en la pubertad (véase cap. 295). Además, la amplia variabilidad de los valores normales del adulto crea dificultades para definir los límites inferiores de la normalidad. Una aproximación razonable de los valores normales inferiores son 0.4 g/L para la IgM, 5 g/L para la IgG y 0.5 g/L para la IgA. Ante una hipogammaglobulinemia limítrofe, adquiere una importancia especial la capacidad del paciente para producir anticuerpos específicos. Las isohemaglutininas, la antiestreptolisina O y las "aglutininas febriles" son análisis convencionales útiles, en tanto que las determinaciones de los títulos previos y posteriores a la inmunización vinculadas al toxoide tetánico, al toxoide diftérico, al polisacárido capsular de *H. influenzae* y a los serotipos de *S. pneumoniae* proporcionan una valoración completa de la capacidad de respuesta humoral.

El cálculo de los números de linfocitos B y T circulantes es útil para evaluar la patogenia de algunos tipos de deficiencia inmunitaria. Los linfocitos B se identifican por la presencia de inmunoglobulinas unidas a la membrana, de sus unidades de cadenas alfa y beta asociadas y por otras moléculas específicas de la estirpe existentes en su superficie (cuadro 297-1) que pueden identificarse y

numerarse con ayuda de anticuerpos monoclonales específicos.

Como la deficiencia de componentes del complemento puede simular clínicamente una deficiencia de anticuerpos, la medición del complemento hemolítico total (CH_{50}) debe formar parte del estudio de la defensa del hospedador. La medición exclusiva de C3 no es adecuada como método de detección sistemática, ya que las deficiencias de componentes tanto iniciales como finales del complemento pueden predisponer a la infección bacteriana (cap. 295).

Inmunidad celular

Los linfocitos T pueden identificarse a través de la expresión del complejo de moléculas de superficie del receptor de células T (*T cell receptor*, TCR)/CD3 (donde TCR se refiere a los receptores presentes en la superficie de los linfocitos T). La molécula CD4 sirve como marcador de las células T colaboradoras, aunque también los macrófagos la expresan en niveles relativamente bajos. Por lo contrario, las células T citotóxicas expresan los heterodímeros CD8αβ. Estas moléculas de la superficie celular se encuentran asimismo en algunas células T γδ y en las células NK, aunque por lo general como moléculas CD8αα homodiméricas.

Unos niveles de inmunoglobulinas séricas y una capacidad de respuesta de anticuerpos normales indican que la función de las células T colaboradoras está intacta. La función de los linfocitos T puede medirse directamente mediante la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada, utilizando diversos antígenos frente a los que mayoría de los adultos y de los niños mayores están sensibilizados. Un antígeno por lo común útil para estas pruebas cutáneas es una dilución 1:5 de toxoide tetánico administrado mediante una inyección intradérmica, ya que casi todas las personas estarían sensibilizadas. El derivado proteico purificado (*purified protein derivative*, PPD), la histoplasmina, el antígeno de la parotiditis y los extractos de *Candida* o de *Trichophyton* son asimismo productos que pueden utilizarse.

La función de los linfocitos T puede estudiarse *in vitro* por su capacidad para proliferar por reacción a antígenos frente a los que se ha sensibilizado el paciente, frente a linfocitos de un donante no compatible, frente a anticuerpos que establecen reacciones cruzadas con el complejo CD3/TCR o frente a mitógenos de las células T como la fitohemaglutinina y la concanavalina A. La respuesta suele cuantificarse tres días más tarde, midiendo la incorporación de timidina radiactiva en el DNA recién sintetizado. También es posible medir la producción de citocinas (o interleucinas) por parte de las células T activadas. Asimismo, puede estudiarse la capacidad de dichas células para lisar las células diana en el cultivo linfocítico mixto. Por último, existen análisis para detectar los defectos de los receptores de la superficie de las células T y de elementos específicos de las vías de transducción de la señal a los que activan en las respuestas de las células T.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación

Las *inmunodeficiencias primarias* pueden ser congénitas o adquiridas, y en la actualidad se clasifican según el modo de transmisión hereditaria y en función de si el defecto afecta a las células T, a las B, o a ambos tipos (cuadro 297-2). La exposición siguiente se centra en tres conceptos relacionados: 1) que la forma más lógica de contemplar las inmunodeficiencias consiste en considerarlas defectos de la diferenciación celular, 2) que estos defectos pueden afectar al desarrollo primario de las células T o B o a la fase de diferenciación dependiente de los antígenos y 3) que los defectos de la diferenciación de las células B pueden reflejar, en algunos casos, una falta de colaboración T-B.

Cuadro 297-2. Inmunodeficiencias primarias: características clínicas y de laboratorio

					Inmunidad humoral					
	Linfocitos				Inmunoglobulinas séricas					
	B	T	NK	Inmunidad celular	M	G	A	E	Respuesta de anticuerpos	Infecciones frecuentes
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCS)										
Adenosina, deficiencia de desaminasa de (ADA)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus, hongos
Artemisa, deficiencia de (SCIDA)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus, hongos
CD45, deficiencia	+	–	–	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus, hongos
Interleucina, deficiencia de la cadena gamma del receptor de (SCID ligada a X)	+	–	–	–	N	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus, hongos
Janus, deficiencia de cinasa 3vinculada a (JAK3)	+	–	–	–	N	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus, hongos

Recombinasa, deficiencia del gen activador de la (RAG 1/2)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus, hongos
Reticular, disgenesia	–	–	–	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus, hongos
TAP-1 o TAP-2, deficiencia de (deficiencia de MHC de la clase I)	+	±	+	–	N	N	N	N	+	Bacterias, virus, hongos
Deficiencia primaria de células T										
CD8, deficiencia de	+	±	+	±	N	N	N	N	+	Bacterias
Células T, deficiencia de receptores de las células ($CD3_e$ o $CD3\varepsilon$)	+	+	+	–	N	N	N	N	±	Bacterias, virus, hongos
Desnudo, síndrome del hombre (deficiencia de whn)	+	–	+	–	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Bacterias, virus, hongos
DiGeorge, síndrome de	+	–	+	–	N	N	N	N	±	Bacterias, virus, hongos
MHC de clase II, deficiencia de las	+	±	+	+	N	↓	↓	↓	±	Bacterias, virus, hongos
Purina, deficiencia de fosforilasa de nucléotido de (PNP)	+	–	+	–	N	↓	↓	↓	±	Bacterias, virus, hongos
Zap70, deficiencia de tirosincinasa de	+	±	+	–	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Bacterias, virus, hongos
Deficiencia primordial de anticuerpos										
Deficiencia de la subclase de IgG	+	+	+	+	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Bacterias
Agammaglobulinemia autosómica recesiva (deficiencia de $\lambda 5$, $Ig\beta$ o BLNK)	–	+	+	+	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, *Giardia lamblia*
Deficiencia inmunitaria variable común	+	+	+	+	N/↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, *Giardia lamblia*
Deficiencia selectiva de IgA	+	+	+	+	N	N	↓	N	±	Bacterias, *Giardia lamblia*

Agammaglobulinemia ligada a X	−	+	+	+	↓	↓	↓	↓	−	Bacterias, *Giardia lamblia*
Síndrome de hiper-IgM										
Deficiencia de desaminasa de citidina inducida por medio de activación	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Bacterias
Deficiencia de ligando CD40 ligada a X	+	+	+	+	N/↑	↓	N/↓	↓	±	Bacterias, virus, hongos
Deficiencia de IKK-gamma (NEMO) ligada a X	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Bacterias, virus, hongos
Deficiencia de CD40	+	+	+	+	N/↑	↓	N/↓	↓	±	Bacterias, virus, hongos
Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos										
Ataxia-telangiectasia	+	+	+	+	N/↑	N/↓	N/↓	↓	±	Bacterias
Síndrome de hiper IgE	+	+	+	+	N	N	N	↑↑↑	+	Bacterias
Inmunodeficiencia con timoma	−	+	+	±	↓	↓	↓	↓	±	Bacterias
Síndrome de Wiskott-Aldrich	+	±	+	±	↓	N	↑	↑	±	Bacterias
Deficiencia de receptores de interferón gamma	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Micobacterias, virus
Deficiencia de interleucina 12 y de receptor de interleucina 12	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Micobacterias, *Salmonella*
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	+	+	+	+	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Virus de Epstein-Barr

Nota: B, células B; T, células T; NK, células citolíticas; +, valores normales; −, valores reducidos o ausentes; N,↑,↓, inmunoglubulinas séricas normales, altas o reducidas; RAG, gen activador de la recombinasa (*recombinase activating gene*).

Las *inmunodeficiencias secundarias* son las que no se deben a anomalías intrínsecas del desarrollo o de la función de las células T o B. La mejor conocida de ellas es el SIDA, que puede seguir a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 173). Otros ejemplos son las inmunodeficiencias vinculadas a la malnutrición, a la enteropatía con pérdida de proteínas o a la linfangiectasia intestinal. También se consideran secundarias las inmunodeficiencias resultantes de estados hipercatabólicos, como los que se

producen en la distrofia miotónica o la vinculada a las neoplasias malignas linforreticulares y a la derivada de la radioterapia, suero antilinfocítico o fármacos inmunodepresores.

Incidencia

En conjunto, las inmunodeficiencias primarias son relativamente frecuentes y la más habitual, la deficiencia aislada de IgA, afecta a alrededor de uno de cada 600 habitantes en Europa y Estados Unidos. Le sigue en frecuencia la inmunodeficiencia variable común, un trastorno caracterizado por panhipogammaglobulinemia. Ambos tipos de inmunodeficiencia se manifiestan clínicamente en los adultos jóvenes.

Las formas más graves de inmunodeficiencia primaria son relativamente raras, se descubren en las primeras fases de la vida y todas ellas suelen provocar con demasiada frecuencia la muerte durante la infancia. Sin embargo, las inmunodeficiencias pueden manifestarse a cualquier edad y los pacientes con hipogammaglobulinemia congénita pueden sobrevivir hasta edades medias o incluso más allá con un tratamiento restitutivo de anticuerpos. En un centro de referencia para pacientes con inmunodeficiencias, aproximadamente dos terceras partes de los atendidos son adultos.

Inmunodeficiencia combinada grave

El síndrome de la SCID se caracteriza por una importante alteración funcional de la inmunidad, tanto humoral como celular, y por la predisposición a infecciones devastadoras causadas por hongos, bacterias o virus. Estos lactantes heredan la enfermedad en forma de defecto ligado a X o autosómico recesivo y rara vez sobreviven después del primer año de vida sin tratamiento.

La frecuencia de la SCID es de uno en 100 000 a uno en un millón. El síndrome se ha aunado a varios defectos del desarrollo de las células inmunocompetentes por mutaciones en genes cuyos productos son necesarios para la normal diferenciación de las células T, B, y en ocasiones, las células citolíticas.

La variante autosómica recesiva de la SCID se caracteriza por linfopenia intensa. El fallo del desarrollo de los linfocitos tanto T comoB se debe a mutaciones de los genes *RAG-1* o *RAG-2*, cuyas actividades combinadas son necesarias para la recombinación V(D)J. En el ratón con SCID existe una mutación del gen de la tirosincinasa dependiente del DNA que implica la pérdida de su función, y ello es asimismo posible como causa de SCID en el ser humano, ya que ésta es otra enzima esencial en el proceso de reordenamiento del gen V(D)J. Alrededor de 50% de los pacientes con SCID autosómica recesiva tienen déficit de una enzima que interviene en el metabolismo de la purina, la adenosina desaminasa (ADA), por mutaciones puntuales del gen *ADA*. La diferenciación linfoide abortiva que acompaña a la deficiencia de ADA deriva de la acumulación intracelular de adenosina y nucleótidos de desoxiadenosina que desencadenan la apoptosis de las células T y B inmaduras.

La SCID también puede presentarse con un patrón de herencia ligado al cromosoma X. En la SCID ligada al cromosoma X se observa una diferenciación abortiva de los timocitos y una ausencia de células T periféricas y de células NK. Los linfocitos B se encuentran en número normal, pero su función es defectuosa. El gen alterado codifica una cadena gamma común de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, lo que altera la acción de un grupo importante de linfocinas. El fenotipo $T^{-}NK^{-}B^{+}$ que se encuentra en la SCID ligada al cromosoma X puede heredarse como enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen de la proteína cinasa JAK3. Esta enzima se vincula con la cadena gamma común de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, formando un elemento esencial para las vías de transducción de la señal.

Tratamiento

Los defectos celulares de los pacientes con SCID residen lógicamente en las células madre hematopoyéticas pluripotenciales y en su progenie linfoide. De acuerdo con esto, los diferentes tipos de deficiencias inmunitarias en pacientes con SCID han sido corregidos mediante el trasplante de médula ósea histocompatible como fuente de las células madre, lo que implica que los microambientes del estroma de estas personas están intactos y son capaces de sostener el desarrollo de las células T y B. Sin embargo, el déficit de anticuerpos que precisa un tratamiento restitutivivo con inmunoglobulinas puede persistir durante años en los pacientes con déficit γc y JAK3, salvo que antes del trasplante se eliminen de la médula las células B defectuosas para permitir su sustitución por las células B normales procedentes del donante. La inserción *ex vivo* de un γ *c* en los precursores de la médula ósea ha permitido corregir la inmunodeficiencia de los pacientes con SCID ligada a X. Sin embargo, se debe señalar que la inserción del transgén γ *c* cerca de un gen supresor tumoral se acompañó de un trastorno linfoproliferativo de las células T $\gamma\delta$ en dos pacientes que recibieron este tratamiento. En aquéllos con deficiencia de ADA y sin un donador histocompatible de médula ósea, la administración de ADA exógena (conjugada por polietilenglicol para prolongar su vida media) mejora la función inmunitaria y el estado clínico. También se han obtenido resultados satisfactorios con el tratamiento genético a base de células germinativas hematopoyéticas en el tratamiento de los pacientes con SCID y deficiencia de ADA; sin embargo, se requirió un tratamiento mieloablativo a fin de crear un espacio en la médula ósea para las células con ADA. Los pacientes con SCID deben tratarse en centros con un gran interés de investigación en este problema. Es indispensable reconocer y tratar a estos pacientes en las primeras etapas. También es importante evitar el uso de vacunas de virus vivos y de transfusiones sanguíneas, ya que pueden causar infecciones fatales y enfermedad de injerto contra hospedador en estos enfermos.

Inmunodeficiencias primarias de células T

Dada la diversidad de funciones de las células T, las alteraciones de su desarrollo pueden ser responsables de una amplia variedad de inmunodeficiencias, entre las que se encuentran la inmunodeficiencia combinada, los defectos selectivos de la inmunidad celular y los síndromes que se manifiestan por deficiencias de anticuerpos. Estas alteraciones pueden ser tanto adquiridas (cap. 173) como congénitas.

Síndrome de DiGeorge

Este clásico ejemplo de deficiencia aislada de células T se debe a una alteración del desarrollo de los elementos epiteliales del timo derivados de la tercera y de la cuarta bolsas faríngeas. El defecto genético se ha ubicado en el cromosoma 22q11 en la mayoría de los pacientes y en el cromosoma 10p en otros. Las anomalías del desarrollo de órganos dependientes de células procedentes de la cresta neural embrionaria consisten en cardiopatías congénitas, ante todo las que afectan a los grandes vasos, tetania hipocalcémica por desarrollo defectuoso de las paratiroides y ausencia de un timo normal. Las malformaciones faciales pueden consistir en orejas anormales, filtro acortado, micrognatia e hipertelorismo. A menudo, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas son normales, pero la respuesta de anticuerpos, ante todo de los isotipos IgG e IgA, suele estar alterada. Los niveles de células T son bajos, en tanto que los de células B son normales. Los pacientes suelen tener un timo pequeño e histológicamente normal situado cerca de la base de la lengua o en el cuello, lo que permite a la mayoría de ellos desarrollar células T funcionales en un número que puede no ser suficiente para ofrecer unas defensas adecuadas.

Síndrome del linfocito desnudo

La enfermedad humana equivalente a la llamada de ratón *desnudo* también se debe a mutaciones del gen *whn* (*winged-helix-nude*) que dan lugar a un trastorno del folículo piloso y del epitelio del timo. El fenotipo *desnudo* humano se caracteriza por calvicie congénita, distrofia ungueal e inmunodeficiencia intensa de células T.

Deficiencia del receptor de células T

Como la expresión y la función de los receptores de células T (TCR) específicos del antígeno depende de su contrapartida y de las cadenas CD3 γ, δ, ε, ζ-ζ, las alteraciones de los genes de cualquiera de estos componentes del receptor pueden variar el desarrollo y la función de las células T. Se han identificado inmunodeficiencias originadas por mutaciones hereditarias de CD3γ y CD3ε. Las primeras dan lugar a un déficit selectivo de células T CD8, en tanto que las segundas provocan una reducción preferente de células T CD4, lo que implica diferencias en la función de transducción de la señal de cada uno de los componentes CD3.

Deficiencia de mhc de clase II

Puesto que para responder a la mayoría de los antígenos las células B requieren la presencia de las células T, cualquier defecto genético o adquirido que interfiera en el desarrollo de estas últimas y en la inmunidad celular alterará también la producción de anticuerpos y la inmunidad humoral. La deficiencia de MHC de clase II provoca una inmunodeficiencia en la que el TCRαβ debe ver a los antígenos proteicos como fragmentos peptídicos mantenidos dentro de los surcos helicoidales α de las moléculas de clases I y II codificados por el MHC. Las células presentadoras de antígenos de los pacientes con esta rara alteración no expresan las moléculas de clase II DP, DQ y DR en su superficie. Por tanto, el timo genera un número limitado de células T CD4 colaboradoras que, además, no encuentran al antígeno en la periferia. Los pacientes sufren infecciones broncopulmonares de repetición, diarrea crónica y graves infecciones víricas que suelen ser fatales antes de los cuatro años de edad. El defecto se debe a mutaciones en los genes codificadores de factores de transcripción esenciales que se unen a elementos promotores de los genes MHC de clase II. Un subgrupo de estos pacientes presenta una mutación del gen transactivador de clase II (*class II transactivator*, CIITA), mientras que en otras familias las responsables del desarrollo y de la función defectuosos de las células T CD4 son mutaciones de los genes *RFX* (*RFXANK* en el subgrupo B, *RFX5* en el subgrupo C y *RFXAP* en el subgrupo D) que, a su vez, codifican otros factores de transcripción de los genes del MHC de clase II.

Deficiencia de tirosincinasa ZAP70

En los pacientes con deficiencia de tirosincinasa ZAP70, un componente esencial de la cascada de transducción de la señal TCR/CD3, las infecciones oportunistas y recidivantes comienzan en el primer año de la vida. La rara transmisión hereditaria de mutaciones de ambos alelos del gen *ZAP70* da lugar a una deficiencia selectiva de células T CD8 y a una alteración funcional de las CD4, aunque el número de estas últimas es normal. La consecuencia inevitable es una inmunodeficiencia grave.

Deficiencia de la fosforilación del nucleósido purina

Las mutaciones con pérdida de función del gen de la *purina nucleósido fosforilasa* (*purine nucleoside phosphorylase*, PNP) se vinculan con una deficiencia de la función de los linfocitos T, a menudo grave y

selectiva. Esta enzima actúa en la misma vía de rescate de la purina que la ADA; los efectos tóxicos de la deficiencia de PNP podrían estar relacionados con la acumulación intracelular de trifosfato de desoxiguanosina.

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia (AT) es un trastorno genético autosómico recesivo que se caracteriza por ataxia cerebelosa, telangiectasia oculocutánea e inmunodeficiencia. Existen similitudes de secuencias entre el gen *ATM* mutante y las cinasas de fosfatidilinositol-3' (cinasas PI-3) que intervienen en la transducción de la señal. El gen *ATM* pertenece a una familia de genes conservada que controlan la reparación del DNA y coordinan su síntesis durante la división celular. Los efectos perjudiciales del gen *ATM* son muy amplios. La aparición de ataxia del tronco suele comenzar durante la lactancia y es progresiva. La telangiectasia, representada fundamentalmente por vasodilatación en la esclerótica ocular, una zona en mariposa en la cara y las orejas, es una característica diagnóstica precoz. La inmunodeficiencia puede manifestarse clínicamente por una infección senopulmonar crónica o de repetición que produce bronquiectasias, aunque no todos los pacientes presentan una inmunodeficiencia manifiesta. También es frecuente la agenesia ovárica. La persistencia de niveles muy altos de proteínas oncofetales en el suero, entre ellas la fetoproteína alfa y el antígeno carcinoembrionario, pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Las causas más frecuentes de muerte son la enfermedad pulmonar crónica y las neoplasias malignas, ante todo los linfomas, aunque también ocurren carcinomas.

Parece que las alteraciones inmunitarias guardan relación con el desarrollo defectuoso del timo. Éste presenta una hipoplasia importante y su aspecto es similar al del timo embrionario. La reserva de células T periféricas suele ser de escaso tamaño, ante todo en los compartimientos correspondientes al tejido linfoide. Son frecuentes la anergia cutánea y el rechazo tardío de injertos de piel. Aunque el desarrollo de los linfocitos B es normal, la mayoría de los pacientes presenta deficiencias de IgE e IgA séricas y en un cierto porcentaje de ellos el nivel sérico de IgG es bajo, ante todo de las subclases IgG2 e inmunoglobulina G4.

El defecto de los mecanismos de reparación del DNA de estos pacientes hace que sus células sean muy vulnerables a la lesión cromosómica provocada por la radiación y se traduce en una alta incidencia de neoplasias malignas. La AT es un trastorno raro, con una incidencia de uno por 10 000 a 100 000, pero 1% de la población es heterocigota para una mutación de la AT. Esto tiene importancia porque el estado de heterocigoto también aumenta la sensibilidad celular a la radiación y la predisposición a padecer cáncer, en particular el cáncer de mama en las mujeres (cap. 353).

Tratamiento

Aparte del tratamiento sintomático, las opciones terapéuticas para este grupo de pacientes son limitadas. Siempre se deben evitar las vacunas de virus vivos y las transfusiones de sangre que contengan células T viables. Los pacientes con AT deben protegerse de la exposición a los rayos X. La actuación terapéutica en forma de trasplante de epitelio tímico debería reparar el déficit de células T en los pacientes con síndrome del linfocito *desnudo* y en los casos más graves del síndrome de DiGeorge, en el cual hay ausencia de células T. En los pacientes con deficiencia de PNP y MHC de clase II el tratamiento con trasplante de médula ósea algunas veces tiene resultados satisfactorios después del tratamiento mieloablativo. Hay que considerar el tratamiento profiláctico frente a *P. carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol. En los pacientes con déficit de células T con una deficiencia grave de anticuerpos que se manifiesta por unos niveles séricos muy

bajos de IgG también están recomendados los goteos intravenosos de inmunoglobulinas.

Síndromes de deficiencias de inmunoglobulinas

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Los varones con este síndrome suelen comenzar a sufrir infecciones bacterianas de repetición al final del primer año de vida, cuando desaparecen las inmunoglobulinas procedentes de la madre. Los pacientes tienen muy pocos linfocitos B con inmunoglobulinas circulantes y no poseen folículos linfoides primarios ni secundarios. Sin embargo, en la médula ósea la proporción de células B progenitoras es normal. Este bloqueo del desarrollo resulta evidente en la célula pre-B (fig. 297-1). Las mutaciones del gen de la *tirosincinasa de Bruton* (*Bruton's tyrosine kinase*, Btk) son responsables de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Las células B de las mujeres heterocigotas portadoras utilizan exclusivamente el cromosoma X que posee un gen *Btk* normal, mientras que las células T y las mieloides expresan uno u otro de ambos cromosomas X. Una variedad de este trastorno, la *agammaglobulinemia ligada a X con deficiencia del factor del crecimiento*, se ha vinculado con mutaciones de *Btk* que originan mensajes incompletos.

El nombre de agammaglobulinemia no es afortunado, ya que la mayoría de los pacientes sintetiza una cierta cantidad de inmunoglobulinas. Dentro de la misma familia, algunos varones afectados presentan niveles sustanciales de IgM, IgG e IgA, mientras que otros son casi agammaglobulinémicos. Todos los pacientes con alteraciones de Btk tienen una gran deficiencia de linfocitos B circulantes. Los pocos linfocitos B que escapan al bloqueo en la diferenciación pre-B muestran una alteración en la sensibilidad a la estimulación antigénica, de modo que el tratamiento restitutivivo en estos pacientes es esencial.

Las infecciones senopulmonares constituyen el problema clínico más frecuente. En estos pacientes, las infecciones por *Mycoplasma* pueden dar lugar a artritis. La encefalitis crónica de origen vírico puede ser una complicación letal. Algunos de estos pacientes presentan una dermatomiositis asociada. La frecuencia de estas complicaciones disminuye cuando se administra un tratamiento apropiado con inmunoglobulinas intravenosas.

Agammaglobulinemia autosómica recesiva

Este síndrome puede deberse a mutaciones en una gran variedad de genes cuyos productos son necesarios para la diferenciación de la estirpe B. Por ejemplo, las señales inducidas a través de los receptores pre-B son esenciales para el desarrollo de la célula pre-B. En consecuencia, las mutaciones en cualquiera de los genes que codifican los componentes de los receptores pre-B (*cadenas pesadas* μ, *cadenas ligeras suplentes* ([*VpreB* λ5/*14.1*], *Ig* α e *Ig* β) pueden bloquear la diferenciación de la estirpe B. Se ha observado ausencia congénita de células B, agammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en niños con mutaciones en ambos alelos del gen de la *cadena pesada* μ o los genes *λ 5/14.1* e *Ig* β. También puede haber cambios en el desarrollo de las células B a causa de ciertas mutaciones en los genes que codifican factores de transcripción para los genes receptores pre-B o para ciertos elementos clave en la vía de las señales de los receptores pre-B. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *BLNK* pueden originar agammaglobulinemia, ya que este gen codifica una proteína adaptadora citoplásmica que es indispensable para el desarrollo de las células B.

Hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia

Este diagnóstico se reserva para los raros casos en los que la hipogammaglobulinemia fisiológica normal de

los lactantes es excesivamente prolongada e intensa. Entre los tres y seis meses de edad, y debido al catabolismo de la IgG procedente de la madre, los niveles de esta globulina descienden a 3.0 o 4.0 g/L. Más tarde se elevan de nuevo, como reflejo de la progresiva capacidad de síntesis del lactante. Para diferenciar la hipogammaglobulinemia transitoria de otras formas de deficiencia de anticuerpos son necesarias valoraciones inmunitarias periódicas. El aporte sustitutivo de anticuerpos sólo se recomienda en casos de infecciones graves o recidivantes.

Deficiencia aislada de IgA

La incapacidad para producir anticuerpos de las subclases IgA1 e IgA2 aparece aproximadamente en uno de cada 600 individuos de origen europeo, una incidencia mucho mayor que la observada en otras inmunodeficiencias primarias. El déficit de IgA es mucho menos frecuente en personas de origen asiático o africano. Por ejemplo, en Japón, su incidencia es cercana a uno de cada 18 500 individuos. Aunque se desconoce cuál es la base genética precisa de esta diferente incidencia, en los sujetos de raza blanca el trastorno suele asociarse a determinados haplotipos del complejo de histocompatibilidad mayor.

Aunque casi todas las personas con deficiencia aislada de IgA parecen sanas, algunas sufren una mayor incidencia de infecciones respiratorias de gravedad variable y otras padecen enfermedades pulmonares graves que dan lugar a bronquiectasias. También puede encontrarse diarrea crónica. En algunas personas con deficiencia de la IgA las reducciones en las subclases IgG2 e IgG4 se vinculan con un mayor número de infecciones. La incidencia de asma y de otras enfermedades atópicas es alta en los pacientes con deficiencia de IgA y a la inversa, la incidencia de deficiencia de IgA en los niños atópicos es más de 20 veces superior a la de la población normal. También existe una asociación significativa entre la deficiencia de IgA y ciertas enfermedades autoinmunitarias como la artritis (cap. 301) y el lupus eritematoso generalizado (cap. 300). Los pacientes con deficiencia de IgA con frecuencia producen autoanticuerpos. Algunos de ellos cuando reciben transfusiones de sangre o de hemoderivados pueden desarrollar niveles relevantes de anticuerpos frente a la IgA y sufrir reacciones anafilácticas graves.

Para poder describir con exactitud las consecuencias clínicas de la deficiencia de IgA sería necesario hacer un estudio durante toda la vida de los individuos afectados. Entre 204 adultos jóvenes sanos cuya deficiencia de IgA fue identificada cuando acudieron a donar sangre, se observó que 80% experimentaba episodios de infecciones, alergia a fármacos, trastornos autoinmunitarios o enfermedades atópicas durante los 20 años siguientes. Estaban más predispuestos a padecer neumonía y episodios recurrentes de infecciones respiratorias y presentaban una incidencia más alta de enfermedades autoinmunitarias como el vitíligo, la tiroiditis autoinmunitaria y, posiblemente, la artritis reumatoide.

La deficiencia de IgA suele ser familiar. También puede encontrarse vinculada a infecciones intrauterinas congénitas como toxoplasmosis, rubeola o infección por citomegalovirus, o tras el tratamiento con fenilhidantoína, penicilamina u otros medicamentos, en pacientes genéticamente predispuestos. La patogenia de la deficiencia de IgA, ya sea genética o inducida por agresiones ambientales, consiste en un bloqueo de la diferenciación de los linfocitos B que puede reflejar una interacción defectuosa entre las células T y las B.

El tratamiento de la deficiencia de IgA es fundamentalmente sintomático. No es posible sustituir eficazmente la IgA con inmunoglobulina o plasma exógeno, y la administración de cualquiera de estos dos productos puede aumentar el riesgo de que se desarrollen anticuerpos frente a la IgA. En los pacientes con deficiencia

de IgA que necesitan transfusiones debe hacerse una detección sistemática de anticuerpos frente a esta inmunoglobulina y lo ideal es que sólo reciban sangre de donantes deficientes en IgA. El tratamiento con inmunoglobulinas puede resultar beneficioso para los excepcionales pacientes con deficiencia de IgA en los que las deficiencias de IgG2 e IgG4 se vinculan con infecciones graves. Al tratar a pacientes con deficiencia de IgA, siempre ha de tenerse en cuenta el riesgo de reacciones anafilácticas a la IgA contaminante.

Deficiencias de las subclases de IgG

En algunos pacientes con infecciones de repetición pueden encontrarse deficiencias graves de una o varias de las cuatro subclases de IgG. La deficiencia de estas subclases puede pasar fácilmente inadvertida cuando se mide el nivel sérico total de IgG, ya que el conjunto de IgG2, IgG3 e IgG4 sólo constituye 30 a 40% de los anticuerpos IgG. Incluso la deficiencia de IgG1 puede quedar encubierta por el aumento de los restantes isotipos de IgG. No obstante, la disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos frente a las subclases de la inmunoglobulina permite una medición precisa de los niveles de cada una de sus subclases.

Las deleciones homocigotas de genes que codifican la región constante de las diferentes cadenas gamma constituyen la base de la deficiencia de las subclases de IgG en algunas personas. Por ejemplo, la deleción de los genes para C_{a1}, C_{g2}, C_{g4} y C_e en los loci de la cadena pesada de ambos cromosomas 14 era la causa de la incapacidad en una persona para producir IgA1, IgG2, IgG4 e IgE. Curiosamente, las personas que presentan éste y otros patrones de deleciones de genes por C_H pueden no sufrir infecciones poco habituales.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de subclases de IgG que sufren infecciones de repetición parece tener defectos de regulación que impiden la diferenciación normal de las células B. El defecto puede extenderse a otros isotipos. La deficiencia de IgA puede acompañar a las deficiencias de las subclases IgG2 e IgG4 (véase "Deficiencia aislada de IgA" anteriormente en este capítulo), mientras que la incapacidad para producir anticuerpos IgM frente a antígenos polisacarídicos suele ser consecuencia de un defecto más amplio de la respuesta de anticuerpos. Aunque la administración de inmunoglobulina puede resultar beneficiosa, para identificar al número relativamente escaso de enfermos que necesitan este tratamiento es necesario proceder a una valoración completa de la inmunidad humoral.

Inmunodeficiencia variable común

Con este diagnóstico se designa a un grupo heterogéneo de pacientes, varones y mujeres en su mayoría adultos, que tienen en común manifestaciones clínicas de una producción deficiente de todas las clases principales de inmunoglobulinas. La mayoría de estos sujetos hipogammaglobulinémicos tiene un número normal de linfocitos B de origen clonal diverso pero fenotípicamente inmaduros. Los linfocitos B de estos enfermos pueden reconocer a los antígenos y proliferar por reacción a ellos, pero no se diferencian hacia células plasmáticas maduras. Este patrón de diferenciación abortiva origina la frecuente aparición de hiperplasia nodular linfoide B, con esplenomegalia e hiperplasia linfoide intestinal, a veces de proporciones masivas.

La inmunodeficiencia variable común y la deficiencia de IgA podrían ser los extremos polares de un espectro clínico debido a un defecto del mismo gen en una gran subpoblación de estos pacientes. Ambos trastornos comparten detenciones similares de la maduración de las células B y sólo difieren en el número de clases de inmunoglobulinas afectadas. En un período de años, los pacientes con deficiencia de IgA pueden avanzar a un fenotipo panhipogammaglobulinémico característico de la inmunodeficiencia variable común, y viceversa. A menudo, ambos se encuentran en una misma familia y los dos se vinculan con haplotipos MHC idénticos.

Todos estos datos hacen pensar que los dos trastornos reflejan una predisposición genética subyacente en la región MHC de clase III.

En los adultos con infecciones pulmonares crónicas, algunos de los cuales pueden presentar bronquiectasias no explicadas, es importante tener en cuenta el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común. Las enfermedades intestinales, entre ellas la giardiosis crónica, la mal-absorción intestinal y la gastritis atrófica con anemia perniciosa, son frecuentes en este grupo de pacientes. Los enfermos con inmunodeficiencia variable común pueden presentar también signos y síntomas sumamente sospechosos de neoplasias linfoides malignas, como fiebre, pérdida de peso, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, adenopatías generalizadas y linfocitosis. El estudio histológico habitual de los tejidos linfoides suele revelar una hiperplasia de los centros germinales que puede resultar difícil de distinguir de un linfoma nodular (cap. 97). La demostración de una distribución normal de isotipos de inmunoglobulinas y de cadenas ligeras en los linfocitos B circulantes e hísticas permite, por lo general, distinguir entre estos pacientes y los que tienen una neoplasia maligna monoclonal de células B con hipogammaglobulinemia secundaria. La administración de inmunoglobulina intravenosa en las dosis adecuadas (véase más adelante en este capítulo) es una parte esencial en la prevención y el tratamiento de todas estas complicaciones.

Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con aumento de los niveles de IgM

En este síndrome, los niveles de IgG e IgA son muy bajos, en tanto que los de IgM pueden ser muy altos, normales o incluso bajos. El desarrollo normal de los linfocitos B que llevan IgM e IgD en ausencia de linfocitos IgG e IgA indica un defecto del cambio de isotipo. En la mayoría de estos pacientes, el gen defectuoso codifica una molécula expresada transitoriamente sobre las células T activadas que es el ligando para la molécula *CD40L* de las células dendríticas y los linfocitos B. Las mutaciones genéticas que impiden la expresión normal del ligando CD40 dificultan la cooperación normal entre las células T y B, la formación de centros germinales y el cambio de isotipo. Las respuestas de las células T también están afectadas en estos pacientes con defectos del ligando CD40 porque sus células T están privadas de un importante estímulo de retroacción a causa de la interacción defectuosa entre las células T, D y B (cap. 295). El resultado es que estos pacientes experimentan infecciones más graves que las que aparecen en los estados hipogammaglobulinémicos. Además de las infecciones bacterianas recurrentes, puede haber neumonía causada por *P. carinii*, citomegalovirus, *Aspergillus, Cryptosporidium* y otros microorganismos infrecuentes. La enteritis secundaria a la infección por *Cryptosporidium* se puede propagar al conducto biliar y provocar una colangitis esclerosante y cirrosis hepática. En los varones afectados es frecuente la neutropenia, que aumenta su vulnerabilidad a las infecciones.

En las personas de ambos sexos que carecen de mutaciones en su gen *CD40L* también se observa inmunodeficiencia con hiper-IgM. Este síndrome es causado por la deficiencia de la desaminasa de citidina inducida por activación (*activation-induced cytidine deaminase*, AID). Los pacientes con mutaciones de AID producen anticuerpos IgM con una afinidad reducida, puesto que esta enzima nuclear es indispensable para el cambio del isotipo y la hipermutación somática. La variedad no ligada a X de inmunodeficiencia con IgM también puede ser causada por una mutación de *CD40* o por mutaciones de genes que codifican ciertos componentes de las vías de las señales CD40/CD40L. Las señales defectuosas a través de la vía del factor nuclear-kappa B (*nuclear factor-kappa B*, NF-κB) por mutaciones *I Kappa-B cinasa gamma IKBKG* puede causar hiper-IgM ligada a X y displasia ectodérmica anhidrótica (*X-linked hyper-IgM and anhidrotic*

ectodermal dysplasia, XHM-ED), a veces aunada a osteopetrosis y linfedema.

Tratamiento

El tratamiento restitutivo con inmunoglobulina humana es el pilar del tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos que padecen infecciones de repetición y que presentan un déficit de IgG. Manteniendo los niveles séricos de IgG por encima de 5.0 g/L se evitará la mayoría de las infecciones sistémicas en estos pacientes. Estos valores séricos suelen alcanzarse mediante la administración intravenosa de inmunoglobulina, 400 a 500 mg/kg, en intervalos de tres a cuatro semanas. En los pacientes con un déficit leve o moderado de IgG (3.0 a 5.0 g/L) o carencias aisladas de alguna subclase de IgG, el tratamiento se decide en función de los síntomas clínicos y de la respuesta de los anticuerpos al desafío antigénico. Los preparados de inmunoglobulinas están compuestos casi por completo por anticuerpos IgG, de modo que no pueden corregir las carencias de otras inmunoglobulinas que no sean la IgG. Además, el goteo intravenoso de inmunoglobulinas no es innocuo. Aunque no se ha mencionado la transmisión del VIH, los brotes epidémicos previos de hepatitis C en los pacientes hipogammaglobulinémicos que habían recibido preparados de inmunoglobulinas contaminados llevaron a mejorar las medidas de seguridad de los preparados comerciales actuales. Algunos pacientes con déficit de inmunoglobulinas durante la administración de éstas manifiestan síntomas como diaforesis, taquicardia, dolor en la fosa renal e hipotensión. Esta reacción se soluciona reduciendo la velocidad con que se administran las inmunoglobulinas. También se han notificado otras complicaciones trombóticas como apoplejía, infarto del miocardio y embolias pulmonares al administrar pronto las inmunoglobulinas. Asimismo, puede haber reacciones anafilácticas graves a causa de los anticuerpos producidos por el paciente contra las inmunoglobulinas del donador, en particular contra IgA (cap. 99). La posibilidad de una reacción adversa grave amerita la administración inicial de la inmunoglobulina bajo supervisión médica en un hospital.

En los pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas resulta esencial tener un alto índice de sospecha de infecciones. También es muy importante identificar los microorganismos causantes para poder seleccionar los antibióticos, antiparasitarios o antivíricos apropiados. Las infusiones de inmunoglobulinas no suelen ser suficientes para eliminar las infecciones senopulmonares por *H. influenzae* y otros microorganismos, pudiendo ser necesario un ciclo terapéutico prolongado para tratar eficazmente estas infecciones y evitar el avance hacia fibrosis pulmonar y bronquiectasias. En estos casos también puede tener una importancia especial mantener una buena higiene pulmonar con drenajes posturales regulares. La infestación por *G. lamblia*, una causa frecuente de diarrea crónica en los pacientes con déficit de anticuerpos, responde al tratamiento con metronidazol.

Las infecciones por *Cryptosporidium* en los pacientes con déficit del ligando CD40 pueden responder al tratamiento prolongado con anfotericina B y flucitosina. La neutropenia que a menudo acompaña a las infecciones de estos pacientes puede resolverse o no al mejorar la infección y con el tratamiento restitutivivo de anticuerpos. En los niños con esta inmunodeficiencia devastadora, el trasplante de médula ósea después de una mielodepresión previa puede ser curativo. La probabilidad de éxito de este tratamiento es mucho mayor cuando se realiza durante la infancia.

Otros síndromes de inmunodeficiencia

La infección por *Candida albicans* es el acompañante casi universal de las deficiencias graves de la inmunidad celular. La *candidosis mucocutánea crónica* es distinta, ya que la candidosis superficial suele ser

la única manifestación de inmunodeficiencia en este síndrome. Los pacientes rara vez contraen infecciones sistémicas por *Candida* o por otros agentes micóticos y no suelen ser vulnerables a enfermedades víricas o bacterianas. Los defectos inmunitarios identificados en estos pacientes no son uniformes, aunque en ocasiones se han detectado alteraciones en la formación de anticuerpos. La inmunidad humoral, incluida la capacidad para producir anticuerpos anti-*Candida*, suele resultar normal. Muchos pacientes son anérgicos, algunos ante diversos antígenos y otros sólo frente a *Candida*. Este síndrome suele ser congénito y puede asociarse a endocrinopatías simples o múltiples, así como a ferropenia. Un trastorno genético bien definido, la *poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, APECED) es causada por mutaciones de un regulador autoinmunitario (*autoimmune regulator*, AIRE). El factor de transcripción AIRE aumenta la expresión ectópica de muchas proteínas específicas para cada tejido en el timo para facilitar el desarrollo de la tolerancia inmunitaria a los autoantígenos. El tratamiento de los procesos asociados puede conseguir una mejoría de la infección por *Candida* o incluso su curación. En algunos enfermos, el tratamiento intensivo con anfotericina B combinado con la extirpación quirúrgica de las uñas afectadas han logrado mejorías mantenidas. Los antimicóticos orales, como el fluconazol y el itraconazol, también pueden resultar eficaces.

Deficiencia del receptor del interferón gamma

Esta inmunodeficiencia se caracteriza por infecciones graves originadas por la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin y a micobacterias no tuberculosas ambientales. En una minoría de casos aparecen asociadas infecciones por *Salmonella*. Este síndrome puede deberse a mutaciones en la cadena de transducción de la señal del receptor del interferón gamma (*IFNGR2*). Hay otras dos formas causadas por mutaciones en el gen del receptor 1 del interferón gamma (*IFNGR1*) que codifica la cadena de unión del ligando del receptor del interferón gamma. Las mutaciones nulas en ambos alelos del *IFNGR1* son las responsables de una variedad autosómica recesiva más grave. Una variedad menos grave, heredada con un patrón autosómico dominante, se debe a mutaciones del *IFNGR1* en un pequeño punto caliente de deleción que da lugar a una cadena del receptor truncada que carece de cola citoplásmica. La acumulación de receptores truncados en la superficie de los macrófagos afecta a sus respuestas al interferón gamma y la destrucción de las micobacterias ingeridas.

Deficiencia del receptor de la interleucina 12

Este síndrome puede deberse a mutaciones en el gen que codifica la subunidad β_1 del receptor de la IL-12. Los pacientes afectados padecen infecciones micobacterianas diseminadas atribuibles al bacilo de Calmette-Guérin y a micobacterias no tuberculosas, y en algunos casos a infecciones por salmonelas no tifóidicas. Aunque las manifestaciones clínicas suelen ser menos intensas en los pacientes con una deficiencia IFNGR1 completa, la deficiencia del receptor de la IL-12 puede predisponer también a los enfermos a una tuberculosis clínica. La producción deficiente de interferón gamma por las células NK y T, por otra parte normales, se observa en los pacientes con deficiencia del receptor de la IL-12 y la administración de interferón gamma puede curar su infección micobacteriana.

Inmunodeficiencia con timoma

La vinculación de hipogammaglobulinemia con timoma de células fusiformes suele manifestarse a edades relativamente avanzadas, durante la vida adulta. Las infecciones bacterianas y la diarrea grave reflejan la deficiencia de anticuerpos, mientras que las infecciones micóticas y víricas constituyen complicaciones poco

frecuentes. El número de células T y la inmunidad celular son, en general, normales, pero estos pacientes tienen una importante deficiencia de linfocitos B circulantes y de células pre-B en la médula ósea. A menudo tienen también eosinopenia y pueden padecer aplasia eritroide. En algunas ocasiones se produce una insuficiencia completa de la médula ósea. La relación entre el timoma y las alteraciones de las células madre hematopoyéticas sigue siendo desconocida, y el tratamiento se limita a la administración de inmunoglobulinas y al tratamiento sintomático.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Se trata de una enfermedad genética ligada al cromosoma X que se caracteriza por eccema, trombocitopenia e infecciones de repetición por mutaciones en el gen *WASP*. La proteína WASP se expresa en las células de todas las estirpes hematopoyéticas. Puede desempeñar un papel como citoesqueleto organizador para los elementos de señalización que son de especial importancia en las plaquetas y las células T. Las plaquetas son pequeñas y su vida media está corta. Los lactantes varones afectados suelen sufrir hemorragias y la mayoría no sobrevive a la infancia, falleciendo a consecuencia de complicaciones como hemorragias, infecciones o neoplasias linforreticulares malignas. Los defectos inmunitarios son una disminución de las concentraciones séricas de IgM, en tanto que la IgG y la IgA son normales, y existe un frecuente aumento de IgE. El número y la distribución de clases de los linfocitos B suelen resultar normales. Desde un punto de vista funcional, estos niños no pueden producir anticuerpos normales frente a antígenos polisacarídicos; en estadios avanzados de la enfermedad las respuestas frente a los antígenos proteicos suelen alterarse. Aunque la mayoría de los pacientes termina por desarrollar deficiencias de células T, los estudios seriados indican que éstas son secundarias. Los niños afectados suelen convertirse en anérgicos y sus células T no responden normalmente a la estimulación con antígenos ubicuos. Esto hace que los menores sean vulnerables a infecciones fulminantes por virus del herpes simple, así como a otros microorganismos infecciosos.

En varios pacientes el trasplante de médula ósea histocompatible de un hermano donante después de un tratamiento mieloablativo ha corregido las alteraciones tanto hematológicas como inmunitarias. Cuando no se cuenta con un donante apropiado, las infusiones de inmunoglobulinas o la esplenectomía pueden mejorar los recuentos plaquetarios y reducir el riesgo de hemorragias graves, Debido al aumento del riesgo de bacteriemia por neumococos, es probable que en los pacientes esplenectomizados deba administrarse penicilina profilácticamente.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma x

Se trata de una enfermedad en la que parece existir una alteración selectiva de la eliminación inmunitaria del virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV). En 50% de los varones afectados que sufren una infección por el EBV, la evolución es fulminante o letal. En 30% de los casos la hipogammaglobulinemia es el resultado final y 25% de los pacientes infectados sufre neoplasias malignas de células B. La enfermedad puede manifestarse desde una edad temprana según el momento en que se produzca la infección por el EBV. Las mujeres portadoras superan las infecciones del EBV con normalidad. El mecanismo primario del control de la infección por el EBV en las personas normales es, aparentemente, la generación de células T citotóxicas y citolíticas. En los varones con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, este proceso está elevado a causa de las mutaciones del gen que codifica un elemento de la señal para las células T que se denomina SH2D1A o SAP. Los varones afectados que padecen hipogammaglobulinemia deben recibir

inmunoglobulinas intravenosas. El trasplante de médula ósea de un donante HLA compatible puede ser curativo, en particular en los niños menores con este síndrome. Sin embargo, el tratamiento mieloablativo es un requisito necesario para que el trasplante tenga éxito, lo cual aumenta el riesgo de este procedimiento.

Síndrome de hiper-ige

El síndrome de hiper-IgE (cap. 55) se caracteriza por abscesos de repetición que afectan a la piel, los pulmones y otros órganos, junto con niveles muy altos de IgE. En cerca de 20% de los adultos afectados las cifras de IgE pueden disminuir con el tiempo hasta alcanzar valores normales. En todos estos pacientes son habituales las infecciones estafilocócicas, pero también lo son las causadas por otros microorganismos piógenos. Las alteraciones de la quimiotaxis de los neutrófilos son un dato inconstante y en algunos pacientes se ha observado una disminución de las respuestas de anticuerpos frente a las vacunaciones. Las características no inmunitarias son: alteraciones en la muda de los dientes de leche, fracturas óseas recurrentes, hiperlaxitud articular y escoliosis. Los varones y las mujeres presentan un patrón hereditario que apunta hacia un defecto autosómico dominante de penetrancia variable. Para evitar las infecciones por estafilococos se recomienda enérgicamente la profilaxis con penicilinas o con cefalosporinas resistentes a la penicilinasa. El neumatocele, una complicación frecuente de las neumonías, puede necesitar extirpación quirúrgica.

Alteraciones metabólicas vinculadas a inmunodeficiencias

Ya se ha tratado la relación existente entre las deficiencias de las enzimas de rescate de la purina adenosina desaminasa y purina nucleósido fosforilasa y las inmunodeficiencias. El síndrome de *acrodermatitis enteropática* consiste en graves lesiones cutáneas descamativas, una diarrea resistente al tratamiento, síntomas neurológicos extraños, inmunodeficiencia variable combinada y una evolución a menudo fatal. La causa de la enfermedad consiste, aparentemente, en una metabolopatía congénita que se traduce en malabsorción del cinc de los alimentos y que puede ser tratada eficazmente administrando grandes dosis orales y parenterales del elemento. La deficiencia de cinc podría justificar en parte la inmunodeficiencia que acompaña a la desnutrición grave. La *deficiencia hereditaria de transcobalamina II*, la molécula transportadora responsable del transporte de B_{12} en el suero hacia los tejidos, se vincula con una deficiente producción de inmunoglobulinas, además de anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia y malabsorción grave. Todas las alteraciones encontradas en esta rara enfermedad ceden cuando se administra vitamina B_{12}. Por último, las inmunodeficiencias primarias conllevan un conjunto de enfermedades, o bien, son secundarias a éstas (cuadro 297-3).

Cuadro 297-3. Inmunodeficiencias primarias acompañadas de otras enfermedades o secundarias a éstas[a]

Inestabilidad cromosómica o reparación defectuosa
Síndrome de Bloom (helicasa *BLM*)
Deficiencia de la ligasa IV de DNA
Anemia de Fanconi (grupos complementarios múltiples)
Síndrome de ICF (metiltransferasa de DNA *DNMT3B*)
Síndrome de la ruptura de Nijmegen (*Nibrin*)
Síndrome de Seckel
Xerodermia pigmentosa (grupos complementarios múltiples)
Defectos cromosómicos
Síndrome de Down (trisomía 21)
Síndrome de Turner (monosomía cromosómica X)
Deleción o anillo del cromosoma 18 (18p- y 18q-)
Inmunodeficiencia con retraso generalizado del crecimiento
Displasia inmunoósea de Schimke (*SMARCAL1*)
Síndrome de Dubowitz
Displasia xifomélica con SCID
Enanismo de Mulibrey (*TRIM37*)
Retraso del crecimiento, anomalías faciales e inmunodeficiencia
Progeria (síndrome de Hutchinson-Gilford)
Agenesia del pulgar, estatura baja e inmunodeficiencia
Agammaglobulinemia ligada a X con deficiencia de hormona del crecimiento (*BTK*)
Inmunodeficiencia con defectos dermatológicos
Disqueratosis congénita
Autosómica dominante (*TERC*)
Autosómica recesiva
Síndrome de Zinsser-Cole-Engman ligado a X (*diskerina*)
Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio y paladar hendido
Eritrodermia descamativa de Leiner
Síndrome de Griscelli, albinismo parcial (*RAB27A*)
Síndrome de Netherton (*SPINK5*)
Síndrome de Omenn (*RAG1/2*)
Tricotiodistrofia, ictiosis congénita (*ERCC2/XPD* o *ERCC3/XPB*)
Defectos metabólicos hereditarios
Manosidosis alfa (*MAN2B1*)
Acrodermatitis enteropática, tipo deficiencia de cinc (*SLC39A4*)
Deficiencia de carboxilasa de propionil-CoA, subunidad beta (*PCCB*)
Glucogenosis tipo 1b (*G6PT1*)

Hiperzincemia (hipercinquemia), con depleción funcional de cinc
Oroticaciduria 1 (*UMPS*)
Deficiencia de transcobalamina 2 (*TCN2*)
Hipercatabolismo de inmunoglobulinas
Hipercatabolismo familiar
Linfangiectasia intestinal
Otras
Síndrome de Chédiak-Higashi (*CHS1*)
Hipoplasia de cartílago-cabello (endorribonucleasa *RMRP*)
Candidosis mucocutánea crónica
Poliendocrinopatía-candidosis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria (APECED)
Hiposplenia o asplenia hereditaria congénita
Síndrome de Ivermark

[a] Los genes mutantes se indican entre paréntesis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Conclusión

En gran parte de las inmunodeficiencias primarias actualmente reconocidas se han identificado genes defectuosos (cuadro 297-4). Es de esperar que se determinen otros muchos tipos de mutaciones génicas en otras personas con una predisposición alta a la infección. La identificación de los genes mutantes es el primer paso para conocer más a fondo la patogenia de las inmunodeficiencias y para mejorar las estrategias terapéuticas. El objetivo final en estos pacientes es conseguir la reparación génica con éxito.

Cuadro 297-4. Genes o loci genéticos vinculados a las inmunodeficiencias primarias

Trastorno	Gen o locus	Cromosoma
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)		
Deficiencia de desaminasa de adenosina	*ADA*	20q13.11
Deficiencia de artemisa	*ARTEMIS*	10p
Deficiencia de CD45	*CD45*	1q31-32
Deficiencia de cinasa de proteína supeditada al DNA	*PRKDC*	8q11
Deficiencia de la cadena gamma de los receptores de interleucina	IL2RG	Xq13
Deficiencia de la cinasa 3 vinculada a Janus	JAK3	19p13.1
Deficiencia del gen activador de la recombinasa	*RAG1, RAG2*	11p13
Inmunodeficiencia primaria de células T		
Deficiencia del transportador de péptido antigénico	*TAP1, TAP2*	6p21.3
Deficiencia de CD8	*CD8*	2p12
Síndrome de DiGeorge	*DGCR1*	22q11
	DGCR2	10p13
Síndrome desnudo	*WHN*	17q11-q12
Deficiencia de receptores de células T:		
CD3γ	*CD3G*	7q35
CD3ε	CD3E	11q23

Deficiencia de MHC de la clase II:		
Transactivador de MHC de la clase II (grupo A)	*CIITA*	16p13
Factor X regulador, que contiene la repetición de ankirina (grupo B)	*RFXANK*	19p12
Factor X regulador, 5 (grupo C)	*RFX5*	1q21.1-q21.3
Proteína vinculada al factor X regulador (grupo D)	*RFXAP*	13q14
Deficiencia de la cinasa de proteína vinculada a la cadena zeta	*ZAP70*	2q12
Deficiencia de la fosforilasa del nucleótido de purina	*NP*	14q13.1
Deficiencias principalmente de anticuerpos		
Deficiencia de la desaminasa de citidina inducida por activación	*HIGM2*	12p13
Deficiencia de CD40	*HIGM3*	20 q12-q13.2
Deficiencia de IgA (inmunodeficiencia variable común)	*MHC*	6p21.3
Deficiencia beta (Igβ) vinculada a inmunoglobulinas	*CD79B*	17q23
Deficiencia de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas	*IGHG11*	14q32.33
Deficiencia de BLNK	*BLNK*	10q23.2
Deficiencia de la cadena ligera sustitutiva	*IGLL55*	22q11.21
Agammaglobulinemia ligada a X	*BTK*	Xq21.3-q22
Síndrome hiper-IgM ligado a X	*HIGM1*	Xq26
XHM con displasia ectodérmica (XHM-ED)	*IKBKG*	Xq28
Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos		
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	11q22.3
Deficiencia del receptor de interferón gamma	*IFNGR1*	6q23-q24
	IFNGR2	21q22.1-22.2
Deficiencia de interleucina 12	*IL12B*	5q31-q33
Deficiencia del receptor de interleucina 12	*IL12RB1*	19p13.1
Deficiencia de manosa enlazadora de lecitina	*MBL2*	10q11.2-q21
Síndrome de Wiskott-Aldrich	*WAS*	Xp11.23-p11.22
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	*SH2D1A/SAP*	Xq25

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Aiuti A et al: Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with non-ablative conditioning. Science 296:2410, 2002 [PMID: 12089448]

Buckley RH: Primary cellular immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 109:747, 2002 [PMID: 11994695]

Burrows PD, Cooper MD: IgA deficiency. Adv Immunol 65:245, 1997 [PMID: 9238511]

Fischer A: Primary immunodeficiency diseases: Natural mutant models for the study of the immune system. Scand J Immunol 55:238, 2002 [PMID: 11940230]

Gelfand EW: Antibody-directed therapy: Past, present, and future. J Allergy Clin Immunol 108: S111, 2001

Hacien-Bey AS et al: Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by *ex vivo* gene therapy. N Engl J Med 346:1185, 2002

Koskinen S: Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. J Clin Immunol 16:165, 1996 [PMID: 8734360]

Nelson DL, Terhorst C: X-linked lymphoproliferative syndrome. Clin Exp Immunol 122:291, 2000 [PMID: 11122230]

Ochs HD et al: *Primary Immunodeficiency Diseases*. New York, Oxford University Press, 1999

Ottenhoff TH et al: Genetics, cytokines and human infectious disease: Lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae. Nat Genet 32:97, 2002 [PMID: 12205477]

Rosen FS et al: Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol 119(Suppl 1):1, 1999

Villard J: MHC class II deficiency: A disease of gene regulation. Medicine 80:405, 2001 [PMID: 11704716]

de la Concha EG et al: MHC susceptibility genes to IgA deficiency are located in different regions on different HLA haplotypes. J Immunol 169:4637, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cuadros alérgicos, anafilaxis y mastocitosis sistémica (generalizada): introducción

El término *alergiaatópica* implica una tendencia familiar a la aparición, aislada o en combinación, de trastornos como asma, rinitis, urticaria y dermatitis eccematosa (dermatitis atópica). Sin embargo, los pacientes sin antecedentes atópicos también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad, ante todo urticaria y anafilaxis, asociadas con el mismo tipo de anticuerpo (IgE) que se observa en los individuos atópicos. Teniendo en cuenta que la célula cebada representa la célula efectora esencial de la respuesta biológica en la rinitis alérgica, la urticaria, la anafilaxis y la mastocitosis generalizada, en la introducción a estos problemas clínicos se consideran la biología evolutiva, las vías de activación, el perfil de productos sintetizados y los tejidos diana de este tipo celular.

La fijación de IgE a las células cebadas y basófilos del ser humano, proceso denominado *sensibilización*, prepara a estas células para su activación específica ante cada antígeno. La sensibilidad del receptor Fc altamente afín por IgE, llamado FcεRI, también estabiliza la expresión celular del receptor. FcεRI está formado por una cadena alfa, una beta y dos cadenas gamma unidas por un enlace disulfuro que atraviesan juntas la membrana plasmática en siete ocasiones. La cadena alfa es la que provoca el enlace de IgE, mientras que las cadenas beta y gamma transmiten la señal de transducción una vez que el polímero antigénico agrega a los receptores tetraméricos. La transducción de señales comienza por la acción de una cinasa de tirosina emparentada con la familia *src*, llamada *Lyn*, que guarda relación constitutiva con la cadena beta. Lyn transfosforila a los temas acordes de activación basados en el inmunorreceptor de tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, ITAM) de las cadenas beta y gamma del receptor, provocando el reclutamiento de más Lyn activo hacia la cadena beta de las cinasas de tirosina de la familia Syk/zap-70. Las tirosinas fosforiladas en los ITAM funcionan como sitios de enlace para la secuencia homóloga de *src* dos dominios (*src homology two*, SH2) dentro de estas cinasas. Syk activa no sólo a la fosfolipasa Cγ sino también a la cinasa 3 de fosfatidilinositol para proporcionar fosfatidil-3,4,5 trifosfato, que permite que las cinasas de la familia Tec (Btk e Itk) sean el objetivo de la membrana y sean activadas por Lyn. La fragmentación del sustrato del fosfolípido sustrato de la membrana por medio de la fosfolipasa Cγ proporciona inositol-1,4,5 trifosfato (IP_3) y 1,2-diacilgliceroles (1,2-DAG) para movilizar calcio y activar a la cinasa de proteína C. La posterior apertura de los canales activados regulados por el calcio consigue las elevaciones mantenidas del calcio intracelular

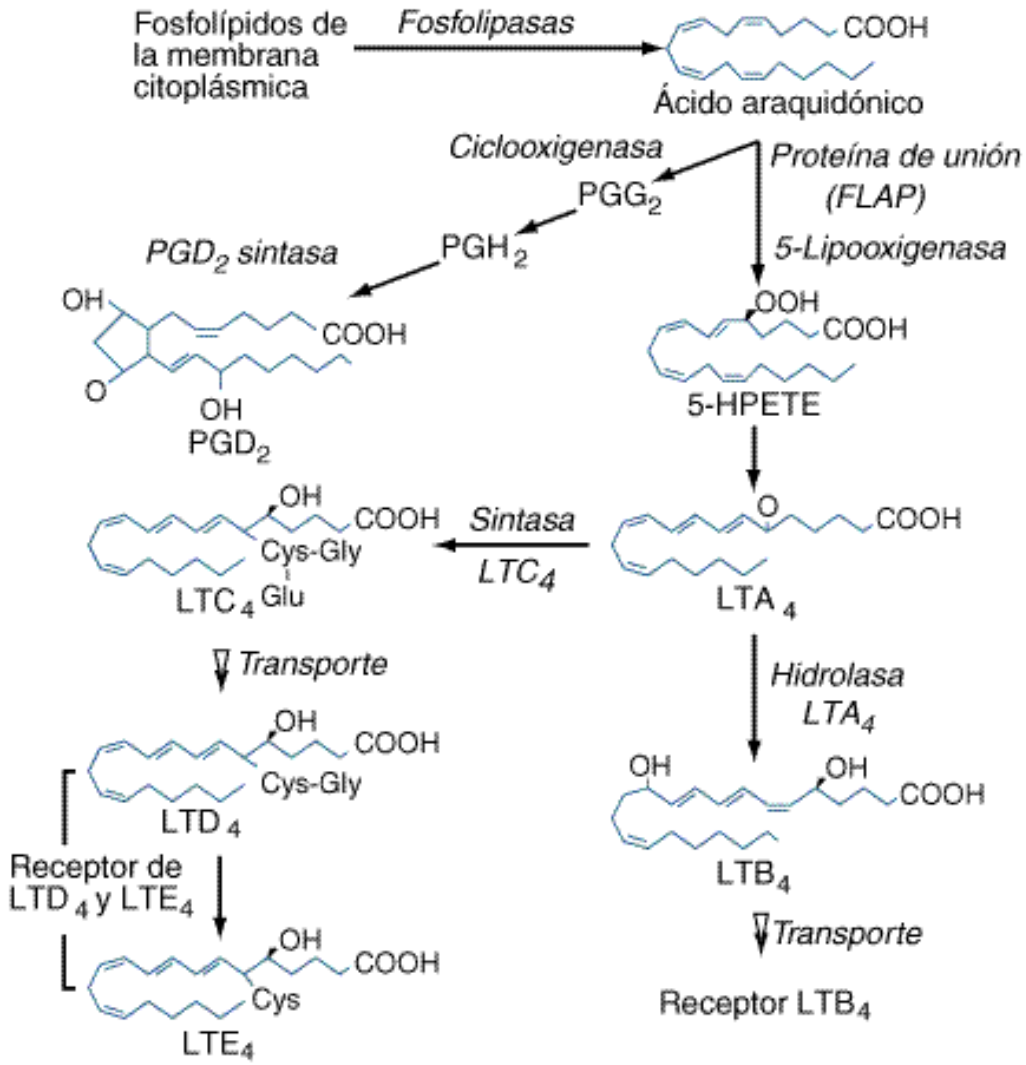
necesarias para reclutar las proteínas cinasas activadas por mitógeno, JNK y p38 (cinasa serina/treonina), que proporcionan los mecanismos para incrementar la liberación de ácido araquidónico y para intermediar la translocación nuclear de los factores de transcripción de diferentes citocinas. La activación de las fosfolipasas dependiente del ion calcio fragmenta la membrana de los fosfolípidos y favorece la generación de lisofosfolípidos que, al igual que 1,2-DAG, tienen carácter fusógeno y pueden facilitar la fusión de la membrana perigranular del gránulo secretorio con la membrana celular, un mecanismo que provoca la liberación de los gránulos sin membrana que contienen los mediadores preformados o primarios de las células cebadas.

El gránulo secretorio de la célula cebada (mastocito) humana presenta una estructura cristalina, a diferencia de lo que ocurre en las células cebadas de especies inferiores, y la activación celular dependiente de la IgE se puede caracterizar morfológicamente por la solubilización y el agrandamiento del contenido de los gránulos durante el primer minuto tras la perturbación del receptor; esta reacción determina la ordenación de los filamentos intermedios alrededor del gránulo tumefacto, su movimiento hacia la superficie celular y la fusión de la membrana perigranular con la de los demás gránulos y con la membrana plasmática para formar canales extracelulares con el fin de conseguir la liberación del mediador, mientras se mantiene la viabilidad celular.

Además de la exocitosis, la agregación de FcεRI inicia otros dos mecanismos o vías para la generación de productos bioactivos, es decir, los mediadores lipídicos y las citocinas. Las etapas bioquímicas implicadas en la expresión de estas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α), la interleucina (IL)-6, IL-4, IL-5, IL-13, el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) y otras, no se han definido específicamente para las células cebadas. No obstante, los estudios de inhibición de la producción de citocinas (IL-1β, TNF-α e IL-6) en células cebadas de ratón utilizando ciclosporina o FK506 revelan la fijación a la inmunofilina específica de ligando y la atenuación de la fosfatasa de serina/treonina dependiente del ion calcio y la calmodulina, calcineurina.

La generación de mediadores lipídicos (fig. 298-1) comprende la translocación de la fosfolipasa A_2 citosólica dependiente del ion calcio hacia la membrana externa del núcleo, con liberación ulterior de ácido araquidónico cuya preparación metabólica se realiza a través de las vías específicas del prostanoide y el leucotrieno. La sintasa integrante del endoperóxido de prostaglandina (PGHS-1/ciclooxigenasa-1) y la PGHS-2 inducible reciente (ciclooxigenasa 2) convierten al ácido araquidónico liberado en sus intermediarios secuenciales, prostaglandinas G_2 y H_2. La sintasa de prostaglandina hematopoyética D_2 dependiente del glutatión (PGD_2), a su vez, convierte a PGH_2 en PGD_2, que es el prostanoide predominante de la célula cebada.

FIGURA 298-1.



Vías de biosíntesis y liberación de los mediadores lipídicos derivados de la membrana de las células cebadas (mastocitos). El leucotrieno A_4 (LTA_4) es el producto intermedio de la vía de la 5-lipooxigenasa, a partir del cual se generan los productos finales leucotrieno C_4 (LTC_4) y leucotrieno B_4 (LTB_4), por efecto de las enzimas de la vía terminal; los productos finales abandonan la célula a través de sistemas de transporte saturables e independientes. La transpeptidasa glutamil gamma y una dipeptidasa escinden después el ácido glutámico y la glicina del LTC_4 para formar LTD_4 y LTE_4, respectivamente, que poseen en apariencia un receptor común. El único producto de las células cebadas de la vía de la ciclooxigenasa es prostaglandina D_2.

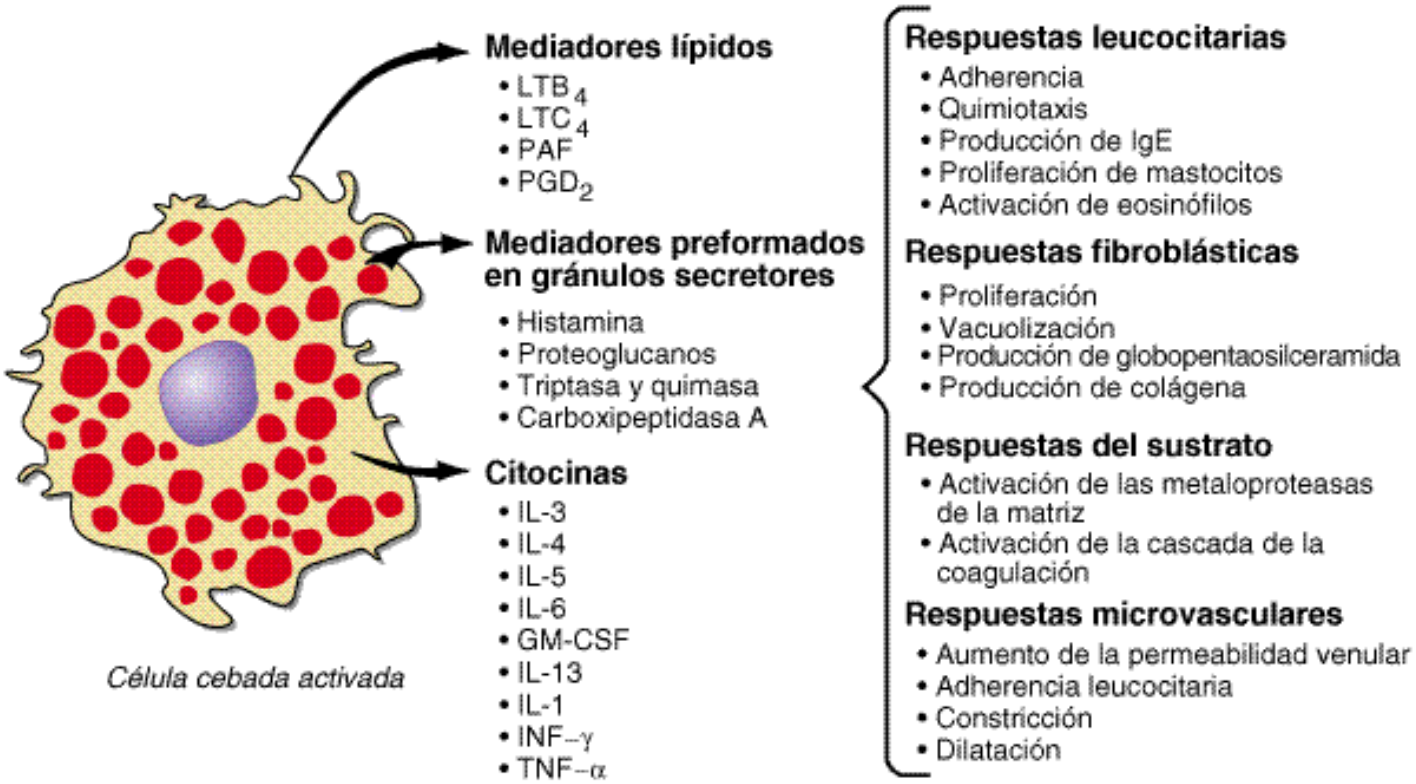
Para la vía biosintética del leucotrieno, el ácido araquidónico liberado es metabolizado por la 5-lipooxigenasa (5-LO) en presencia de una proteína integral de la membrana nuclear, la proteína activadora 5-LO (*5-LO activating protein*, FLAP). La translocación dependiente del ion calcio de 5-LO a la membrana nuclear convierte al ácido araquidónico en sus intermediarios secuenciales, ácido 5-hidroxiperoxieicosatetraenoico y leucotrieno (LT) A_4. El LTA_4 se conjuga con el glutatión reducido por medio de la sintasa LTC_4, proteína integral de la membrana nuclear homóloga a FLAP. El LTC_4 intracelular es liberado por un paso específico para cada portador de conversión extracelular a LTD_4 y LTE_4 al eliminar en forma secuencial ácido glutámico y glicina. Por lo contrario la hidrolasa de LTA_4 citosólico convierte una parte del LTA_4 en dihidroxileucotrieno LTB_4, que también es exportado en forma específica. Existen dos receptores para LTB_4, LTB_1R y LTB_2R, que gobiernan la quimiotaxis

de los neutrófilos en el ser humano. Asimismo, existen dos receptores para los leucotrienos cisteinílicos $CysLT_1R$ y $CysLT_2R$, en el músculo liso de las vías aéreas y la microvasculatura, así como en las células hematopoyéticas como eosinófilos y células cebadas. Mientras que $CysLT_1R$ tiene cierta predilección por LTD_4 y es bloqueado por los antagonistas de receptores en el uso clínico, $CysLT_2R$ responde igual al LTC_4 y no se modifica por estos antagonistas. El lisofosfolípido formado durante la liberación de ácido araquidónico a partir de 1-*O*-alquil-2-acil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina puede acetilarse en la segunda posición para formar factor activador plaquetario (*platelet-activating factor*, PAF).

A diferencia de las demás células de origen medular, las células cebadas abandonan la médula y circulan en forma de precursores que carecen de gránulos secretores definidos y FcεRI característico. Estos precursores expresan al receptor c-*kit* para el factor de la célula germinativa (*stem cell factor*, SCF) y, a diferencia de otros linajes, conservan y aumentan su expresión al madurar. La interacción de CSF con c-*kit* es un requisito absoluto para el desarrollo de células cebadas que residen en la piel y el tejido conectivo, y para la comitogénesis dependiente de las células T que proporciona células cebadas a las superficies mucosas. De hecho, en las deficiencias clínicas de células T no existen células cebadas en la mucosa intestinal, pero sí aparecen en la submucosa. Basados en la inmunodetección de proteasas neutras de los gránulos secretores, las células cebadas en el parénquima pulmonar y la mucosa intestinal expresan de manera selectiva triptasa y aquéllas de la submucosa intestinal y de las vías aéreas, la piel, los ganglios linfáticos y el parénquima mamario expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A (CPA). Los gránulos secretores de las células cebadas que son positivos para la triptasa presentan rollos cerrados con una periodicidad sugestiva de una estructura cristalina bajo el microscopio electrónico; por lo contrario, los gránulos secretores de las células cebadas con proteasas múltiples poseen muy pocos rollos y su aspecto es amorfo o como enrejado.

Las células cebadas se distribuyen en la superficie cutánea o mucosa y en el tejido submucoso de las vénulas y probablemente influyen en la penetración de ciertas sustancias extrañas gracias a su capacidad de respuesta muy rápida (fig. 298-2). La histamina y las hidrolasas ácidas se solubilizan gracias a la activación específica para cada estímulo y a la exocitosis de los gránulos secretores, mientras que las proteasas neutras, que son catiónicas, permanecen formando complejos con los proteoglicanos aniónicos, la heparina y el condroitín sulfato E, de manera que funcionan en concierto. La histamina y los distintos mediadores lipídicos (PGD_2, $LTC_4/D_4/E_4$, PAF) alteran la permeabilidad de las vénulas, permitiendo la entrada de ciertas proteínas plasmáticas, como el complemento y las inmunoglobulinas, mientras que el LTB_4 gobierna la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales y su desplazamiento dirigido ulterior (quimiotaxis). La acumulación de leucocitos y opsoninas plasmáticas facilita la defensa del microambiente. También la reacción inflamatoria puede ser nociva, como sucede en el asma bronquial, donde la actividad constrictora del músculo liso de los leucotrienos cisteinílicos resulta evidente y mucho más potente que la de la histamina.

FIGURA 298-2.



Los mediadores bioactivos de las tres categorías generados por la activación dependiente de la IgE de las células cebadas de ratón pueden inducir efectos comunes y secuenciales en las células efectoras, desencadenando respuestas inflamatorias agudas y mantenidas. LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGD2, prostaglandina D_2; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; INF, interferón; TNF, factor de necrosis tumoral.

Las citocinas y quimiocinas derivadas de la célula cebada incrementan y sostienen el componente celular de la reacción inflamatoria gobernada por células cebadas. La activación de las células cebadas cutáneas dependiente de la IgE provoca la producción y liberación de TNF-α, que a su vez induce respuestas de las células endoteliales que favorecen la adherencia leucocitaria. Asimismo, la activación de las células cebadas pulmonares y purificadas o las células cebadas cultivadas a partir de la sangre del cordón provocan la producción considerable de citocinas proinflamatorias (TNF-α) e inmunomoduladoras (IL-4, IL-5, IL-13) así como de quimiocinas. La biopsia bronquial de los pacientes con asma bronquial revela que las células cebadas son positivas desde el punto de vista inmunohistoquímico para IL-4 e IL-5, pero que la ubicación predominante de IL-4, IL-5 y GM-CSF es en las células T, definidas como T_H2 por este perfil. IL-4 modula el fenotipo de las células T para formar el subtipo T_H2, define el cambio del isotipo a IgE (al igual que IL-13) y aumenta la expresión gobernada por FcεRI de las citocinas a través de las células cebadas.

Es posible inducir una inflamación alérgica de fase celular inmediata y tardía en la piel, nariz o pulmón de algunos seres humanos alérgicos, por medio de un desafío con un alergeno. En la fase inmediata del desafío local aparece prurito y secreción nasal, broncoespasmo y secreción mucosa en los pulmones y una respuesta de ámpulas y enrojecimiento, con prurito en la piel. La reducción de

la permeabilidad nasal, la función pulmonar disminuida o el eritema evidente con edema de la piel en el sitio de una respuesta tardía entre 6 y 8 h después, se acompaña en la biopsia de un infiltrado y activación de células T tipo T_H2, eosinófilos, basófilos e incluso algunos neutrófilos. Esta inflamación alérgica que avanza desde la primera activación de las células cebadas hasta la infiltración celular tardía se ha utilizado como sustitutivo experimental de la rinitis perenne o el asma bronquial. No obstante, en el asma bronquial existe una hiperreacción variable e intrínseca de las vías aéreas.

Al estudiar el mecanismo de la hipersensibilidad inmediata en el ser humano, se ha examinado en gran parte el reconocimiento dependiente de IgE de ciertas sustancias que no son tóxicas. Una región del cromosoma 5 (5q23-31) contiene genes implicados en la regulación de la concentración de IgE, incluyendo a IL-4 e IL-13, así como IL-3 e IL-9, que participan en la hiperplasia reactiva de las células cebadas e IL-5 y GM-CSF, importantes en el desarrollo de los eosinófilos y su viabilidad en los tejidos. Los genes ligados a las respuestas específicas de las IgE a ciertos alergenos son aquéllos que cofidican al complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) y ciertas cadenas de los receptores de células T ([*T cell receptor*, TCR]-$\alpha\delta$). La complejidad de la atopia y las enfermedades vinculadas comprenden predisposición, gravedad y respuestas terapéuticas, cada una de las cuales se encuentra dentro de las variables gobernadas por los estímulos inmunitarios tanto innatos como adaptativos.

La inducción de la enfermedad alérgica requiere la sensibilización de una persona predispuesta frente a un alergeno específico. Esta sensibilización se puede producir en cualquier momento de la vida, aunque la mayor propensión se produce durante la niñez y los primeros años de la adolescencia. La exposición de una persona vulnerable a un alergeno provoca el procesamiento de éste por parte de las células presentadoras de antígeno, incluidas las de tipo macrofágico situadas en las superficies corporales (fosas nasales, pulmones, ojos, piel e intestino) y que establecen contacto con el medio externo. Estas células presentadoras de antígeno procesan el alergeno proteico y presentan el péptido con epítopo a través de su MHC y a subgrupos concretos de células T. La respuesta de las células T depende tanto del reconocimiento mediante diversas interacciones ligando/receptor como del microambiente de citocinas, de manera que la IL-4 estimula una respuesta T_H2 mientras que interferón gamma (IFN-γ) estimula una respuesta T_H1. Las células T pueden inducir potencialmente varias respuestas frente a un alergeno, como la dermatitis por contacto, denominada respuesta de tipo T_H1, y la respuesta alérgica mediada por IgE, denominada T_H2. La respuesta T_H2 se vincula con la activación de células B específicas que se transforman en células plasmáticas para la producción de anticuerpos. La síntesis y la liberación en el suero de IgE con especificidad de alergeno por parte de las células plasmáticas determina la sensibilización de las células portadoras de receptores Fc para la IgE —como células cebadas y basófilos— que luego pueden activarse tras la exposición al alergeno específico. En ciertas enfermedades, como las que conllevan atopia, las poblaciones de eosinófilos y monocitos pueden expresar el receptor trimérico de alta afinidad FcεRI que carece de la cadena beta pero que, no obstante, responde a su

agregación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anafilaxis

Definición

La respuesta anafiláctica, que puede ser letal en una persona sensibilizada, aparece a los pocos minutos de la administración de un antígeno específico y se manifiesta por dificultad respiratoria que suele evolucionar hacia colapso vascular o hacia un choque sin dificultades respiratorias previas. Las manifestaciones cutáneas como el prurito y la urticaria, con o sin angioedema, son características de estas reacciones anafilácticas generalizadas. Las manifestaciones gastrointestinales consisten en náusea, vómito, dolor abdominal espasmódico y diarrea.

Factores predisponentes y etiología

No existen pruebas convincentes de que la edad, el sexo, la raza, la profesión o la localización geográfica predispongan a la anafilaxis, excepto por la exposición a algún inmunógeno. Según la mayor parte de los estudios realizados, la atopia no predispone a los pacientes a la anafilaxis frente al tratamiento con penicilina o el veneno inyectado por la picadura de un insecto, pero sí es un factor de riesgo para los alergenos contenidos en los alimentos y para el látex.

Las sustancias capaces de producir una reacción anafiláctica generalizada en el ser humano son las siguientes: proteínas heterólogas en forma de hormonas (insulina, vasopresina, hormona paratiroidea), enzimas (tripsina, quimiotripsina, penicilasa, estreptocinasa), extractos de polen (ambrosía, gramíneas, árboles), extractos distintos del polen (ácaros del polvo, caspa de los gatos, perros, caballos y animales de laboratorio), alimentos (leche, huevos, mariscos, nueces, cereales, judías, gelatina en cápsulas), antisuero (gammaglobulina antilinfocitaria), proteínas de origen laboral (productos del caucho) y veneno de Hymenoptera (avispa ordinaria, abejones, polistes, abejas, hormigas de fuego importadas); polisacáridos como el dextrano y el tiomerosal, utilizado como conservante de las vacunas y, en general, medicamentos del tipo de la protamina o los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, anfotericina B, nitrofurantoína, quinolonas), anestésicos locales (procaína, lidocaína), relajantes musculares (suxametonio, gallamina, pancuronio), vitaminas (tiamina, ácido fólico), medios diagnósticos (deshidrocolato sódico, bromosulftaleína) y compuestos químicos utilizados por profesionales (óxido de etileno) que posiblemente actúan como haptenos formando conjugados inmunógenos con las proteínas del hospedador. El hapteno conjugado puede ser un compuesto precursor, un producto de almacenamiento derivado por vía no

enzimática o un metabolito producido por el hospedador.

Fisiopatología y manifestaciones

Existe una gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los síntomas y signos, aunque el dato característico de la reacción anafiláctica es la aparición de alguna de las manifestaciones segundos o minutos después de la introducción del antígeno, por lo general mediante inyección o, con menos frecuencia, mediante ingestión. Se puede producir una obstrucción de las vías respiratorias superiores o de las inferiores. El edema laríngeo se puede experimentar como la presencia de una "bola" en la garganta, ronquera o estridor, mientras que la obstrucción bronquial provoca una sensación de tirantez en el tórax o la aparición de sibilancias audibles. Los pacientes con asma bronquial tienen predisposición a la afección grave de las vías respiratorias inferiores. Un síntoma característico es la erupción cutánea formada por pápulas cutáneas bien circunscritas con bordes eritematosos, altos y serpiginosos, y con una zona central más clara. Esta erupción urticariana es muy pruriginosa y puede presentar una distribución circunscrita o difusa. Las pápulas pueden unirse y formar ronchas gigantes, y no suelen durar más de 48 h. También puede aparecer un angioedema, que es un proceso edematoso profundo de la piel, circunscrito y que no deja huella tras la presión. Puede ser asintomático o provocar una sensación de quemazón o de pinchazo.

En los casos fatales con obstrucción bronquial clínica, los pulmones muestran una importante hiperinflación en el examen macro y microscópico. No obstante, las alteraciones microscópicas en los bronquios se limitan a secreciones luminales, congestión peribronquial, edema submucoso e infiltración por eosinófilos; el enfisema agudo se atribuye a un broncoespasmo incoercible que desaparece tras la muerte. El angioedema de la epiglotis y la laringe causa el fallecimiento del paciente por obstrucción mecánica, aunque este proceso también resulta evidente en la hipofaringe y, en cierto grado, en la tráquea; en el examen microscópico se observa una amplia separación entre las fibras de colágena y los elementos glandulares; también se observa congestión vascular e infiltración por eosinófilos. Los pacientes que fallecen por colapso vascular sin hipoxia previa secundaria a insuficiencia respiratoria presentan congestión visceral con una supuesta pérdida de volumen sanguíneo intravascular. Las alteraciones electrocardiográficas asociadas, con o sin infarto, observadas en algunos pacientes pueden ser reflejo de una alteración cardíaca primaria, o bien ser secundarias a una disminución crítica del volumen plasmático.

Las manifestaciones angioedematosas y urticarianas del síndrome anafiláctico se han atribuido a la liberación de histamina endógena. Parece probable que los leucotrienos cisteinílicos desempeñen algún papel en la alteración mecánica del pulmón, ya que causan una importante constricción bronquiolar. El colapso vascular sin dificultad respiratoria, por reacción a la estimulación experimental con el veneno de himenópteros, se asocia no sólo con una elevación intensa y prolongada del nivel sérico de histamina sino también con signos de coagulación intravascular y síntesis de cininas. Basándose en la observación de que los pacientes con mastocitosis generalizada e hipotensión episódica que evoluciona hacia colapso vascular excretan grandes cantidades de PGD_2 además de histamina, y que se controlan con la administración de un fármaco no esteroideo pero

no con los antihistamínicos solos, es posible que la PGD_2 también sea importante en las reacciones anafilácticas de carácter hipotensor. Los leucotrienos cisteinílicos pueden estar implicados en el proceso patobiológico de los enfermos con isquemia miocárdica, con o sin infarto.

Diagnóstico

El diagnóstico de una reacción anafiláctica depende en gran medida de una anamnesis precisa en la que se demuestre la instauración de signos y síntomas apropiados pocos minutos después de la introducción de la sustancia responsable. Cuando sólo aparece una parte del síndrome florido, como urticaria aislada, broncoespasmo súbito en un paciente asmático o colapso vascular tras la administración intravenosa de algún agente, se deben considerar la probabilidad de una reacción inmunitaria compleja mediada por complemento, una respuesta idiosincrásica frente a cualquiera de los antiinflamatorios no esteroideos, o un efecto directo de ciertos fármacos o agentes de diagnóstico sobre las células cebadas (mastocitos). Por ejemplo, la administración intravenosa de agentes químicos desgranuladores de células cebadas, como los opiáceos y los medios de contraste radiológico, puede ocasionar un cuadro generalizado de urticaria, angioedema y sensación de opresión retroesternal, con o sin broncoconstricción o hipotensión detectables clínicamente. Además, los antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, la aminopirina, el ácido mefenámico y el ácido acetilsalicílico, pueden desencadenar un episodio potencialmente letal de obstrucción de las vías respiratorias superiores o inferiores en los pacientes asmáticos, que se asemeja en sus manifestaciones clínicas a la anafilaxis pero que no se vincula con una respuesta detectable de IgE. Este síndrome, que se suele asociar con poliposis nasal, se debe a la inhibición de la PGHS-1 por la correspondiente síntesis amplificada y no regulada de leucotrienos cisteinílicos a través de la vía de la 5-lipooxigenasa/LTC_4 sintasa. En la reacción anafiláctica transfusional que se produce en los pacientes con déficit de IgA, la especificidad responsable reside en las IgG o IgE anti-IgA; el mecanismo de la reacción mediada por la IgG anti-IgA se supone que es la activación del complemento con participación secundaria de las células cebadas.

En el examen de necropsia se ha demostrado la presencia de una IgE específica en la sangre del corazón de pacientes que fallecieron de anafilaxis generalizada, mediante transferencia pasiva intradérmica de suero a un receptor normal, realizando a las 24 h una estimulación antigénica en la misma zona; seguidamente aparecieron ronchas y eritema, es decir, la *reacción de Prausnitz-Küstner*. Con objeto de evitar los peligros de la transferencia de la hepatitis al receptor u otras infecciones, es preferible utilizar el suero para inducir la sensibilización pasiva de una suspensión de leucocitos humanos enriquecida con basófilos para la liberación de histamina inducida por el antígeno. Además, se ha demostrado mediante radioinmunoanálisis la presencia de anticuerpos específicos IgE en pacientes con reacciones anafilácticas aunque para ello se requieren antígenos purificados. Las elevaciones de los niveles de triptasa beta en el suero implican la activación de las células cebadas en una reacción generalizada adversa y son especialmente indicativas de episodios de hipotensión durante la anestesia general o cuando se ha producido una evolución fatal.

Tratamiento

Es imprescindible el diagnóstico precoz de una reacción anafiláctica debido a que la muerte se produce minutos u horas después de los primeros síntomas. Los síntomas leves, como el prurito y la urticaria, pueden controlarse con la administración de 0.3 a 0.5 ml de adrenalina a 1:1 000 por vía subcutánea, repitiendo la dosis siempre que sea necesario con intervalos de 20 min en las reacciones más graves. Cuando el material antigénico se inyectó en una extremidad, la tasa de absorción se puede reducir con la aplicación rápida de un torniquete proximal a la zona de reacción, administrando 0.2 ml de adrenalina a 1:1 000 en la zona afectada, y eliminando el aguijón del insecto (en los casos en que esté presente) sin comprimir el tejido. Se debe iniciar un goteo intravenoso para permitir la administración de 2.5 ml de adrenalina, diluida a 1:10 000, con intervalos de 5 a 10 min, expansores del volumen y fármacos vasopresores como la dopamina, si se produce una hipotensión refractaria. La reposición del volumen intravascular debido al exudado venular poscapilar puede requerir varios litros de solución salina. La adrenalina posee efectos tanto alfa como adrenérgicos beta que determinan vasoconstricción, relajación del músculo liso bronquial y atenuación del aumento en la permeabilidad de las vénulas. Los betabloqueadores están relativamente contraindicados en las personas con riesgo de anafilaxis, ante todo en aquéllas con hipersensibilidad al veneno de Hymenoptera o que reciben inmunoterapia a causa de una alergia respiratoria. Cuando no es posible controlar la situación con adrenalina se debe considerar la posibilidad de una hipoxia por obstrucción de las vías respiratorias, por alguna arritmia cardíaca, o por ambas. En algunos casos es útil administrar oxígeno por una cánula nasal o mediante presión positiva intermitente con albuterol inhalado o nebulizado, pero cuando la hipoxia es progresiva es necesario recurrir a la intubación endotraqueal o a una traqueostomía. Existen otros fármacos auxiliares como el antihistamínico difenhidramina en una dosis de 50 a 100 mg por vía intramuscular o intravenosa, y la aminofilina, en una dosis de 0.25 a 0.5 g por vía intravenosa (IV), que son apropiados para el tratamiento de la urticaria-angioedema y el broncoespasmo, respectivamente. Los corticosteroides por vía intravenosa no son eficaces en la fase aguda, aunque se debe considerar su administración en los casos de broncoespasmo, urticaria e hipotensión persistentes. Además, en un síndrome denominado *anafilaxis idiopática* con angioedema recurrente de las vías respiratorias superiores, la administración de glucocorticoides puede resultar útil debido a que disminuye la frecuencia de la crisis, la gravedad de los episodios, o ambas.

Prevención

La prevención de la anafilaxis debe tener en cuenta la sensibilidad del receptor, la dosis y el carácter del agente diagnóstico o terapéutico, así como el efecto de la vía de administración sobre la tasa de absorción. Cuando existe un antecedente definido de reacción anafiláctica previa, incluso aunque sea de grado leve, es preferible seleccionar otro agente o procedimiento. El conocimiento de la reactividad cruzada de los compuestos es esencial, ya que, por ejemplo, las cefalosporinas comparten un anillo lactámico beta común con las penicilinas. Antes de la prueba intradérmica se realiza una prueba cutánea por medio de una punción o un rasguño, ya que la primera puede

causar anafilaxis. Estas pruebas se realizan antes de administrar ciertos materiales que pueden despertar reacciones anafilácticas, como extractos alergénicos o cuando se desconoce la naturaleza de la reacción adversa previa. Con respecto a la penicilina, las dos terceras partes de los pacientes con antecedentes de reacciones positivas y prueba positiva a la inyección cutánea intradérmica de bencilpeniciloil-polilisina (BPL) o a la mezcla determinante menor (*minor determinant mixture*, MDM) de productos de bencilpenicilina presentan reacciones alérgicas al recibir este tratamiento; dichas reacciones en los pacientes con reactividad al determinante menor son casi siempre de tipo anafiláctico. Incluso los individuos sin antecedentes de reacción clínica previa muestran una incidencia de 2 a 6% de pruebas cutáneas positivas frente a estas dos sustancias, y alrededor de tres por 1 000 de los pacientes con antecedentes negativos experimentan anafilaxis al recibir el tratamiento penicilínico, con una mortalidad cercana a uno por cada 100 000. Las pruebas cutáneas para los antibióticos se deben realizar sólo en los pacientes con antecedentes clínicos compatibles con reacción de hipersensibilidad inmediata y con necesidad urgente del antibiótico en cuestión; las pruebas cutáneas no tienen valor en las reacciones cutáneas no mediadas por IgE. La desensibilización con la mayoría de los antibióticos se puede efectuar por vía intravenosa, subcutánea u oral. Por lo regular se administran cantidades gradualmente mayores del antibiótico por la vía seleccionada hasta alcanzar una dosis terapéutica. Debido al riesgo de anafilaxis generalizada durante la fase de desensibilización, este procedimiento se debe realizar sólo cuando haya un equipo de reanimación y se mantenga una vía intravenosa. Puede ser esencial administrar el agente terapéutico con intervalos regulares con objeto de impedir que reaparezca la acumulación de células sensibilizadas de gran tamaño.

Una forma diferente de protección implica la inducción de anticuerpos bloqueadores de tipo IgG, que tienen carácter protector frente a la anafilaxis inducida por el veneno de himenópteros al interactuar con el antígeno, de forma que llegue menos cantidad a las células cebadas hísticas sensibilizadas; para que esta inmunoterapia sea eficaz se requiere la utilización de veneno específico (o con reactividad cruzada) de himenópteros. Como la sensibilización es a veces transitoria, el máximo riesgo de reacción anafiláctica generalizada en las personas con hipersensibilidad a Hymenoptera se vincula con una prueba cutánea positiva en ese momento. Aunque existe una reactividad cruzada mínima entre el veneno de las abejas y el de la avispa común, se observa, sin embargo, un gran número de reacciones cruzadas entre el veneno de la avispa común y el resto de los venenos de los véspidos (abejones y polistes, de la familia Vespidae). La prevención consiste en modificar las actividades al aire libre, evitar la marcha con los pies descalzos, utilizando servicios perfumados, comiendo en zonas especiales, recortando los setos y la hierba, y eliminando la hojarasca o la fruta caída. Como ocurre con todos los casos de anafilaxis, estas personas deben llevar un brazalete de identificación y tener acceso inmediato a un lote no caducado de adrenalina. Las limitaciones de la vida cotidiana y el estrés psicológico se pueden evitar con inmunoterapia con el veneno hasta lograr un título específico de IgG antiveneno. Aunque se ha recomendado que el tratamiento antiveneno se continúe por tiempo indefinido o hasta que se normalicen las pruebas cutáneas y las pruebas específicas de IgE sérica, existen

pruebas de que cinco años de tratamiento inducen un estado de resistencia frente a las reacciones por picadura independiente de los niveles séricos de IgG o IgE específica. Este hecho contrasta con la relación establecida entre la inmunidad frente a las picaduras y la IgG específica en las fases iniciales del régimen terapéutico. La posibilidad de avance hacia manifestaciones respiratorias o vasculares graves en los niños con una reacción limitada a la piel es muy escasa y, por este motivo, no se recomienda la inmunoterapia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Urticaria y angioedema

Definición

La urticaria y el angioedema pueden aparecer por separado o juntos, en forma de manifestaciones cutáneas de edema local que no deja fóvea. En las superficies mucosas de las vías respiratorias superiores o del aparato digestivo se puede producir un proceso similar. La *urticaria* afecta sólo a la porción superficial de la dermis y origina pápulas bien circunscritas con bordes eritematosos, altos y serpiginosos, y con un centro blanquecino, que pueden coalescer y formar ronchas gigantes. El *angioedema* es un edema circunscrito y bien delimitado que afecta a las capas profundas de la piel, incluido el tejido celular subcutáneo. Los episodios recurrentes de urticaria o angioedema que duran menos de seis semanas se consideran agudos, mientras que los episodios que persisten más de este período se consideran crónicos.

Factores predisponentes y causa

Probablemente, la aparición de urticaria y angioedema es más frecuente de lo que se ha descrito debido a la naturaleza evanescente y limitada de estas erupciones cutáneas, que rara vez requieren atención médica cuando se limitan a la piel. Aunque la urticaria y el angioedema agudo o crónico pueden afectar a personas de cualquier grupo de edad, son más frecuentes tras la adolescencia, y su incidencia es mayor en individuos en el tercer decenio de la vida; en efecto, en un estudio realizado con universitarios se observó que 15 a 20% había presentado alguna reacción urticariana pruriginosa.

La clasificación de la urticaria-angioedema que aparece en el cuadro 298-1 subraya los diferentes mecanismos que causan la enfermedad clínica y que son importantes para el diagnóstico diferencial; no obstante, la mayor parte de los casos de urticaria crónica son idiopáticos. La urticaria y el angioedema que aparecen durante la estación adecuada en pacientes con alergia respiratoria estacional, o por efecto de la exposición a animales o moho, se atribuye a la inhalación de pólenes, caspa de animales y esporas de hongos, respectivamente. No obstante, la urticaria y el angioedema secundarios a inhalación son relativamente infrecuentes en comparación con los secundarios a la ingestión de fruta fresca; mariscos; productos lácteos; pescado; chocolate; legumbres, incluidos los cacahuetes; y diferentes fármacos, que pueden ocasionar no sólo el síndrome anafiláctico con síntomas gastrointestinales importantes, sino también una urticaria crónica.

Cuadro 298-1. Clasificación de la urticaria y el angioedema
1. Dependientes de IgE
a. Sensibilidad a antígenos específicos (pólenes, alimentos, medicamentos, hongos, veneno de himenópteros, helmintos)
b. Físicos: dermografismo, frío, solar, colinérgico, vibrador, por ejercicio
c. Autoinmunitarios
2. Regidos por bradicininas
a. Angioedema hereditario: deficiencia de inhibidor de C1: desnudo (tipo 1) y disfuncional (tipo 2)
b. Angioedema adquirido: deficiencia de inhibidor de C1: inhibidor antiidiotipo y anti-C1
c. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
3. Regidos por el complemento
a. Vasculitis necrosante
b. Enfermedad del suero
c. Reacciones a los productos hematológicos
4. No inmunitaria
a. Sustancias liberadoras de células cebadas (opiáceos, curare, antibióticos, D-tubocurarina, medios de contraste)
b. Sustancias que modifican el metabolismo del ácido araquidónico (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, colorantes azo y benzoatos)
5. Idiopática

Otros mecanismos causales son los estímulos físicos como el frío, el calor, la radiación solar, el ejercicio y la irritación mecánica. Las urticarias físicas se diferencian por el factor desencadenante y otros aspectos de la presentación clínica. El *dermografismo*, que se produce en 1 a 4% de la población, se define como la aparición de un habón lineal en un lugar que haya sido golpeado con un objeto duro o que muestre una configuración adaptada al factor desencadenante. El dermografismo muestra una incidencia máxima en los decenios segundo y tercero de la vida. No depende de la diátesis atópica y su duración suele ser inferior a cinco años. La *urticaria por presión*, que suele acompañar al dermografismo o a la urticaria idiopática crónica, se manifiesta por la respuesta a un estímulo mantenido, como una cincha o cinturón colocado en el hombro, la carrera (pies) o los trabajos manuales (manos). La *urticaria colinérgica* se diferencia en que los habones pruriginosos son de pequeño tamaño (1 a 2 mm) y están rodeados de una gran zona de eritema; los ataques suelen desencadenarse por fiebre, un baño o ducha caliente, o el ejercicio, y posiblemente guardan relación con una mayor temperatura corporal central. La *anafilaxis por ejercicio* es desencadenada por el ejercicio aislado, o bien, es secundaria al consumo previo de ciertos alimentos. El cuadro clínico se limita en ocasiones a la presencia de eritema y urticaria pruriginosa, pero en otras comprende angioedema de la cara, bucofaringe, laringe o intestino e incluso colapso vascular; se distingue de la urticaria colinérgica por la presencia de ámpulas de

tamaño convencional y por la ausencia de fiebre o rubor. La *urticaria por frío*, que puede ser adquirida o hereditaria, se manifiesta localmente en el lugar de la exposición (cubo de hielo) o en las zonas del cuerpo expuestas (temperatura ambiente), pero si se produce la inmersión en agua fría (natación) puede avanzar hasta el colapso vascular. La *urticaria solar* se subdivide en tres grupos, según la respuesta a determinadas bandas del espectro lumínico. El *angioedema vibratorio* puede producirse después de varios años de exposición profesional o de manera idiopática, y a veces conlleva urticaria colinérgica. Otras formas raras de alergia física, que se definen siempre por la inducción específica del estímulo, comprenden la *urticaria local por calor*, la *urticaria acuagénica* por contacto con el agua (con independencia de su temperatura y en ocasiones vinculada a policitemia vera) y la *urticaria de contacto*, por interacción directa con algún compuesto químico.

El angioedema sin urticaria se produce en el déficit del inhibidor C1 (*C1 inhibitor*, C1INH), que puede tener un carácter hereditario de tipo autosómico dominante o una naturaleza adquirida. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) llegan a provocar una presentación clínica similar en 0.1 a 0.5% de hipertensos debido a la degradación atenuada de la bradicinina. La urticaria y el angioedema asociados con la enfermedad del suero clásica o con vasculitis necrosante cutánea idiopática parecen ser enfermedades por depósitos de inmunocomplejos en los casos en los que también existe hipocomplementemia. Las reacciones farmacológicas idiosincrásicas a los agentes liberadores de los gránulos de células cebadas y a los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser generales, simulando una anafilaxis, o bien pueden limitarse a zonas cutáneas concretas.

Fisiopatología y manifestaciones

Las erupciones urticarianas son característicamente pruriginosas, afectan a cualquier zona del cuerpo, desde el cuero cabelludo a las plantas de los pies, y aparecen en brotes de 24 a 72 h de duración, de manera que las lesiones antiguas desaparecen a medida que aparecen las nuevas. Las localizaciones más frecuentes son las extremidades, los genitales externos y la cara, ante todo la región de los ojos y los labios. Aunque de duración limitada, el angioedema de las vías respiratorias superiores puede ser potencialmente letal debido a la obstrucción laríngea, mientras que la afección gastrointestinal puede producir un cólico abdominal, a veces aunado a náusea y vómito, y a veces motiva que se emprendan intervenciones quirúrgicas innecesarias. La urticaria y el angioedema no producen manchas residuales en la piel, a menos que exista un proceso subyacente que cause una extravasación eritrocitaria superpuesta.

La anatomía patológica de la urticaria y el angioedema se suele caracterizar por edema masivo de la dermis en la urticaria, y de la dermis y el tejido celular subcutáneo en el angioedema. En las zonas afectadas, los haces de colágena aparecen muy separados, y las vénulas a veces están dilatadas. El infiltrado perivenular puede estar formado por linfocitos, eosinófilos y neutrófilos que aparecen en combinación y número diferentes por toda la dermis.

Quizá el ejemplo mejor estudiado de urticaria y angioedema mediados por células cebadas e IgE es

la *urticaria por frío.* En ocasiones se puede detectar la presencia de crioglobulinas, aunque esto no es así en la mayoría de los pacientes. La inmersión de una extremidad en agua helada produce angioedema en la porción distal, con urticaria en la zona de interfase con el aire, al cabo de unos minutos de exposición. Los estudios anatomopatológicos revelan una importante desgranulación de las células cebadas, que concurre con edema en la dermis y el tejido celular subcutáneo. La sangre venosa de la extremidad estimulada con frío y angioedematosa muestra un incremento importante del contenido plasmático de histamina, mientras que la sangre venosa de la extremidad normal contralateral no contiene ninguno de estos mediadores. Se han detectado niveles altos de histamina en el contenido plasmático del flujo venoso y en el líquido de las vesículas producidas experimentalmente en pacientes con dermografismo, urticaria por presión, angioedema vibratorio, urticaria lumínica y urticaria por calor. El análisis ultraestructural revela que el patrón de desgranulación de las células cebadas en la urticaria por frío se asemeja a la respuesta mediada por IgE, con solubilización del contenido de los gránulos, fusión de las membranas perigranulosa y celular, y secreción del contenido del gránulo; en la lesión por dermografismo se observa una desgranulación zonal superpuesta (en sacabocados). Se ha observado también una mayor histamina plasmática con desgranulación de las células cebadas, confirmado en la biopsia, en las crisis generalizadas de *urticaria colinérgica* y de *anafilaxis inducida por el ejercicio,* desencadenados de manera experimental durante el ejercicio en un tapiz rodante con una camiseta húmeda; sin embargo, sólo en la urticaria colinérgica se produce una disminución asociada de la función pulmonar.

Hasta 33% de los pacientes con urticaria crónica posee autoanticuerpos contra IgE o contra la cadena alfa de FcεRI. En estos pacientes, el suero autólogo inyectado en la propia piel induce un brote de ronchas con activación de células cebadas, pero todavía no se conoce la relación entre estos anticuerpos y la evolución clínica. Los estudios *in vitro* revelan que estos autoanticuerpos gobiernan la desgranulación de los basófilos, que aumenta con el suero como origen del fragmento anafilatóxico, C5a.

El angioedema hereditario es una enfermedad autosómica dominante causada por la deficiencia de C1INH (tipo 1) en casi 85% de los pacientes y por una proteína disfuncional (tipo 2) en el resto. En la variedad adquirida se consume en forma excesiva C1INH, a causa de los compejos inmunitarios formados entre los anticuerpos antiidiotípicos e IgG monoclonal presentado por linfomas de células B o por un autoanticuerpo dirigido contra C1INH. C1INH bloquea la función catalítica del factor XII activado (factor de Hageman) y de la calicreína, así como de los componentes C1r/C1s de C1. Durante la crisis de angioedema, los pacientes con deficiencia de C1INH presentan elevación de la concentración plasmática de bradicininas, especialmente en la sangre venosa de la extremidad afectada, y menor concentración de precalicreína y cinógeno de alto peso molecular, a partir de la cual se fragmenta la bradicinina. La reducción paralela de los sustratos del complemento, C4 y C2, reflejan la acción de C1 activado durante estas crisis. Los ratones con disociación deliberada del gen para C1INH presentan una mayor permeabilidad vascular crónica. La patobiología se agrava al

administrar algún inhibidor de ACE (captopril) y se atenúa cruzando a la cepa sin C1INH con una cepa con receptor de bradicinina 2 (*bradykinin 2 receptor*, Bk2R). Puesto que ACE también se describe como cininasa II, el empleo de bloqueadores dificulta la degradación de la bradicinina y explica la razón por la que aparece angioedema en forma idiosincrásica en los pacientes hipertensos con un C1INH normal.

Diagnóstico

El comienzo rápido y la naturaleza limitada de las erupciones urticarianas y angioedematosas son características distintivas. Otros rasgos adicionales son la aparición de brotes de lesiones urticarianas en diferentes estadios evolutivos y la distribución asimétrica del angioedema. La urticaria y el angioedema producidos por mecanismos dependientes de la IgE suelen estar relacionados con antecedentes del paciente en los que participan alergenos específicos o estímulos físicos, con la incidencia estacional y con la exposición a determinados ambientes. La reproducción directa de la lesión mediante un estímulo físico tiene un valor especial, ya que con frecuencia establece la causa de la lesión. El diagnóstico de un alergeno ambiental determinado mediante la historia clínica se puede confirmar con una prueba cutánea o con la medición en suero de la IgE específica para el alergeno. La urticaria y el angioedema mediados por IgE pueden estar asociados o no con una elevación de la IgE total o con eosinofilia periférica. No se observan fiebre, leucocitosis ni elevación de la velocidad de sedimentación.

La clasificación de los estados urticarianos y angioedematosos del cuadro 298-1, en función de sus posibles mecanismos, incluye necesariamente algunos puntos de diagnóstico diferencial. La hipocomplementemia no se observa en los procesos de células cebadas mediados por IgE, y puede reflejar una anomalía adquirida (atribuida a la formación de inmunocomplejos) o una deficiencia genética de C1INH. La urticaria crónica recidivante (por lo común en mujeres) relacionada con artralgias, elevación de la velocidad de sedimentación y normo o hipocomplementemia, sugiere una vasculitis necrosante cutánea subyacente. En condiciones normales, la urticaria vasculítica persiste más de 72 h, mientras que la urticaria convencional suele durar menos de 24 a 48 h. La confirmación depende de la biopsia, en la que se observa infiltración celular, restos nucleares y necrosis fibrinoide de las vénulas. Este mismo proceso biopatológico explica la urticaria que se vincula con enfermedades como el lupus eritematoso generalizado o la hepatitis vírica, con o sin arteritis asociada. La enfermedad del suero, por sí sola, o una entidad clínica similar producida por medicamentos comprende no sólo la urticaria, sino también la pirexia, la linfadenopatía, las mialgias y artralgias o la artritis. Las reacciones urticarianas a los hemoderivados o al tratamiento intravenoso con inmunoglobulina se definen por los antecedentes y por lo general no avanzan a menos que el receptor sufra un déficit de IgA en el primer caso o se agregue el reactivo en el segundo.

El diagnóstico de angioedema hereditario se sospecha no sólo por los antecedentes heredofamiliares sino también por la ausencia de prurito y de urticaria, la gravedad de las crisis recurrentes de cólico y los accesos de edema laríngeo. El diagnóstico por laboratorio está sujeto a la

demostración de una deficiencia en el antígeno C1INH (tipo 1) o de una proteína no funcional (tipo 2) por medio de un análisis catalítico de inhibición. Si bien la concentración de C1 es normal, sus sustratos, C4 y C2, son muy reducidos y descienden todavía más durante las crisis por la activación de C1 adicional. Las variedades adquiridas de deficiencia de C1INH tienen el mismo cuadro clínico, pero difieren en cuanto a la ausencia de un elemento familiar y conllevan hipofunción de C1, de la proteína C1q y de C1INH, C4 y C2. La deficiencia congénita y adquirida de C1INH y el angioedema por inhibidores de la ACE conllevan bradicinina alta.

La urticaria y el angioedema se deben diferenciar de la sensibilidad de contacto, una erupción vesicular aguda que evoluciona hacia un engrosamiento crónico de la piel tras una exposición alergénica mantenida. También se deben diferenciar de la dermatitis atópica, un trastorno que se presenta como eritema, edema, pápulas, vesículas y salida de líquido, y que evoluciona hacia una fase subaguda y crónica en la que las vesículas son menos notables o incluso faltan, y en la que predominan la descamación con fisuras y la liquenificación con una distribución que característicamente afecta a las superficies flexoras. En la mastocitosis cutánea aparecen máculas y pápulas de coloración marrón-rojiza (características de la urticaria pigmentosa) que causan prurito con los traumatismos; en la mastocitosis generalizada, con o sin urticaria pigmentosa, se producen episodios de enrojecimiento cutáneo generalizado, con o sin urticaria, aunque sin angioedema.

Tratamiento

La identificación del factor (o factores) causales y su eliminación constituyen el programa terapéutico más satisfactorio; este método es factible en distintos grados en las reacciones mediadas por IgE frente a alergenos o estímulos físicos. En la mayor parte de las formas de urticaria, los antihistamínicos H_1, como la clorfeniramina y la difenhidramina, incluida la clase no sedante representada por loratadina o cetirizina, alivian tanto la urticaria como el prurito. La ciproheptadina, y en particular la hidroxizina, han demostrado su eficacia cuando los antihistamínicos H_1 no han sido útiles. Otra alternativa es la doxepina, un compuesto tricíclico dibenzoxepínico con actividad antagonista de receptores H_1 y H_2. La terbutalina, agonista adrenérgico alfa, o un antagonista de $CysLT_1R$ puede añadirse al esquema terapéutico. Los glucocorticoides tópicos carecen de utilidad y los glucocorticoides por vía generalizada suelen evitarse en las urticarias idiopáticas, físicas o inducidas por alergenos por su toxicidad prolongada. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de los pacientes con urticaria por presión, urticaria vasculítica (en especial con predominio de eosinófilos), en el angioedema idiopático con o sin urticaria y en la urticaria crónica que responde mal al tratamiento convencional. En el caso de urticaria vasculítica persistente, puede añadirse hidrocloroquina o colquicina después de la hidroxizina y antes o al mismo tiempo que los glucocorticoides por vía generalizada.

El tratamiento de la deficiencia congénita de C1INH se ha simplificado gracias a que los andrógenos atenuados corrigen el defecto bioquímico y ofrecen protección profiláctica; su eficacia se atribuye a que el gen normal produce C1INH en cantidad suficiente como para regular la activación

espontánea de C1. El antifibrinolítico ácido aminocaproico épsilon puede utilizarse como profilaxis preoperatoria pero está contraindicado en los pacientes con tendencia trombótica o isquemia por ateroesclerosis arterial. Asimismo, la administración de proteína C1INH en forma de solución o aislada es de utilidad como profilaxis y para reducir la fuerza de las crisis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mastocitosis generalizada

Definición

La *mastocitosis generalizada* se define como una hiperplasia de células cebadas (mastocitos), a menudo de evolución lenta y no neoplásica. La hiperplasia suele detectarse en la médula ósea y en las localizaciones periféricas de distribución normal, como la piel, la mucosa gastrointestinal, el hígado y el bazo. La mastocitosis se produce a cualquier edad y muestra un ligero predominio en los varones. La prevalencia de la mastocitosis generalizada se desconoce, no se ha observado ningún tipo de incidencia familiar y la atopia no aumenta.

Clasificación y fisiopatología

Según una reciente clasificación de consenso de la mastocitosis generalizada, existen cuatro formas diferentes (cuadro 298-2). La *mastocitosis generalizadaindolente* (*indolent systemic mastocytosis*, ISM) provoca la mayor parte de los casos; implica que no hay indicios de un trastorno hematológico, hepatopatía o linfadenopatía asociados y, en principio, no altera la esperanza de vida. La *mastocitosis generalizada vinculada a trastornos hematológicos clonales de línea celular no cebada (systemic mastocytosis associated with clonal hematologic non-mast cell lineage disease*, SM-AHNMD), depende de la naturaleza del trastorno, que varía desde la dismielopoyesis hasta la leucemia. En la *mastocitosis generalizada agresiva* (*aggressive systemic mastocytosis*, ASM), la proliferación de las células cebadas en los órganos parenquimatosos provoca deficiencia de la función hepática, hiperesplenismo y/o malabsorción y su pronóstico en ausencia de un trastorno hematológico es sombrío; un subgrupo de estos pacientes padece de eosinofilia prominente con hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. La variedad más rara de esta enfermedad es la *leucemia de células cebadas*, que aún hoy es letal; la sangre periférica contiene células cebadas atípicas que se tiñen en forma metacromática.

Cuadro 298-2. Clasificación de la mastocitosis

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

En varios linajes celulares de los pacientes con mastocitosis se observa una mutación puntual de A a T en el codón 816 que provoca la sustitución de ácido aspártico por valina, lo que indica una mutación somática con beneficios en la función. Esta sustitución, así como otras en el sitio 816, es

característica de los adultos con SM-AHNMD pero también se observa en los pacientes con mastocitosis generalizada indolente y mastocitosis cutánea, ya que las células cebadas en cualquier sitio provienen de la médula ósea. En los lactantes y niños con manifestaciones cutáneas, en especial con urticaria pigmentosa o lesiones bulosas, casi nunca existen alteraciones viscerales y por lo general se resuelve porque son raras las mutaciones con beneficios en la función.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis generalizada, aparte de las complicaciones leucémicas, se deben a la ocupación de los tejidos por la masa de células cebadas, a la respuesta hística frente a esta ocupación, y a la liberación de sustancias bioactivas en zonas locales y distantes. Las manifestaciones farmacológicas inducidas por estos mediadores comprenden prurito, sofocos (bochornos), palpitaciones y colapso vascular, molestias gástricas, dolor espasmódico en la porción inferior del abdomen y cefalalgia recidivante. El aumento de la masa celular se traduce en la presencia de las lesiones de la urticaria pigmentosa en ciertos lugares de la piel, pero también contribuye al dolor óseo y a la malabsorción. Los cambios fibróticos mediados por las células cebadas se hallan limitados al hígado, el bazo y la médula ósea, y posiblemente guardan relación con las características funcionales de las células cebadas que aparecen en estas zonas, a diferencia de lo que sucede en otros focos sin fibrosis como el tejido gastrointestinal o la piel. El análisis por inmunofluorescencia de la médula ósea y de las lesiones de la piel en la mastocitosis generalizada indolente, y del bazo, ganglios linfáticos y piel en la mastocitosis generalizada agresiva, muestran únicamente un fenotipo de células cebadas, a saber, células cebadas con pocas estructuras enrolladas que expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A.

Las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentosa son máculas o pápulas de color marrón que responden a los traumatismos con eritema y ronchas (signo de Darier). Al parecer su frecuencia es ≥90% en los pacientes con mastocitosis indolente y <50% en aquéllos con SM-AHNMD o mastocitosis enérgica. Alrededor de 1% de los pacientes con mastocitosis indolente sufre lesiones cutáneas que se manifiestan por máculas de color pardo-alquitrán con un eritema en placas llamativo y telangiectasias asociadas (telangiectasia maculosa eruptiva persistente). En la porción superior del tubo digestivo, el problema más frecuente es la hipersecreción mediada por la histamina, que produce gastritis y úlcera péptica. En la porción inferior, la diarrea y el dolor abdominal, atribuidos a la afección del intestino delgado, pueden agravarse por la malabsorción con insuficiencia nutricional y osteomalacia secundarias. La fibrosis periporta, que se vincula con infiltración por células cebadas y elevación de los eosinófilos, puede causar hipertensión portal con ascitis. En algunos enfermos, los sofocos (bochornos) y el colapso vascular recidivante se agravan considerablemente como consecuencia de la respuesta idiosincrásica a las dosis mínimas de antiinflamatorios no esteroideos. Las alteraciones neuropsiquiátricas suelen expresarse como trastornos de la memoria para hechos recientes, disminución de la atención y cefalalgias "jaquecosas". Los pacientes de cada categoría de mastocitosis generalizada pueden sufrir una exacerbación de un determinado signo o síntoma clínico tras ingerir alcohol, utilizar narcóticos que

interaccionan con las células cebadas o tomar antiinflamatorios no esteroideos.

Diagnóstico

El diagnóstico de mastocitosis casi siempre se sospecha por la historia clínica y la exploración física, se respalda con los resultados de laboratorio y se confirma únicamente por medio de un examen histopatológico. Hay consenso reciente en que el diagnóstico de mastocitosis generalizada se facilita con una biopsia de médula ósea, para cumplir con el criterio de una característica mayor y una menor o tres menores (cuadro 298-3). La médula ósea proporciona el criterio mayor al revelar conglomerados de células cebadas, a menudo en ubicación paratrabecular o perivascular con linfocitos y eosinófilos, así como los criterios menores de una morfología anormal de las células cebadas, inmunofenotipo aberrante de la membrana de las células cebadas o mutación en el codón 816 de cualquier tipo celular. Otras pruebas incruentas que son útiles antes de realizar la biopsia de médula ósea son la concentración sérica total de triptasa, la orina de 24 h para medir la histamina, los metabolitos de histamina o los metabolitos de PGD_2. La variedad alfa de triptasa se eleva en más de 50% de los pacientes con mastocitosis generalizada y constituye un criterio menor; la variedad beta se eleva en los pacientes que sufren una reacción anafiláctica. Otros estudios que se llevan a cabo según el cuadro clínico son una gammagrafía ósea o un estudio del esqueleto completo; estudios con medio de contraste del aparato digestivo hasta el intestino delgado, tomografía computadorizada o endoscopia y una evaluación neuropsiquiátrica, incluyendo un electroencefalograma.

Cuadro 298-3. Criterios para el diagnóstico de mastocitosis generalizada[a]

Mayores: infiltrados multifocales densos de células cebadas en la médula ósea u otros tejidos extracutáneos confirmados por medio de la inmunodetección de triptasa o metacromasia
Menores: morfología anormal de las células cebadas con forma de huso o núcleo multilobulado o excéntrico
Fenotipo aberrante de la superficie de las células cebadas con expresión de CD25 y CD2 (receptor de IL-2) además de C117 (c-*kit*)
Detección de mutación del codón 816 en las células de la sangre periférica, células de la médula ósea o tejido de lesiones
Triptasa sérica total (principalmente alfa) mayor de 20 ng/ml

[a] Para el diagnóstico se necesita un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.

El diagnóstico diferencial obliga a descartar otras alteraciones que conllevan sofocos. Para descartar un tumor carcinoide o un feocromocitoma es necesario medir el ácido 5-hidroxiindolacético y las metanefrinas en orina de 24 h. La mayoría de los enfermos con anafilaxis recidivante, incluidos los del grupo idiopático, presenta angioedema que no constituye una manifestación de mastocitosis generalizada.

Tratamiento

El tratamiento de la mastocitosis generalizada debe realizarse de manera escalonada, en función de

los signos y los síntomas; se puede administrar un antihistamínico H_1 para combatir los sofocos y el prurito y un antihistamínico H_2 o un inhibidor de la bomba de protones para controlar la hipersecreción de ácido gástrico clorhídrico. El cromoglicato sódico oral controla la diarrea y el dolor abdominal, y los antiinflamatorios no esteroideos ayudan a prevenir los sofocos más intensos que se vinculan con colapso vascular, a pesar de utilizar antihistamínicos H_1 y H_2 para bloquear la biosíntesis de PGD_2. Los glucocorticoides generalizados alivian, en principio, la malabsorción. Las cefalalgias se suelen tratar con antidepresivos tricíclicos o con otros fármacos que modifican los niveles de neurotransmisores. El ketotifeno se ha utilizado para aliviar los sofocos en los pacientes que no toleran los antiinflamatorios no esteroideos y en los pacientes con dolor óseo o cefalalgias que no responden al tratamiento. La eficacia del interferón alfa en la mastocitosis generalizada enérgica es controvertida y ello puede obedecer a la dificultad para alcanzar la dosis necesaria en algunos pacientes, a causa de sus efectos adversos. En la mastocitosis agresiva a veces es útil administrar hidroxiurea, para reducir el número de precursores del linaje de células cebadas. Conviene recurrir a la quimioterapia en el caso de una leucemia franca.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Rinitis alérgica

Definición

La rinitis alérgica se caracteriza por estornudos, rinorrea, obstrucción de las vías nasales, prurito conjuntival, nasal y faríngeo, y lagrimeo; todos estos síntomas guardan relación cronológica con la exposición al alergeno. Aunque suele tener carácter estacional debido a su relación con los pólenes transportados por el aire, en un entorno de exposición crónica puede ser perenne. La incidencia de rinitis alérgica en Norteamérica es cercana a 7%, y alcanza un valor máximo en la infancia y la adolescencia.

Factores predisponentes y etiología

La rinitis alérgica suele aparecer en personas atópicas, es decir, en individuos con antecedentes familiares de un complejo sintomático similar o relacionado y con antecedentes personales de alergia colateral expresada en forma de dermatitis eccematosa, urticaria o asma (cap. 236). Hasta 40% de los pacientes con rinitis manifiestan asma, mientras que aproximadamente 70% de los que tienen asma experimentan rinitis. Los síntomas casi siempre aparecen antes del cuarto decenio de vida y tienden a disminuir en forma gradual con la edad, aunque son raras las remisiones espontáneas completas. Algunas hierbas que se polinizan gracias al viento y no a los insectos, al igual que algunos pastos y árboles, producen suficiente polen como para extenderse ampliamente mediante las corrientes de aire, provocando rinitis alérgica estacional. La fecha de polinización de estas especies varía muy poco año con año en cada localidad, pero difiere en los diversos climas. En las zonas templadas de Norteamérica, la polinización de los árboles ocurre entre marzo y mayo, la de los pastos entre junio y principios de julio y la de la hierba entre mediados de agosto y principios de octubre. Los mohos son universales, puesto que se forman en la tierra y en la materia orgánica en descomposición y propagan sus esporas dependiendo del clima. La rinitis alérgica perenne ocurre por reacción a los alergenos que existen durante todo el año, como el epitelio que se descama en la caspa de los animales, proteínas derivadas de las cucarachas, esporas de mohos o polvo, que tiene ácaros como *Dermatophagoides farinae* y *D. pteronyssinus.* Los ácaros del polvo se alimentan de escamas de la piel humana y revisten el material digerido con una proteína específica para cada ácaro antes de excretarlo. Hasta en 50% de los pacientes con rinitis perenne no es posible encontrar un alergeno como causa. La capacidad de cada alergeno para producir rinitis en lugar de síntomas de la vía respiratoria baja puede atribuirse a su tamaño, de 10 a 100 μm, y a su retención en la nariz.

Fisiopatología y cuadro clínico

Las principales características de la rinitis alérgica son rinorrea episódica, estornudos, obstrucción de las vías nasales con lagrimeo y prurito conjuntival, de la mucosa nasal y la bucofaringe. La mucosa nasal se encuentra pálida y turbia, la conjuntiva se encuentra congestionada y edematosa y la faringe no suele mostrar signos. El edema de los cornetes y las mucosas con obstrucción de los orificios sinusales y las trompas de Eustaquio origina infecciones secundarias de los senos paranasales y el oído medio, respectivamente. Los pólipos nasales, que son proyecciones de mucosa que contienen líquido de edema con una cantidad variable de eosinófilos, muchas veces aparecen al mismo tiempo que la infección en la nasofaringe o los senos paranasales y aumentan los síntomas obstructivos.

Las fosas nasales presentan una gran superficie mucosa en los pliegues de los cornetes, lo que permite controlar la temperatura y humedad del aire inhalado y para filtrar las partículas inspiradas. Las vías nasales contorneadas filtran fácilmente las partículas con un tamaño superior a 10 µm, fijándolas en la "manta" de moco; más tarde, la acción de los cilios elimina las partículas atrapadas hacia la faringe. La retención del polen y la digestión de su cubierta externa por las enzimas mucosas, como la lisozima, producen la liberación de alergenos proteicos que suelen tener un peso molecular entre 10 000 y 40 000. La in-teracción inicial se produce entre el alergeno y las células cebadas intraepiteliales sensibilizadas con IgE específica, y después afecta a las células cebadas que se localizan por debajo de la superficie mucosa en zonas perivenulares y que también están sensibilizadas con IgE específica. Durante la estación sintomática, cuando la mucosa ya está tumefacta e hiperémica, se produce una mayor reactividad adversa al polen estacional y a los pólenes antigénicamente no relacionados para los que existe una hipersensibilidad subyacente. Este efecto de cebado se atribuye a una mayor penetración de los alergenos en las células cebadas perivenulares más profundas. Las muestras de biopsia de la mucosa nasal durante una reacción alérgica episódica se caracterizan por un edema submucoso importante con infiltración inflamatoria, ante todo por eosinófilos, aunque también se observan algunos basófilos y neutrófilos.

El líquido de la superficie mucosa contiene no sólo IgA (presente debido a su pieza secretoria) sino también IgE, que, al parecer, llega a esta zona mediante difusión a partir de las células plasmáticas distribuidas en la proximidad de las superficies mucosas. La IgE se fija a las células cebadas de la mucosa y la submucosa, y la intensidad de la respuesta clínica a los alergenos inhalados guarda relación cuantitativamente con la dosis definida de polen a la que queda expuesto el paciente de forma natural. En las personas sensibles, la introducción del alergeno en las fosas nasales provoca estornudos, congestión nasal y rinorrea, y el líquido que se elimina contiene histamina, PGD_2 y leucotrienos. Por tanto, las células cebadas del tejido de los pólipos nasales y de la mucosa y submucosa nasales sintetizan y liberan mediadores a través de reacciones dependientes de IgE que son capaces de producir edema hístico e infiltración eosinófila.

Diagnóstico

El diagnóstico de rinitis alérgica estacional depende básicamente de la historia clínica, en la que se relata la aparición del cuadro coincidiendo con la polinización de las hierbas, las plantas o los árboles causantes. El carácter continuo de la rinitis alérgica perenne producida por la contaminación del hogar o del lugar de trabajo dificulta el análisis de la historia clínica, aunque puede existir una variabilidad en los síntomas relacionada con la exposición a caspa de los animales, alergenos de los ácaros del polvo, caspa de las cucarachas o alergenos relacionados con el trabajo, como el látex. A menudo los pacientes con rinitis perenne tienen este problema en su vida adulta y suelen ser mujeres. Además, presentan pólipos nasales y engrosamiento de las membranas sinusales en la radiografía. El término *rinitis vasomotora* designa un proceso de mayor reactividad de la nasofaringe en el que se produce un complejo sintomático similar al de la rinitis alérgica perenne con estímulos inespecíficos. Otras entidades que deben excluirse son las malformaciones de la nasofaringe, la exposición a sustancias irritantes, la infección de las vías respiratorias superiores, el embarazo con edema importante en la mucosa nasal, la utilización tópica prolongada de fármacos adrenérgicos alfa en forma de gotas nasales (rinitis por fármacos), y la utilización de ciertos medicamentos como la rauwolfia, los antagonistas adrenérgicos beta y los estrógenos.

Las secreciones nasales de los pacientes alérgicos son ricas en eosinófilos, y es frecuente la eosinofilia periférica. La presencia de neutrofilia local o generalizada implica infección. La IgE sérica total suele estar elevada, pero la demostración de especificidad inmunitaria para la IgE es vital para el diagnóstico etiológico. Una prueba cutánea por vía epicutánea (raspado o punción) con los alergenos de interés permite identificar con rapidez y seguridad la IgE con especificidad de alergeno que ha sensibilizado a las células cebadas cutáneas. Una prueba intracutánea positiva, con una razón peso:volumen de 1:10 a 1:20 de extracto tiene un gran valor predictivo respecto a la presencia de alergia. Más tarde, cuando está indicado por la historia clínica o por una

prueba intracutánea negativa se realiza una prueba intradérmica utilizando 0.05 ml a una dilución de 1:500 a 1:1 000; si bien este método es más sensible, también resulta menos confiable por la reacción que manifiestan algunas personas asintomáticas a la dosis de prueba. Las pruebas intracutáneas en busca de alergenos alimentarios ayudan a corroborar la historia clínica. También es posible demostrar una alergia alimentaria por medio de un reto comparativo con placebo y doble ciego, pero esta técnica conlleva cierto riesgo de provocar una reacción anafiláctica. Es más seguro recurrir a una dieta de eliminación, pero también es más tediosa y menos definitiva. La alergia alimentaria es una causa rara de rinitis alérgica.

Los métodos más modernos para detectar IgE total, como la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), en el que se utiliza anti-IgE adherida a una partícula de fase sólida o de fase líquida, constituyen técnicas rápidas y baratas. También es posible medir de manera específica la anti-IgE en el suero a través de su unión a un alergeno, y más tarde se calcula la captación de anti-IgE adherida. En comparación con la prueba cutánea, el análisis de IgE específica en el suero es menos sensible pero más específico.

Prevención

La forma más eficaz de controlar las enfermedades alérgicas es no exponerse al alergeno responsable; pueden requerirse en este sentido la eliminación de las mascotas o cachorros de las casas a fin de evitar la caspa de estos animales, la utilización de filtros de aire para reducir al mínimo las concentraciones de polen en el aire, la eliminación de la caspa de las cucarachas mediante destrucción química del insecto y la cuidadosa conservación de los alimentos, el desplazamiento hacia zonas en las que no existe polinización durante los períodos más críticos, e incluso el cambio de domicilio para eliminar las esporas de los mohos. El control de los ácaros del polvo para la erradicación del alergeno incluye la utilización de cubiertas de plástico para los colchones, almohadas y colchas, y la eliminación de alfombras y cortinas.

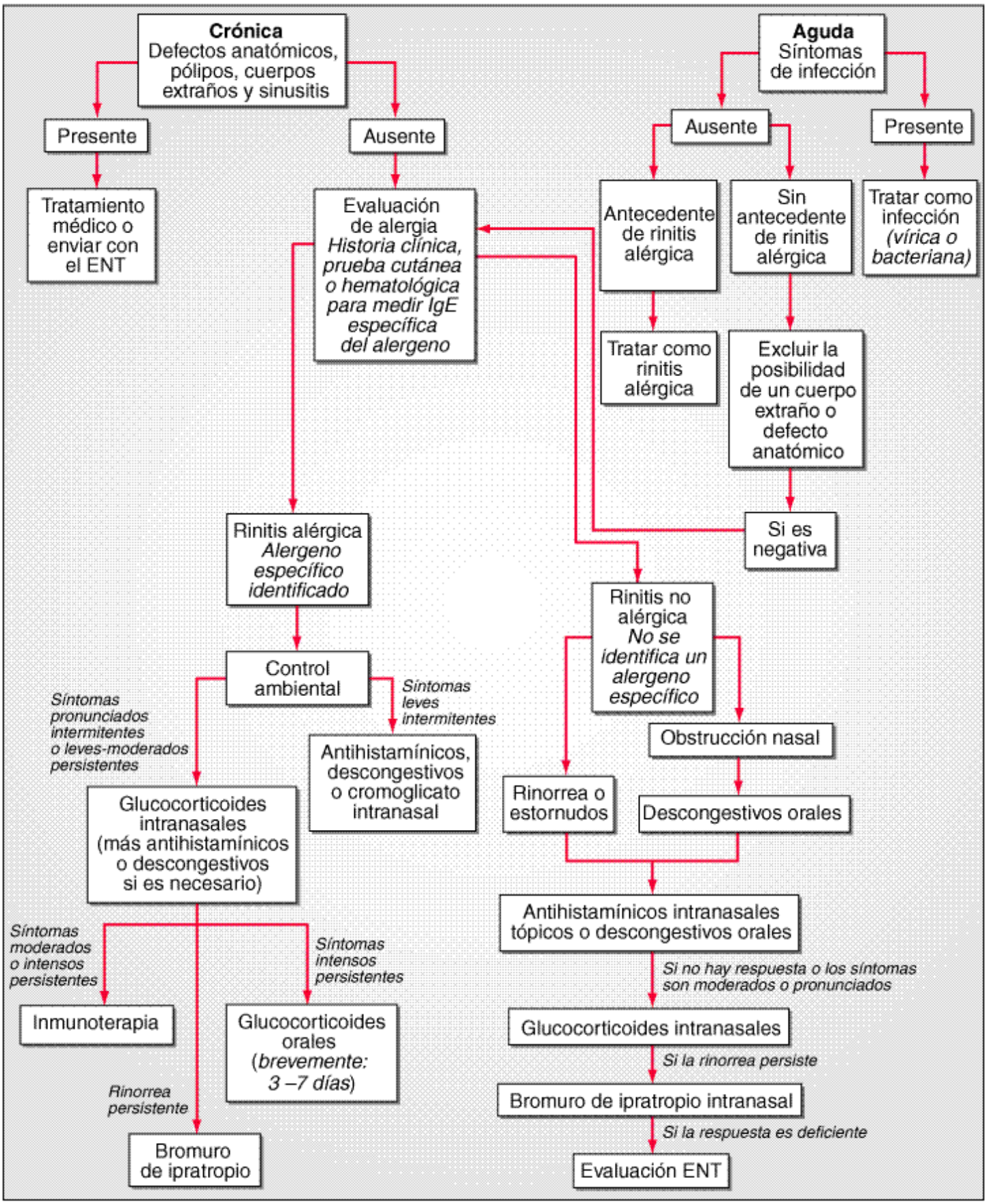
Tratamiento

El método más barato para corregir la rinitis alérgica es evitar el contacto con el alergeno, pero el método tradicional ante una rinitis alérgica estacional o perenne es el tratamiento farmacológico. Los antihistamínicos de la clase H_1 por vía oral son eficaces para el prurito nasofaríngeo, los estornudos, la rinorrea y algunas manifestaciones oculares, como prurito, lagrimeo y eritema, pero no son eficaces para la congestión nasal. Los antihistamínicos antiguos son sedantes e inducen alteraciones psicomotoras, como una menor coordinación oculomanual y deficiencia para conducir vehículos. Sus efectos anticolinérgicos (muscarínicos) comprenden alteraciones visuales, retención urinaria y estreñimiento. Los antihistamínicos H_1 más modernos, como fexofenadina, loratadina, desloradina, cetirizina y azelastina son menos lipofílicos y más sensibles, atraviesan con menos facilidad la barrera hematoencefálica y, por tanto, sus efectos tanto sedantes como anticolinérgicos son mínimos. Su eficacia en el alivio de la coriza y los estornudos es muy similar. Los antihistamínicos tienen muy pocos efectos en la congestión. La azelastina en aerosol nasal produce cierta mejoría en las personas con rinitis vasomotora no alérgica, pero en algunos pacientes tiene el efecto adverso de la disgeusia (gusto pervertido). Los adrenérgicos alfa, como fenilefrina u oximetazolina, se utilizan por lo general por vía tópica para aliviar la congestión y obstrucción nasal, pero su eficacia se limita por la rinitis de rebote y algunas respuestas generalizadas, como hipertensión. Los descongestivos adrenérgicos alfa orales que contienen seudoefedrina se utilizan como tratamiento de la congestión nasal, casi siempre combinados con algún antihistamínico. Estas combinaciones causan en ocasiones insomnio y están prohibidas en los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, retención urinaria, hipertensión acentuada o angiopatía coronaria. El cromoglicato sódico es un aerosol nasal que carece de efectos secundarios y se utiliza en forma profiláctica y continua durante la estación. Su eficacia clínica desde el punto de vista profiláctico es menor que la de los antihistamínicos de segunda generación. Los glucocorticoides intranasales son los fármacos más potentes para aliviar la rinitis, ya sea estacional o perenne, e incluso la rinitis vasomotora; son altamente eficaces y

sus efectos secundarios son mínimos, si se comparan con estos mismos fármacos pero administrados por vía oral. Su efecto secundario más común es la irritación local y es rara la proliferación excesiva de *Candida*. Los glucocorticoides intranasales que se utilizan en la actualidad (beclometasona, flunisolida, budesonida, fluticasona y mometasona) tienen la misma eficacia clínica, logrando el alivio de 70% de los síntomas, y varían únicamente en cuanto al período en que comienzan a actuar. El ipratropio tópico es un anticolinérgico altamente eficaz para reducir la rinorrea, incluyendo la de los pacientes con síntomas perennes, además de resultar eficaz cuando se combina con esteroides intranasales. Para otros síntomas generalizados fuera de la nasofaringe, como la conjuntivitis alérgica, el tratamiento puede ser local.

La *inmunoterapia*, a menudo denominada *hiposensibilización*, consiste en administrar por vía subcutánea y de manera repetida inyecciones del alergeno considerado responsable del síndrome clínico, en concentraciones gradualmente crecientes. Los estudios controlados realizados en la rinitis alérgica a la ambrosía y las gramíneas revelan que este tratamiento corrige parcialmente los síntomas. La duración de esta forma de inmunoterapia es de tres a cinco años, y su interrupción está basada en la aparición de síntomas mínimos durante dos estaciones de exposición consecutivas. Al parecer, se obtienen más beneficios clínicos administrando una dosis alta del alergeno pertinente, que se aumenta a intervalos semanales o mensuales. El paciente debe permanecer en el sitio donde se aplica el tratamiento por lo menos durante 20 min para poder atender cualquier reacción anafiláctica. Es frecuente observar reacciones circunscritas con eritema e induración, que persisten uno o tres días. La inmunoterapia está contraindicada en los pacientes con problemas cardiovasculares graves o asma inestable, y se debe tener especial cautela en los pacientes que necesitan bloqueadores adrenérgicos beta, por la dificultad que representa cualquier complicación anafiláctica. La respuesta a la inmunoterapia se origina por una combinación de efectos celulares y humorales en los que las células T probablemente modulen la producción de las citocinas. La inmunoterapia debe reservarse para la rinitis estacional o perenne comprobada y causada por el contacto definitivo con cierto alergeno confirmado por la presencia de IgE específica. A continuación se describe la secuencia para el tratamiento de la rinitis alérgica o perenne a un alergeno específico según lo requiere el alivio sintomático: 1) identificar el alergeno causal por medio de la historia clínica y confirmarlo por la presencia de IgE específica mediante una prueba cutánea o análisis en suero; 2) evitar el alergeno causal, y 3) tratamiento médico escalonado (fig. 298-3). Los síntomas leves e intermitentes de rinitis alérgica se corrigen con antihistamínicos por vía oral, antihistamínicos intranasales o cromoglicato sódico intranasal. La rinitis alérgica moderada o grave se corrige con glucocorticoides intranasales y antihistamínicos por vía oral o combinaciones de antihistamínicos y descongestivos. La rinitis alérgica persistente que obliga a aplicar glucocorticoides intranasales diariamente y a añadir otros medicamentos como antihistamínicos por vía oral, combinaciones de descongestivos o ipratropio tópico, amerita inmunoterapia específica contra el alergeno. En algunos casos está indicado incluso administrar un esquema de prednisona por vía oral.

FIGURA 298-3.



Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis. ENT, otorrinolaringólogo (*ear, nose, and throat surgeon*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bochner BS, Lichtenstein LM: Anaphylaxis. N Engl J Med 324:1785, 1993

Boyce JA, Austen KF: The biology of the mast cell, in *Immunologic Diseases*, 6th ed, KF Austen et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Brightling CE et al: Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med 346:1699, 2002 [PMID: 12037149]

Ewan PW: Anaphylaxis. BMJ 316:1442, 1997

Han ED et al: Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. J Clin Invest 109:1057, 2002 [PMID: 11956243]

Kinet JP et al: IgE receptor (FcεRI) and signal transduction. Eur Respir J 22:116s, 1996 (supplement)

Kirshenbaum AS et al: Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34+, c-*kit*+, and expresses aminopeptidase N (CD13). Bood 94:2333, 1999 [PMID: 10498605]

Manetz TS et al: Vav1 regulates phospholipase Cγ activation and calcium responses in mast cells. Mol Cell Biol 21:3763, 2001 [PMID: 11340169]

Metcalfe DD: The mastocytosis syndrome, in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed, IM Freedberg et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2003, pp 1603–1608

Nussberger J et al: Plasma bradykinin in angioedema. Lancet 351:1693, 1998 [PMID: 9734886]

O'Hollaren MT: Update in allergy and immunology. Ann Intern Med 129:1036, 1998 [PMID: 9867759]

Penrose JF et al: Leukotrienes: Biosynthetic pathways, release, and receptor-mediated actions with relevance to disease states, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed, JI Gallin and R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999

Soter NA, Kaplan AP: Urticaria and angioedema, in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed, IM Freedberg et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2003, pp 1129–1139

Tefferi A et al: Treatment of systemic mast cell disease with cladribine. N Engl J Med 344:307, 2001 [PMID: 11191665]

Valent P et al: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. Leukemia Res 25:603, 2001 [PMID: 11377686]

Valent P et al: Mastocytosis, in *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics in Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, ES Jaffee et al (eds). Lyon, IARC Press, 2001, pp 291–302

Valentine MD: Insect venom allergy, in *Immunologic Diseases*, 6th ed, KF Austen et al (eds). Philadelphia, Lippicott Williams & Wilkins, 2001

Worobec A, Metcalfe DD: Anaphylactic syndrome, in *Immunologic Diseases*, 6th ed, KF Austen et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias: introducción

Una de las características del sistema inmunitario tradicionalmente aceptada es su capacidad para distinguir lo propio de lo ajeno. La mayor parte de los animales son capaces de reconocer una amplia serie de materiales extraños y de generar reacciones contra ellos, pero en circunstancias normales no ponen en marcha respuestas inmunitarias contra los antígenos propios, por lo cual se toleran a sí mismos. El reconocimiento de lo propio desempeña un papel importante en la génesis de los receptores inmunitarios de los linfocitos T y B y un papel primordial en el reconocimiento de los antígenos nominales por los linfocitos T pero, en general, se evita el desarrollo de respuestas inmunitarias potencialmente nocivas contra los autoantígenos. La autoinmunidad, por tanto, representa el resultado final del fracaso de uno o más de los mecanismos básicos que regulan la tolerancia inmunitaria.

La característica esencial de este tipo de enfermedades es que la lesión hística se debe a una reacción inmunitaria del organismo con sus propios tejidos. Por otra parte, la autoinmunidad significa simplemente la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T que reaccionan contra los autoantígenos y no implica necesariamente que el desarrollo de autorreactividad tenga consecuencias patológicas.

Las personas sanas pueden padecer autoinmunidad, en especial los ancianos. Además, muchas enfermedades infecciosas despiertan reacciones contra lo propio. La expresión de la autoinmunidad puede ser autolimitada, como sucede en muchas infecciones, o bien, persistente. Cuando es inducida por un evento incitante, como una infección o daño hístico por un traumatismo o infarto, en ocasiones conlleva ciertas alteraciones patológicas. Incluso en presencia de enfermedad orgánica, suele ser difícil definir si el daño es causado por una autorreacción. Por tanto, la presencia de una autorreacción puede ser tanto la causa como la consecuencia de un proceso patológico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de la autoinmunidad

Desde que en el año 1900 Ehrlich propusiera por primera vez la existencia de mecanismos que evitan la generación de autorreactividad, los conceptos sobre la naturaleza de esta inhibición han ido evolucionando de forma paralela a la adquisición de conocimientos sobre el sistema inmunitario. La teoría de la selección clonal de Burnet señalaba que la interacción de las células linfoides con sus antígenos específicos durante la vida fetal o posnatal precoz conduciría a la eliminación de dichos "clones prohibidos". Esta idea, sin embargo, fue rechazada cuando varios investigadores demostraron que las enfermedades autoinmunitarias podían ser inducidas por procedimientos de inmunización simple, que en la circulación de las personas normales podían demostrarse fácilmente células que se unen a los autoantígenos, y que era frecuente que durante las infecciones se desarrollaran fenómenos autoinmunitarios pasajeros. Estas observaciones indicaban que los clones de células capaces de responder a los autoantígenos estaban presentes en el repertorio de células reactivas a los antígenos en los adultos normales e insinuaban que había mecanismos añadidos a la eliminación (deleción) clonal responsables de evitar la activación de tales células.

Hoy en día se piensa que existen tres procesos generales implicados en la conservación de la insensibilidad selectiva a los autoantígenos (cuadro 299-1): 1) el secuestro de los autoantígenos, haciéndolos inaccesibles al sistema inmunitario; 2) la insensibilidad específica (tolerancia o anergia) de los linfocitos T o B pertinentes, y 3) la limitación de la reactividad potencial por mecanismos reguladores.

Cuadro 299-1. Mecanismos que evitan la autoinmunidad

1. Secuestro de autoantígenos
2. Generación y mantenimiento de la tolerancia
a. Supresión central de linfocitos autorreactivos
b. Anergia periférica de linfocitos autorreactivos
c. Sustitución de receptores por linfocitos autorreactivos
3. Mecanismos reguladores

Los trastornos de estos procesos normales pueden predisponer al desarrollo de autoinmunidad (cuadro 299-2). En general, estas respuestas anormales guardan relación con el estímulo

procedente de agentes exógenos, por lo común bacterianos o víricos, o con anomalías endógenas en las células del sistema inmunitario. Los superantígenos microbianos, como la proteína A estafilocócica y las enterotoxinas estafilocócicas, son sustancias que pueden estimular una gama variada de linfocitos T y B según interacciones específicas con familias seleccionadas de receptores autoinmunitarios, con independencia de su especificidad antigénica. La autoinmunidad podría desarrollarse si los linfocitos T o B reactivos frente a los autoantígenos expresan dichos receptores. Por otra parte, el mimetismo molecular o reactividad cruzada entre un producto microbiano y un autoantígeno podría desencadenar la activación de linfocitos autorreactivos. Uno de los mejores ejemplos de autorreactividad y enfermedad autoinmunitaria por mimetismo molecular es la fiebre reumática, en la que los anticuerpos contra la proteína M de los estreptococos muestran una reactividad cruzada con la miosina, la laminina y otras proteínas de la matriz. El depósito de estos autoanticuerpos en el corazón desencadena una reacción inflamatoria. Se ha descrito el mimetismo molecular entre las proteínas microbianas y los tejidos del hospedador en enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. La predisposición al desarrollo de autoinmunidad a causa de la estimulación inespecífica del sistema inmunitario ha sido investigada en múltiples modelos; uno de ellos está sustentado en el efecto de factores coadyuvantes sobre la producción de la autoinmunidad. Los autoantígenos adquieren una inmunogenicidad mayor cuando se administran con coadyuvantes. Se supone que los microorganismos infecciosos pueden superar la autotolerancia gracias a que poseen moléculas, como endotoxina bacteriana, con efectos cuasicoadyuvantes en el sistema inmunitario, al estimular a las células mediante los receptores de Toll.

Cuadro 299-2. Mecanismos de autoinmunidad

I. Exógenos
A. Mimetismo molecular
B. Estimulación superantigénica
C. Adyuvantes microbianos
II. Endógenos
A. Alteración de la presentación del antígeno
1. Pérdida del privilegio inmunitario
2. Presentación de epítopos nuevos o crípticos (despliegue de epítopos)
3. Alteración de autoantígenos
4. Hiperfunción de las células de presentación del antígeno
a. Expresión de la molécula coestimuladora
b. Producción de citocinas
B. Aumento de la ayuda de los linfocitos T
1. Producción de citocinas

2. Moléculas coestimuladoras
C. Aumento de la función de los linfocitos B
D. Defectos de la apoptosis
E. Desequilibrio de citocinas
F. Alteración de la inmunorregulación

Los trastornos endógenos del sistema inmunitario también pueden contribuir a la pérdida de la tolerancia inmunitaria (anergia) contra los autoantígenos y al desarrollo de autoinmunidad (cuadro 299-2). Muchos autoantígenos residen en localizaciones de privilegio inmunitario como el cerebro y la cámara anterior del ojo. Estas estructuras se caracterizan por la incapacidad del tejido injertado para desencadenar respuestas inmunitarias. El privilegio inmunitario es consecuencia de un conjunto de hechos, como la limitación de la entrada de proteínas en el sistema linfático a partir de dichas localizaciones; la producción local de citocinas inmunodepresoras, como el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF-β); y la expresión local de moléculas, como el ligando Fas, que induce la apoptosis de los linfocitos T activados. Las células linfoides permanecen en un estado de ignorancia inmunitaria (ni activados ni anérgicos) contra las proteínas expresadas exclusivamente en las zonas de privilegio inmunitario. Cuando estas estructuras son dañadas por traumatismos o por una inflamación, o si los linfocitos T se activan en cualquier lugar, las proteínas expresadas en la zona de privilegio pueden convertirse en las dianas de asalto inmunitario. Esto puede suceder en la esclerosis múltiple y la oftalmía simpática, en las que los antígenos expresados sólo en el cerebro y el ojo, respectivamente, se convierten en las dianas de los linfocitos T activados.

Las alteraciones en la presentación del antígeno también contribuyen a la autoinmunidad. Esto puede suceder por el despliegue de epítopos, en el que los determinantes proteicos (*epítopos*) que no detectan sistemáticamente los linfocitos (*epítopos crípticos*) son reconocidos a causa de la reactividad inmunitaria contra las moléculas asociadas. Por ejemplo, en los animales inmunizados con un componente proteico del espliceosoma se puede inducir la producción de anticuerpos contra los otros componentes del sistema. Por último, la inflamación, la exposición a fármacos o la senectud normal pueden causar una alteración química primaria en las proteínas que da lugar a la génesis de respuestas inmunitarias que tienen reacción cruzada con las autoproteínas normales. Las alteraciones en la disponibilidad y la presentación de los autoantígenos pueden ser importantes para la inmunorreactividad en ciertos modelos de enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano. Asimismo, estos factores pueden ayudar a comprender la patogenia de los diferentes procesos autoinmunitarios inducidos por fármacos. Sin embargo, la diversidad de la autorreactividad que se observa en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas sin especificidad de órgano indica que estos procesos pueden deberse a una activación más general del sistema inmunitario y no a una alteración de los autoantígenos.

Diversos modelos experimentales han mostrado que la estimulación intensa de los linfocitos T puede producir señales inespecíficas que evitan la necesidad de linfocitos T colaboradores con

especificidad de antígeno y originan una activación policlonal de linfocitos B y la formación de autoanticuerpos múltiples. Por ejemplo, durante la reacción injerto contra hospedador crónica se producen anticuerpos antinucleares, antieritrocitos y antilinfocitos. Asimismo, las enfermedades autoinmunitarias verdaderas, como la anemia hemolítica autoinmunitaria y la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, pueden inducirse de este modo. Parece claro que esta activación difusa de los linfocitos T colaboradores puede generar autoinmunidad, pero la estimulación inespecífica de los linfocitos B también puede producir autoanticuerpos. Así pues, la administración de activadores de linfocitos B policlonales, como la endotoxina bacteriana, a ratones normales desencadena la producción de un conjunto de autoanticuerpos entre los que están aquéllos dirigidos contra el DNA y la IgG (factor reumatoide).

Las alteraciones primarias en la actividad de los linfocitos T o B, o ambos, los desequilibrios de las citocinas y los defectos de los circuitos inmunorreguladores también pueden contribuir a la aparición de autoinmunidad. Por ejemplo, la disminución de la apoptosis que se observa en animales con defectos en la Fas, o en el ligando Fas (CD95), o en pacientes con trastornos relacionados puede estar vinculada con el desarrollo de autoinmunidad. Igualmente, se ha asociado la autoinmunidad con la disminución de la producción de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y de interleucina (IL) 10.

Otras veces la autoinmunidad es consecuencia de una anormalidad de los mecanismos inmunorreguladores. Las observaciones realizadas en enfermedades autoinmunitarias del ser humano y modelos animales sugieren que los defectos en la generación y expresión de la actividad de las células T reguladoras permiten la aparición de autoinmunidad. La administración de células T o factores reguladores normales derivados de ellos puede impedir la aparición del trastorno autoinmunitario en modelos de roedores de autoinmunidad.

No existe un mecanismo simple que explique todas las manifestaciones de la autoinmunidad. Además, la evaluación genética ha demostrado que por lo general se necesita la convergencia de varias anormalidades para inducir una respuesta autoinmunitaria. Otros factores importantes en la inducción de la autoinmunidad son la edad, el sexo (muchas enfermedades autoinmunitarias son mucho más frecuentes en la mujer), los antecedentes genéticos, el contacto con microorganismos infecciosos y los contactos ambientales. En la actualidad se está investigando la manera como cada uno de estos factores facilita las autorreacciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones genéticas

La evidencia, en el ser humano, de genes de predisposición a la autoinmunidad proviene de estudios realizados en familias y, en particular, de estudios realizados en gemelos. Los estudios sobre la diabetes mellitus de tipo 1, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) demuestran que entre 15 y 30% de los pares de gemelos monocigóticos presentan concordancia en la enfermedad, en comparación con menos de 5% en los gemelos dicigóticos. La presencia de distintas enfermedades autoinmunitarias en la misma familia sugiere que existen ciertos genes de predisposición que aumentan la tendencia a padecer una gran variedad de enfermedades autoinmunitarias. Gracias al mapeo genético han empezado a identificarse regiones cromosómicas que predisponen a padecer ciertas enfermedades autoinmunitarias. Además de estos datos observados en el ser humano, hay ciertas cepas endogámicas de ratón que desarrollan enfermedades autoinmunitarias específicas espontáneas o inducidas experimentalmente y de forma reproducible, mientras que otras cepas no lo hacen. Todos estos datos han motivado que se lleve a cabo una extensa investigación sobre los genes que determinan la predisposición a las enfermedades autoinmunitarias.

El nexo más firme con la predisposición a enfermedad autoinmunitaria corresponde al complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC). Se ha insinuado que el vínculo entre el genotipo del MHC y la enfermedad autoinmunitaria se encuentra en las diferencias en la capacidad de las diferentes variantes alélicas de las moléculas del MHC para presentar los péptidos autoantigénicos a los linfocitos T autorreactivos. Una hipótesis alternativa señala la trascendencia de los alelos del MHC en la configuración del repertorio de los linfocitos T durante la ontogenia de estos linfocitos en el timo. Asimismo, determinados productos de los genes del MHC pueden ser el origen de péptidos que serían reconocidos por los linfocitos T. La reactividad cruzada entre los péptidos del MHC y los péptidos derivados de las proteínas producidas por los microbios comunes puede desencadenar la autoinmunidad por mimetismo molecular. No obstante, el genotipo del MHC, por sí solo, no determina el desarrollo de autoinmunidad. Los gemelos idénticos tienen mucha más probabilidad de padecer la misma enfermedad autoinmunitaria que los hermanos no gemelos con idéntico MHC, lo cual sugiere la existencia de otros factores genéticos, aparte del MHC, que también influyen en la predisposición a la enfermedad. Estudios recientes sobre la genética de la diabetes tipo 1, el SLE y la esclerosis múltiple en el ser humano y el ratón han puesto de

manifiesto la existencia de varios loci de predisposición a la enfermedad, además del MHC, que actúan independientemente.

Existen indicios de que hay otra serie de genes importantes en el aumento de la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria. En el ser humano, el déficit homocigoto congénito de las primeras proteínas de la vía clásica del complemento (C1, C4 o C2) está íntimamente relacionado con el desarrollo de SLE. En el ratón y en el ser humano las anomalías de los genes que codifican las proteínas que participan en la regulación de la apoptosis, como la Fas (CD95) y el ligando Fas (ligando CD95), están íntimamente vinculadas al desarrollo de autoinmunidad. También existen indicios de que la variación hereditaria del grado de expresión de ciertas citocinas como el TNF-□ o la IL-10 pueden aumentar la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria.

Otro factor trascendente para la predisposición a la enfermedad es el estado hormonal del paciente. Muchas enfermedades autoinmunitarias muestran un importante sesgo en función del sexo que, en la mayor parte de los casos, parece estar en relación con el estado hormonal de la mujer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos inmunopatógenos de las enfermedades autoinmunitarias

En las enfermedades autoinmunitarias, los mecanismos de lesión de los tejidos pueden dividirse en procesos mediados por anticuerpos y procesos mediados por células. En el cuadro 299-3 se enumera un conjunto de ejemplos representativos.

Cuadro 299-3. Mecanismos de lesión hística en la enfermedad autoinmunitaria

Efector	Mecanismo	Diana	Enfermedad
Autoanticuerpo	Bloqueo o desactivación	Cadena alfa del receptor nicotínico de la acetilcolina	Miastenia grave
		Complejo fosfolípido-β_2-glucoproteína 1	Síndrome antifosfolípido
		Receptor de insulina	Diabetes mellitus resistente a la insulina
		Factor intrínseco	Anemia perniciosa
	Estimulación	Receptor del TSH (LATS)	Enfermedad de Graves
		Proteinasa-3 (ANCA)	Granulomatosis de Wegener
		Cadherina$_1$, epidérmica	Pénfigo vulgar
		Desmogleína 3	
	Activación del complemento	Cadena alfa$_3$ de la colágena IV	Síndrome de Goodpasture
	Formación de inmunocomplejos	DNA bicatenario	Lupus eritematoso generalizado
		Ig	Artritis reumatoide
	Opsonización	GpIIb:IIIa plaquetaria	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria

		Antígenos Rh, antígeno I	Anemia hemolítica autoinmunitaria
	Citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos	Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina	Tiroiditis de Hashimoto
Linfocitos T	Producción de citocinas	?	Artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1
	Citotoxicosis celular	?	Diabetes mellitus tipo 1

Nota: ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilo (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); LATS, estimulador tiroideo de larga duración (*long-acting thyroid stimulator*); TSH: hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*).

Los autoanticuerpos pueden actuar a través de diversos mecanismos, como la opsonización de factores solubles o de células, la activación de una cascada inflamatoria a través del sistema del complemento, y la interferencia en la función fisiológica de las moléculas solubles o de las células.

En la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, las plaquetas opsonizadas se convierten en diana para su eliminación por los macrófagos. Del mismo modo, la unión de la inmunoglobulina a las membranas de los eritrocitos en la anemia autoinmunitaria desencadena la fagocitosis y la lisis de la célula opsonizada. El síndrome de Goodpasture, una enfermedad caracterizada por hemorragia pulmonar y glomerulonefritis grave, representa un ejemplo de unión de anticuerpos que origina la activación local del complemento y a la acumulación y activación de neutrófilos. En esta enfermedad, el autoanticuerpo se une a la cadena α_3 de la colágena de tipo IV de la membrana basal. La activación de la cascada del complemento en los lugares del glomérulo renal donde se deposita la inmunoglobulina es un mecanismo fundamental de la lesión renal en el lupus eritematoso generalizado.

Los autoanticuerpos también pueden interferir en las funciones fisiológicas normales de las células o de los factores solubles. En ocasiones, los autoanticuerpos dirigidos contra los receptores hormonales provocan la estimulación de las células o la inhibición de la función celular porque interfieren en la señalización de dichos receptores. En la enfermedad de Graves, por ejemplo, existen estimuladores tiroideos de larga duración, que son autoanticuerpos que se unen al receptor de la hormona estimulante del tiroides y actúan como agonistas haciendo que el tiroides responda como si hubiera un exceso de hormona estimulante del tiroides. Los anticuerpos contra el receptor de la insulina pueden ocasionar una diabetes mellitus resistente a la insulina porque bloquean el receptor. En 85 a 90% de los pacientes en la miastenia grave se pueden detectar autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de la acetilcolina, responsables de la debilidad muscular. La localización exacta del epítopo antigénico, la valencia y la afinidad del anticuerpo, y quizá otra serie de características, determinan que la unión del anticuerpo provoque una activación o un bloqueo.

Los anticuerpos antifosfolípidos guardan relación con los procesos tromboembólicos de los síndromes antifosfolípido primario y secundario, así como con el desgaste fetal. El anticuerpo

principal está dirigido contra el complejo fosfolípido-β_2-glucoproteína I y parece ejercer un efecto procoagulante. En el pénfigo vulgar, los autoanticuerpos se unen a un componente del desmosoma de la célula epidérmica, la desmogleína 3, y participan en la inducción de esta enfermedad mediante la rotura de las uniones intercelulares a través de la estimulación de la producción de proteasas epiteliales que dan lugar a la formación de ampollas. El anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos (*cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*, c-ANCA), que aparece en la granulomatosis de Wegener, es un anticuerpo destinado contra un antígeno intracelular, la proteasa de la serina de 29-kDa (proteinasa-3). Los experimentos *in vitro* han demostrado que el c-ANCA IgG provoca la activación celular y la desgranulación de los neutrófilos sensibilizados.

Conviene señalar que los autoanticuerpos de una determinada especificidad sólo pueden provocar enfermedades en los hospedadores genéticamente predispuestos, como se ha demostrado en los modelos experimentales de miastenia grave. Por último, algunos autoanticuerpos parecen comportarse como marcadores de enfermedad, pero su potencial patógeno aún se desconoce.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad autoinmunitaria

Las manifestaciones de la autoinmunidad aparecen en un gran número de procesos patológicos. Sin embargo, su presencia no implica necesariamente que se trate de una enfermedad autoinmunitaria. Se ha intentado en varias ocasiones establecer diferentes criterios formales para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, pero ninguno goza de aceptación universal. En el cuadro 299-4 se muestra un conjunto de criterios que debe servir simplemente como orientación en el estudio del problema.

Cuadro 299-4. Enfermedades autoinmunitarias en seres humanos: signos de sospecha de patogenia inmunitaria

Criterios principales
1. Presencia de autoanticuerpos o datos de reactividad celular contra lo propio
2. Documentación de autoanticuerpos o infiltrados linfocíticos relacionados en la lesión anatomopatológica.
3. Demostración de que los autoanticuerpos o los linfocitos T relacionados pueden provocar lesión hística
a. Transmisión transplacentaria
b. Transferencia adaptable a los animales
c. Efecto en la función celular *in vitro*
Datos a favor
1. Modelo animal razonable
2. Efecto beneficioso de los fármacos inmunodepresores
3. Vínculo con otros indicios de autoinmunidad
4. Ausencia de indicios de infección o de otra causa obvia

Para clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario comprobar que la respuesta inmunitaria contra un autoantígeno provoca el trastorno observado. Al principio se consideró que la posibilidad de detectar anticuerpos contra el tejido afectado en el suero de los pacientes con diversas enfermedades era un indicio de que dichas enfermedades tenían una base autoinmunitaria. Sin embargo, estos autoanticuerpos también se observan cuando existe una lesión hística debida a un traumatismo o una infección, y su aparición es secundaria al daño del tejido. Así pues, antes de clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario demostrar que la autoinmunidad es

patógena.

Si los autoanticuerpos son patógenos, su administración a los animales de experimentación transfiere la enfermedad y provoca en el receptor el desarrollo ulterior de un proceso similar al observado en el paciente del que se extrajeron los anticuerpos. Esto se ha demostrado, por ejemplo, en la enfermedad de Graves. Algunas enfermedades autoinmunitarias pueden transmitirse de la madre al feto y se observan en los recién nacidos de mujeres enfermas. En el recién nacido, los síntomas suelen desaparecer a medida que disminuye la concentración de los anticuerpos maternos. Una excepción es el bloqueo cardíaco congénito, en el cual la lesión del sistema de conducción cardíaca en desarrollo, por efecto de la transferencia de anticuerpos anti-Ro de la madre, provoca un bloqueo cardíaco permanente.

En la mayoría de las situaciones no se han descrito los factores esenciales que determinan cuándo el desarrollo de autoinmunidad provoca la aparición de una enfermedad autoinmunitaria. La conexión entre la autoinmunidad y el desarrollo de una enfermedad puede estar relacionada con la especificidad fina de los anticuerpos o de los linfocitos T, o con sus capacidades como efectores específicos. Son muchos los casos en los que no se han establecido los mecanismos del potencial patógeno de los autoanticuerpos. En algunas enfermedades autoinmunitarias, la producción sesgada de citocinas por parte de los linfocitos T colaboradores (*helper T*, T_H) puede tener su lugar en la patogenia. A este respecto, los linfocitos T se pueden diferenciar hacia células efectoras especializadas que producen predominantemente interferón gamma (T_H1) o IL-4 (T_H2) (cap. 295). Las primeras facilitan la activación de los macrófagos y la inmunidad celular clásica, mientras que las últimas parecen ejercer una función reguladora y participan en la resolución de las respuestas inmunitarias normales así como en el desarrollo de respuestas frente a una gran variedad de parásitos. En múltiples enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus de tipo 1 y la enfermedad de Crohn, parece haber una diferenciación sesgada de los linfocitos T_H1 que ocasiona una lesión orgánica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano frente a generalizadas

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen un espectro amplio que abarca desde aquéllas que afectan específicamente a un solo órgano hasta los trastornos generalizados con afección de varios órganos (cuadro 299-5). La tiroiditis de Hashimoto probablemente sea el ejemplo mejor estudiado de enfermedad autoinmunitaria específica de órgano (cap. 320). En este trastorno, existe una lesión concreta del tiroides relacionada con la infiltración de células mononucleares y la lesión de las células de los folículos. Prácticamente en todos los casos es posible demostrar la presencia de anticuerpos contra los constituyentes del tiroides. Otros trastornos autoinmunitarios con especificidad de órgano o de tejido son el pénfigo vulgar, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome de Goodpasture, la miastenia grave y la oftalmía simpática. Una característica importante de algunas de estas enfermedades con especificidad orgánica es la tendencia a superponerse, de modo que una persona con un síndrome específico tiene mayor probabilidad de padecer un segundo síndrome. Por ejemplo, las personas que padecen tiroiditis autoinmunitaria presentan una incidencia alta de anemia perniciosa. Más sorprendente es la propensión de los pacientes que presentan este tipo de enfermedades a presentar otra serie de manifestaciones de autoinmunidad sin que aparezca una enfermedad orgánica asociada. De este modo, hasta 50% de las personas con anemia perniciosa presenta anticuerpos contra los constituyentes del tiroides que no son consecuencia de una reacción cruzada, mientras que aquéllos con miastenia grave pueden desarrollar anticuerpos antinucleares, anticuerpos antitiroideos, factor reumatoide, anticuerpos antilinfocíticos e hipergammaglobulinemia policlonal. Esto puede explicarse en parte por los elementos genéticos que comparten las personas con estas enfermedades diferentes.

Cuadro 299-5. Algunas enfermedades autoinmunitarias

ESPECÍFICA DE ÓRGANO
Enfermedad de Graves
Tiroiditis de Hashimoto
Síndrome poliglandular autoinmunitario
Diabetes mellitus tipo 1
Diabetes mellitus resistente a la insulina
Infecundidad de mecanismo inmunitario
Enfermedad de Addison autoinmunitaria
Pénfigo vulgar
Pénfigo foliáceo
Dermatitis herpetiforme
Alopecia autoinmunitaria
Vitíligo
Anemia hemolítica autoinmunitaria
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
Anemia perniciosa
Miastenia grave
Esclerosis múltiple
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome del ser humano rígido
Fiebre reumática aguda
Oftalmía simpática
Síndrome de Goodpasture
NO ESPECÍFICA DE ÓRGANO (SISTÉMICA)
Lupus eritematoso generalizado
Artritis reumatoide
Vasculitis necrosante sistémica
Granulomatosis de Wegener
Síndrome antifosfolípido
Síndrome de Sjögren

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas difieren de las específicas de órgano en que las lesiones afectan a órganos y tejidos múltiples y diferentes. La característica distintiva de estos procesos es la demostración de las manifestaciones autoinmunitarias pertinentes asociadas, que probablemente constituyan la causa de la alteración orgánica. El prototipo por sus abundantes fenómenos autoinmunitarios es el lupus eritematoso generalizado.

El SLE es una enfermedad con manifestaciones que por lo general afectan a los riñones, las articulaciones, la piel, las superficies serosas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central (cap. 300). Se vincula con una amplia gama de autoanticuerpos cuya producción parece formar parte de una hiperreactividad generalizada del sistema inmunitario humoral. Otras características del SLE son una hipersensibilidad generalizada de los linfocitos B, la hipergammaglobulinemia policlonal y un aumento de los títulos de anticuerpos contra los antígenos víricos más frecuentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias está encaminado a suprimir la inducción de la autoinmunidad restableciendo los mecanismos reguladores normales, o bien, a inhibir los mecanismos efectores. Con el fin de eliminar a las células autorreactivas, casi siempre se administra tratamiento inmunosupresor o de ablación. En los últimos años se ha demostrado que el bloqueo con citocinas resulta eficaz para prevenir la activación inmunitaria en algunas enfermedades. Hoy en día se están utilizando terapéuticas nuevas en una serie de estudios clínicos cuyo destinatario específico son las células linfoides, ya sea mediante bloqueo de la señal coestimulante necesaria para la activación de las células T o B, o mediante eliminación de las células T o B efectoras o el empleo del autoantígeno mismo para inducir tolerancia. El principal adelanto en la inhibición de los mecanismos efectores es la introducción del bloqueo de citocina, cuyos objetivos son TNF o IL-1, y al parecer reduce el daño orgánico en algunas enfermedades. En las enfermedades autoinmunitarias, los tratamientos que previenen el daño orgánico o protegen la función de los órganos destinatarios siguen siendo una medida terapéutica importante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bernal A et al: Superantigens in human disease. J Clin Immunol 19:149, 1999 [PMID: 10404399]

Bleesing JJ et al: Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A human disorder of abnormal lymphocyte survival. Pediatr Clin North Am 47:1291, 2000 [PMID: 11130997]

Clynes R et al: Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephrities. Science 279:1052, 1998 [PMID: 9461440]

Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345:340, 2001 [PMID: 11484692]

Do RK et al: Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. J Exp Med 192:953, 2000 [PMID: 11015437]

Falcone M, Sarvetnick N: Cytokines that regulate autoimmune responses. Curr Opin Immunol 11:670, 1999 [PMID: 10631553]

Ferguson TA, Griffith TS: A vision of cell death: Insights into immune privilege. Immunol Rev 156:167, 1997 [PMID: 9176707]

Gaffney PM et al: A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families. Proc Natl Acad Sci USA 95:14875, 1998 [PMID: 9843983]

Grammer AC et al: Abnormalities in B cell activity and the immunoglobulin repertoire in human systemic lupus erythematosus. Mol Pathol Autoimmune Dis 2:282, 2001

Green EA, Flavell RA: The initiation of autoimmune diabetes. Curr Opin Immunol 11:663, 1999 [PMID: 10631552]

Karlsen AE, Dyrberg T: Molecular mimicry between non-self, modified self and self in autoimmunity. Semin Immunol 10:25, 1998 [PMID: 9529653]

Kawahito Y et al: Localization of quantitative trait loci regulating adjuvant-induced arthritis in rats: Evidence for genetic factors common to multiple autoimmune diseases. J Immunol 161:4411, 1998 [PMID: 9780220]

Kollias G et al: The function of tumor necrosis factor and receptors in models of multi-organ inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. Ann Rheum Dis 58 (Suppl 1): 132, 1999

Lipsky PE: Systemic lupus erythematosus: An autoimmune disease of B cell hyperactivity. Nat Immunol 2:764, 2001 [PMID: 11526379]

Madaio MP: The role of autoantibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. Semin Nephrol 19:48, 1999 [PMID: 9952280]

Marrack P et al: Autoimmune disease: Why and where it occurs. Nat Med 7:889, 2001

McDevitt HO: The role of MHC class II molecules in susceptibility and resistance to autoimmunity. Curr Opin Immunol 10:677, 1998 [PMID: 9914229]

O'Garra A et al: CD4+ T-cell subsets in autoimmunity. Curr Opin Immunol 9:872, 1997 [PMID: 9492992]

Piacentini M: Apoptosis and autoimmunity: Two sides to the coin. Cell Differ Dev 6:1, 1999 [PMID: 10200540]

Pickering MC et al: Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. Adv Immunol 76:227, 2000 [PMID: 11079100]

Prodeus AP et al: The critical role for complement in maintenance of self-tolerance. Immunity 9:721, 1998 [PMID: 9846493]

Prokunina L et al: A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. Nat Genet 32:666, 2002 [PMID: 12402038]

Ray S et al: Pathogenic autoantibodies are routinely generated during the response to foreign antigen: A paradigm for autoimmune disease. Proc Natl Acad Sci USA 93:2019, 1996 [PMID: 8700878]

Ridgeway WM, Fathman CG: The association of MHC with autoimmune disease: Understanding the pathogenesis of autoimmune diabetes. Clin Immunol Immunopathol 86:3, 1998

Ring GH, Lakkis FG: Breakdown of self-tolerance and the pathogenesis of autoimmunity. Semin Nephrol 19:25, 1999 [PMID: 9952278]

Rose NR: The role of infection in the pathogenesis of autoimmune disease. Semin Immunol 10:5, 1998 [PMID: 9529651]

Rozzo SJ et al: Evidence for an interferon-inducible gene, Ifi202, in the susceptibility to systemic lupus. Immunity 15:435, 2001 [PMID: 11567633]

Sakaguchi S: Regulatory T cells: Key controllers of immunologic self-tolerance. Cell 101:455, 2000 [PMID: 10850488]

Shai R et al: Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families. Hum Mol Genet 8:639, 1999 [PMID: 10072432]

Shevach EM: Suppressor T cells: Rebirth, function and homeostasis. Curr Biol 10:R572, 2000

Silverman GJ: B cell superantigens: Possible roles in immunodeficiency and autoimmunity. Semin Immunol 10:43, 1998 [PMID: 9529655]

Silverstein AM, Rose NR: On the mystique of the immunological self. Immunol Rev 159:197, 1997 [PMID: 9416512]

Singh RR et al: Evidence for multiple mechanisms of polyclonal T cell activation in murine lupus. J Clin Invest 102:1841, 1998 [PMID: 9819370]

Stene LC, Nafstad P: Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. Lancet 375:607, 2001

Tsokos GC et al: Immune cell signaling in lupus. Curr Opin Rheumatol 12:355, 2000 [PMID: 10990169]

Wakeland EK et al: Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Immunity 15:397, 2001 [PMID: 11567630]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición y prevalencia

El lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100 000 habitantes; es mayor en personas de ascendencia africana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia y causa

El SLE es causado por interacciones entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, originando respuestas inmunitarias anormales. Estas respuestas inmunitarias abarcan desde hiperreacción e hipersensibilidad de los linfocitos T y B hasta una regulación deficiente de la disponibilidad de antígenos con respuestas sostenidas por parte de los anticuerpos. La hiperreacción de las células T y B se traduce por una mayor expresión de determinadas moléculas, como HLA-D y CD40L, lo que demuestra que las células son activadas fácilmente por los antígenos que inducen las primeras señales activadoras y las moléculas que estimulan la activación celular completa a través de una segunda señal. El resultado final de estas anormalidades es la producción sostenida de autoanticuerpos patógenos y la formación de complejos inmunitarios que se unen a ciertos tejidos, provocando: 1) secuestro y destrucción de las células revestidas de Ig; 2) fijación y segregación de las proteínas que forman el complemento, y 3) liberación de quimiotaxinas, péptidos vasoactivos y enzimas destructoras en los tejidos. Muchos autoanticuerpos en las personas con SLE se dirigen contra complejos de DNA/proteína o RNA/proteína como los nucleosomas, una parte del RNA nucleolar y el RNA "ayustosómico" o "empalmosómico" (llamado en inglés *spliceosomal*) (cuadro 300-1). Durante la apoptosis, estos antígenos emigran hasta la superficie celular, donde son contenidos dentro de vesículas, y los fosfolípidos de la membrana cambian su orientación, de tal forma que las porciones antigénicas se acercan a la superficie. Las moléculas intracelulares que cambian durante la activación o el daño celular emigran hasta la superficie celular. Se piensa que estos antígenos, ubicados cerca de las superficies celulares o en ellas, activan al sistema inmunitario para que produzca autoanticuerpos. En las personas con SLE se altera la fagocitosis y la eliminación de células apoptósicas y complejos inmunitarios. Por tanto, en esta enfermedad existen antígenos que son presentados en ubicaciones que reconoce el sistema inmunitario; los antígenos, autoanticuerpos y complejos inmunitarios persisten durante un período prolongado, permitiendo que el daño de los tejidos se acumule hasta el punto en que produce una enfermedad clínica.

Cuadro 300-1. Autoanticuerpos del SLE

Anticuerpo	Prevalencia, %	Antígeno reconocido	Utilidad clínica
Antinucleares, anticuerpos	98	Nucleares múltiples	Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos reducen la probabilidad de SLE
Anti-dsDNA	70	DNA (doble hélice)	La concentración alta es específica de SLE y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis
Anti-Sm	25	Proteína formando un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear	Específica para SLE; no tiene una correlación clínica definida; la mayoría de los pacientes posee también anti-RNP; más común en estadounidenses de ascendencia africana y asiáticos que en caucásicos
Anti-RNP	40	Proteína formando un complejo con el U1 RNA	No es específico de SLE; su concentración alta se correlaciona con ciertos síndromes que tienen características similares a las de los síndromes reumáticos, incluyendo el SLE; más frecuente en estadounidenses de ascendencia africana que en caucásicos
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína formando un complejo con el hY RNA, principalmente de 60 y 52 kDa	No es específico para SLE; correlación con síndrome de Sjögren, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal con bloqueo cardíaco congénito; menor riesgo de padecer nefritis
Anti-La (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa formando un complejo con hY RNA	Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis
Antihistona	70	Histonas vinculadas a DNA (en el nucleosoma, cromatina)	Más frecuente en el lupus medicamentoso que en el SLE

Antifosfolípido	50	Fosfolípidos, cofactor de β_2 glucoproteína 1, protrombina	Existen tres pruebas: dos tipos de ELISA para cardiolipina y B2G1, tiempo sensible de protrombina (DRVVT); predispone a hipercoagulación, abortos, trombocitopenia
Antieritrocito	60	Membrana eritrocitaria	Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción desarrolla hemólisis manifiesta
Antiplaquetario	30	Antígenos alterados y de superficie plaquetaria	Conlleva trombocitopenia pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil
Antineuronal	60	Antígenos de superficie neuronales y linfocíticos	En algunas series, el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC
Antirribosómico P	20	Proteína de los ribosomas	En algunas series, el resultado positivo en suero se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC

Nota: ELISA, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas; DRVVT, tiempo del veneno diluido de víbora de Russell (*dilute Russell viper venom time*); LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

El SLE es una enfermedad multigénica. Es probable que los alelos de varios genes normales contribuyan un poco a las respuestas inmunitarias anormales; si se acumulan variaciones suficientes, aparece la enfermedad. Algunos genes predisponentes se ubican en la región del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) (especialmente en genes con HLA de clase II DR y DQ, así como en genes con HLA de clase III que codifican C'2 y C'4). Los genes relevantes con HLA DR/DQ prácticamente duplican el riesgo de padecer SLE cuando existe un haplotipo de predisposición, y lo cuadruplican o sextuplican cuando existen dos o más. Algunas proteínas que son importantes para eliminar las células apoptósicas también participan en la predisposición genética; por ejemplo, las deficiencias homocigotas de los primeros componentes del complemento Clq, C'2 y C'4 y de algunos alelos del ligando enlazador de manosa aumentan el riesgo de padecer SLE. La deficiencia de Clq imparte el mayor riesgo genético conocido, pero es rara. Existen por lo menos cinco regiones cromosómicas, independientemente de HLA, que contienen genes de predisposición. Dentro de una de estas regiones del cromosoma 1 existen alelos que codifican los receptores Fcγ, que enlazan subgrupos de IgG (IgG1, -2 o -3); Los estadounidenses de ascendencia africana que heredan un alelo de FcgRIIA poseen un receptor que

enlaza débilmente a Ig en un complejo inmunitario; estas personas corren mayor riesgo de padecer nefritis por lupus. Los caucásicos y asiáticos en ciertas poblaciones con alelos de FcγRIIIA que enlaza débilmente a Ig tienen predisposición para padecer SLE. Una región del cromosoma 16 contiene genes que predisponen a padecer SLE, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, lo que sugiere la presencia de "genes de autoinmunidad" que, al interactuar con otros genes, predisponen a padecer distintas enfermedades autoinmunitarias. Por tanto, el SLE es modificado por un conjunto de genes de predisposición, algunos de los cuales interactúan. Probablemente también existen alelos de genes protectores. Estas combinaciones genéticas modifican las respuestas inmunitarias al ambiente externo e interno; cuando dichas respuestas son excesivas o demasiado prolongadas aparece la autoinmunidad.

El sexo femenino es permisivo en cuanto al SLE; las hembras de varias especies de mamíferos elaboran respuestas con más anticuerpos que los varones. Las mujeres que han recibido anovulatorios orales con estrógenos u hormonoterapia sustitutiva tienen mayor riesgo de padecer lupus eritematoso generalizado (de alrededor del doble). El estradiol se une a los receptores de los linfocitos T y B, amplificando su activación y supervivencia, con lo que favorece una respuesta inmunitaria prolongada.

Varios estímulos ambientales intensifican el SLE. Por ejemplo, la luz ultravioleta provoca exacerbación del lupus en 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. Probablemente varias de las infecciones que despiertan respuestas inmunitarias (anticuerpos y linfocitos T activados) y que tienen reacciones cruzadas con lo propio o con respuestas que, conforme maduran, desarrollan la capacidad de reconocer lo propio, facilitando las respuestas autoinmunitarias que generan el SLE. La observación de que los niños y adultos con SLE tienen una mayor tendencia a adquirir el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) que los testigos de edad, sexo y etnia similares sin SLE es intrigante, ya que el EBV activa a los linfocitos B y además contiene secuencias de aminoácidos que simulan secuencias en los empalmosomas, especificidad común de los autoanticuerpos en las personas con SLE. Por tanto, la interrelación de la predisposición genética con el sexo y ciertos estímulos ambientales puede originar autoinmunidad.

Para producir la mayor cantidad de autoanticuerpos nocivos, las células B necesitan la ayuda de las T y estas funciones de las células T y B normalmente son atenuadas por diversos mecanismos. En los modelos murinos de SLE, muchos sistemas atenuadores son anormales, incluyendo la generación de varios tipos de células T reguladoras y citolíticas y de sistemas atenuadores humorales idiotípicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patología

En el SLE, la biopsia de la piel enferma revela depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica (*dermal-epidermal junction*, DEJ), lesión de los queratinocitos basales e inflamación con predominio de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, alrededor de los vasos y de los apéndices dérmicos. La piel sana a la inspección macroscópica también presenta depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica. En las biopsias renales, el patrón de la lesión es importante para el diagnóstico y para seleccionar el tratamiento ideal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la nefritis por lupus en grados I (sin cambios histológicos), II (cambios proliferativos confinados al mesangio), III (cambios proliferativos en los penachos de 10 a 50% de los glomérulos; cuanto mayor es la proporción de glomérulos dañados, tanto peor es el pronóstico), IV (glomerulonefritis proliferativa difusa [*diffuse proliferative glomerulonephritis*, DPGN] en más de 50% de los glomérulos], V (cambios básicamente membranosos con diversos grados de proliferación) y VI (fase terminal, glomérulos fibrosados). Además, los patólogos notifican la magnitud de los cambios inflamatorios (potencialmente reversibles) y crónicos (fibrosis irreversible en los glomérulos, túbulos renales y vasos sanguíneos). En general, no se recomienda administrar tratamiento a los pacientes con nefritis de grado I o II ni con cambios irreversibles extensos. Por lo contrario, en los pacientes con lesiones proliferativas de grados III, IV o V se recomienda administrar un esquema enérgico a base de inmunosupresores, puesto que la mayoría de estos pacientes desarrolla nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) en un lapso de dos años si no recibe tratamiento. En los niños, el diagnóstico de SLE se establece con la biopsia renal sin necesidad de contar con otros criterios (cuadro 300-2). Las anormalidades histológicas de los vasos sanguíneos no son específicas de SLE; la más común es la vasculitis leucocitoclástica (cap. 306). Las biopsias de ganglios linfáticos presentan inflamación crónica difusa inespecífica.

Cuadro 300-2. Criterios para clasificar el diagnóstico de SLE[a]

Eritema malar	Eritema fijo, plano o en relieve, sobre las eminencias malares
Eritema discoide	Placas circulares eritematosas en relieve con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; en ocasiones conlleva cicatrices atróficas
Fotosensibilidad	La exposición a la luz ultravioleta provoca un eritema
Úlceras bucales	Comprende las úlceras bucales y nasofaríngeas que observa el médico
Artritis	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame
Serositis	Pleuritis o pericarditis demostradas por medio de ECG o frote o signos de derrame
Trastornos renales	Proteinuria >0.5 g/día o ≥3+, o cilindros celulares
Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis sin más causas
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica o leucopenia (<4 000/μl) o linfopenia (<1 500/μl) o trombocitopenia (<100 000/μl) en ausencia de fármacos agresores
Trastornos inmunitarios	Anti-dsDNA, anti-Sm o antifosfolípidos
Anticuerpos antinucleares	Concentración anormal de ANA por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que inducen la formación de ANA

[a] La presencia ≥4 criterios demostrados, en cualquier momento de la vida del paciente, probablemente indica que se trata de SLE. Su especificidad es de aproximadamente 95% y su sensibilidad es de casi 75 por ciento.

Nota: ECG, electrocardiograma; dsDNA, DNA de doble hélice; ANA, anticuerpos antinucleares.

Fuente: Criterios publicados por EM Tan et al: Arthritis Rheum 25:1271, 1982; actualizados por MC Hochberg, Arthritis Rheum 40:1725, 1997.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

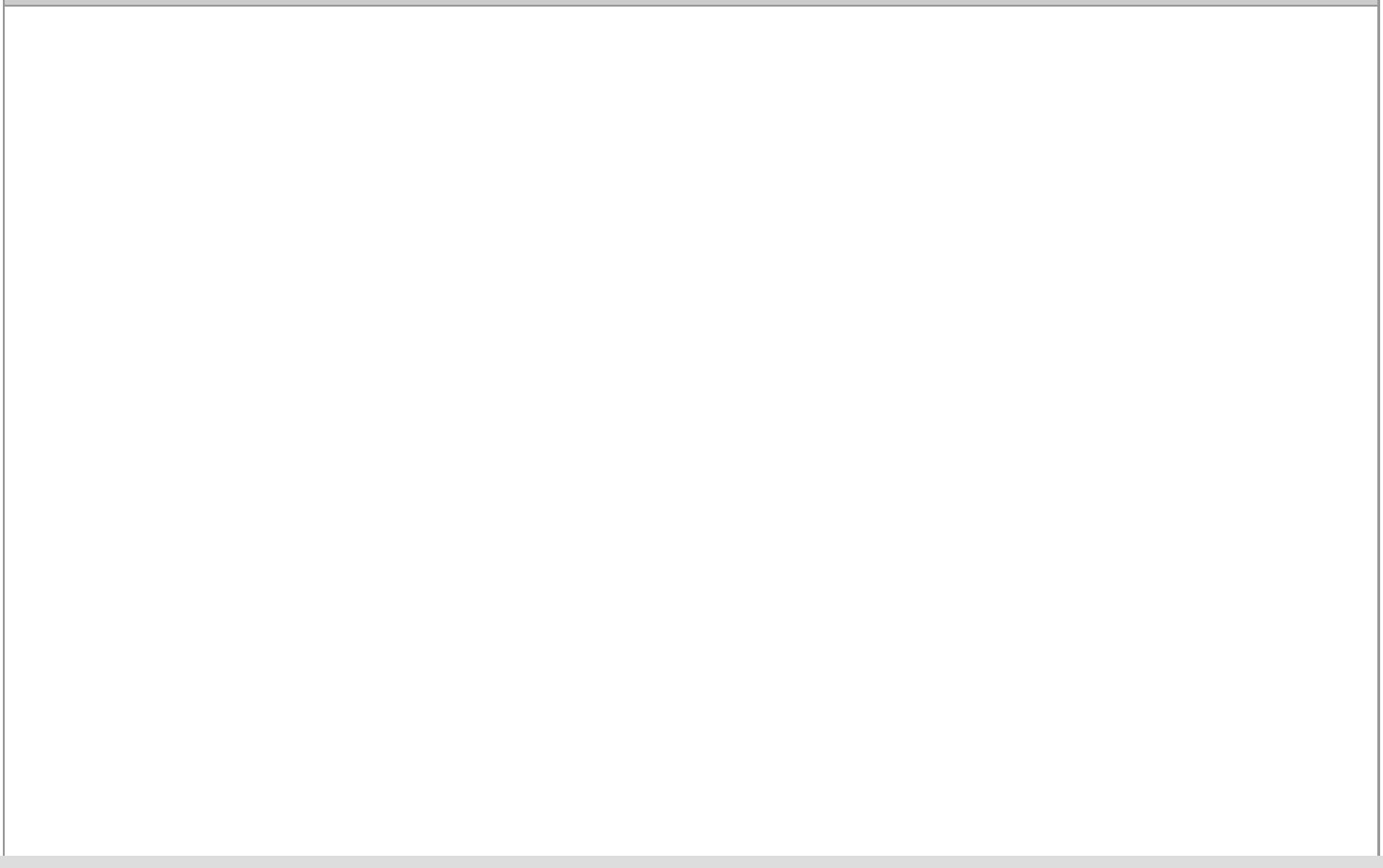
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

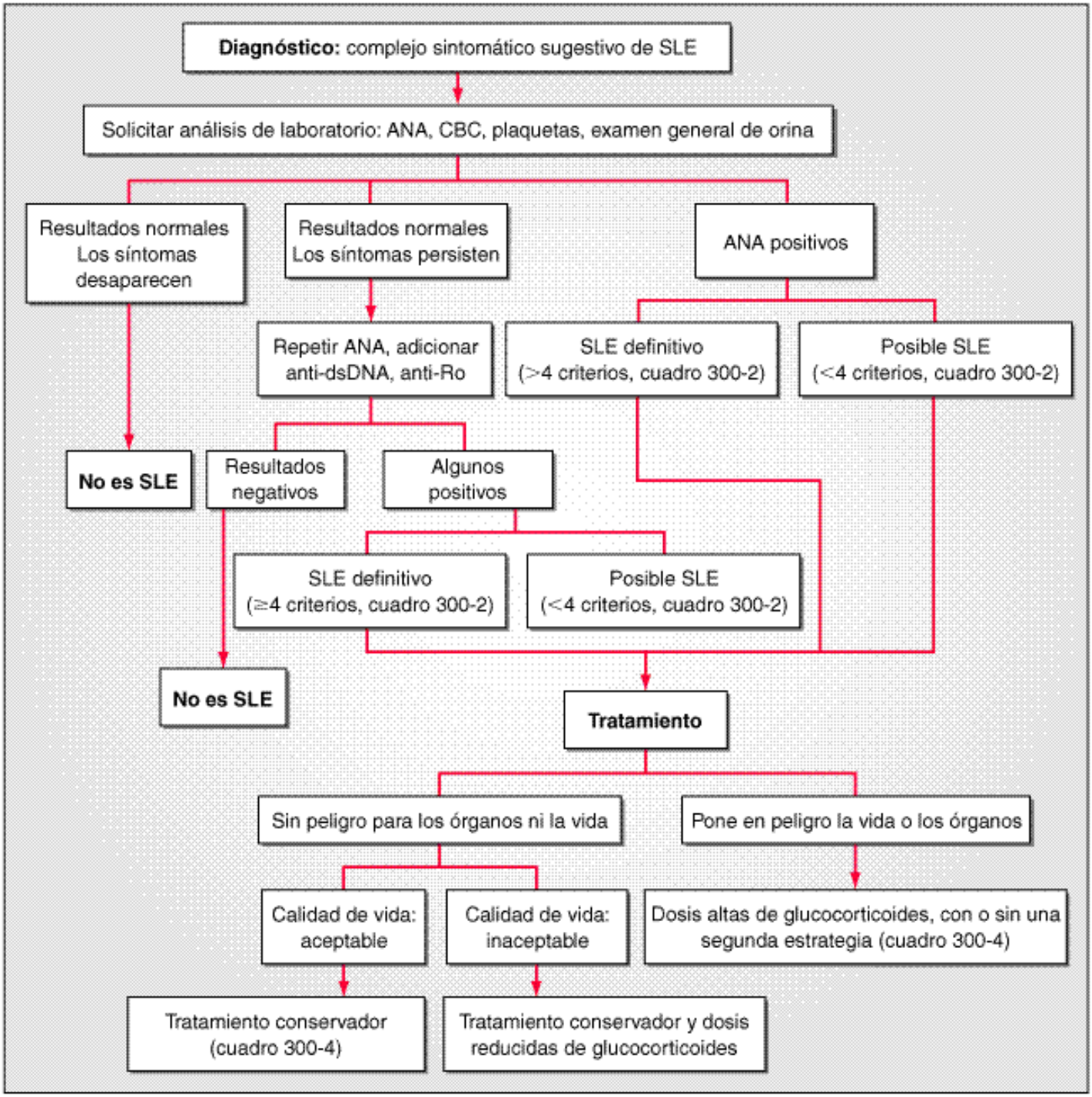
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico de SLE se basa en el cuadro clínico característico y la presencia de autoanticuerpos. Los criterios para clasificarlo se enumeran en el cuadro 300-2 y en la figura 300-1 se resume el tratamiento inicial. La finalidad de los criterios es confirmar el diagnóstico de SLE en los pacientes que participan en los estudios clínicos; el autor los utiliza en cada paciente para calcular la probabilidad de que su enfermedad sea SLE. Cualquier combinación de cuatro o más de los 11 criterios, comprobados durante la historia clínica, aumenta las probabilidades de que se trate de SLE (especificidad y sensibilidad de aproximadamente 95 y 75%, respectivamente). En muchos pacientes se acumulan criterios adicionales con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en >95% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad; si varios análisis resultan negativos significa que el diagnóstico no es SLE. Por lo contrario, un título alto de anticuerpos IgG contra el DNA de doble hélice y de anticuerpos contra el antígeno Sm es específico de SLE y, por tanto, ratifican el diagnóstico en presencia de un cuadro clínico compatible. Su presencia en una persona con autoanticuerpos múltiples pero sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstica de SLE, aunque estos individuos tienen un mayor riesgo de padecerla.

FIGURA 300-1.





Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial del SLE. ANA, anticuerpos antinucleares; CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Interpretación del cuadro clínico

Al establecer el diagnóstico de SLE es importante valorar su gravedad y reversibilidad potencial, además de calcular las posibles consecuencias de las diversas acciones terapéuticas. En los párrafos siguientes la descripción de algunas de las manifestaciones comienza con problemas relativamente leves y avanza hasta los más peligrosos.

Manifestaciones diseminadas

Al principio el SLE suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones (cuadro 300-3). Para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona (cuadros 300-1 y 300-2). El lupus eritematoso generalizado puede ser desde muy leve hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alternan con períodos de remisión relativa; no obstante, es raro que remita completa y permanentemente (falta de síntomas sin tratamiento). La mayor parte del tiempo manifiestan síntomas generalizados como fatiga, mialgias y artralgias. En algunos casos se trata de una enfermedad diseminada grave que requiere la administración de glucocorticoides y que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados.

Cuadro 300-3. Manifestaciones diseminadas del SLE y prevalencia durante su evolución[a]

Diseminadas: fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso	95
Musculoesqueléticas	95
Artralgias y mialgias	95
Poliartritis no erosiva	60
Deformidades de las manos	10
Miopatía y miositis	25/5
Necrosis isquémica de hueso	15
Cutáneas	80
Fotosensibilidad	70
Eritema malar	50

Úlceras orales	40
Alopecia	40
Eritema discoide	20
Eritema por vasculitis	20
Otras (p. ej., urticaria, lupus cutáneo subagudo)	15
Hematológicas	85
Anemia (de enfermedades crónicas)	70
Leucopenia (<4 000/μl)	65
Linfopenia (<1 500/μl)	50
Trombocitopenia (<100 000/μl)	15
Linfadenopatía	15
Esplenomegalia	15
Anemia hemolítica	10
Neurológicas	60
Trastornos cognoscitivos	50
Alteraciones emocionales	40
Cefalalgia	25
Convulsiones	20
Mono y polineuropatía	15
Apoplejía, isquemia transitoria	10
Confusión aguda o trastornos del movimiento	2-5
Meningitis aséptica, mielopatía	<1
Cardiopulmonares	60
Pleuritis, pericarditis, derrames	30-50
Miocarditis, endocarditis	10
Neumonitis por lupus	10
Arteriopatía coronaria	10
Fibrosis intersticial	5
Hipertensión pulmonar, ARDS, hemorragia	<5
Renales	30-50
Proteinuria >500 mg/24 h, cilindros celulares	30-50
Síndrome nefrótico	25
Nefropatía terminal	5-10
Digestivas	40

Inespecíficas (náusea, dolor leve, diarrea)	30
Enzimas hepáticas anormales	40
Vasculitis	5
Trombosis	15
Venosa	10
Arterial	5
Oculares	15
Síndrome de Sjögren	15
Conjuntivitis, epiescleritis	10
Vasculitis	5

[a] Los números indican el porcentaje de pacientes que padecen la manifestación en algún momento durante la evolución de la enfermedad.

Nota: ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*).

Manifestaciones musculoesqueléticas

La mayoría de los individuos con SLE padece poliartritis intermitente, leve o discapacitante, caracterizada por edema de los tejidos blandos e hipersensibilidad articular, casi siempre de las manos, muñecas y rodillas. La presencia de sinovitis visible sugiere que la enfermedad es diseminada y activa. Sólo 10% de los pacientes manifiesta deformidades articulares (manos y pies). Es raro observar erosiones en las radiografías y su presencia sugiere una artropatía inflamatoria distinta del lupus como artritis reumatoide (cap. 301). Si el dolor persiste en una sola articulación como la rodilla, el hombro o la cadera, se debe considerar la posibilidad de una necrosis ósea isquémica, en especial si no conlleva otras manifestaciones de SLE activo. La prevalencia de necrosis isquémica de hueso es mayor en el lupus eritematoso generalizado, principalmente en los pacientes que reciben glucocorticoides por vía diseminada. Algunas veces aparece miositis con debilidad muscular clínica, elevación de la cinasa de creatinina y datos de necrosis e inflamación muscular en la biopsia, pero en la mayor parte de los casos únicamente existen mialgias sin miositis franca. Los glucocorticoides y, en raras ocasiones, los antipalúdicos provocan debilidad muscular; estos efectos adversos deben distinguirse de la enfermedad activa.

Manifestaciones cutáneas

La dermatitis por lupus se clasifica en lupus eritematoso discoide (*discoid lupus erythematosus*, DLE), eritema generalizado, lupus eritematoso cutáneo subagudo (*subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE) y "otros". Las lesiones discoides son circulares, con bordes eritematosos, hiperpigmentados, escamosos y ligeramente elevados con centros atróficos y despigmentados donde existe destrucción permanente de los apéndices dérmicos. Las lesiones llegan a causar desfiguración, en particular en la cara y el cuero cabelludo. El tratamiento consiste en la aplicación local de glucocorticoides y la administración generalizada de antipalúdicos. Sólo 5% de las personas

con lupus discoide padecen lupus eritematoso generalizado (si bien 50% tienen ANA positivos); no obstante, hasta 20% de los individuos con SLE presenta DLE. El eritema más común del SLE es un exantema fotosensible ligeramente elevado, en ocasiones escamoso, en la cara (principalmente en las mejillas y la nariz, el eritema en mariposa), pabellones auriculares, mentón, región en V del cuello, tercio superior de la espalda y superficies extensoras de los brazos. Las exacerbaciones de la enfermedad suelen acompañarse de recrudecimiento del eritema. El lupus eritematoso cutáneo subagudo consta de placas escamosas y rojizas similares a las de la psoriasis o crisis de lesiones circulares, con bordes rojos. Los pacientes con estas manifestaciones son muy fotosensibles; la mayoría poseen anticuerpos contra Ro (SS-A). Los demás eritemas son menos comunes en el SLE, como la urticaria recurrente, una dermatitis similar al liquen plano, bulas y paniculitis ("lupus profundo"). Los eritemas del SLE pueden ser desde tenues hasta pronunciados y en ocasiones constituyen una de las principales manifestaciones de la enfermedad. Con frecuencia se observan pequeñas úlceras dolorosas en la mucosa bucal, que simulan úlceras aftosas e indican gran actividad generalizada de la enfermedad.

Manifestaciones renales

La nefritis suele ser la manifestación más grave del lupus, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros diez años de evolución. La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un examen general de orina en todo paciente con sospecha de esta enfermedad. La clasificación de la nefritis por lupus es básicamente histológica (véase "Patología" antes en este capítulo). La biopsia renal es útil para planear el tratamiento actual y futuro. Los pacientes con un daño glomerular proliferativo y peligroso casi siempre presentan hematuria y proteinuria (>500 mg/24 h); casi 50% desarrollan síndrome nefrótico y la mayoría padecen hipertensión. Si la glomerulonefritis proliferativa no se corrige, casi todos los pacientes desarrollan nefropatía terminal en un lapso de dos años. Por tanto, está indicado administrar un tratamiento enérgico con inmunosupresores (casi siempre glucocorticoides y algún citotóxico), a menos que el daño sea irreversible. La tendencia a padecer nefropatía terminal es mayor entre los estadounidenses de ascendencia africana que entre los caucásicos, incluso con los tratamientos más modernos. En Estados Unidos, aproximadamente 20% de los individuos con glomerulonefritis proliferativa mueren o desarrolla nefropatía terminal dentro de los primeros 10 años que siguen al diagnóstico. Estos pacientes requieren tratamiento enérgico del lupus y de las complicaciones renales y terapéuticas. Unos cuantos pacientes con SLE y proteinuria (por lo general nefrótica) presentan cambios glomerulares membranosos sin proliferación en la biopsia renal. Su pronóstico es mejor que el de los individuos con glomerulonefritis proliferativa, pero es menos probable que la proteinuria mejore si recibe el tratamiento inmunosupresor necesario para la nefritis por lupus. La nefritis por lupus tiende a prolongarse, con exacerbaciones que requieren tratamiento, durante varios años. Para la mayoría de los pacientes con nefritis por lupus, la ateroesclerosis acelerada no adquiere importancia hasta varios años después; es importante regular la presión arterial, la hiperlipidemia y la

hiperglucemia.

Manifestaciones del sistema nervioso central

El lupus eritematoso generalizado conlleva varias manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico; en algunos casos incluso constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad. En primer lugar, se debe aclarar si los síntomas son consecuencia del SLE o de otra enfermedad (como una infección en un individuo inmunodeprimido). Si los síntomas son causados por SLE, se debe definir si el origen es un proceso difuso o una vasculopatía obstructiva. La manifestación más frecuente del lupus difuso del SNC es la disfunción cognoscitiva, en particular problemas de la memoria y el razonamiento. También son frecuentes las cefalalgias; cuando son muy intensas indican una exacerbación de lupus y cuando son leves son difíciles de distinguir de la migraña y la cefalalgia tensional. El lupus puede suscitar convulsiones de cualquier tipo; su tratamiento casi siempre consta de un anticonvulsivo y un inmunosupresor. Algunas veces la manifestación dominante del SLE es una psicosis; es importante distinguirla de la psicosis por glucocorticoides. Esta última casi siempre aparece durante la primera semana del tratamiento con estos fármacos, utilizando 40 mg, o más, de prednisona o su equivalente, y desaparece varios días después de reducir o suspender los glucocorticoides. No es raro observar mielopatía, que suele ser incapacitante; se recomienda administrar dosis altas de glucocorticoides dentro de las primeras horas o días de iniciados los síntomas.

Obstrucción vascular

En los pacientes con SLE aumenta la prevalencia de crisis de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. Estos incidentes vasculares son más abundantes, pero no exclusivos, en los pacientes con lupus y anticuerpos contra fosfolípidos (*antibodies to phospholipids*, aPL). La isquemia cerebral es causada por obstrucción focal (ya sea inflamatoria o por vasculitis) o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de vegetaciones fibrinosas en la endocarditis de Libman-Sachs. En estos pacientes se realizan estudios especiales para medir los aPL (véase más adelante en este capítulo) y para buscar el origen de las embolias con el fin de valorar la necesidad, intensidad y duración del tratamiento con antiinflamatorios o anticoagulantes. En el SLE, los infartos del miocardio suelen ser manifestaciones de una ateroesclerosis acelerada. El riesgo de padecer incidentes vasculares es casi 50 veces mayor en las mujeres con SLE menores de 45 años de edad que en las mujeres sanas. Algunas características vinculadas con el riesgo de padecer ateroesclerosis son la edad avanzada, la hipertensión, la dislipidemia, los aPL, la calificación alta en cuanto a actividad de la enfermedad y las dosis altas acumuladas de glucocorticoides. Cuando aumenta la probabilidad de que el paciente padezca un incidente suscitado por la coagulación el tratamiento preferente consiste en administrar anticoagulantes durante un tiempo prolongado. Existen dos trastornos que pueden ocurrir simultáneamente (vasculitis y obstrucción vascular aséptica), en los que conviene administrar anticoagulantes e inmunosupresores.

Manifestaciones pulmonares

La manifestación pulmonar más común de SLE es la pleuritis, con y sin derrame pleural. Esta

manifestación, cuando es leve, responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID); en los casos más graves es necesario administrar un esquema breve a base de glucocorticoides. Otro dato de lupus activo son infiltrados pulmonares, que son difíciles de distinguir de una infección en los estudios imagenológicos. Las manifestaciones pulmonares más peligrosas son la inflamación intersticial que origina fibrosis y la hemorragia intraalveolar; probablemente ambas requieran tratamiento enérgico, tanto inmunosupresor como de sostén, poco después de su inicio.

Manifestaciones cardíacas

La manifestación cardíaca más frecuente es la pericarditis; casi siempre responde al tratamiento con antiinflamatorios y rara vez origina taponamiento. Los problemas cardíacos más graves son la miocarditis y endocarditis fibrinosa de Libman-Sachs. El trastorno endocárdico origina insuficiencia valvular, casi siempre mitrálica o aórtica, o bien incidentes embólicos. No se ha comprobado que los glucocorticoides u otros inmunosupresores mejoren la miocarditis o endocarditis por lupus, pero normalmente se administra un esquema a base de dosis altas de esteroides, combinado con el tratamiento correspondiente de la insuficiencia cardíaca, arritmias o incidentes embólicos. Como se explicó antes, los pacientes con SLE tienen mayor riesgo de padecer infartos del miocardio, casi siempre por una ateroesclerosis acelerada.

Manifestaciones hematológicas

La manifestación hematológica más frecuente del SLE es la anemia, por lo general de tipo normocítico normocrómico, lo que refleja la presencia de una enfermedad crónica. En algunos casos la hemólisis comienza pronto y es muy intensa, por lo que debe administrarse una dosis alta de glucocorticoides, casi siempre con resultado positivo. También es común observar leucopenia, que suele consistir en linfopenia, no en granulocitopenia; rara vez predispone a padecer infecciones ni necesita tratamiento. No obstante, la trombocitopenia puede ser un problema recurrente. Si la cuenta plaquetaria es mayor de 40 000/μl y no hay hemorragia anormal no es necesario administrar tratamiento alguno. Sin embargo, para los primeros episodios de trombocitopenia o en los casos graves se administran dosis altas de glucocorticoides (p. ej., 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La anemia hemolítica o la trombocitopenia prolongada, recurrente o que requiere una dosis excesiva de glucocorticoides debe tratarse por medio de otra estrategia (véase "Tratamiento" más adelante en este capítulo).

Manifestaciones digestivas

Algunas exacerbaciones del SLE se manifiestan por náusea, a veces acompañada de vómito y dolor abdominal difuso por peritonitis autoinmunitaria. Mientras el lupus se encuentra activo a menudo se elevan la aminotransferasa de aspartato (AST) y la aminotransferasa de alanina (ALT) séricas. Estas manifestaciones mejoran de inmediato al administrar glucocorticoides por vía generalizada. La vasculitis intestinal puede ser muy peligrosa; algunas de sus complicaciones son perforaciones, isquemia, hemorragia y sepsis. Su tratamiento consiste en administrar un esquema

inmunosupresivo enérgico a base de glucocorticoides en dosis altas; si recurre es necesario buscar otros tipos de terapéutica.

Manifestaciones oculares

El SLE se acompaña frecuentemente de síndrome de Sjögren (cap. 304) y conjuntivitis inespecífica, pero éstas rara vez ponen en peligro la vista. Por lo contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves: pueden provocar ceguera en un lapso de días a semanas. Se recomienda administrar un tratamiento enérgico a base de inmunosupresores, si bien no existen estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia. Dos complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son las cataratas (frecuente) y el glaucoma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Análisis de laboratorio

Los estudios de laboratorio ayudan a: 1) establecer o descartar el diagnóstico; 2) vigilar la evolución de la enfermedad, en particular para prever que está ocurriendo una exacerbación o lesión orgánica, y 3) para identificar algún efecto adverso del tratamiento.

Pruebas de autoanticuerpos

(véanse los cuadros 300-1 y 300-2) Desde el punto de vista del diagnóstico, los autoanticuerpos más importantes por identificar son los ANA, puesto que la prueba resulta positiva en más de 95% de los pacientes, casi siempre al principio de los síntomas. En unos cuantos pacientes los ANA aparecen al año de iniciados los síntomas; es por esta razón que conviene repetir el estudio. También existe el lupus sin ANA, pero es muy raro en los adultos y suele acompañarse de otros autoanticuerpos (anti-Ro o anti-DNA). Los anticuerpos IgG contra el DNA de doble hélice (*double-stranded DNA*, dsDNA) (pero no contra el DNA de una sola hélice) son específicos de SLE. No existe una prueba internacional estandarizada para los ANA; las variaciones entre los diversos laboratorios es muy amplia. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) y las reacciones inmunofluorescentes del suero con el dsDNA en el flagelado *Crithidia lucilliae* tienen una sensibilidad de aproximadamente 60% para SLE; la identificación de anti-dsDNA intensamente ávido en el análisis de Farr no es tan sensible, pero se correlaciona mejor con el riesgo de nefritis. La concentración de anti-dsDNA varía según el tiempo. En algunos pacientes la elevación de anti-dsDNA presagia una exacerbación, en especial de nefritis o vasculitis. Los anticuerpos contra Sm también son específicos de SLE y ayudan al diagnóstico; sin embargo, no se correlacionan con la actividad de la enfermedad ni con las manifestaciones clínicas. Los aPL no son específicos de lupus, pero su presencia constituye uno de los criterios utilizados para su clasificación e identifica a los pacientes con mayor riesgo de padecer obstrucción venosa o arterial, trombocitopenia y abortos. Existen dos pruebas aceptadas que miden diversos anticuerpos (anticardiolipina y anticoagulante de lupus): 1) ELISA para anticardiolipina (estandarizado internacionalmente con buen potencial de reproducción) y 2) un tiempo de protrombina activada sensible basado en fosfolípidos como el de la prueba del veneno diluido de víbora de Russell. En algunas instituciones también se recomienda medir los anticuerpos contra la glucoproteína 1 β_2, cofactor proteínico sérico que es el destinatario de la mayor parte de los anticuerpos contra la cardiolipina y algunos anticoagulantes del lupus. La concentración alta de IgG anticardiolipina (>50

UI) indica un gran riesgo de padecer un episodio clínico de coagulación. La cantidad de aPL varía según el tiempo; por tanto, está justificado repetir las pruebas cuando aparecen manifestaciones clínicas de síndrome de anticuerpos antifosfolípido (*antiphospholipid antibody syndrome*, APS). Para establecer el diagnóstico de este síndrome, con o sin SLE, es necesario que exista coagulación o abortos repetidos y por lo menos dos pruebas positivas para aPL con diferencia mínima de seis semanas.

Otra prueba de anticuerpos que tiene valor predictivo (no utilizada para el diagnóstico) identifica a anti-Ro, que indica un mayor riesgo de padecer lupus neonatal, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sub-agudo. Las mujeres en edad reproductiva con SLE deben someterse a estudios para medir aPL y anti-Ro.

Pruebas tradicionales para el diagnóstico

En la biometría hemática completa, cuenta plaquetaria y examen general de orina se identifican anormalidades que contribuyen a establecer el diagnóstico y ayudan a tomar decisiones terapéuticas.

Pruebas para vigilar la evolución

Es conveniente vigilar ciertos signos que indican el estado del daño orgánico conocido durante las exacerbaciones del SLE. Destacan entre ellas la concentración de hemoglobina, la cuenta plaquetaria, el examen general de orina y la concentración sérica de creatinina o albúmina. También es muy atractivo conocer otros indicadores de la actividad de la enfermedad. Algunos de éstos son la concentración de anticuerpos anti-DNA, varios componentes del complemento (el más utilizado es C'3), productos activados del complemento, interleucina (IL) soluble 2 y proteína 1 quimiotáctica de monocitos en orina. Todavía no se define con certeza la función que tengan estos factores como indicadores confiables de la respuesta o la exacerbación. El médico debe definir en cada caso si ciertos cambios en los resultados de laboratorio pronostican una exacerbación. De hacerlo, conviene modificar el tratamiento para evitar este problema. En Estados Unidos, en vista de la prevalencia de ateroesclerosis en los pacientes con SLE, se recomienda además seguir las indicaciones del National Cholesterol Education Program (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para realizar estudios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

No existe curación para el SLE y las remisiones sostenidas completas son muy raras. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agudas, para más tarde diseñar estrategias de mantenimiento destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico. Casi todos los pacientes se resignan a padecer algunos efectos secundarios de los medicamentos. La elección terapéutica depende de: 1) si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida o pueden causar daño orgánico, lo que justifica un tratamiento enérgico; 2) si las manifestaciones son potencialmente reversibles, y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones del SLE y su tratamiento. En el cuadro 300-4 se describen los diversos tratamientos, dosis y efectos adversos.

Cuadro 300-4. Medicamentos para el tratamiento del SLE

Medicamento	Dosis	Interacciones medicamentosas	Efectos adversos graves o comunes
NSAID, salicilatos (Ecotrin[a] y aspirin[a] de St. Joseph, aprobadas por la FDA contra el SLE)	Por lo general se necesitan dosis cercanas al límite superior recomendado	Inhibidores de A2R/ACE, glucocorticoides, fluconazol, metotrexato, tiazidas	NSAID: mayor frecuencia de meningitis aséptica, transaminitis, deterioro de la función renal, vasculitis cutánea
			Salicilatos: ototoxicosis, tinnitus
			Ambos: trastornos y síntomas digestivos, reacciones alérgicas, dermatitis, mareo, insuficiencia renal aguda, edema, hipertensión

Glucocorticoides tópicos	Potencia intermedia para la cara; potencia intermedia a considerable para otras zonas	Ninguna conocida	Atrofia cutánea, dermatitis por contacto, foliculitis, hipopigmentación, infección
Filtros solares	SPF por lo menos de 15; de preferencia 30+	Ninguna conocida	Dermatitis por contacto
Hidroxicloroquina[a] (puede añadirse quinacrina o usar ésta en su lugar)	200-400 mg/día (100 mg/día)	Ninguna conocida	Lesión retiniana, agranulocitosis, anemia aplásica, ataxia, miocardiopatía, mareo, miopatía, ototoxicosis, neuropatía periférica, pigmentación cutánea, convulsiones, trombocitopenia
			La quinacrina induce una coloración amarillenta difusa de la piel
DHEA (dehidroepiandrosterona)	200 mg/día	Inciertas	Acné, irregularidades menstruales, testosterona sérica alta
Metotrexato (para la dermatitis, artritis)	10-25 mg por semana, con ácido fólico; reducir la dosis ante CrCl <60 ml/min	Acitretina, leflunomida, NSAID y salicilatos, penicilinas, probenecid, sulfonamidas, trimetoprim	Anemia, supresión medular, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicosis, nefrotoxicosis, infecciones, neurotoxicosis, fibrosis pulmonar, neumonitis, dermatitis prominente, convulsiones
Glucocorticoides, orales[a] (la FDA ha aprobado varias marcas para el SLE)	Prednisona, prednisolona 0.5-1 mg/kg/día para el SLE agresivo	Antagonistas de A2R o ACE, antiarrítmicos de clase III, ciclosporina β_2, NSAID y salicilatos, fenotiazinas, fenitoínas, quinolonas, rifampicina, risperidona, tiazidas, sulfonilureas, warfarina	Infección, infección por VZV, hipertensión, hiperglucemia, hipocaliemia, acné, reacciones alérgicas, ansiedad, necrosis aséptica de hueso, cambios similares al

	0.07-0.3 mg/kg/día o cada dos días para los casos leves		Cushing, CHF, piel frágil, insomnio, irregularidades menstruales, cambios de temperamento, osteoporosis, psicosis
Succinato sódico de metilprednisolona, intravenoso[a] (aprobado en la nefritis por lupus)	Para los casos graves administrar 1 g IV diariamente por tres días	Igual que los glucocorticoides orales	Igual que los glucocorticoides orales (si se utilizan en varias ocasiones); anafilaxis
Ciclofosfamida[b]		Alopurinol, supresores de la médula ósea, factores estimulantes de colonias, doxorrubicina, rituximab, succinilcolina, zidovudina	Infección, infección por VZV, supresión medular, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica (menor por vía IV), carcinoma vesical, alopecia, náusea, diarrea, malestar general, cáncer, esterilidad
Intravenosa	7-25 mg/kg cada mes x 6; considérese la posibilidad de administrar mesna con cada dosis		
Oral	1.5-3 mg/kg/día		
	Reducir la dosis ante una CrCl <25 ml/min		
Mofetil de micofenolato[b] (aprobado en la nefritis por lupus)	2-3 g/día PO	Aciclovir, antiácidos, azatioprina, resinas fijadoras de ácidos biliares, ganciclovir, sales de hierro, probenecid, anticonceptivos orales	Infección, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfoma, trastornos linfoproliferativos, cáncer
			Alopecia, tos, diarrea, fiebre, síntomas digestivos, cefalalgia, hipertensión, hipercolesterolemia, hipocaliemia, insomnio, edema periférico, transaminitis, temblor, eritema

Azatioprina[b]	2-3 mg/kg/día PO; reducir la frecuencia de la dosis ante una CrCl <50 ml/min	Inhibidores de la ACE, alopurinol, supresores de la médula ósea, interferones, micofenolato de mofetil, rituximab, warfarina, zidovudina	Infección, infección por VZV, supresión medular, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis, hepatotoxicosis, cáncer, alopecia, fiebre, trastornos gripales, síntomas digestivos

[a] Indica que la U. S. Food and Drug Administration ha autorizado el empleo del fármaco en el lupus eritematoso generalizado.

[b] Indica que el fármaco ha sido utilizado con glucocorticoides en estudios clínicos que demuestran su eficacia.

Nota: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; FDA, U.S. Food and Drug Administration; A2R, receptor de angiotensina 2 (*angiotensin 2 receptor*); ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*); SPF, factor de protección solar (*sun protection factor*); CrCl, depuración de creatinina (*creatinine clearance*); VZV, virus de varicela zoster (*varicella-zoster virus*); CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*).

Terapia conservadora para el tratamiento del SLE que no es potencialmente letal

En los pacientes con fatiga, dolor y autoanticuerpos de SLE pero sin daño orgánico importante, el objetivo terapéutico principal será suprimir los síntomas. Los medicamentos más utilizados son los analgésicos y antipalúdicos. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) son analgésicos y antiinflamatorios eficaces, en especial cuando existe artritis o artralgias; no obstante, los pacientes con SLE tienen mayor riesgo que la población general de padecer meningitis aséptica por NSAID, transaminasas séricas altas, hipertensión y disfunción renal. Los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2, comparados con los NSAID inespecíficos, no son menos peligrosos en este sentido, si bien causan menos efectos adversos en el aparato digestivo (no existen estudios en el SLE). Los antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina) a menudo reducen la dermatitis, artritis y fatiga; en un estudio clínico prospectivo, aleatorio y con testigos se observó que la hidroxicloroquina reduce el número de exacerbaciones del SLE. Sin embargo, los pacientes que reciben antipalúdicos deberán someterse a por lo menos un examen oftalmológico anual por su toxicidad retiniana potencial. En un estudio clínico prospectivo reciente con testigos se encontró que la administración de dihidroepiandrosterona reduce la actividad del SLE. Cuando la calidad de vida es deficiente a pesar de estas medidas conservadoras será necesario administrar glucocorticoides por vía generalizada.

SLE potencialmente letal: variedades proliferativas de nefritis por lupus

La base del tratamiento de cualquier manifestación del SLE que es potencialmente letal o puede dañar un órgano es la administración generalizada de glucocorticoides (de 0.5 a 2 mg/kg/día por vía oral o 1 000 mg de succinato sódico de metilprednisolona por vía intravenosa diariamente durante tres días seguido de 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La evidencia de que los glucocorticoides salvan la vida de estos pacientes deriva de una serie de estudios

retrospectivos que se realizaron antes de la era de la diálisis; la supervivencia es bastante más prolongada en los individuos con glomerulonefritis proliferativa que reciben dosis altas de glucocorticoides (de 40 a 60 mg de prednisona diariamente durante cuatro a seis meses) que en los que reciben dosis menores. En la actualidad, las dosis altas se utilizan durante un período breve; los estudios clínicos más recientes sobre las acciones realizadas ante un SLE agresivo utilizan estas dosis durante cuatro a seis semanas. Más tarde, se reducen gradualmente pero con la mayor rapidez que permita la situación clínica, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/día de prednisona, prednisolona o su equivalente o entre 10 y 20 mg cada tercer día. La mayoría de los pacientes con un acceso de lupus agresivo necesita varios años de terapéutica de mantenimiento con dosis reducidas de glucocorticoides, que pueden aumentarse para prevenir o tratar las exacerbaciones. No obstante, se recomienda reducir gradualmente los glucocorticoides, puesto que casi siempre provocan efectos adversos graves (cuadro 300-4). Los estudios prospectivos con testigos sobre la nefritis activa por lupus demuestran que la administración de una dosis alta de glucocorticoides (1 000 mg/día de metilprednisolona durante tres días) por vía intravenosa comparada con la vía oral acorta varias semanas el tiempo que transcurre hasta lograr la mejoría máxima, pero al final la función renal no mejora. El método tradicional es comenzar el tratamiento del SLE potencialmente fatal con bolos de glucocorticoides intravenosos en dosis altas, basados en los estudios sobre nefritis por lupus. Este sistema debe tener en cuenta una variedad de factores, como la presencia de otras enfermedades que se agravan con los glucocorticoides (infección, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, etc.).

Otro grupo importante de medicamentos para el tratamiento del SLE son los citotóxicos. Casi todos los estudios prospectivos y comparativos sobre los citotóxicos se han llevado a cabo en pacientes con nefritis por lupus. De hecho, la ciclofosfamida, sustancia alquilante, se ha convertido en el medicamento tradicional para la nefritis potencialmente letal del lupus, en particular en los pacientes cuya biopsia renal presenta una nefritis proliferativa o membranoproliferativa grados III, IV y V según la OMS. Los estudios de ciclofosfamida que han tenido éxito también han utilizado glucocorticoides concomitantes; la respuesta a la ciclofosfamida comienza entre tres y 16 semanas después de emprender el tratamiento, mientras que la respuesta a los glucocorticoides comienza en las primeras 24 h. La ciclofosfamida se administra cuando el lupus agresivo es probablemente reversible (cuadro 300-4); si la creatinina sérica es alta [p. ej., ≥265 μmol/L ≥3.0 mg/100 ml)] durante varios meses y la calificación de la cronicidad en la biopsia renal es alta indicando pocas probabilidades de responder. Los estudios prospectivos sugieren que la nefropatía terminal es menos frecuente en los pacientes que reciben ciclofosfamida (intermitente por vía intravenosa o a diario por vía oral) que en los pacientes que reciben únicamente glucocorticoides o azatioprina y glucocorticoides. Estos beneficios pueden medirse cinco años o más después de iniciado el tratamiento. Los resultados a corto plazo de cualquier intervención (p. ej., uno o dos años) son interesantes, pero no describen correctamente la utilidad global del método. La duración del tratamiento con ciclofosfamida es controversial; en un estudio prospectivo con testigos (de los U.S. National Institutes of Health) en el que se comparó el tratamiento intravenoso intermitente durante

seis meses (dosis mensuales) con un tratamiento de 30 meses (seis dosis mensuales seguidas de una dosis trimestral), observando menos exacerbaciones en este último grupo. No obstante, en un estudio comparativo y prospectivo reciente se encontró una mejoría satisfactoria y similar con dos sistemas: ciclofosfamida intravenosa (500 mg/m^2) mensual por seis meses más dos dosis trimestrales y luego añadiendo azatioprina diaria durante dos años; el otro sistema constaba de seis dosis de ciclofosfamida intravenosa cada dos semanas, 500 mg en total, seguida de azatioprina diaria. Cerca de 90% de estos pacientes era de raza blanca y lo importante de este factor es que la respuesta de la nefritis por lupus a la ciclofosfamida y los glucocorticoides es mejor entre los individuos caucásicos que entre los estadounidenses de ascendencia africana. Por tanto, la interpretación de los estudios que utilizan diversos métodos terapéuticos debe tomar en consideración ciertos factores raciales, la duración del seguimiento y las diferencias en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio. Los efectos adversos que suelen repercutir en forma negativa sobre el uso de ciclofosfamida son: el índice alto de insuficiencia ovárica o testicular irreversible con las dosis acumuladas, la náusea y el vómito que acompañan a cada dosis intravenosa, la alopecia y las infecciones frecuentes.

En vista de que el tratamiento a base de glucocorticoides y ciclofosfamida tiene varios efectos adversos y desagrada a la mayoría de los pacientes, se han buscado otros fármacos citotóxicos y métodos menos tóxicos. Quizá la adición de azatioprina (antagonista de la purina) a los glucocorticoides reduce el número de exacerbaciones de SLE y la dosis de mantenimiento de los esteroides; no obstante, la eficacia de este método se demora varios meses y además la ciclofosfamida resulta eficaz en una mayor proporción de pacientes. La azatioprina diaria por vía oral tiene menos efectos adversos que la ciclofosfamida diaria por la misma vía, pero la ciclofosfamida intermitente por vía intravenosa tiene menos efectos adversos que esta última. El micofenolato de mofetil (inhibidor relativamente específico de los linfocitos de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina) es un citotóxico eficaz en algunos pacientes con SLE agresivo. En un estudio prospectivo reciente en pacientes chinos con nefritis por lupus se comparó el micofenolato diario por vía oral combinado con prednisolona durante 12 meses con ciclofosfamida diaria por vía oral combinada con prednisolona durante seis meses seguida de azatioprina diaria por vía oral y prednisolona; se observó bastante mejoría en aproximadamente 80% de los pacientes de ambos grupos al año de seguimiento aunque hubo menos efectos adversos con micofenolato. El clorambucilo es un fármaco alquilante que puede sustituirse con ciclofosfamida; el peligro principal de este fármaco es la posibilidad de suprimir irreversiblemente la médula ósea. El metotrexato (antagonista del ácido folínico) probablemente también es de utilidad en el tratamiento de la artritis y dermatitis, mas no para el SLE enérgico. Hoy en día se está estudiando la utilidad de la leflunomida, antagonista leucocítico relativamente específico de la pirimidina, en los pacientes con SLE. La ciclosporina, que inhibe la producción de IL-2 e inhibe las funciones de los linfocitos T, no se ha estudiado en estudios clínicos comparativos y prospectivos en el SLE, pero algunos médicos la utilizan. Es potencialmente nefrotóxica, pero carece de toxicidad medular, así que el autor la utiliza (a dosis de 3 a 5 mg/kg de peso por vía oral) en pacientes con SLE y citopenia resistente a los

esteroides o en aquéllos resistentes a los esteroides que han desarrollado supresión medular con los citotóxicos tradicionales.

Situaciones especiales en el SLE que requieren otras terapéuticas

Embarazo y lupus

El índice de fertilidad en los varones y mujeres con SLE es probablemente normal. Sin embargo, el índice de abortos es mayor (del doble o triple) en las mujeres con SLE. Asimismo, la muerte fetal es mayor en las madres con una gran actividad del lupus, anticuerpos antifosfolípidos o nefritis. La actividad de la enfermedad se puede suprimir con glucocorticoides por vía diseminada. Existe una enzima placentaria llamada 11-β-deshidrogenasa 2 que desactiva a los glucocorticoides; es más eficaz para desactivar a la prednisona y prednisolona que los glucocorticoides fluorados dexametasona y betametasona. Por consiguiente, el lupus materno debe tratarse con prednisona o prednisolona utilizando la menor dosis eficaz durante el período más breve posible. Algunos de los efectos adversos de los glucocorticoides (principalmente betametasona) en el feto son bajo peso al nacer, anormalidades en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y predisposición a padecer síndrome metabólico de adulto. En algunos estudios comparativos prospectivos se ha encontrado que, en las pacientes con SLE, aPL (por lo menos en dos ocasiones) y abortos previos, el tratamiento con heparina (clásica o de bajo peso molecular) y una dosis reducida de aspirina aumenta considerablemente la proporción de recién nacidos vivos. Un problema adicional en el feto es la presencia de anticuerpos contra Ro, en ocasiones acompañados de lupus neonatal (eritema y bloqueo cardíaco congénito). Este último es potencialmente letal, de manera que la presencia de anti-Ro obliga a vigilar la frecuencia cardíaca fetal y a intervenir de inmediato en caso de sufrimiento. Las mujeres con SLE casi siempre toleran bien el embarazo sin exacerbaciones. No obstante, un número pequeño desarrolla exacerbaciones enérgicas que requieren glucocorticoides abundantes o de un parto de pretérmino. El desenlace materno es más desfavorable en las mujeres con nefritis activa o lesión orgánica irreversible de los riñones, cerebro o corazón.

Lupus y APS

Las pacientes con coágulos venosos o arteriales, varios abortos y por lo menos dos pruebas positivas para aPL padecen de APS y deben recibir anticoagulantes durante un tiempo prolongado. El tratamiento de APS consiste en administrar anticoagulantes durante largo tiempo. Se recomienda un índice internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR) ideal de 3.0; el fundamento es la observación en análisis retrospectivos de grupos con APS primario o secundario de un menor número de incidentes obstructivos en los pacientes con este INR que en los pacientes con un INR menor.

Crisis trombótica microvascuar (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico)

Este síndrome caracterizado por hemólisis, trombocitopenia y trombosis microvascular en los riñones, cerebro y otros tejidos tiene un índice alto de mortalidad y es más frecuente en personas

jóvenes con nefritis por lupus. Los análisis de laboratorio de mayor utilidad son la identificación de esquistocitos en los frotis de sangre periférica y la concentración sérica alta de deshidrogenasa láctica. El intercambio de plasma o la plasmaféresis salvan la vida de estos pacientes; no existen pruebas sobre la eficacia de los glucocorticoides ni los fármacos citotóxicos.

Dermatitis por lupus

Los pacientes con cualquier variedad de dermatitis por lupus deben reducir al mínimo su exposición a la luz ultravioleta, vistiendo ropa adecuada y bloqueadores solares con un factor protector mínimo de 15. Los glucocorticoides y antipalúdicos (como hidroxicloroquina) tópicos son bastante eficaces para reducir las lesiones en la mayoría de los pacientes y son relativamente innocuos. En los casos que no responden lo suficiente a estos métodos se puede administrar ácido retinoico por vía diseminada, pero sus efectos adversos pueden ser graves (en especial anormalidades fetales). Las dermatitis extensas, pruriginosas, ampollosas o ulcerativas casi siempre mejoran de inmediato al aplicar glucocorticoides por vía diseminada; no obstante, al reducir la dosis las lesiones a menudo se exacerban, obligando a administrar otro medicamento como hidroxicloroquina, retinoides o algún citotóxico como metotrexato o azatioprina. Se han publicado algunos casos de dermatitis por lupus resistente al tratamiento que mejora con tacrolimo tópico o dapsona o talidomida por vía generalizada (el gran peligro que representa la talidomida para el feto obliga a pedir autorización y supervisión del fabricante).

Tratamiento preventivo

Para prevenir las complicaciones del SLE se deben aplicar las vacunas correspondientes (se ha estudiado la administración de vacuna neumocócica y contra gripe en los pacientes con SLE; las exacerbaciones son similares a las de los individuos que reciben placebo) y suprimir las infecciones urinarias recurrentes. Además, se deben iniciar las estrategias destinadas a prevenir la osteoporosis en la mayoría de los pacientes que necesitan glucocorticoides por tiempo prolongado o que tienen factores predisponentes. También es importante prevenir la ateroesclerosis, vigilar y corregir las dislipidemias, tratar la hiperglucemia y reducir la obesidad.

Terapias experimentales

En Estados Unidos varios citotóxicos selectivos y biológicos nuevos se encuentran en diversas fases de sus estudios clínicos correspondientes. Los destinatarios de la mayor parte de las estrategias son los linfocitos T o B, en particular las que realizan activación en lugar de utilizar poblaciones completas de células. Éstas comprenden a los anticuerpos LJP394 (puede provocar tolerancia en las células B que elaboran anti-DNA) contra CD40L y la proteína de fusión entre CTLA4-Ig (interrumpe las segundas señales de T/B), anticuerpo contra el complemento C'5 y anticuerpo contra CD20 (evacua a algunas células B). En varios estudios se ha utilizado el trasplante de células hematopoyéticas para el tratamiento del SLE agresivo y refractario.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Resultados, pronóstico y supervivencia de los pacientes

La supervivencia en los pacientes con SLE es de 90 a 95% a dos años, de 82 a 90% a cinco años, de 71 a 80% a 10 años y de 63 a 75% a 20 años. El pronóstico es más sombrío (con una mortalidad cercana a 50% en 10 años) cuando la concentración de creatinina sérica (al momento del diagnóstico) es mayor de 124 μmol/L (>1.4 mg/100 ml), hipertensión, síndrome nefrótico (excreción de proteínas en orina de 24 h mayor de 2.6 g), anemia (hemoglobina <124 g/L [<12.4 g/100 ml]), hipoalbuminemia, hipocomplementemia y aPL. Asimismo, el pronóstico es más sombrío entre los estadounidenses de ascendencia africana que entre los de raza blanca. Los pacientes que necesitan un trasplante renal tienen una frecuencia relativamente alta de rechazo (casi del doble que otros con nefropatía terminal), pero en general su supervivencia es similar (85% a dos años). En 10% de los riñones trasplantados aparece nefritis por lupus. Muchos pacientes con SLE se encuentran incapacitados por insuficiencia renal crónica, fatiga, artritis y dolor. Hasta 25% experimentan remisiones, a veces por algunos años, pero rara vez son permanentes. Las causas principales de muerte durante la primera década de la enfermedad son la actividad diseminada del SLE, la insuficiencia renal y las infecciones; más tarde los incidentes tromboembólicos constituyen causas de muerte cada vez más comunes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lupus medicamentoso

Se trata de un síndrome de ANA positivos que se acompañan de fiebre, malestar general, artritis o artralgias o mialgias intensas, serositis, eritema o cualquier combinación de éstas. Este síndrome comienza durante el tratamiento con ciertos medicamentos y sustancias biológicas; predomina en individuos de raza blanca, es más común en mujeres que el SLE, rara vez daña los riñones o el encéfalo, rara vez conlleva anti-dsDNA, a menudo conlleva anticuerpos contra las histonas y suele resolverse en un lapso de algunas semanas después de suspender el medicamento causal. La lista de fármacos que pueden causar este síndrome es extensa. Algunos de los más comunes son los antiarrítmicos procainamida, disopiramida y propafenona; los antihipertensivos hidralazina, varios inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores adrenérgicos beta; el antitiroideo propiltiouracilo; los anti-psicóticos clorpromazina y litio; los anticonvulsivos carbamazepina y fenilhidantoína; los antimicrobianos isoniazida, minociclina y macrodantina; el antirreumático sulfasalazina; el diurético hidroclorotiazida; los antihiperlipidemiantes lovastatina y simvastatina; y los interferones biológicos e inhibidores del factor de necrosis tumoral. Por lo general los ANA preceden a los síntomas, pero muchos de los fármacos antes mencionados inducen la formación de ANA en pacientes que jamás manifiestan síntomas de lupus medicamentoso. Conviene realizar un análisis de ANA a la primera indicación o síntoma sugestivo y utilizar los resultados de la prueba para decidir si se debe suspender el medicamento sospechoso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bansal VK, Beto JA: Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis 29:193, 1997 [PMID: 9016889]

Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 354:340, 2001

Gaffney PM et al: Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 28:111, 2002 [PMID: 11840693]

Hahn BH: Mechanisms of disease: Antibodies to DNA. N Engl J Med 338:1359, 1998 [PMID: 9571257]

Houssiau FA et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose cyclophosphamide therapy. Arthritis Rheum 46:2121, 2002 [PMID: 12209517]

Levine JS et al: The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 346:752, 2002 [PMID: 11882732]

Mok CC, Lai KN: Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 40:447, 2002 [PMID: 12200794]

Wallace DJ, Hahn BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

Zimmerman R et al: Advances in the treatment of lupus nephritis. Annu Rev Med 52:63, 2001 [PMID: 11160768]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis reumatoide: introducción

La artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) es una enfermedad crónica y multidiseminada de causa desconocida. Aunque existe una amplia gama de manifestaciones diseminadas en esta enfermedad, la alteración característica de la RA es una sinovitis inflamatoria persistente que por lo común afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica. El signo esencial de la enfermedad es la capacidad de la inflamación sinovial para producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores. A pesar de su potencial destructor, la evolución de la RA puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, mientras que otros padecen una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología y genética

La prevalencia de la RA es cercana a 0.8% de la población (intervalo, 0.3 a 2.1%); las mujeres se afectan con una frecuencia casi tres veces más alta que los varones. La prevalencia aumenta con la edad y las diferencias entre los sexos disminuyen en el grupo de población de edad avanzada. La RA se observa en todo el mundo y afecta a todas las razas. Sin embargo, la incidencia y la gravedad son aparentemente menores en regiones rurales del África subsahariana y en las personas de raza negra del Caribe. Su inicio es más frecuente durante el cuarto y quinto decenios de la vida, de forma que 80% de todos los pacientes contrae la enfermedad entre los 35 y los 50 años de edad. La incidencia de RA en las mujeres de 60 a 64 años de edad es más de seis veces mayor que en las de 18 a 29 años. Datos recientes indican que la incidencia de RA podría estar disminuyendo.

Los estudios familiares indican una predisposición genética. Por ejemplo, la RA grave se observa con una frecuencia aproximadamente cuatro veces mayor de la esperada en los familiares en primer grado de los pacientes con RA relacionada con la presencia del autoanticuerpo, el factor reumatoide; aproximadamente 10% de los pacientes con RA tiene un familiar de primer grado que sufre la enfermedad. Además, los gemelos monocigotos muestran una concordancia cuatro veces mayor para la RA que los dicigotos, cuyo riesgo de RA es similar al de los hermanos no gemelos. Sin embargo, sólo 15 a 20% de los gemelos monocigotos son concordantes para la AR, lo que implica que debe haber otros factores (aparte de los genéticos) que desempeñan un papel etiopatógeno importante. Es destacable el alto riesgo de concordancia para la RA que se observa en los gemelos que presentan los dos alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DRB1 vinculados a la propia RA. Los principales factores de riesgo genético conocidos para la RA son el alelo HLA-DR4(DRβ1*0401) y los alelos relacionados del complejo principal de histocompatibilidad de clase II. En los estudios iniciales se demostró que hasta 70% de los pacientes con RA clásica o definida expresan HLA-DR4 en comparación con sólo 28% de los individuos control. También se ha observado una vinculación con HLA-DR4 en muchas poblaciones, entre ellas las personas estadounidenses y europeas de raza blanca, los indios Chippewa, los japoneses y las poblaciones nativas de India, México, Sudamérica y sur de China. Sin embargo, en algunos grupos, entre otros los judíos israelitas, los indios de Asia y los indios Yakima de Norteamérica, no se observa ninguna asociación entre RA y HLA-DR4. Existe cierta relación entre la artritis reumatoide y el HLA-DR1 (DRβ1*0101) en los primeros dos grupos y HLA-Dw16

(DRβ1*1402) en el segundo. Se calcula que el riesgo de padecer artritis reumatoide en una persona con DRβ1*0401 o DRβ1*0404 es de uno por cada 35 y uno por cada 20, respectivamente, mientras que la presencia de ambos alelos eleva incluso más el riesgo. En ciertos grupos de pacientes no parece existir una relación clara entre los epítopos relacionados con HLA-DR4 y la RA. Por tanto, casi 75% de los pacientes de origen afroestadounidense con RA carece de este elemento genético. Además, en los pacientes de origen español e italiano se observa un vínculo con HLA-DR10 (DRβ1*1001); en los de origen chileno con HLA-DR9 (DRβ1*0901), y en los de origen árabe con HLA-DR3 (DRβ1*0301).

Otros genes adicionales del complejo HLA-D también confieren una predisposición alterada a la RA. Ciertos alelos HLA-DR, como HLA-DR5 (DRβ1*1101), HLA-DR2 (DRβ1*1501), HLA-DR3 (DRβ1*0301) y HLA-DR7 (DRβ1*0701) pueden proteger frente a la aparición de la RA, dado que se observan con menos frecuencia en los pacientes con RA que en los testigos. Además, los alelos HLA-DQ, DQβ1*0301 y DQβ1*0302, que están en relación de desequilibrio con HLA-DR4 y DQβ1*0501, también se han vinculado con la RA. Todo ello ha planteado la posibilidad de que los alelos HLA-DQ puedan representar los genes reales de predisposición a la RA, mientras que los alelos específicos HLA-DR pueden conferir protección frente a esta enfermedad. En este modelo, el complemento de los alelos HLA-DR y DQ determina la predisposición a la RA. Las manifestaciones de la enfermedad han presentado, por otra parte, relación con el fenotipo HLA. Así pues, la enfermedad de carácter agresivo e inicio precoz y las manifestaciones extraarticulares son más frecuentes en los pacientes con DRβ1*0401 o DRβ1*0404, mientras que los cuadros de avance más lento se suelen asociar a DRβ1*101. La presencia de DRβ1*0401 y de DRβ1*0404 parece incrementar el riesgo de la enfermedad agresiva tanto articular como extraarticular. Se ha estimado que los genes HLA sólo contribuyen a una parte de la predisposición genética frente a la RA; por tanto, existen genes fuera del complejo HLA que también contribuyen a ella. Entre éstos se encuentran los genes que controlan la expresión de los receptores antigénicos de las células T y de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas. Además, los polimorfismos en los genes del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y en la interleucina (IL) 10 también se vinculan con la RA, al igual que una región situada en el cromosoma 3 (3q13). Asimismo, existen muchas otras regiones genéticas que determinan el riesgo de padecer artritis reumatoide.

Los factores de riesgo genético no explican en su totalidad la incidencia de la RA, lo que sugiere la participación de factores ambientales en su etiología. Así se ha demostrado en particular en los estudios epidemiológicos efectuados en África, según los cuales el clima y el nivel de urbanización causan un gran impacto en la incidencia y gravedad de la RA en grupos con una base genética similar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

La causa de la RA sigue siendo desconocida. Se ha sugerido que esta enfermedad es una manifestación de la respuesta del hospedador con predisposición genética a un agente infeccioso. Dada la amplia distribución de la RA en todo el mundo, se piensa que el microorganismo infeccioso debería ser ubicuo. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubeola, aunque no existe ninguna prueba concluyente de que éstos u otros agentes infecciosos produzcan la RA. El proceso por el que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica es también un tema controvertido. Una de las probabilidades es la infección persistente de las estructuras articulares o la retención de los productos microbianos en los tejidos sinoviales, que generaría una reacción inflamatoria crónica. Otra alternativa sería que los microorganismos o la respuesta a ellos indujera una reacción inmunitaria contra componentes de la articulación, alterando su integridad y desenmascarando los péptidos antigénicos. En este sentido, se ha observado reactividad frente a la colágena de tipo II y a las proteínas del choque térmico. Otra de las teorías se basa en que el microorganismo infeccioso saturaría el hospedador de determinantes con reacción cruzada, expresados en la superficie articular a causa de la "similitud molecular". Esta posibilidad ha sido apoyada por estudios recientes sobre la semejanza de los productos de ciertas bacterias gramnegativas, EBV y la molécula HLA-DR4 en sí misma. Por último, los productos de los microorganismos infecciosos, como superantígenos, podrían inducir también la enfermedad. Los superantígenos son proteínas con capacidad de unión a las moléculas HLA-DR y a determinados segmentos Vβ del receptor heterodimérico de la célula T; asimismo, estimulan a determinadas células T para que expresen los productos del gen Vβ (cap. 295). El significado de los superantígenos en la causa de la RA continúa siendo objeto de especulación. De todos los posibles factores ambientales desencadenantes, el único que se ha demostrado claramente vinculado al desarrollo de la RA es el consumo de cigarrillos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

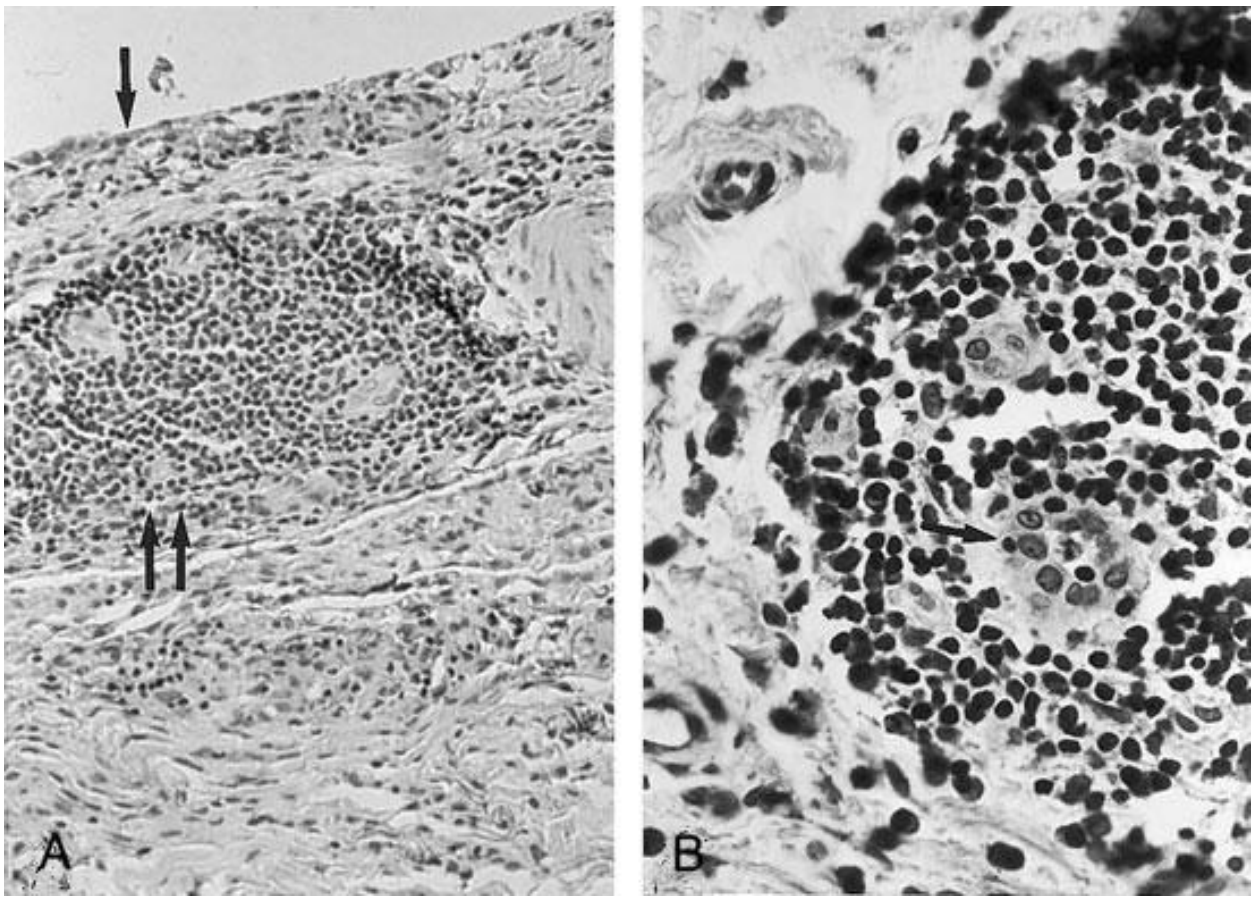
Anatomía patológica y patogenia

La lesión microvascular y el aumento en el número de células del revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide. La naturaleza de la lesión que provoca esta respuesta es desconocida. Más tarde, se observa un mayor número de células de revestimiento sinovial junto con inflamación perivascular por células mononucleares. Antes de que se inicien los síntomas clínicos el infiltrado perivascular está constituido predominantemente por células mieloides, mientras que en la artritis sintomática se pueden encontrar células T cuyo número no guarda relación con los síntomas. A medida que evoluciona el proceso, la sinovial aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas.

El examen con microscopio óptico pone de relieve el característico conjunto de alteraciones, entre las que cabe citar hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales o segmentarias (como lesión microvascular, trombosis y neovascularización), edema e infiltración por células mononucleares, que con frecuencia forman acumulaciones alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre (fig. 301-1). Las células endoteliales del tejido sinovial reumatoide tienen el aspecto de las vénulas endoteliales altas de los órganos linfáticos y se modifican tras la exposición a las citocinas, facilitando la entrada de las células en los tejidos. Las células endoteliales sinoviales reumatoides expresan una cantidad mayor de diversas moléculas de adherencia que intervienen en este proceso. Aunque este cuadro anatomopatológico es típico de la RA, se puede observar también en otras artritis inflamatorias crónicas. Las acumulaciones de células mononucleares tienen una composición y un tamaño variables. La célula infiltrante predominante es el linfocito T. Las células T CD4+ predominan sobre las células T CD8+ y suelen hallarse muy próximas a los macrófagos HLA-DR+ y a las células dendríticas. En el tejido sinovial se ha observado un número creciente de un subgrupo de células T que expresan la forma $\gamma\delta$ del receptor de la célula T, si bien sigue siendo una población minoritaria y se desconoce su importancia en la RA. La población principal de células T en la sinovial reumatoide está constituida por células T CD4+ de memoria, que representan la mayoría de las células que se acumulan alrededor de las vénulas poscapilares. También se observan células T CD8+ diseminadas por el tejido. Ambas poblaciones expresan el antígeno de activación inicial CD69. Aparte de la acumulación de células T, la sinovitis reumatoide se caracteriza también por la infiltración de un gran número de células B que se diferencian localmente hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos. En las fases avanzadas de la enfermedad, en la sinovial se pueden observar estructuras similares a los centros germinales de los folículos linfoides secundarios. En el tejido sinovial se producen inmunoglobulinas policlonales y el autoanticuerpo factor reumatoide, que determinan la formación local de inmunocomplejos. Es posible que contribuyen a la inflamación también los anticuerpos dirigidos contra los componentes del tejido

sinovial. Asimismo, existe mayor número de células cebadas activadas en la membrana sinovial reumatoide. La liberación local del contenido de sus gránulos puede contribuir a la inflamación. Por último, los fibroblastos sinoviales en la artritis reumatoide demuestran activación en el sentido de que producen varias enzimas como colagenasa y catepsinas que degradan a los componentes de la matriz articular. Estos fibroblastos activados abundan en particular en la capa de revestimiento y en la interfase con el hueso y cartílago. Los osteoclastos también predominan en los sitios de erosión ósea. En la membrana sinovial reumatoide se pueden observar células del estroma mesenquimatoso activadas, similares a las que se observan en la médula ósea normal.

FIGURA 301-1.



Histología de la sinovitis reumatoide. *A.* Características típicas de la inflamación reumatoide con hiperplasia del revestimiento sinovial (*flecha*) e infiltrados mononucleares en el tejido conectivo bajo este revestimiento (*flecha doble*). *B.* Imagen a mayor aumento del infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos T CD4+, aproximadamente vénulas poscapilares (*flecha*).

La membrana sinovial reumatoide se caracteriza por la presencia de varios productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados. Al parecer, la producción local de estas citocinas y quimiocinas constituye la causa de varias manifestaciones patológicas y clínicas de esta enfermedad. Estas moléculas efectoras comprenden a las que derivan de los linfocitos T, de las células mieloides activadas y las que son secretadas por otros tipos de células en la membrana sinovial, como fibroblastos y células endoteliales. La actividad de estas quimiocinas y citocinas parece explicar muchas de las características de la sinovitis reumatoide, como la inflamación hística sinovial, la inflamación del líquido sinovial, la proliferación sinovial y la lesión cartilaginosa y ósea, así como las manifestaciones generales

de la RA. Además de la producción de moléculas efectoras que propagan el proceso inflamatorio, los factores que se producen a escala local tienden a detener la inflamación, destacando los inhibidores específicos de la acción de las citocinas y citocinas adicionales, como el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF-β), que inhiben muchas de las características de la sinovitis reumatoide, entre ellas la activación y proliferación de células T, la diferenciación de células B y la migración de células hacia la zona de inflamación.

Estas características han sugerido que la propagación de la RA es un fenómeno mediado inmunitariamente, aunque el estímulo inductor original todavía no se ha caracterizado. Un punto de vista es que el proceso inflamatorio en el tejido está basado en las células T CD4+ que infiltran la sinovial. En apoyo de esta hipótesis cabe citar: 1) el predominio de células T CD4+ en la sinovial; 2) el aumento del nivel de receptores solubles IL-2, un producto de las células T activadas, en sangre y en el líquido sinovial de los pacientes con RA activa, y 3) la atenuación de la enfermedad al eliminar a las células T por medio de drenaje del conducto torácico o linfaféresis periférica, o bien suprimiendo su proliferación o función con medicamentos como ciclosporina, leflunomida o anticuerpos monoclonales no deficientes contra CD4 o inhibidores de la activación de las células T como antagonistas de la estimulación de las células T, CTLA-4 • Ig. Además, el vínculo de la RA con ciertos alelos HLA-DR o HLA-DQ, cuya única función conocida es configurar el repertorio de células T CD4+ durante la ontogenia en el timo y fijar y presentar los péptidos antigénicos a las células T CD4+ en la sangre periférica, sugiere claramente un papel destacado de las células T CD4+ en la patogenia de la enfermedad. Por último, los pacientes con RA establecida que sufren la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) experimentan cierta mejoría, aunque éste no ha sido un dato constante. Dentro de la sinovial reumatoide, las células T CD4+ se diferencian predominantemente en células efectoras semejantes a T_H1 que producen el interferón (IFN) gamma (γ) de citocina proinflamatoria y parece tener diferenciación deficiente en células efectoras semejantes a T_H2 capaces de producir citocina antiinflamatoria IL-4. Por efecto de la secreción mantenida de interferón gamma (IFN-γ) sin la influencia reguladora de la IL-4, los macrófagos son activados y sintetizan las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF, incrementando también la expresión de moléculas HLA. Asimismo, el contacto directo entre las células T activadas y las células mieloides provoca que estas últimas produzcan citocinas proinflamatorias. Además, los linfocitos T expresan moléculas de superficie como CD154 (ligando CD40) y también producen diversas citocinas que estimulan la proliferación de células B y su diferenciación hacia células productoras de anticuerpos, facilitando por tanto la estimulación local de las células B. La síntesis consiguiente de inmunoglobulinas y factor reumatoide da origen a la aparición de inmunocomplejos, con la activación posterior del complemento y la exacerbación del proceso inflamatorio, al producirse las anafilatoxinas C3a y C5a y el factor quimiotáctico C5a. Además, es posible producir anticuerpos contra autoantígenos distintos de los que contribuyen a la patogenia de la enfermedad. La inflamación hística recuerda a las reacciones de hipersensibilidad tardía que se producen por reacción a antígenos solubles o microorganismos, aunque se ha demostrado que el número de células T que producen citocinas, como el IFN-γ, es menor que el que se observa en las reacciones de hipersensibilidad retardada típicas, quizá debido a la gran cantidad de especies reactivas del oxígeno que se producen a nivel local en la sinovial y que pueden amortiguar la función de las células T. Sin

embargo, se desconoce si la actividad persistente de las células T se trata de una respuesta a un antígeno exógeno persistente o bien a autoantígenos modificados del tipo de la colágena, inmunoglobulina o una de las proteínas del choque térmico. Otra posibilidad es que se tratara de una respuesta persistente a células autógenas activadas, como podría ocurrir después de la infección por el virus de Epstein-Barr o de una respuesta persistente a un antígeno o superantígeno extraños del tejido sinovial. Por último, la inflamación reumatoide podría reflejar una estimulación persistente de las células T por antígenos derivados del tejido sinovial que muestran reacción cruzada con determinantes introducidos durante exposiciones previas a antígenos extraños o a microorganismos infecciosos. La contribución tan importante que realizan los linfocitos B al proceso inflamatorio crónico destaca por la observación de que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra el marcador de células B, CD20, provocó la evacuación inmediata de los linfocitos B y la atenuación de los signos y síntomas de inflamación.

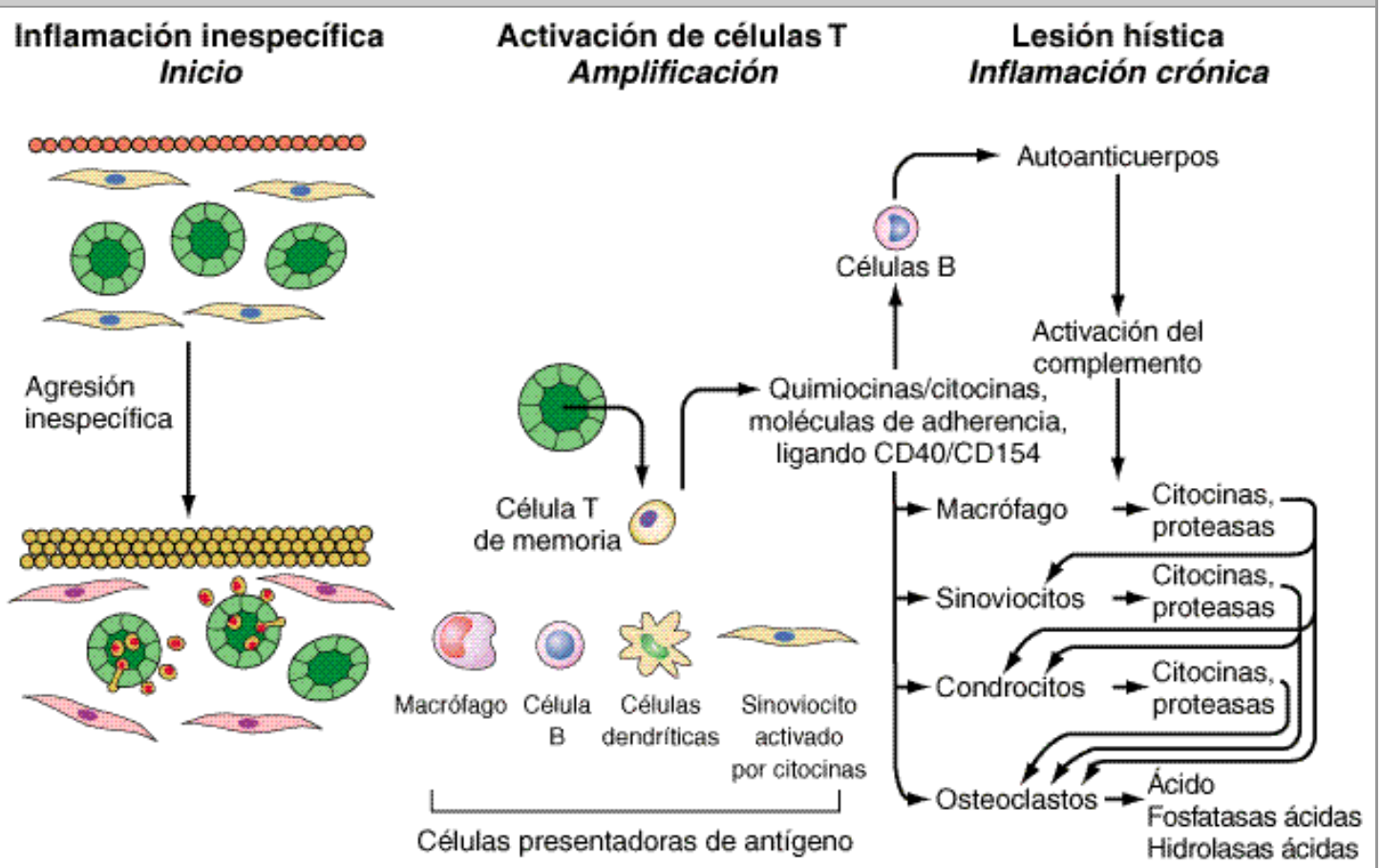
Superpuesto a la inflamación crónica en el tejido sinovial se puede observar un proceso inflamatorio agudo en el líquido sinovial. El líquido sinovial de carácter exudativo contiene más leucocitos polimorfonucleares que células mononucleares. En la estimulación de la exudación de líquido sinovial pueden desempeñar un papel destacado diferentes mecanismos. Los inmunocomplejos producidos a escala local pueden activar el complemento y generar anafilatoxinas y factores quimiotácticos. La producción local, por parte de diversos tipos celulares, de quimiocinas y citocinas con actividad quimiotáctica, así como de mediadores de la inflamación como el leucotrieno B_4 y productos derivados de la activación del complemento puede atraer los neutrófilos. Además, muchos de estos agentes pueden estimular las células endoteliales de las vénulas poscapilares y aumentan su eficacia de unión a las células circulantes. El resultado neto es la estimulación de la migración de los leucocitos polimorfonucleares hacia el tejido sinovial. Además, diversos mediadores vasoactivos, como la histamina producida por las células cebadas que infiltran la sinovial reumatoide, también pueden facilitar la exudación de células inflamatorias hacia el líquido sinovial. Por último, los efectos vasodilatadores de la prostaglandina E_2 sintetizada a escala local también pueden facilitar la llegada de células inflamatorias hacia la zona de inflamación. Una vez en el líquido sinovial, los leucocitos polimorfonucleares pueden ingerir inmunocomplejos, con la producción resultante de metabolitos reactivos del oxígeno y otros mediadores inflamatorios, añadiendo mayor complejidad al medio inflamatorio. Las citocinas y las quimiocinas producidas a escala local pueden estimular de forma adicional a los leucocitos polimorfonucleares. La producción de grandes cantidades de productos del ácido araquidónico a través de las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, por parte de las células del tejido y líquido sinoviales, acentúa todavía más los signos y los síntomas de la inflamación.

No se conoce del todo el mecanismo exacto mediante el cual se produce la destrucción ósea cartilaginosa. Aunque el líquido sinovial contiene diferentes enzimas que en principio son capaces de degradar el cartílago, la mayor parte de la destrucción se produce en yuxtaposición al sinovio inflamado (paño sinovial o tejido de granulación sinovial), que se extiende hasta cubrir el cartílago articular. Este tejido de granulación vascular está formado por fibroblastos proliferantes, vasos sanguíneos de pequeño tamaño y un número variable de células mononucleares, y produce una gran cantidad de enzimas de degradación, como colagenasa y estromelisina, que facilitan la lesión hística. Las citocinas IL-l y TNF desempeñan un papel importante en la estimulación de las células del paño sinovial para la liberación de

colagenasa y de otras proteasas neutras. Estas mismas dos citocinas activan también los condrocitos *in situ*, estimulándolos para producir enzimas proteolíticas que pueden degradar localmente el cartílago, e inhibiendo también la síntesis de nuevas moléculas de la matriz. Por último, ambas citocinas pueden contribuir a la desmineralización local del hueso a través de la activación de los osteoclastos que se acumulan en las zonas de resorción ósea local. La prostaglandina E_2 producida por los fibroblastos y los macrófagos también contribuye a la desmineralización ósea. Es probable que la vía final común de la erosión ósea implique la activación de los osteoclastos que están presentes en grandes cantidades en estas zonas. Las manifestaciones generales de la RA se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial, entre las que se encuentran IL-1, TNF e IL-6. Es probable que estas moléculas expliquen muchas de las manifestaciones de la RA activa, como el malestar general, la fatiga y el aumento de los reactivos séricos de la fase aguda. La importancia del TNF en la aparición de estas manifestaciones queda subrayada por el rápido alivio de los síntomas tras la administración de un anticuerpo monoclonal frente al TNF o de un complejo Ig-TNF soluble a los pacientes con RA. Además, los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial, que entran en la circulación, probablemente originan otras manifestaciones de la enfermedad como la vasculitis generalizada.

Como se observa en la figura 301-2, en la RA las alteraciones anatomopatológicas evolucionan durante toda esta enfermedad crónica. La alteración inicial parece ser una reacción inflamatoria inespecífica que se inicia por un estímulo desconocido y que se caracteriza por la acumulación de macrófagos y de otras células mononucleares en el tejido conectivo que queda inmediatamente por debajo del revestimiento sinovial. La actividad de estas células se demuestra por el incremento de las citocinas sintetizadas por macrófagos, como TNF, IL-1β e IL-6. Más tarde, se induce una activación de las células T CD4+ presumiblemente por reacción a los péptidos antigénicos presentados por diversas células con capacidad de presentación de antígeno en el tejido sinovial. Las células T de memoria activadas pueden producir citocinas, en particular IFN-γ, que amplifican y perpetúan la inflamación. La presencia de células T activadas que expresan CD154 (ligando CD40) puede inducir el estímulo de las células B policlonales y la diferenciación de las células B de memoria y de las células plasmáticas que producen autoanticuerpos en la propia zona. La cascada de citocinas producidas en la sinovial activa diversas células de la propia membrana sinovial, del hueso y del cartílago que sintetizan moléculas efectoras que dan lugar a la lesión hística característica de la inflamación crónica. Es importante subrayar que no existe ninguna manera para establecer la evolución desde una fase de la inflamación hasta la siguiente y que, una vez establecida, cada fase puede influir en las demás. Características importantes de este modelo son las siguientes: 1) en esta enfermedad crónica los principales acontecimientos patológicos varían con el transcurso del tiempo; 2) el tiempo necesario para el avance desde un paso al siguiente puede variar en cada paciente y los acontecimientos, una vez establecidos, pueden persistir simultáneamente; 3) una vez establecidos, los principales acontecimientos patógenos operativos en un paciente concreto pueden ser diferentes en cada momento; 4) el proceso es crónico y reiterativo, con acontecimientos sucesivos que estimulan la amplificación progresiva de la inflamación, y 5) una vez que se han generado células T y B de memoria, el tratamiento con antiinflamatorios y anticitocinas puede suprimir las manifestaciones de la enfermedad, pero no impedir su recurrencia una vez que se interrumpe el tratamiento. Estos hechos tienen consecuencias importantes en la elección del tratamiento ideal.

FIGURA 301-2.



Avance de la sinovitis reumatoide. En la figura se ilustran la evolución de los mecanismos patógenos y los cambios patológicos finales implicados en el desarrollo de la sinovitis reumatoide. Las fases propuestas para la artritis reumatoide son una fase de inicio de la inflamación inespecífica, seguida de una fase de amplificación debida a la activación de las células T, para terminar con una fase final de inflamación crónica con lesión hística. La fase inicial de inflamación inespecífica puede ser inducida iniciada por diversos estímulos, y puede durar un período prolongado de manera asintomática o con síntomas leves. Cuando se produce la activación de las células T de memoria por reacción a diversos péptidos presentados por las células presentadoras de antígeno en personas con predisposición genética, se produce la amplificación de la inflamación con estimulación de la producción local de factor reumatoide e incremento en la capacidad de mediación de la lesión hística.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Presentación

Característicamente, la RA es una poliartritis crónica. Aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes comienza de forma gradual con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y síntomas musculoesqueléticos vagos, hasta que se hace evidente la sinovitis. Este período prodrómico puede persistir durante semanas o meses y no permite establecer el diagnóstico. Los síntomas específicos por lo común aparecen de forma gradual con una afección poliarticular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo general en forma simétrica. En aproximadamente 10% de los pacientes el inicio es más agudo y conlleva la aparición rápida de una poliartritis que se suele acompañar de síntomas generales como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. En una tercera parte de los pacientes los síntomas pueden estar limitados al principio a una o varias articulaciones. Aunque el patrón de afección articular puede permanecer asimétrico en algunos pacientes, es mucho más frecuente el patrón de afección simétrica.

Signos y síntomas de la afección articular

Al principio, el dolor, la tumefacción y la sensibilidad pueden no situarse específicamente en las articulaciones. La manifestación más frecuente de la RA establecida es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. Este dolor tiene un patrón correspondiente a la afección articular, aunque no siempre guarda relación con el grado de inflamación aparente. Es frecuente la rigidez generalizada, que suele ser mayor tras los períodos de inactividad. La rigidez matutina que dura más de 1 h es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria y permite distinguir esta afección de los diferentes trastornos articulares de carácter no inflamatorio. Sin embargo, datos recientes sugieren que la presencia de rigidez matutina no distingue con seguridad la artritis inflamatoria crónica de la artritis no inflamatoria, ya que también suele aparecer en esta última. La mayoría de los pacientes presenta síntomas generales como debilidad, fatigabilidad fácil, anorexia y pérdida de peso. Aunque en ocasiones la fiebre alcanza los 40°C, es rara la elevación de la temperatura por encima de los 38°C, y en estos casos se debe descartar la presencia de un proceso intercurrente, como una infección.

Desde el punto de vista clínico, la inflamación sinovial es causa de edema, hipersensibilidad y limitación de los movimientos. Al principio, el dolor y la inflamación reducen la función física y una característica frecuente de la artritis reumatoide agresiva es la incapacidad que origina. Por lo

general, en la exploración física resulta evidente el calor sobre la articulación, en particular cuando se examinan articulaciones de gran tamaño como la rodilla; no obstante, es raro que aparezca eritema. El dolor se origina predominantemente en la cápsula articular, que está muy inervada por fibras dolorosas y es muy sensible a la distensión o al estiramiento. La tumefacción articular se debe a la acumulación de líquido sinovial, a la hipertrofia de la membrana sinovial y al engrosamiento de la cápsula articular. Al principio, la movilidad está limitada por el dolor. La articulación inflamada suele permanecer en flexión para alcanzar el grado máximo de volumen articular y reducir al mínimo la distensión de la cápsula. Luego, la fibrosis y la anquilosis ósea, o bien las contracturas de partes blandas, originan deformidades de carácter fijo.

Aunque la inflamación puede afectar a cualquier articulación diartrodial, la RA causa con mayor frecuencia una artritis simétrica que afecta característicamente a ciertas articulaciones específicas como las interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas. Las articulaciones interfalángicas distales se afectan de forma infrecuente. La sinovitis de las articulaciones de la muñeca es una característica prácticamente constante de la RA y puede causar limitación de la movilidad, deformidad y atrapamiento del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano). La sinovitis de la articulación del codo suele ocasionar contracturas por flexión que aparecen en las fases iniciales de la enfermedad. La articulación de la rodilla se afecta con frecuencia y presenta hipertrofia sinovial, derrame crónico y laxitud ligamentosa. La aparición de dolor y tumefacción por detrás de la rodilla puede deberse a una extensión de la inflamación sinovial hacia el espacio poplíteo (quiste de Baker). La artritis en la mitad anterior del pie, los tobillos y las articulaciones subtalares puede producir un dolor muy intenso al caminar, así como diferentes deformidades. La afección axil suele estar limitada a la región cervical superior. Nunca se afecta la región lumbar y el dolor en la parte baja de la espalda no puede atribuirse a inflamación reumatoide. Ocasionalmente, la inflamación de la sinovial articular y de las bolsas sinoviales de la región cervical superior origina una subluxación atlantoaxoidea. Por lo común, esta subluxación produce dolor en el occipucio, aunque en algunas ocasiones puede comprimir la médula espinal.

Cuando la inflamación es persistente aparecen diferentes deformidades características. Estas deformidades se pueden atribuir a diversas alteraciones, como laxitud de las estructuras de apoyo de las partes blandas, destrucción o debilitamiento de ligamentos, tendones y cápsula articular, destrucción del cartílago, desequilibrio muscular y desequilibrio de las fuerzas físicas en relación con el uso de las articulaciones afectadas. Las deformidades características de la mano son: 1) desviación radial a nivel de la muñeca, con desviación cubital de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales (deformidad "en Z"); 2) hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión compensadora de las articulaciones interfalángicas distales (deformidad en cuello de cisne); 3) deformidad por flexión de las articulaciones interfalángicas proximales y, por extensión, de las interfalángicas distales (deformidad "en botón"), y 4) hiperextensión de la primera articulación metacarpofalángica, con la consiguiente pérdida de movilidad del pulgar y de su capacidad de prensión. Las deformidades

típicas se pueden observar en los pies, como eversión de la mitad posterior del pie (articulación subtalar), subluxación plantar de las cabezas de los metatarsianos, ensanchamiento de la mitad anterior del pie, deformidad en valgo del dedo gordo y desviación lateral con subluxación dorsal de los dedos de los pies. En las etapas siguientes, la incapacidad es casi siempre producida por daño estructural de las articulaciones.

Manifestaciones extraarticulares

La RA es una enfermedad diseminada que produce diferentes manifestaciones extraarticulares. Aunque estas manifestaciones aparecen a menudo, no todas ellas tienen importancia clínica. No obstante, en ocasiones pueden constituir el signo principal de la actividad de la enfermedad, y causan la suficiente morbilidad como para requerir tratamiento por sí mismas. Como norma, estas manifestaciones aparecen en pacientes con títulos altos de autoanticuerpos frente al componente Fc de la inmunoglobulina G (factores reumatoides).

Los *nódulos reumatoides* aparecen en 20 a 30% de los pacientes con RA. Por lo común surgen sobre estructuras periarticulares, superficies extensoras u otras zonas sujetas a presión mecánica, aunque pueden aparecer en cualquier parte, como la pleura y las meninges. Entre las localizaciones más frecuentes se incluyen la bolsa olecraneana, la parte proximal del cúbito, el tendón de Aquiles y el occipucio. Los nódulos varían en cuanto a su tamaño y consistencia, y no suelen ser sintomáticos, aunque en ocasiones se rompen por traumatismos o se infectan. Casi de forma invariable aparecen en pacientes con factor reumatoide circulante. Desde el punto de vista anatomopatológico, los nódulos reumatoides están formados por una zona central de material necrótico que comprende fibrillas de colágena, filamentos no colagenosos y restos celulares, una zona media con macrófagos en empalizada que expresan antígenos HLA-DR y una zona externa de tejido de granulación. El examen de los nódulos en sus fases más precoces sugiere que el fenómeno inicial puede ser una vasculitis local. En algunos pacientes, el tratamiento con metotrexato puede aumentar de manera espectacular el número de nódulos.

Son frecuentes la debilidad clínica y la atrofia muscular esquelética. La atrofia muscular puede ser evidente a las pocas semanas del inicio de la RA y suele ser más llamativa en la musculatura proximal a las articulaciones afectadas. La biopsia muscular puede mostrar una atrofia de fibras de tipo II y necrosis de fibras musculares, con o sin existencia de un infiltrado mononuclear.

La *vasculitis reumatoide* (cap. 306), que puede afectar a casi cualquier órgano o sistema, se observa en pacientes con RA grave y títulos altos de factor reumatoide circulante. La vasculitis reumatoide es muy infrecuente en los pacientes afroestadounidenses. En su forma más agresiva, la vasculitis reumatoide puede causar polineuropatía o mononeuritis múltiple, ulceración cutánea con necrosis dérmica, gangrena digital e infarto visceral. Aunque esta vasculitis diseminada es muy infrecuente, no lo son tanto las formas más limitadas, ante todo en los pacientes de raza blanca con títulos altos de factor reumatoide. La afección neurovascular aparece como una neuropatía sensorial distal leve, o bien como una mononeuritis múltiple, y puede constituir el único signo de vasculitis.

La vasculitis cutánea por lo común da origen a pequeñas acumulaciones de máculas de coloración marrón en los lechos subungueales, en los pliegues ungueales y en las yemas de los dedos. También pueden aparecer úlceras isquémicas de mayor tamaño, en particular en las extremidades inferiores. Se han observado casos de infarto miocárdico secundario a vasculitis reumatoide, así como casos de afección vasculítica de pulmones, intestino, hígado, bazo, páncreas, ganglios linfáticos y testículos. La vasculitis renal es rara.

Las *manifestaciones pleuropulmonares*, que son más frecuentes en los varones, consisten en pleuritis, fibrosis intersticial, nódulos pleuropulmonares, neumonitis y arteritis. En la necropsia se observan con frecuencia signos de pleuritis, aunque la afección sintomática durante la vida del paciente es poco frecuente. En condiciones normales, el líquido pleural contiene niveles muy bajos de glucosa en ausencia de infección. La concentración de complemento en el líquido de derrame pleural también es baja, en comparación con la concentración sérica, aunque en ambos compartimientos la concentración proteica total es similar. La fibrosis pulmonar puede producir una alteración de la capacidad de difusión pulmonar. Los nódulos pulmonares pueden aparecer aislados o en grupos. Cuando aparecen en pacientes con neumoconiosis, se puede desarrollar un proceso fibrosante nodular y difuso (síndrome de Caplan). En ocasiones, los nódulos pulmonares se pueden cavitar y ocasionar neumotórax o fístulas broncopleurales. Rara vez se puede observar hipertensión pulmonar secundaria a la obliteración de la vascularización pulmonar. Además de la afección pleuropulmonar, en ocasiones se produce una obstrucción de las vías respiratorias debida a artritis cricoaritenoidea o a la presencia de nódulos laríngeos.

Clínicamente, la cardiopatía sintomática atribuida al proceso reumatoide es rara, aunque 50% de los casos en la necropsia se observa una pericarditis asintomática. El líquido de derrame pericárdico presenta un nivel bajo de glucosa y con frecuencia se vincula con la aparición de derrame pleural. Aunque la pericarditis suele ser asintomática, en algunos casos raros se ha producido el fallecimiento del paciente por taponamiento cardíaco. También se puede producir una pericarditis constrictiva crónica.

La RA suele respetar el sistema nervioso central de forma directa, aunque la vasculitis puede causar neuropatía periférica. Las *manifestaciones neurológicas* también pueden deberse a subluxaciones atlanto-axoideas o de la parte media de la región cervical. El atrapamiento de nervios secundario a la sinovitis proliferativa o a las deformidades articulares puede dar origen a neuropatías de los nervios mediano, cubital, radial (rama interósea) o tibial anterior.

En menos de 1% de los pacientes el proceso reumatoide afecta al *ojo*. Las personas afectadas suelen presentar una RA de larga evolución, con nódulos. Las dos manifestaciones principales son epiescleritis, que suele ser leve y transitoria, y escleritis, que afecta a las capas profundas del ojo y que constituye un trastorno inflamatorio más grave. Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión es similar al nódulo reumatoide y puede causar adelgazamiento y perforación del globo ocular (escleromalacia perforante). Entre 15 y 20% de los pacientes con RA experimenta un síndrome de Sjögren, con la consiguiente queratoconjuntivitis seca.

El *síndrome de Felty* consiste en RA crónica, esplenomegalia, neutropenia y, en ocasiones, anemia y trombocitopenia. Es más frecuente en los pacientes en que la RA tiene una larga evolución. Estos enfermos con frecuencia presentan títulos altos de factor reumatoide, nódulos subcutáneos y otras manifestaciones de afección reumatoide diseminada. El síndrome de Felty es muy infrecuente en los afroestadounidenses. Puede aparecer después de que ha remitido la inflamación articular. A menudo, estos pacientes presentan inmunocomplejos circulantes y signos de consumo de componentes del complemento. La leucopenia es una neutropenia selectiva con un recuento de leucocitos polimorfonucleares menor de 1 500 células/μl y, en ocasiones, menor de 1 000/μl. En el examen de la médula ósea se suele observar una hipercelularidad moderada con escasos neutrófilos maduros. No obstante, la médula ósea puede resultar normal, hiperactiva o hipoactiva; se puede observar detención de la maduración. Se ha propuesto al hiperesplenismo como una de las causas de la leucopenia, aunque la esplenomegalia no es una alteración invariable en la AR, y la esplenectomía no siempre corrige esta alteración. La marginación excesiva de los granulocitos debido a los anticuerpos frente a estas células, la activación del complemento o la fijación de los inmunocomplejos pueden contribuir a la granulocitopenia. Los pacientes con síndrome de Felty presentan una mayor incidencia de infecciones, por lo común vinculadas a neutropenia. La causa de la mayor predisposición a las infecciones guarda relación con alteración en la función de los leucocitos polimorfonucleares y con una disminución cuantitativa del número de células.

La *osteoporosis* secundaria a la afección reumatoide es frecuente y se puede agravar por el tratamiento glucocorticoides. Este tratamiento suele ocasionar una pérdida significativa de masa ósea, especialmente al principio, incluso cuando se emplean dosis bajas. La osteopenia afecta al hueso yuxtaarticular y a los huesos largos alejados de las articulaciones afectadas. La RA se vincula con una reducción discreta de la masa ósea media y a un aumento moderado del riesgo de fractura. La masa ósea se afecta, en principio, negativamente por la alteración funcional y por la inflamación activa, ante todo en las primeras fases de la enfermedad.

La artritis reumatoide aumenta la frecuencia de linfoma, en particular de células B grandes. Es importante señalar que este fenómeno es más común en los pacientes con inflamación persistente.

RA en el anciano

La incidencia de RA sigue aumentando después de los 60 años de edad. Se ha sugerido que la RA de inicio en el anciano podría tener un pronóstico peor con una actividad más persistente, signos radiológicos más frecuentes de deterioro, mayor incidencia de afección generalizada y un declive funcional más rápido. La enfermedad de carácter enérgico se observa principalmente en los pacientes con títulos altos de factor reumatoide. Por lo contrario, aquéllos de edad avanzada que inician una RA y que no muestran títulos altos de factor reumatoide (enfermedad seronegativa) por lo general presentan un proceso menos grave, a menudo de curso limitado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos de laboratorio

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de la RA. No obstante, los factores reumatoides, que son anticuerpos que reaccionan con la porción Fc de la IgG, están presentes en más de las dos terceras partes de los pacientes adultos con esta enfermedad. Las pruebas más utilizadas detectan principalmente factores reumatoides IgM. La presencia de factor reumatoide no es específica de la RA. Los factores reumatoides se pueden detectar en 5% de las personas sanas. La frecuencia del factor reumatoide en la población general aumenta con la edad, y 10 a 20% de las personas mayores de 65 años presenta una prueba positiva para la presencia de factor reumatoide. Además, aparte de la RA existen diferentes trastornos que se asocian con positividad para el factor reumatoide. Entre ellos cabe citar el lupus eritematoso generalizado, el síndrome de Sjögren, las hepatopatías crónicas, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar intersticial, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis B, la tuberculosis, la lepra, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda, la leishmaniosis visceral, la esquistosomosis y el paludismo. Además, el factor reumatoide puede aparecer de forma transitoria en personas normales tras una vacunación o una transfusión, y también se puede detectar en familiares de pacientes con artritis reumatoide.

La presencia de factor reumatoide no establece el diagnóstico de RA, dado que el valor predictivo de la presencia de factor reumatoide para establecer el diagnóstico de RA es escaso. Así, menos de la tercera parte de los pacientes no seleccionados con positividad para el factor reumatoide presentan realmente RA. Por tanto, la valoración del factor reumatoide no es útil como procedimiento de detección. Sin embargo, la presencia de factor reumatoide puede tener significación pronóstica debido a que aquéllos con títulos altos suelen presentar una enfermedad más grave y progresiva, con manifestaciones extraarticulares. El factor reumatoide se detecta de forma constante en los pacientes con nódulos o vasculitis. En resumen, se puede realizar una prueba para detectar el factor reumatoide con objeto de confirmar el diagnóstico en las personas con una presentación clínica sugerente y, si está presente en títulos altos, podemos considerar que estos pacientes presentan riesgo de enfermedad diseminada grave. En los pacientes con RA se pueden detectar otros autoanticuerpos como los dirigidos contra la filagrina, la citrulina, la calpastatina, los componentes del espliceosoma (RA-33) y un antígeno desconocido, el Sa. Algunos de estos autoanticuerpos pueden resultar útiles para establecer el diagnóstico debido a que aparecen en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que lo haga el factor reumatoide, o bien se vinculan con una evolución de carácter enérgico.

En la RA activa es frecuente que haya una anemia normocrómica y normocítica. Se supone que refleja una alteración de la eritropoyesis; en la médula ósea se pueden detectar grandes acumulaciones de hierro. En términos generales, la anemia y la trombocitosis guardan relación con la actividad del proceso. El recuento leucocítico suele resultar normal, aunque puede haber una leucocitosis leve. También se puede observar una leucopenia fuera del contexto del síndrome del Felty florido. En los casos en que se descubre, la eosinofilia suele reflejar una afección generalizada grave.

En casi todos los pacientes con RA activa, la velocidad de sedimentación está aumentada. También están elevados otros reactivos de fase aguda, como la ceruloplasmina y la proteína C reactiva, y por lo común estas elevaciones guardan relación con la actividad de la enfermedad y con la probabilidad de lesión articular progresiva.

El análisis del líquido sinovial confirma la presencia de artritis inflamatoria, aunque ninguna de las alteraciones observadas es específica. Este líquido suele ser turbio, con disminución de la viscosidad, aumento del contenido proteico y una ligera disminución o normalidad en la concentración de glucosa. El recuento leucocítico oscila entre 5 y 50 000 células/μl; predominan los leucocitos polimorfonucleares. Un líquido sinovial con un recuento leucocítico de más de 2 000 células/μl y con más de 75% de leucocitos polimorfonucleares es muy característico de artritis inflamatoria, aunque no diagnóstico de RA. El complemento hemolítico total, el C3 y el C4 están muy disminuidos en el líquido sinovial en relación con la concentración proteica total, lo que se debe a la activación de la vía clásica del complemento por inmunocomplejos producidos a escala local.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación radiológica

En las fases iniciales de la enfermedad, las radiografías de las articulaciones afectadas no suelen resultar útiles para establecer el diagnóstico. En ellas se observa únicamente lo que ya resulta evidente en la exploración física, es decir, signos de tumefacción de partes blandas y de derrame articular. A medida que evoluciona la enfermedad, las alteraciones radiológicas se hacen más pronunciadas, aunque ninguna de ellas es diagnóstica de RA. No obstante, el diagnóstico puede insinuarse por un patrón característico de alteraciones, entre ellas la tendencia a la afección articular simétrica. La osteopenia yuxtaarticular puede ser evidente al cabo de varias semanas desde el comienzo de la enfermedad. La pérdida del cartílago articular y las erosiones óseas se producen al cabo de meses de actividad mantenida. El valor principal de la radiología consiste en establecer la intensidad de la destrucción del cartílago y de la erosión ósea, en particular al controlar el tratamiento con fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad o bien con intervención quirúrgica. Otras técnicas de imagen, como la gammagrafía ósea con bisfosfonatos marcados con tecnecio-99m y la resonancia magnética, detectan los cambios inflamatorios iniciales, pero rara vez se requieren en la valoración sistemática de los enfermos con artritis reumatoide.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evolución clínica y pronóstico

La evolución de la RA es muy variable y difícil de pronosticar en cada paciente. La mayoría de los enfermos presenta una actividad mantenida aunque de carácter fluctuante, acompañada por un grado variable de deformidad articular y deterioro funcional. Al cabo de 10 a 12 años, menos de 20% de los pacientes presenta signos de incapacidad o deformidad articular. En 10 años, casi 50% de los pacientes presentarán incapacidades para trabajar. Diversas características guardan relación con una mayor probabilidad de presentar alteraciones articulares o incapacidad. Entre ellas se incluyen la presencia de más de 20 articulaciones inflamadas, una elevación importante de la velocidad de sedimentación eritrocítica, signos radiográficos de erosiones óseas, la presencia de nódulos reumatoides, títulos altos de factor reumatoide en suero, la presencia de incapacidad funcional, la inflamación persistente, la edad avanzada al inicio de la enfermedad, la existencia de otros procesos patológicos, el nivel socioeconómico o de escolarización bajo, y la presencia de HLA-DRβ1*0401 o de -DRβ*0404. La existencia de una o más de estas características implica que la enfermedad va a tener un carácter más agresivo, con una mayor probabilidad de causar alteraciones articulares progresivas con incapacidad. La elevación persistente de la velocidad de sedimentación eritrocítica, la incapacidad y la presencia de dolor en el seguimiento longitudinal de los pacientes constituyen buenos factores predictivos de incapacidad para el trabajo. Los pacientes que carecen de estos factores presentan cuadros más indolentes que evolucionan más lentamente hacia las alteraciones articulares y la incapacidad. El patrón de inicio del proceso no parece tener valor predictivo con respecto a la aparición de la incapacidad. Alrededor de 15% de los pacientes con RA presenta un proceso inflamatorio de corta duración que remite sin causar incapacidad importante. Estos pacientes no suelen presentar las características mencionadas y que se vinculan con los cuadros más agresivos.

Existen varias características en los pacientes con RA que parecen tener importancia pronóstica. Las remisiones en la actividad de la enfermedad son más probables durante el primer año. Las mujeres de raza blanca suelen presentar una sinovitis más persistente con evolución hacia la erosión, en comparación con los varones. Las personas que presentan títulos altos de factor reumatoide, de proteína C reactiva y de haptoglobina también tienen un pronóstico peor, al igual que aquéllos con nódulos subcutáneos o signos radiológicos de erosiones en el momento de la valoración inicial. La actividad mantenida durante más de un año implica una mala evolución y la elevación persistente de los reactivos de fase aguda parece relacionarse fuertemente con el avance radiológico. Una alta

proporción de las articulaciones inflamadas presenta erosiones al cabo de dos años, mientras que la evolución posterior de estas lesiones es muy variable; no obstante, en términos generales, las lesiones radiológicas parecen evolucionar a una velocidad constante en los pacientes con RA. Las articulaciones del pie se afectan con mayor frecuencia que las de la mano. A pesar de que el avance articular disminuye con el tiempo, la discapacidad funcional, que se desarrolla en las primeras etapas del proceso, empeora siempre a la misma velocidad, aunque el ritmo más rápido de pérdida funcional se observa durante los dos primeros años de la enfermedad.

La esperanza media de vida en los pacientes con RA parece acortarse en tres a siete años. De la multiplicación por 2.5 de la tasa de mortalidad, la RA en sí misma parece contribuir en 15 a 30%. El aumento de la tasa de mortalidad parece estar limitado a los pacientes con una afección articular más grave, y puede atribuirse básicamente a la infección y a la hemorragia digestiva. También se ha demostrado recientemente que las enfermedades cardiovasculares contribuyen al aumento de la mortalidad en los pacientes con artritis reumatoide, lo que al parecer disminuye con un tratamiento antiinflamatorio eficaz. El tratamiento farmacológico también puede desempeñar algún papel en el aumento de la tasa de mortalidad que presentan estos pacientes. Los factores relacionados con la muerte precoz son la discapacidad, la duración o gravedad de la enfermedad, la administración de corticosteroides, la edad al inicio y el bajo nivel socioeconómico o de escolarización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El retraso medio desde el inicio de la enfermedad hasta que se establece el diagnóstico es de nueve meses. A menudo la causa es la naturaleza inespecífica de los síntomas iniciales. En los pacientes que presentan el típico proceso establecido, el diagnóstico de RA se establece fácilmente. En la mayoría de los individuos, la enfermedad adquiere sus alteraciones clínicas características al cabo de uno o dos años tras su instauración. El cuadro clínico típico de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afección de articulaciones pequeñas y grandes, tanto en extremidades superiores como inferiores, respetando el esqueleto axil con la excepción de la región cervical, sugiere el diagnóstico. Las alteraciones generales indicativas de la naturaleza inflamatoria del proceso, como la rigidez matutina, apoyan el diagnóstico. La demostración de nódulos subcutáneos es una característica diagnóstica útil. De forma adicional, la presencia de factor reumatoide, líquido de derrame sinovial inflamatorio con aumento en el número de polimorfonucleares y las alteraciones radiológicas de desmineralización y erosión ósea yuxtaarticular en las articulaciones afectadas, respaldan el diagnóstico.

Este diagnóstico es más difícil de establecer en las fases iniciales de la evolución, cuando el paciente presenta únicamente síntomas generales o bien artralgias o artritis intermitentes con distribución asimétrica. Antes de establecer el diagnóstico puede requerirse un período de observación. El diagnóstico definitivo de RA depende básicamente de las alteraciones clínicas características y de la exclusión de otros procesos inflamatorios. La observación aislada de una prueba positiva para el factor reumatoide o de una elevación en la velocidad de sedimentación, ante todo en las personas de edad avanzada con dolores articulares, no debe utilizarse como prueba de la artritis reumatoide.

En 1987, el American College of Rheumatology revisó los criterios para la clasificación de la artritis reumatoide (cuadro 301-1). Los nuevos criterios son más sencillos de aplicar que los anteriores y muestran una sensibilidad de 91 a 94% y una especificidad de 89% cuando se utilizan para clasificar a los pacientes con RA, en comparación con los enfermos que presentan otros trastornos reumáticos diferentes de la RA. Aunque estos criterios se han desarrollado para clasificar la enfermedad por motivos epidemiológicos, constituyen una guía útil para establecer el diagnóstico. No obstante, el hecho de no cumplir estos criterios, ante todo durante las primeras fases de la enfermedad, no excluye el diagnóstico. De hecho, estos criterios no permiten distinguir a los pacientes con artritis reumatoide de nueva aparición de los que padecen alguna otra forma de artritis inflamatoria. Además, en los pacientes con una artritis inicial, estos criterios no permiten

diferenciar de manera fiable los pacientes que van a padecer más adelante una enfermedad persistente, incapacitante o erosiva, de aquéllos que no la van a presentar.

Cuadro 301-1. Criterios revisados en 1987 para la clasificación de la artritis reumatoide

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Principios generales

Los objetivos del tratamiento en la RA son: 1) alivio del dolor, 2) disminución de la inflamación, 3) protección de las estructuras articulares, 4) mantenimiento de la función y 5) control de la afección diseminada. Debido a que la causa de la RA es desconocida, su patogenia permanece en el terreno de lo especulativo y todavía se desconocen los mecanismos de acción de muchos de los fármacos utilizados; el tratamiento, por tanto, sigue siendo de tipo empírico. Ninguna de las intervenciones terapéuticas tiene carácter curativo y, por ello, todas deben ser contempladas como medidas paliativas encaminadas al alivio de los signos y los síntomas de la enfermedad. Los diferentes tratamientos utilizados están dirigidos a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con la esperanza de mitigar los síntomas, y a la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares.

El tratamiento de los pacientes con RA implica un método interdisciplinario con el que se intentan superar los diferentes problemas que presentan estos pacientes, tanto en la esfera funcional como en el plano psicosocial. Para aliviar los síntomas de la RA existen diferentes formas de fisioterapia. El reposo alivia las manifestaciones clínicas y puede ser un componente importante del programa terapéutico total. Además, puede resultar útil la colocación de férulas para disminuir los movimientos no deseados de las articulaciones inflamadas. El ejercicio dirigido al mantenimiento de la fuerza muscular y de la movilidad articular, sin exacerbar la inflamación articular, constituye también un aspecto importante del régimen terapéutico. Hay diferentes dispositivos ortopédicos que pueden resultar útiles para mantener y alinear las articulaciones deformadas con objeto de disminuir el dolor y mejorar la función. La educación del paciente y su familia es un componente importante del plan terapéutico para ayudar a todos los implicados a conocer el impacto potencial de la enfermedad y a establecer las modificaciones más adecuadas en su modo de vida a fin de maximizar la satisfacción y reducir la sobrecarga de las articulaciones.

El tratamiento médico de la RA se basa en cinco medidas generales. La primera es la utilización de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y analgésicos simples, para controlar los síntomas y los signos del proceso inflamatorio local. Estos fármacos actúan pronto a la hora de mitigar los signos y síntomas, aunque parecen tener un efecto muy escaso sobre la evolución de la enfermedad. Recientemente se han

desarrollado inhibidores específicos de las isoformas de la ciclooxigenasa (COX) que aparece incrementada en las zonas de inflamación (COX-2). Los inhibidores de COX (llamados Coxibs), que inhiben de manera selectiva a COX-2 pero no a COX-1, son tan eficaces como los antiinflamatorios no esteroideos clásicos, que inhiben a ambas isoformas de COX, pero causan mucho menos úlceras digestivas. La segunda línea de tratamiento se basa en la administración de dosis bajas de glucocorticoides por vía oral. Aunque estos fármacos se han utilizado con frecuencia para eliminar los signos y los síntomas de la inflamación, los datos más recientes sugieren que los glucocorticoides por vía oral y en dosis bajas también pueden retrasar la aparición y avance de las erosiones óseas. Los glucocorticoides intraarticulares a menudo inducen una mejoría sintomática transitoria en los casos en los que el tratamiento médico generalizado no es capaz de resolver la inflamación. La tercera línea comprende diversos preparados clasificados como antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad o de acción lenta. Estos preparados reducen los niveles altos de los reactivos de fase aguda en los pacientes tratados y, por tanto, posiblemente modifican el componente inflamatorio de la RA y la capacidad destructora del proceso. Recientemente, diversas combinaciones de fármacos antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) han obtenido buenos resultados en el control de los signos y los síntomas de la RA. El cuarto grupo de fármacos está formado por los neutralizantes de citocinas, los cuales se ha demostrado que ejercen efectos importantes en los signos y síntomas de artritis reumatoide, además de reducir el ritmo de avance de las lesiones articulares. El quinto grupo de medicamentos son los inmunodepresores y los citotóxicos, que en algunos pacientes han conseguido el alivio del proceso. En un intento de controlar los signos y síntomas de la RA se han utilizado otros métodos terapéuticos. La sustitución de los ácidos grasos esenciales omega-6 de la dieta por ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico, que se encuentra en ciertos aceites de pescado, ha producido una mejoría sintomática en los pacientes con RA. Existen otras medidas que también se han señalado como eficaces en el tratamiento de la RA, como dietas, extractos vegetales y animales, vacunas, hormonas y preparados tópicos de diferentes clases. Muchas de estas medidas son económicamente muy costosas y ninguna de ellas ha demostrado su utilidad. No obstante, la fe en su eficacia asegura su utilización continua por parte de algunos pacientes.

Fármacos

Antiinflamatorios no esteroideos

Además del ácido acetilsalicílico, existen en la actualidad otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que se pueden utilizar en el tratamiento de la RA. Debido a la capacidad que tienen estos fármacos de bloquear la actividad de la enzima COX y, por tanto, la producción de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Además, estos preparados ejercen otros efectos antiinflamatorios. Estos fármacos se vinculan con un amplio espectro de efectos adversos de tipo tóxico. Algunos de ellos, como la irritación gástrica, la hiperazoemia, la disfunción plaquetaria y la exacerbación de la rinitis alérgica y el asma, guardan relación con la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa; otros, como la erupción cutánea, las

alteraciones en las pruebas de función hepática y la depresión de la médula ósea, pueden no estar relacionados con este mecanismo. Ninguno de los NSAID ha demostrado ser más eficaz que el ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la RA. No obstante, los NSAID presentan una incidencia menor de intolerancia gastrointestinal. Ninguno de los NSAID más recientes parecen ofrecer ventajas terapéuticas relevantes sobre los ya existentes. Además, en lo relativo a la incidencia o la gravedad de las manifestaciones tóxicas, ninguno de estos nuevos fármacos tiene ventajas sobre los demás. Los datos más recientes indican que dos enzimas diferentes, COX 1 y 2, son las responsables del metabolismo inicial del ácido araquidónico con formación de diversos mediadores inflamatorios. La primera forma parte de varias células y tejidos, incluyendo al estómago y las plaquetas, mientras que la segunda es inducida de manera específica como respuesta a los estímulos inflamatorios y no existe en el estómago ni en las plaquetas sanas. La inhibición de COX-2 explica los efectos antiinflamatorios de los NSAID, mientras que la inhibición de COX-1 induce gran parte de su toxicidad. Puesto que los NSAID hoy en día disponibles inhiben a ambas enzimas, sus beneficios terapéuticos se entrelazan con su toxicidad. Los Coxibs han sido aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide. En varios estudios clínicos se ha demostrado que los Coxibs suprimen los signos y síntomas de artritis reumatoide con la misma eficacia que los NSAID inespecíficos para COX, pero causan úlceras digestivas con mucho menor frecuencia y al parecer reducen la frecuencia de hemorragia, perforación y obstrucción digestiva si se comparan con los NSAID clásicos. No obstante, los Coxibs inducen retención de sodio, hipertensión y edema periférico en algunos pacientes y en ciertos casos aumentan la frecuencia de infarto del miocardio. Estos datos sugieren que los Coxibs deberían sustituir a los NSAID clásicos sin especificidad para la COX, ante todo en las personas con riesgo alto de efectos adversos importantes sobre el sistema gastrointestinal superior inducidos por los NSAID, en particular las personas mayores de 65 años de edad, las que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica, las que reciban glucocorticoides o anticoagulantes, y las que requieren dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD)

La experiencia clínica ha delineado el perfil de diversos fármacos que parecen tener la capacidad de modificar la evolución de la RA. Este grupo de fármacos comprende el metotrexato, los compuestos de oro, la D-penicilamina, los antipalúdicos y la sulfasalazina. Pese a que, en la práctica, no se observan semejanzas químicas ni tampoco farmacológicas, estos fármacos comparten diversas características. Producen efectos directos de tipo antiinflamatorio o analgésico mínimos e inespecíficos y, por tanto, durante su administración se debe continuar la aplicación de NSAID, excepto en los pocos casos en los que se consiguen remisiones verdaderas. La aparición de los efectos beneficiosos con los DMARD suele tardar semanas o meses. Las dos terceras partes de los pacientes presentan cierta mejoría clínica debido al tratamiento con cualquiera de estos fármacos, aunque no es frecuente que se produzca una remisión verdadera. Además de la mejoría clínica, con frecuencia se produce una mejoría en los signos serológicos de actividad de la enfermedad, y a menudo disminuyen los títulos de factor reumatoide, así como los niveles de proteína C reactiva y la

velocidad de sedimentación. Por otra parte, los datos más recientes señalan que los DMARD realmente retrasan la aparición de erosiones óseas o facilitan su curación. Además, la evidencia acumulada sugiere que el tratamiento intensivo temprano con DMARD puede resultar efectivo para desacelerar la aparición de erosiones óseas.

La elección del DMARD inicial sigue siendo un aspecto controvertido y los ensayos clínicos no han demostrado ventajas de unos sobre otros. No obstante, el metotrexato se ha convertido en el DMARD preferente debido a su inicio de acción relativamente rápido, a su capacidad para lograr una mejoría mantenida y al alto nivel de aceptación del tratamiento por parte de los pacientes. Cada uno de estos fármacos produce una toxicidad considerable y, por tanto, se necesita una cuidadosa vigilancia del paciente. La toxicidad de estos medicamentos es también un factor muy importante para establecer cuál va a ser el fármaco de primera elección. La falta de respuesta frente a alguno de estos medicamentos no impide que se produzca una respuesta beneficiosa a los demás. Por ejemplo, un porcentaje similar de pacientes con RA que no han mejorado con alguno de los DMARD sí responden cuando reciben otro como segundo fármaco modificador de la enfermedad.

No existen características especiales en los pacientes que pronostiquen su respuesta a los antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Tampoco se han definido las indicaciones para emprender el tratamiento con alguno de estos fármacos. Hace poco se obtuvieron pruebas que demuestran que la administración de DMARD al principio de la artritis reumatoide reduce las erosiones óseas e impide el avance de la incapacidad. Ahora se sabe que este tipo de tratamiento debe iniciarse tan pronto como se establece el diagnóstico de artritis reumatoide, en particular en los pacientes con datos de una artritis agresiva y un pronóstico sombrío.

El metotrexato, un antagonista del ácido fólico, administrado en una dosis baja e intermitente (7.5 a 30 mg una vez a la semana) se utiliza frecuentemente en la actualidad. La mayoría de los reumatólogos recomienda el metotrexato como DMARD inicial, en particular en sujetos con signos de RA agresiva. En ensayos clínicos recientes se ha comprobado la eficacia del metotrexato y se ha señalado que el inicio de su acción es más rápido que el de los otros DMARD; los pacientes suelen mantener el tratamiento con metotrexato durante más tiempo que con otros DMARD, como consecuencia de la respuesta clínica más favorable y de su menor toxicidad. En estudios clínicos a largo plazo se ha observado que el metotrexato no induce la remisión, sino que suprime los síntomas mientras se administra. La mejoría máxima se observa al cabo de seis meses de tratamiento, y más tarde casi no se supera este nivel. Su toxicidad principal comprende molestias gastrointestinales, úlceras bucales y anomalías de la función hepática, que guardan una aparente relación con la dosis y son reversibles, así como fibrosis hepática, de inicio insidioso, que obliga a efectuar una biopsia hepática para su diagnóstico en las etapas precoces. Se ha descrito también una neumonitis de causa yatrógena. En los pacientes con alteraciones de la función hepática de carácter persistente o repetitivo se recomienda la realización de una biopsia hepática. La administración simultánea de ácido fólico o ácido folínico puede disminuir la frecuencia de algunos efectos adversos sin que se reduzca la eficacia.

Tratamiento con glucocorticoides

El tratamiento generalizado con glucocorticoides constituye un tratamiento sintomático eficaz para los pacientes con RA. Se ha señalado que las dosis bajas (menos de 7.5 mg/día) de prednisona representan un tratamiento coadyuvante útil para el control de los síntomas. Además, datos recientes indican que el tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas puede retrasar el avance de las erosiones óseas. Los pulsos mensuales con corticoides en dosis altas en ocasiones resultan útiles en algunos pacientes, e incluso aceleran la respuesta cuando se inicia el tratamiento con un fármaco antirreumático con capacidad de modificación de la enfermedad.

Anticitocinas

Recientemente se lanzaron al mercado unas sustancias biológicas que se fijan al TNF y lo neutralizan. Una de ellas es un receptor de tipo II de TNF fusionado a IgG1 (etanercept), el segundo es un híbrido de anticuerpo monoclonal de ratón/ser humano contra TNF (infliximab) y el tercero es un anticuerpo completamente humano contra TNF (adalimumab). En los estudios clínicos se ha demostrado que la administración parenteral de cualquiera de estos neutralizantes del TNF es muy eficaz para reducir los signos y síntomas de la artritis reumatoide cuando ha fracasado el tratamiento con DMARD y también en los que no han recibido este tipo de terapéutica. El tratamiento repetitivo con estos fármacos resulta eficaz con o sin metotrexato concomitante. Estas sustancias no sólo son eficaces para reducir los signos y síntomas de la artritis reumatoide en la mayoría de los pacientes sino que también se ha demostrado que reducen la velocidad con que avanza el daño articular en las radiografías y mejora la incapacidad. Uno de sus efectos secundarios es la posibilidad de aumentar el riesgo de padecer infecciones graves. El bloqueo del TNF aumenta el riesgo de reactivar una tuberculosis latente. Por tanto, conviene realizar una prueba cutánea con tuberculina y, si es necesario, una evaluación más detallada con una radiografía de tórax antes de empezar el tratamiento con cualquier anti-TNF para reducir el riesgo de reactivar un caso de tuberculosis. Asimismo, el tratamiento neutralizante del TNF puede inducir la formación de anticuerpos anti-DNA, pero rara vez conlleva signos y síntomas de lupus eritematoso generalizado. Otros efectos secundarios son reacciones en el sitio de la inyección o la aplicación de la solución y rara vez una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. A pesar de que estos efectos secundarios son raros, obligan a que este tipo de tratamiento sea supervisado por médicos con experiencia.

El anakinra es un antagonista recombinante de los receptores de IL-1 que bloquean en forma competitiva el enlace de IL-1β e IL-1α con el receptor de IL-1, por lo cual inhibe la actividad de estas dos citocinas proinflamatorias. Se ha demostrado que el anakinra mejora los signos y síntomas de la artritis reumatoide, disminuye la incapacidad y reduce la rapidez del deterioro articular concurrente según las radiografías. Se puede administrar en forma aislada o combinado con metotrexato. Su principal efecto secundario es la presencia de reacciones en el sitio de la inyección.

Tratamiento inmunodepresor

Se ha demostrado que los fármacos inmunodepresores azatioprina, leflunomida, ciclosporina y ciclofosfamida son eficaces en el tratamiento de la RA y que ejercen un efecto terapéutico similar al de los DMARD. No obstante, estos agentes no son más eficaces que los DMARD. Además, producen diferentes efectos adversos tóxicos y la ciclofosfamida parece predisponer a la aparición de tumores malignos. Por tanto, estos fármacos se deben reservar para los pacientes que claramente no responden al tratamiento con DMARD y terapéutica anticitocina. En ocasiones la afección extraarticular, como la vasculitis reumatoide, puede requerir el tratamiento con estos fármacos citotóxicos inmunodepresores.

La leflunomida se metaboliza hasta formar un metabolito activo que actúa inhibiendo a la deshidrogenasa de dihidrorotato, enzima indispensable para la biosíntesis de la pirimidina. Su acción principal es inhibir la proliferación de los linfocitos T. Se ha demostrado que la leflunomida reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la velocidad del daño articular con la misma eficacia que el metotrexato. Se puede administrar sola o combinada con metotrexato y es el inmunosupresor más utilizado en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Se utiliza como monoterapia en los pacientes que han tenido reacciones adversas al metotrexato o no responden al mismo. Su principal efecto secundario es la elevación de las enzimas hepáticas en 5% de los pacientes que reciben leflunomida sola y en más de 50% de los individuos que la combinan con metotrexato.

Cirugía

La cirugía desempeña un papel importante en el tratamiento de los pacientes con articulaciones gravemente lesionadas. Aunque las artroplastias y las sustituciones articulares totales pueden efectuarse en diferentes articulaciones, los mejores resultados se obtienen en caderas, rodillas y hombros. Los objetivos realistas de estos procedimientos son el alivio del dolor y la disminución de la incapacidad. La cirugía reconstructora de la mano puede conseguir una mejoría estética y un cierto beneficio funcional. La sinovectomía abierta o artroscópica puede resultar útil en algunos pacientes con monoartritis persistente, ante todo en la rodilla. La sinovectomía se vincula con un alivio inmediato de los síntomas, pero no existe ningún dato de que retrase la destrucción ósea o la evolución natural de la enfermedad. Además, la tenosinovectomía precoz de la muñeca puede impedir la rotura tendinosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

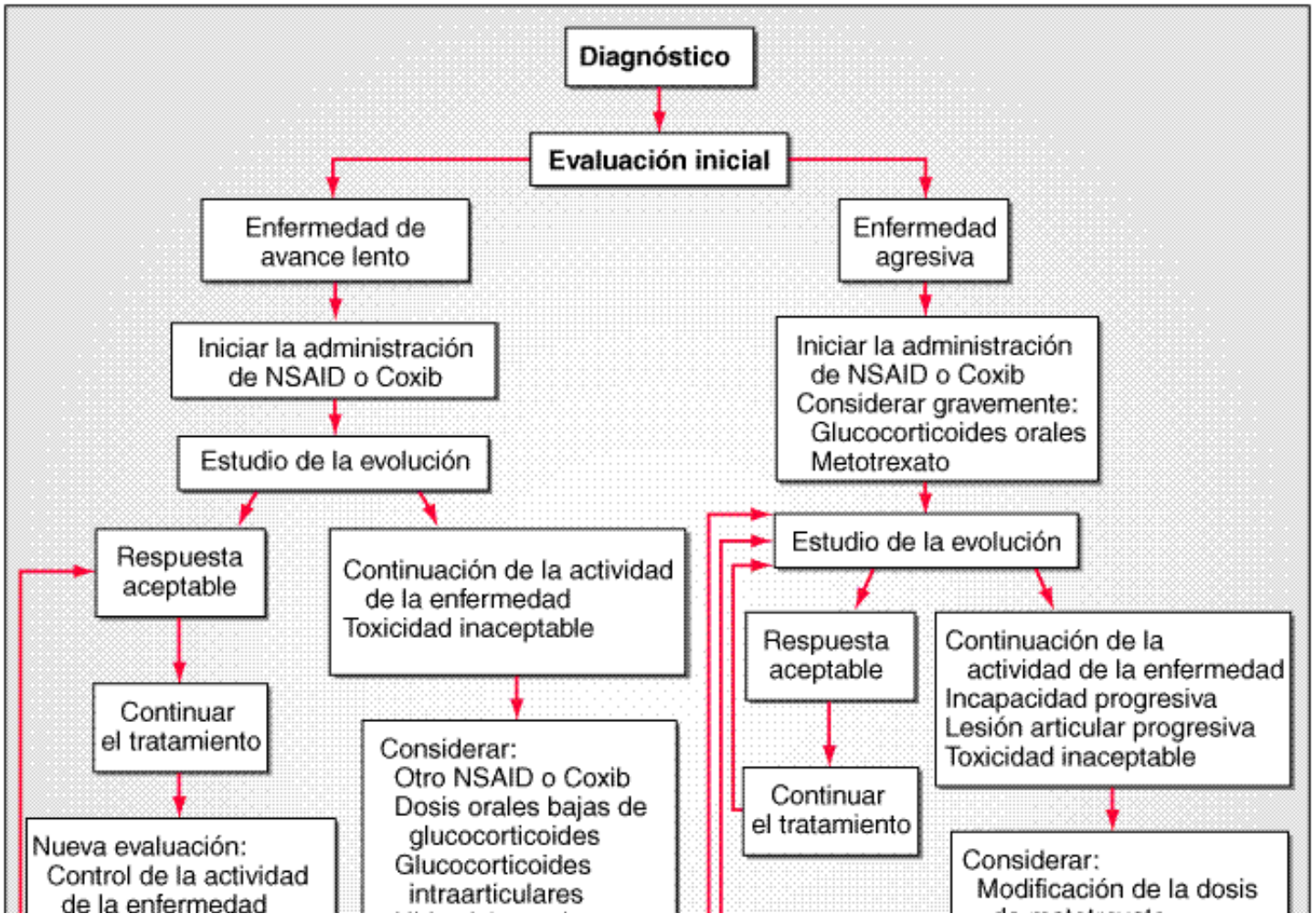
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

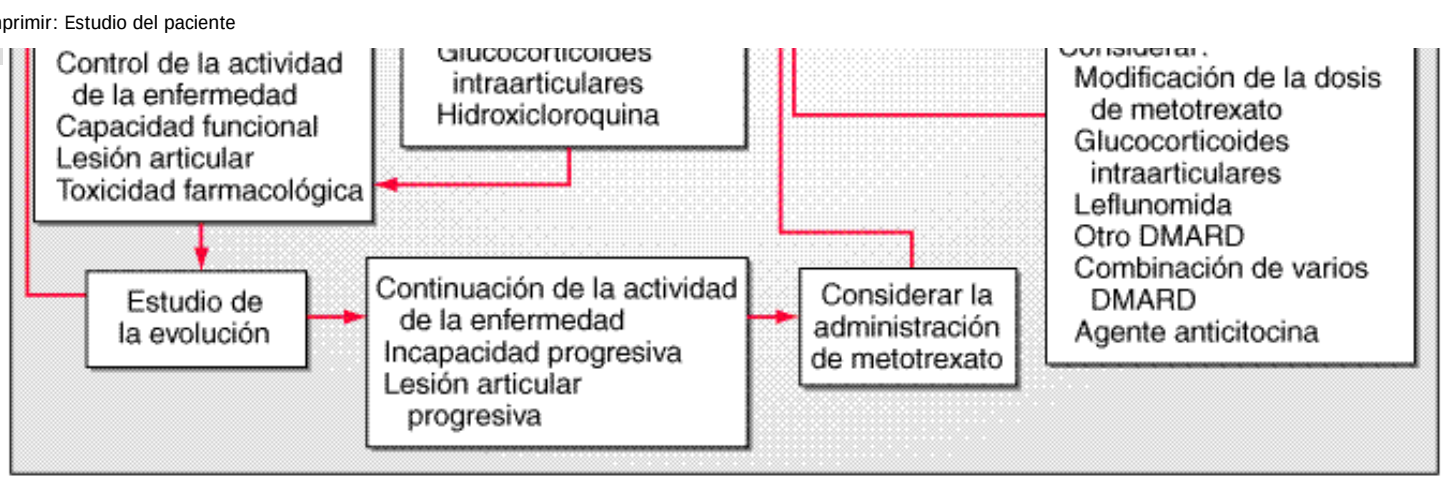
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

El método básico del tratamiento médico de los pacientes con artritis reumatoide se recoge en la figura 301-3. Los principios básicos del tratamiento de estos pacientes reflejan la variabilidad de la enfermedad, la naturaleza persistente de la inflamación y su potencial para producir incapacidad, la relación entre la inflamación mantenida y las erosiones óseas, la necesidad de evaluar frecuentemente al paciente para comprobar la respuesta sintomática al tratamiento, la evolución de la incapacidad y de las lesiones articulares, y los efectos adversos del tratamiento. Al principio de la enfermedad es difícil pronosticar la evolución natural en un paciente concreto. Por tanto, el método habitual es intentar aliviar los síntomas del enfermo con NSAID o Coxibs. Algunos pacientes pueden presentar una afección leve que no requiera ningún tratamiento adicional. No obstante, si el paciente muestra signos de un padecimiento agresivo, como ya se describió, se deberá administrar DMARD de inmediato. Al parecer, en los pacientes con artritis reumatoide existe una ventana de oportunidad al principio de la enfermedad, durante la cual el inicio de un tratamiento enérgico tendrá un mayor efecto en el daño ulterior a las estructuras articulares y la incapacidad.

FIGURA 301-3.





Algorithmo para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. NSAID, antiinflamtorios no esteroideos; Coxib, inhibidores de la ciclooxigenasa-2; DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

En algún momento durante la evolución de la mayoría de los pacientes se plantea la posibilidad de emprender el tratamiento con DMARD o glucocorticoides en dosis bajas por vía oral. Cuando el proceso es agresivo, esta posibilidad se plantea antes, a menudo a uno a tres meses del inicio del proceso, mientras que en los pacientes con una enfermedad más indolente la actividad latente puede no requerir este tratamiento durante muchos años. La aparición de erosiones óseas o de signos radiológicos de pérdida de cartílago es una prueba evidente del potencial destructivo del proceso inflamatorio e indica la necesidad de tratamiento con DMARD. Las otras indicaciones señaladas con anterioridad, como el dolor persistente, la tumefacción articular o la alteración funcional, son mucho más subjetivas. Dado que la inflamación persistente, la afección de múltiples articulaciones, los niveles altos de reactivos de fase aguda y los títulos de factor reumatoide guardan relación con la aparición de incapacidad, erosiones óseas, o ambas, algunos autores han defendido el uso de estos indicadores pronósticos de enfermedad agresiva para decidir la utilización de DMARD en las fases iniciales de la RA. La decisión de iniciar un tratamiento con DMARD, dosis bajas de glucocorticoides por vía oral, o ambos, requiere una vigilancia cuidadosa de la tumefacción articular y de la actividad funcional, así como un conocimiento de la tolerancia al dolor del paciente y de las expectativas del tratamiento. En este contexto, el paciente debe recibir toda la información posible y debe desempeñar un papel muy activo en la decisión de emprender el tratamiento con DMARD o glucocorticoides en dosis bajas, tras una cuidadosa revisión del potencial tóxico y terapéutico de los diferentes fármacos. Cuando el tratamiento con DMARD, casi siempre metotrexato, no reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide, se podrá considerar la adición de alguna anticitocina. Estos medicamentos son potentes contra los signos y síntomas de la artritis reumatoide, reducen el ritmo de deterioro del daño de las estructuras articulares y limitan la incapacidad, pero son muy caros y tienen una variedad de efectos adversos. Para utilizarlos es necesario tener suficiente experiencia y criterio, y obtener el consentimiento informado del paciente.

Cuando el enfermo responde a uno de los DMARD, el tratamiento debe continuar con una cuidadosa vigilancia para evitar la toxicidad. Todos los DMARD ejercen un efecto supresor y, por tanto, requieren una administración prolongada. Incluso cuando el tratamiento resulta eficaz, puede requerirse la inyección local de glucocorticoides para disminuir la inflamación que persiste en un número limitado de articulaciones. Además, los NSAID o Coxibs pueden requerirse para mitigar los síntomas. Incluso después de que la inflamación haya desaparecido totalmente, la presencia de síntomas debidos a la pérdida del cartílago y a la afección articular degenerativa subsiguiente, o las propias deformidades, pueden requerir un tratamiento adicional. La cirugía también puede requerirse para aliviar el dolor o para disminuir la alteración funcional secundaria a las alteraciones en la función articular. Recientemente se ha propuesto otra modalidad alternativa de tratamiento de los pacientes con RA, que consiste en administrar varios fármacos en las fases iniciales de la enfermedad

para tratar de controlar la inflamación, seguido de mantenimiento con uno o varios medicamentos, según se requiera, para controlar la actividad del proceso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abu-Shakra M et al: Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis not treated with disease-modifying drugs. Arthritis Rheum 41:1190, 1998 [PMID: 9663474]

Anderson JJ et al: Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. Arthritis Rheum 43:22, 2000 [PMID: 10643696]

Arnett FC et al: The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 31:315, 1988 [PMID: 3358796]

Baecklund E et al: Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: Nested case-control study. BMJ 317:180, 1998 [PMID: 9665898]

Bathon JM et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 343:1586, 2000 [PMID: 11096165]

Bradley DS et al: HLA-DQB1 polymorphism determines incidence, onset, and severity of collagen-induced arthritis in transgenic mice. J Clin Invest 100:2227, 1997 [PMID: 9410900]

Bresnihan B et al: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum 41:2196, 1998 [PMID: 9870876]

Bukhari M et al: Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: Results from a large observational inception study. Arthritis Rheum 48:46, 2003 [PMID: 12528102]

Bukhari M et al: Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 46:906, 2002 [PMID: 11953966]

Choi HK et al: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. Lancet 359:1173, 2002 [PMID: 11955534]

Clark P et al: Injectable gold for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev CD000520, 2000

Cohen S et al: Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. Arthritis Rheum 46:614, 2002 [PMID: 11920396]

Criswell LA et al: Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev CD001158, 2000

De Vita S et al: Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 46:2029, 2002

Doran MF et al: Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis Rheum 46:625, 2002 [PMID: 11920397]

Drossaers-Bakker KW et al: Long-term outcome in rheumatoid arthritis: A simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. Arthritis Rheum 47:383, 2002 [PMID: 12209484]

Eberhardt K, Fex E: Clinical course and remission rate in patients with early rheumatoid arthritis: Relationship to outcome after 5 years. Br J Rheumatol 37:1324, 1998 [PMID: 9973158]

Edwards JCW et al: B-lymphocyte depletion therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders. Biochem Soc Trans 30:824, 2002 [PMID: 12196207]

Emery P et al: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 39:655, 2000 [PMID: 10888712]

Fitzgerald GA, Patrono C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 345:433, 2001 [PMID: 11496855]

Gabriel SE et al: Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? J Rheumatol 26:2529, 1999 [PMID: 10606358]

Goldbach-Mansky R, Lipsky PE: New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. Annu Rev Med 54:197, 2003 [PMID: 12359827]

Goodson NJ et al: Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis Rheum 46:2010, 2002 [PMID: 12209502]

Gordon P et al: A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 28:2409, 2001 [PMID: 11708411]

Gough A et al: Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 25:1282, 1998 [PMID: 9676757]

Gradudal NA et al: Radiographic progression in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:1470, 1998

Harrison BJ et al: The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. J Rheumatol 25:2324, 1998 [PMID: 9858425]

Hayem G, et al: Anti-Sa antibody is an accurate diagnostic and prognostic marker in adult rheumatoid arthritis. J Rheumatol 26:7, 1999 [PMID: 9918234]

Hewitson PJ et al: Leflunomide and rheumatoid arthritis: A systematic review of effectiveness, safety and cost implications. J Clin Pharm Ther 25:295, 2000 [PMID: 10971781]

Jiang Y et al: A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: Radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. Arthritis Rheum 43:1001, 2000 [PMID: 10817552]

Kanik KS et al: Distinct patterns of cytokine secretion characterize new onset synovitis versus chronic rheumatoid arthritis. J Rheumatol 25:16, 1998 [PMID: 9458197]

Kavanaugh A, Lipsky PE: Biologics in the treatment of rheumatoid arthritis: Mechanisms of action. Curr Dir Autoimmun 3:240, 2001 [PMID: 11791469]

Keane J et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 345:1098, 2001 [PMID: 11596589]

Keller C et al: Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 30:213, 2001 [PMID: 11578016]

Kim J-J et al: Plasma cell development in synovial germinal centers in patients with rheumatoid and reactive arthritis. J Immunol 162:3053, 1999 [PMID: 10072558]

Kraan MC et al: Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. Arthritis Rheum 41:1481, 1998 [PMID: 9704648]

Kremer JM et al: The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who are failing on methotrexate treatment alone (abstr.). Arthritis Rheum 43: S224, 2000

Kwoh CK et al: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. Arthritis Rheum 46:328, 2002

Kwoh CK et al: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. Arthritis Rheum 46:328, 2002

Landewe RB et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum 46:347, 2002 [PMID: 11840436]

Lawrence RC et al: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 41:778, 1998 [PMID: 9588729]

Lipsky PE, Davis LS et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 343:1594, 2000 [PMID: 11096166]

Lipsky PE, Davis LS: The central involvement of T cells in rheumatoid arthritis. Immunologist 6:121, 1998

Matsuda Y: Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 25:427, 1998 [PMID: 9517758]

Merkesdal S et al: Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: Composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease. Arthritis Rheum 44:528, 2001 [PMID: 11263766]

Mohan N et al: Demyelination occurring during anti-tumor factor alpha therapy for inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 44:2862, 2001 [PMID: 11762947]

Mottonen T et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. FIN-RACo trial group. Lancet 353:1568, 1999 [PMID: 10334255]

Mottonen T et al: 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 46:894, 2002 [PMID: 11953964]

Mottonen T et al: Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "saw-tooth" strategy. Ann Rheum Dis 57:533, 1998 [PMID: 9849312]

O'Dell JR et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: Results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 46:1164, 2002 [PMID: 12115219]

Pap T et al: Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2:361, 2000 [PMID: 11094449]

Plant MJ et al: Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: Results of an 8-year prospective study. J Rheumatol 25:417, 1998 [PMID: 9517757]

Rau R et al: Long-term combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease-modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. J Rheumatol 25:1485, 1998 [PMID: 9712088]

Saraux A et al: Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. Arthritis Rheum 44:2485, 2001 [PMID: 11710704]

Schellekens GA et al: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 101:273, 1998 [PMID: 9421490]

Scott D et al: The diagnosis and prognosis of early arthritis: Rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum 46:286, 2002 [PMID: 11840430]

Sharp JT et al: Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 43:495, 2000 [PMID: 10728741]

Smolen JS et al: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized multicentre trial. Lancet 353:259, 1999 [PMID: 9929017]

Strand V et al: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 159:2542, 1999 [PMID: 10573044]

Suarez-Almazor ME et al: Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev CD000959, 2000

Suarez-Almazor ME et al: Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev CD002048, 2000

Suarez-Almazor ME et al: Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev CD001461, 2000

Suarez-Almazor ME et al: Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev CD001157, 2000

Suarez-Almazor ME et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev CD000957, 2000

Suarez-Almazor ME et al: Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev CD001460, 2000

Symmons DPM et al: Long-term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: Early presenters continue to do well. J Rheumatol 25:1072, 1998 [PMID: 9632066]

Tsakonas E et al: Consequences of delayed therapy with second line agents in rheumatoid arthritis: A 3-year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. J Rheumatol 27:623, 2000 [PMID: 10743799]

Van Everdingen AA et al: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 136:1, 2002

Vincent C et al: Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: A new diagnostic test for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 25:838, 1998 [PMID: 9598877]

Visser H et al: How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 46:357, 2002 [PMID: 11840437]

Ward MM, Fries JF: Trends in antirheumatic medication use among patients with rheumatoid arthritis, 1981–1996. J Rheumatol 25:408, 1998 [PMID: 9517756]

Weinblatt WE et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 340:253, 1999 [PMID: 9920948]

Weinblatt WE et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA Trial. Arthritis Rheum 48:35, 2003 [PMID: 12528101]

Weinblatt WE et al: Long-term prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: Conclusion after 132 months of therapy. J Rheumatol 25:238, 1998 [PMID: 9489813]

Weinblatt WE et al: Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: A metaanalysis of 15 randomized trials. J Rheumatol 26:2123, 1999 [PMID: 10529127]

Weyand DM et al: The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:817, 1998 [PMID: 9588732]

Wolfe E, Hawley D: Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum 41:1571, 1998 [PMID: 9751089]

Wolfe E, Hawley D: The long term outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospective 18-year study of 823 patients. J Rheumatol 25:2108, 1998 [PMID: 9818651]

Yelin E et al: An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: The impact of poor function and functional decline. Arthritis Rheum 42:1209, 1999 [PMID: 10366114]

Young A et al: Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Ann Rheum Dis 61:335, 2002 [PMID: 11874837]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fiebre reumática: introducción

En muchas partes del mundo, en particular en los países industrializados, la fiebre reumática aguda (*acute rheumatic fever*, ARF) es hoy menos común de lo que fue a principios y mediados del siglo XX. A finales del decenio de 1940, los pacientes con fiebre reumática (*rheumatic fever*, RF) y cardiopatía reumática representaban más de 50% de los niños de edad escolar en quienes se reconocían problemas cardiovasculares en Estados Unidos. Durante la Segunda Guerra Mundial, se presentaron más de 20 000 casos de fiebre reumática aguda tan sólo en el personal del ejército de Estados Unidos. La frecuencia de fiebre reumática ha declinado notablemente en los países industrializados, donde la enfermedad se ha vuelto rara. Sin embargo, en muchos países en desarrollo, los cuales constituyen casi 66% de la población mundial, las infecciones estreptocócicas, la fiebre reumática y la cardiopatía reumática siguen siendo un problema de salud pública muy importante. Su magnitud en estos países es en la actualidad similar a la observada en Estados Unidos hace 60 años.

La menor frecuencia de fiebre reumática aguda y la baja prevalencia de cardiopatía reumática en los países industrializados han originado que muchos médicos y autoridades en salud pública hayan llegado a la conclusión incorrecta de que estos padecimientos ya no representan un problema. Sin embargo, a partir del decenio de 1980, los brotes dispersos e inesperados de fiebre reumática aguda tanto en adultos como en niños estadounidenses han confirmado la capacidad de esta enfermedad potencialmente grave para reaparecer y plantear problemas de salud pública importantes. Por ejemplo, en las poblaciones de clase media de Salt Lake City, Utah, se presentaron más de 600 casos de fiebre reumática aguda entre 1985 y finales de 2002. La enfermedad sigue siendo un problema importante de salud pública en muchos países en desarrollo. Ni los agentes antimicrobianos ni otras medidas de salud pública han sido del todo eficaces para controlar la fiebre reumática en el mundo industrializado o en los países en desarrollo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La epidemiología de la fiebre reumática aguda es idéntica a la de las infecciones de las vías respiratorias altas causadas por estreptococos del grupo A (cap. 121). Como ocurre con las faringitis estreptocócicas, la fiebre reumática aguda afecta con gran frecuencia a los niños; la frecuencia máxima en relación con la edad es entre los cinco y los 15 años. La mayor parte de los ataques iniciales en los adultos ocurren al final del segundo y a principios del tercer decenios de vida. En raras ocasiones, los ataques iniciales se producen en el cuarto decenio y se han documentado ataques recurrentes aun en el quinto decenio de vida.

Entre los factores de riesgo epidemiológicos que típicamente guardan relación con los ataques individuales, ante todo con los brotes de fiebre reumática aguda se encuentran las condiciones de vida precarias, en especial el hacinamiento; la enfermedad ha sido más común en las poblaciones desamparadas social y económicamente. Sin embargo, los brotes comprobados en Estados Unidos a finales del decenio de 1980 y a principios del de 1990 no son explicables del todo por estos factores. El considerable brote de Utah de más de 600 casos, de 17 años de duración, ha afectado principalmente a pacientes de clase media con fácil acceso a la atención médica. Por tanto, se puede concluir que el microorganismo en sí al igual que el grado de inmunidad del hospedador a los tipos M prevalecientes en una comunidad afectada son factores de riesgo igualmente importantes.

Los estudios han demostrado que alrededor de 3% de los individuos con faringitis por estreptococo del grupo A no tratada desarrollarán fiebre reumática. La epidemiología de esta enfermedad también está sujeta a la influencia de los serotipos de estreptococos del grupo A existentes en una población. El concepto de "reumatogenicidad" de cepas específicas en gran parte se basa en evidencia epidemiológica que relaciona determinados serotipos con la fiebre reumática (serotipos 1, 3, 5, 6, 18, etc.). Los aislados mucoides a menudo guardan relación con la virulencia y con la fiebre reumática.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Hace más de medio siglo, los estudios pioneros de Lancefield diferenciaron a los estreptococos hemolíticos beta en grupos serológicos (cap. 121). Esto, con el tiempo, llevó a asociar la infección faríngea y de las amígdalas (no la cutánea) por el microorganismo del grupo A con el desarrollo subsiguiente de la fiebre reumática aguda. Sin embargo, no se ha dilucidado por completo el o los mecanismos que intervienen en el desarrollo de la fiebre reumática luego de una infección. Históricamente, los métodos utilizados para comprender la patogenia de la fiebre reumática se han agrupado en tres categorías principales: 1) infección directa por el estreptococo del grupo A, (2) un efecto tóxico de productos extracelulares estreptocócicos en los tejidos del hospedador y 3) una respuesta inmunitaria anormal o disfuncional a uno o más antígenos somáticos o extracelulares, hasta el momento no identificados, que producen todos (o tal vez sólo algunos) los estreptococos del grupo A ("mimetismo antigénico").

No hay pruebas suficientes de que el fenómeno desencadenante sea una infección cardíaca directa. Asimismo, si bien se ha postulado que toxinas como la estreptolisina O y otras más desempeñan un papel patogénico, hay relativamente poca evidencia convincente de ello por el momento. Los principales esfuerzos se han enfocado a una respuesta inmunitaria anormal por parte del hospedador humano a uno o más antígenos estreptocócicos del grupo A.

Se ha estudiado ampliamente la hipótesis del "mimetismo antigénico" entre antígenos humanos y de estreptococos del grupo A y se han concentrado los esfuerzos en dos interacciones. La primera es la similitud entre el carbohidrato específico de grupo del estreptococo del grupo A y la glucoproteína de las válvulas cardíacas; el segundo implica la similitud molecular entre la membrana celular estreptocócica, la proteína M estreptocócica del sarcolema y otras fracciones de la célula miocárdica humana. Los investigadores han estudiado antígenos específicos de tejido así como antígenos de histocompatibilidad mayor para tratar de definir la patogenia.

La posibilidad de una influencia genética predisponente en algunos individuos es uno de los más fascinantes de entre estos factores mal comprendidos que podrían contribuir a la predisposición a la fiebre reumática. Nunca se han definido de manera adecuada los factores genéticos precisos que influyen en la frecuencia de ataque. Se han descrito observaciones que apoyan el concepto de que esta secuela no supurativa de una infección de las vías respiratorias altas por estreptococos del grupo A resulta de una respuesta inmunitaria anormal por el hospedador humano. En consecuencia,

se han comunicado diferencias en las respuestas inmunitarias a antígenos estreptocócicos. Además, nuevos datos sugieren que un marcador de superficie singular de los linfocitos no T de pacientes con fiebre reumática y cardiopatía reumática tal vez guarde relación con la predisposición individual al desarrollo de la enfermedad tras una infección estreptocócica en virtud de respuestas inmunitarias anormales; todavía no se cuenta con pruebas concluyentes obtenidas de análisis prospectivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

No hay una prueba de laboratorio específica que permita establecer el diagnóstico de fiebre reumática. Por tanto, éste es de carácter clínico, pero requiere evidencia de apoyo obtenida de los estudios de microbiología clínica y de inmunología clínica. En virtud de la diversidad de signos y síntomas que se presentan en el síndrome de fiebre reumática, en 1944 Jones propuso por primera vez criterios que ayudaran al clínico a estandarizar el diagnóstico de fiebre reumática. La modificación más reciente de los *criterios de Jones* (criterios de Jones actualizados) fue publicada en 1992 por el grupo de redacción especial de la American Heart Association (cuadro 302-1). Una evaluación reciente de los criterios de Jones por la American Heart Association apenas introdujo cambios.

Cuadro 302-1. Los criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática, actualizados en 1992

Criterios mayores	Criterios menores
Carditis	Clínicos
Poliartritis migratoria	Fiebre
Corea de Sydenham	Artralgia
Nódulos subcutáneos	De laboratorio
Eritema marginado	Elevación en los reactivosde fase aguda
	Intervalo PR prolongado
Más	
Datos que apoyan una infección reciente por estreptococo del grupo A (p. ej., cultivo faríngeo positivo o prueba de detección rápida de antígeno positiva; y/o elevación o aumento de la prueba de anticuerpo estreptocócico)	

Fuente: Modificado del Special Writing Group of the American Heart Association: JAMA 268:2069, 1992.

Hay cinco criterios denominados *mayores*, en virtud de que son los que se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con fiebre reumática; a saber: carditis, poliartritis migratoria, corea de Sydenham, nódulos subcutáneos y eritema marginal.

La *carditis* que ocurre en la fiebre reumática aguda es una pancarditis que afecta a pericardio, miocardio y endocardio. Casi en todas las series publicadas, entre 40 y 60% de los pacientes con

fiebre reumática aguda tienen manifestaciones de carditis, la cual se caracteriza por uno o más de los siguientes signos: taquicardia sinusal, el soplo de la insuficiencia de la mitral, un galope a expensas de S_3, un frote de fricción pericárdica y cardiomegalia. El advenimiento de la ecocardiografía ha ayudado a identificar las anormalidades sutiles de la válvula mitral, que afectarían a otro 20% de los pacientes que no tienen un soplo cardíaco audible. Es posible que también ocurran un intervalo PR prolongado en el electrocardiograma y datos de insuficiencia cardíaca, pero éstos son inespecíficos y se encuentran en otras enfermedades. Entre los aspectos más controvertidos del diagnóstico de la fiebre reumática están los diversos informes de afección valvular importante (ante todo de la válvula mitral) en ausencia de soplos audibles. Si bien en algunos artículos publicados se sugiere que deben incluirse los criterios ecocardiográficos con los criterios de Jones, los seguimientos a largo plazo siguen siendo insuficientes hasta el momento.

La cicatrización de la valvulitis reumática puede ocasionar engrosamiento fibroso y adherencias y dar por resultado la complicación más grave de la fiebre reumática, es decir, estenosis valvular o insuficiencia, o ambas a la vez (cap. 219). La válvula mitral es la afectada con mayor frecuencia y le sigue la válvula aórtica. Sin embargo, es muy rara la enfermedad aislada de esta última a causa de la fiebre reumática aguda. En pacientes con valvulopatía aórtica consecutiva a fiebre reumática, la válvula mitral casi siempre resulta afectada al mismo tiempo. Incluso los grados menores de afección valvular reumática pueden incrementar la predisposición a la endocarditis infecciosa (cap. 109). Si bien la pericarditis reumática puede producir un derrame seroso, depósitos de fibrina e incluso calcificación pericárdica, no conlleva pericarditis constrictiva.

Se presenta *poliartritis migratoria* hasta en 75% de los casos y afecta muy a menudo tobillos, muñecas, rodillas y codos durante un período de varios días. No suele afectar a las articulaciones pequeñas de las manos o los pies y rara vez ataca a la articulación de la cadera. En virtud de que los salicilatos y otros fármacos antiinflamatorios por lo general logran la resolución rápida de los síntomas articulares, es importante *no* prescribir estos medicamentos hasta que se determine si la artritis es migratoria. La artritis que ocurre en la fiebre reumática aguda es en extremo dolorosa. El dolor puede controlarse con codeína o analgésicos similares hasta que se establezca el diagnóstico. Es preciso comprender la diferencia entre artralgia (dolor articular subjetivo) y artritis (dolor y edema de la articulación). Con demasiada frecuencia, se utiliza la artralgia (incorrectamente) como un criterio mayor. Una artritis reactiva inflamatoria vinculada a faringitis estreptocócica suele confundirse con la artritis o las artralgias que se presentan en la fiebre reumática aguda. En la actualidad, se ha defendido el uso de varios antibióticos en regímenes de tratamiento de menos de 10 días. Los datos hasta el momento no son concluyentes en lo referente al tratamiento con un régimen breve y hoy en día casi siempre se recomienda un régimen completo de antibiótico por vía oral durante 10 días para tratar la faringitis estreptocócica.

La *corea de Sydenham* ocurre en menos de 10% de los pacientes con fiebre reumática. El período latente entre el inicio de la infección estreptocócica y el principio de la corea de Sydenham puede ser de hasta varios meses. Si bien difiere de las otras manifestaciones, el trastorno del sistema

nervioso central es una parte del complejo de la fiebre reumática y deberá tratarse como tal. Muchos pacientes que al parecer sólo tienen corea pueden presentar varios decenios más tarde los signos de una valvulopatía reumática típica. No hay pruebas de laboratorio definitivas para establecer un diagnóstico de corea de Sydenham y se llega al diagnóstico por exclusión. A los pacientes con corea de Sydenham deberá administrárseles profilaxis secundaria para prevenir ataques recurrentes, aun cuando no parezcan tener cardiopatía reumática.

Los *nódulos subcutáneos* y el *eritema marginado* son manifestaciones mayores raras, que por lo general se presentan en menos de 10% de los casos. Los nódulos subcutáneos se encuentran sobre las superficies extensoras de las articulaciones, se ven con mayor frecuencia en pacientes con cardiopatía reumática crónica, y son en extremo raros en quienes experimentan un ataque inicial. El eritema marginado es una manifestación poco común. Es una erupción macular evanescente con bordes redondeados, por lo general concentrada en el tronco.

Los *criterios menores* (cuadro 302-1) no son específicos y pueden presentarse en muchas situaciones clínicas.

Para satisfacer los criterios de Jones, se requieren dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos criterios menores, *más* evidencia de una infección estreptocócica precedente. Esta última se obtendrá si se recupera el microorganismo en cultivo o por los datos de una respuesta inmunitaria a uno de los anticuerpos de estreptococo del grupo A que suelen investigarse (p. ej., antiestreptolisina O, antidesoxirribonucleasa B). Puesto que el diagnóstico preciso de fiebre reumática tiene implicaciones médicas y económicas futuras, el clínico está obligado a evaluar por completo a todo paciente hasta que se haya establecido o descartado el diagnóstico sospechado.

Tanto los estudios de laboratorio de microbiología clínica como los de inmunología clínica desempeñan papeles importantes para confirmar el diagnóstico de fiebre reumática. Se hará lo posible por recuperar el microorganismo de un cultivo faríngeo, si bien sólo puede identificarse el estreptococo del grupo A en las vías respiratorias altas en 25 a 40% de los pacientes al momento de establecer el diagnóstico. Si se utiliza una prueba de detección rápida de antígeno pero es negativa, deberá realizarse un cultivo faríngeo confirmador. Es útil obtener dos o tres cultivos de la garganta al momento de sospechar el diagnóstico pero antes de comenzar la antibioticoterapia, a fin de corroborar la presencia del microorganismo.

Por lo menos 80% de los pacientes con fiebre reumática aguda tienen títulos altos de antiestreptolisina O una vez que presentan el cuadro clínico. Si se utilizan dos pruebas adicionales de anticuerpos estreptocócicos, como la prueba de anti-DNAsa B o la de anti-hialuronidasa, el porcentaje de pacientes que muestra indicios de una infección precedente por estreptococo del grupo A aumentará a más de 95. Si bien es convincente un título alto al principio, la demostración de una elevación de los títulos desde la fase aguda hasta la convaleciente es un método más fiable de documentar la infección reciente. Si se realizan tres pruebas de anticuerpo y no hay evidencia de infección precedente, deberá reconsiderarse seriamente el diagnóstico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Hay dos métodos terapéuticos necesarios en los pacientes con fiebre reumática aguda: antibioticoterapia antiestreptocócica y tratamiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Al momento del diagnóstico, *atodos* los pacientes con fiebre reumática aguda se les tratará como si tuviesen una infección por estreptococo del grupo A, se haya o no se haya recuperado el microorganismo mediante cultivo. Además del porcentaje relativamente alto de estos pacientes que pueden tener un cultivo faríngeo negativo al momento del diagnóstico, otros quizá sólo tengan algunos microorganismos presentes en la faringe. Se comenzará de inmediato la antibioticoterapia estándar: un régimen completo de 10 días en adultos con penicilina V oral (500 mg dos veces al día) o eritromicina (250 mg cuatro veces al día) en los pacientes con alergia a la penicilina. Muchos optan por penicilina G benzatínica intramuscular (una sola inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades) para tratar la probable infección estreptocócica; esta pauta también servirá como primera dosis de la profilaxis secundaria para prevenir la recolonización de las vías respiratorias altas en lo futuro. Se ha comunicado que la penicilina G benzatínica intramuscular origina una elevación transitoria de la tasa de eritrosedimentación (VSG), lo cual puede resultar confuso en la fase aguda de la enfermedad.

Después del tratamiento antiestreptocócico inicial, se comenzará la profilaxis secundaria para evitar la infección subsiguiente de las vías respiratorias altas por estreptococos del grupo A. Las recomendaciones de la American Heart Association y de la Organización Mundial de la Salud son: inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica cada cuatro semanas o penicilina V oral (250 mg dos veces al día) o sulfadiazina oral (1.0 g diariamente). Estudios recientes han demostrado que en los individuos con un alto riesgo de recurrencia de fiebre reumática, la penicilina G benzatínica intramuscular administrada cada tres semanas es más eficaz para reducir el riesgo de recurrencia. Puesto que se sabe que este riesgo es más alto durante los primeros cinco años siguientes al ataque, siempre se administra una profilaxis secundaria por lo menos durante este período. Después de esto, la decisión de continuar o suspender la profilaxis secundaria dependerá de si el paciente tiene cardiopatía reumática documentada o si corre un alto riesgo de exposición a estreptococos (p. ej., estudiantes, maestros de escuelas, personal médico y militar). Muchos consideran que las personas con recurrencias documentadas o con valvulopatía reumática diagnosticada, o con ambas cosas a la vez, debieran recibir profilaxis secundaria de por vida. La duración de la profilaxis suele individualizarse en pacientes específicos.

El tratamiento médico de las manifestaciones de la fiebre reumática depende del estado clínico del paciente. En adultos que padecen la artritis de la fiebre reumática, los salicilatos en dosis escaladas a 2 g cuatro veces al día son muy eficaces y lograrán una mejoría clínica notable, a menudo en un lapso no mayor de 12 h. Cuando no ocurre este rápido alivio, habrá de examinarse de nuevo el diagnóstico original. Se puede administrar salicilatos por cuatro a seis semanas y reducir su dosis gradualmente para evitar un rebote. La tasa de eritrosedimentación es un método para medir la rapidez de la reducción gradual de los salicilatos. Por lo general, esto requiere por lo menos dos semanas. No hay datos concluyentes que apoyen el uso de antiinflamatorios no esteroideos en la fiebre reumática aguda. No hay indicación para el uso de esteroides (por lo general prednisona) como única modalidad de farmacoterapia en la artritis de la fiebre reumática.

La mayoría de los médicos expertos consideran que los esteroides desempeñan un papel en pacientes con carditis grave acompañada por insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, ni los salicilatos ni los glucocorticoides influyen en el desarrollo futuro de la cardiopatía valvular. En los adultos, se puede comenzar la administración de prednisona en dosis de hasta 30 mg cuatro veces al día en casos muy graves y, conforme mejora el paciente, se añaden salicilatos durante la reducción gradual de la dosis de esteroide, lo que puede precisar de cuatro a seis semanas.

En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, están indicadas las medidas médicas estándar (cap. 216). En lo pasado, los pacientes con fiebre reumática aguda se mantenían en reposo en cama completo por meses. Esto es inapropiado a menos que haya una razón específica, como carditis activa persistente o insuficiencia cardíaca grave. Los enfermos con artritis comienzan a sentirse mejor poco después de emprender tratamiento antiinflamatorio con salicilatos. Se les podrá dar de alta del reposo en cama pero no reanudarán las actividades completas hasta que se hayan abatido los signos del proceso inflamatorio y se hayan normalizado los reactivos de fase aguda.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bisno AL et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. (Infectious Disease Society of America.) Clin Infect Dis 35:113, 2002 [PMID: 12087516]

Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: A statement for health professionals. Pediatrics 96:758, 1995

Dajani A: Rheumatic fever, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

Ferrieri P et al: Proceedings of the Jones Criteria Workshop. Special writing group of the American Heart Association. Circulation 106:2521, 2002 [PMID: 12417554]

Shet A, Kaplan EL: The clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: A practical approach for the pediatrician or primary care physician. Pediatr Infect Dis J 21:420, 2002 [PMID: 12150180]

Stevens DL, Kaplan EL (eds): *Streptococcal Infections: Clinical Aspects, Microbiology, and Molecular Pathogenesis*. New York, Oxford Univ Press, 2000

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La esclerosis sistémica (*systemic sclerosis*, SSc) es una enfermedad multisistémica crónica de causa desconocida que se caracteriza clínicamente por un engrosamiento cutáneo debido a la acumulación de tejido conectivo y por la afección de distintos órganos como el sistema gastrointestinal, los pulmones, el corazón y los riñones. En el cuadro 303-1 se recoge la clasificación de la SSc y de los trastornos afines a la esclerodermia. Las características principales de la esclerosis sistémica son daño vascular, activación inmunitaria y síntesis y depósito excesivos de matriz extracelular. En los distintos pacientes que presentan esta enfermedad se observa variabilidad en la frecuencia de afección de la piel y de los distintos órganos. No obstante, se pueden identificar dos subgrupos de pacientes, que pueden presentar un cierto solapamiento (cuadro 303-2). Uno de los subgrupos es el de la *esclerodermia cutánea difusa* que se caracteriza por el rápido desarrollo de engrosamiento cutáneo simétrico en las zonas proximales y distales de las extremidades, la cara y el tronco. Estos pacientes presentan un riesgo mayor de afección renal y de otros órganos en las fases iniciales de la evolución de su enfermedad. El otro subgrupo es el de la *esclerodermia cutánea limitada*, que se define por la aparición de engrosamiento cutáneo simétrico limitado a las zonas distales de las extremidades y a la cara. Con frecuencia este subgrupo presenta características del *síndrome CREST*, que comprende *c*alcinosis, fenómeno de *R*aynaud, alteraciones en la motilidad *e*sofágica, esclerodactilia (*sclerodactyly*) y *t*elangiectasia. En la esclerodermia cutánea limitada el pronóstico es mejor, excepto en aquellos pacientes en los que, al cabo de muchos años de evolución, se producen hipertensión arterial pulmonar o cirrosis biliar. También puede aparecer afección de órganos profundos en ausencia de afección cutánea, es lo que se denomina *esclerosis sistémica sin esclerodermia*. La supervivencia está determinada por la gravedad de la afección visceral, ante todo en lo relativo a los pulmones, el corazón y los riñones.

Cuadro 303-1. Clasificación de la esclerodermia y la esclerosis sistémica y de los trastornos afines a la esclerodermia

Esclerosis sistémica
Forma cutánea circunscrita
Forma cutánea difusa
Forma sin esclerodermia
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo
Síndromes de superposición
Esclerodermia circunscrita
Morfea
Esclerodermia lineal
En golpe de sable
Trastornos afines a la esclerodermia inducidos por productos químicos
Síndrome del aceite tóxico
Enfermedad inducida por el cloruro de vinilo
Fibrosis inducida por la bleomicina
Fibrosis inducida por la pentazocina
Fibrosis inducida por los epoxihidrocarburos e hidrocarburos aromáticos
Síndrome de eosinofilia-mialgias
Otros trastornos afines a la esclerodermia
Escleredema del adulto de Buschke
Escleromixedema
Enfermedad injerto contra hospedador crónica
Fascitis eosinofílica
Esclerosis de los dedos en la diabetes
Amiloidosis primaria y amiloidosis vinculada al mieloma múltiple

Cuadro 303-2. Clases de esclerosis sistémica

	Difusa	Circunscrita[a]
Afección cutánea	Parte proximal y distal de los miembros, cara, tronco	Distal desde los codos, cara
Fenómeno de Raynaud	Aparición en el primer año o en el momento de las lesiones cutáneas	Puede preceder en años a la afección de la piel
Afección visceral	Pulmonar (fibrosis intersticial); renal (crisis hipertensivas nefrovasculares); gastrointestinal; cardíaca	Gastrointestinal; hipertensión arterial pulmonar después de 10-15 años de evolución en <10% de los pacientes; cirrosis biliar

Capilares del lecho ungueal	Dilatación y desaparición	Dilatación sin desaparición importante
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos contra topoisomerasa 1	Anticentrómero

[a] Conocida también como CREST (*c*alcinosis, *R*aynaud, dismotilidad *e*sofágica, esclerodactilia [s*clerodactyly*], *t*elangiectasia).

Con el objetivo de alcanzar la uniformidad en los estudios clínicos, la American Rheumatism Association (denominada actualmente American College of Rheumatology) estableció criterios preliminares para la clasificación de la esclerosis sistémica. Uno de los criterios principales fue la presencia de lesiones escleromatosas en la porción proximal de los dedos o de las extremidades, cara, cuello o tronco, casi siempre con un patrón bilateral y simétrico. Por lo general se acompañaba de esclerodactilia. Este criterio mayor se encontró en 91% de los pacientes con esclerosis sistémica y en menos de 1% de los pacientes con otros trastornos. Los criterios menores fueron esclerodactilia, cicatrices excavadas en los dedos o pérdida de tejido en las yemas de los dedos y fibrosis pulmonar bilateral. El diagnóstico de esclerodermia se basó en la presencia de un criterio mayor o dos o más criterios menores. La sensibilidad de estos criterios fue de 97% y su especificidad de 98%. Sin embargo, estos criterios no se pueden aplicar en la clínica puesto que algunos pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada no los llenan. En estos casos puede haber dismotilidad esofágica o intestinal, o bien, hipertensión arterial pulmonar sin fibrosis pulmonar. También puede haber esclerodermia circunscrita a la piel, al tejido subcutáneo y al músculo, sin lesiones sistémicas. La esclerodermia circunscrita es más frecuente en niños y mujeres jóvenes, aunque puede afectar a personas de cualquier grupo de edad. Las formas circunscritas son la *morfea*, que presenta una o múltiples placas de induración cutánea, y la *esclerodermia lineal*, que afecta a una extremidad o a la cara. La esclerodermia lineal con afección de los lados de la frente y del cuero cabelludo da lugar a una desfiguración que se denomina *en golpe de sable* por su semejanza con la herida que dejaría una espada. Se puede asociar a hemiatrofia del mismo lado de la cara.

También hay casos de SSc que se vinculan con manifestaciones de otras enfermedades del tejido conectivo. Se ha utilizado el término *síndrome de superposición* para describir a esos pacientes. Asimismo se ha sugerido la denominación de enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo para referirse a los pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos de ninguna otra enfermedad del tejido conectivo. La *enfermedad mixta del tejido conectivo* (*mixed connective tissue disease*, MCTD) es un síndrome integrado por manifestaciones del lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), la SSc, la polimiositis y la artritis reumatoide que conlleva títulos altos de anticuerpos circulantes dirigidos contra la ribonucleoproteína (RNP) nuclear, como se estudiará más adelante en el presente capítulo. La *fascitis eosinofílica* y el síndrome de *eosinofilia-mialgias* (*eosinophilia-myalgia syndrome*, EMS), aunado a la ingestión de L-triptófano (cap. 369), son enfermedades afines a la esclerodermia que también se estudiarán en este capítulo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La SSc se observa en todo el mundo y afecta a personas de todas las razas. Es raro que comience en la niñez o en varones jóvenes. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando su máximo en los decenios tercero a quinto de la vida. En general, afecta alrededor de tres mujeres por cada varón y todavía es más frecuente en las mujeres en los años tardíos de la edad de procrear (≥8:1). Entre los afroestadounidenses es dos veces más frecuente, comienza a una edad menor y los pacientes presentan con más regularidad lesiones cutáneas difusas y fibrosis pulmonar; a diferencia de los caucásicos. También algunos estadounidenses indígenas y de origen hispanoamericano padecen una variedad más grave de la enfermedad que los caucásicos. Se calcula que tiene una incidencia anual de 19 casos por millón de habitantes. Asimismo, se ha descrito una prevalencia de la SSc entre 19 y 75 por 100 000 personas. Se ha observado una prevalencia extraordinaria de esta enfermedad entre los estadounidenses nativos de la etnia Choctaw de Oklahoma, que alcanza la cifra de 469 casos por cada 100 000 personas y es, por tanto, la más alta observada hasta la fecha en cualquier grupo étnico. Posiblemente, la incidencia y la prevalencia hayan sido subestimadas porque los pacientes con formas precoces y atípicas de la enfermedad han podido pasar inadvertidos en las encuestas clínicas. La predisposición y expresión de la esclerosis sistémica depende de un conjunto de factores genéticos. Se ha observado agregación familiar en aproximadamente 1.5% de las familias con esclerosis sistémica; la presencia de esclerosis sistémica en un familiar de primer grado constituye un factor de riesgo relativo alto de padecer esta enfermedad. Además, aumenta la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide, así como de anticuerpos antinucleares en los familiares de primer grado de los pacientes con esclerosis sistémica. En un estudio reciente, el índice de concordancia de esclerosis sistémica en gemelos monocigóticos fue de sólo 4.7%, lo mismo que en gemelos dicigóticos. La concordancia en cuanto a la presencia de anticuerpos antinucleares fue bastante mayor en los gemelos monocigóticos (90%) que en los dicigóticos (40%). Únicamente en los gemelos con esclerosis sistémica se encontraron autoanticuerpos séricos vinculados a esclerodermia (véase "Datos de laboratorio", más adelante en este capítulo). La presencia de anticuerpos antinucleares en los cónyuges de los pacientes con esclerosis sistémica sugiere que también existen algunos factores ambientales que participan en la formación de estos anticuerpos. En los estudios no ha sido posible demostrar una relación importante entre los antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigens*, HLA) y la predisposición a la esclerosis sistémica. Algunos investigadores opinan

que los alelos indiferentes C4A (C4AQO) y HLA-DQA2 constituyen indicadores de predisposición para esta enfermedad. En un estudio reciente, la frecuencia de HLA-DQA1*0501 resultó ser mayor entre los varones caucásicos con esclerosis sistémica que en los testigos sanos de la misma zona geográfica. No se ha demostrado que exista relación entre el tipo HLA y la predisposición a esta enfermedad en todos los grupos étnicos. Sin embargo, se ha observado cierta relación entre algunos tipos de HLA y la presencia de determinados autoanticuerpos en los pacientes con esclerodermia. Se ha observado que los anticuerpos contra los centrómeros están vinculados a HLA-DRβ1*0101 y a -DQβ1*0501 en los estadounidenses de ascendencia caucásica, africana o hispanoamericana. Por otro lado, los anticuerpos contra topoisomerasa 1 están más ligados a HLA-DRβ1*1101, *1104 y -DQβ1*0301 en los de origen caucásico, a -DRβ1*1502 en los de origen japonés y a -DRβ1*1602 en los indios Chocktaw.

Estudios realizados en la etnia Chocktaw de Oklahoma han brindado pruebas firmes de la influencia genética en la esclerodermia, ya que en este grupo es muy alta la frecuencia de la enfermedad. Los individuos afectados tienen en común lesiones cutáneas, fibrosis pulmonar y anticuerpos contra topoisomerasa. Estos autoanticuerpos están vinculados al haplotipo DQ 7, DR2 (DRβ1*1602) en esta población de indios estadounidenses. El vínculo es incluso más fuerte con la presencia de anticuerpos contra topoisomerasa que con la de esclerodermia, ya que muchos individuos con autoanticuerpos no padecen la enfermedad. También se ha encontrado que el gen de la matriz extracelular de fibrilina 1, FBN1, tiene una relación estrecha con la esclerodermia entre los indios Chocktaw. Algunas personas con esclerodermia no expresan el gen y viceversa. Se ha demostrado que la mayoría de los Chocktaw produce autoanticuerpos contra las proteínas recombinantes de fibrilina 1. Es importante señalar que la duplicación de una secuencia del gen de murino, *fbn1*, en el ratón de piel rígida (modelo de murino de esclerodermia) parece ser la causa de la piel característica de estos ratones.

En el individuo con predisposición genética a padecer esclerodermia parecen contribuir también ciertos microorganismos infecciosos. Se ha implicado a la infección latente por citomegalovirus (CMV) en la lesión vascular de la esclerosis sistémica, ya sea por daño directo o por un mecanismo inmunitario que comprende la similitud molecular en la que las proteínas víricas y del hospedador comparten ciertas secuencias de aminoácidos. Se demostró que el suero de los pacientes con esclerodermia posee anticuerpos que reconocen a un epítopo contenido en la proteína de CMV humano tardío UL94. Este epítopo es similar al de una proteína expresada en las células endoteliales del ser humano. Se observó que la incubación del suero de un paciente con esclerosis sistémica que contenía ese anticuerpo con células endoteliales inducía apoptosis de estas últimas, lo que constituye una característica de la patología vascular observada en la esclerodermia. El parvovirus B19 también se ha implicado en la esclerodermia. En un estudio se detectó parvovirus B19 en la médula ósea de más de 50% de los pacientes con esclerosis sistémica, comparado con ninguno de los testigos sanos. Asimismo, la frecuencia de anticuerpos contra parvovirus B19 es mayor entre los pacientes con esclerodermia. Sin embargo, todavía se debe estudiar la participación real de este virus y de otros microorganismos en la patogenia de la esclerosis sistémica.

Existen algunos factores ambientales que se vinculan al desarrollo de la SSc y de trastornos afines a la esclerodermia. La SSc parece ser más frecuente entre los mineros del carbón y del oro, especialmente en quienes soportan una exposición más intensa, lo que sugiere que el polvo de sílice quizá sea un factor predisponente. Los trabajadores expuestos al cloruro de polivinilo pueden presentar fenómeno de Raynaud, acroosteólisis, lesiones cutáneas del tipo de la esclerodermia y alteraciones de los capilares del pliegue ungueal parecidas a las que se observan en la SSc. También pueden padecer fibrosis hepática y angiosarcomas hepáticos. La observación de que personas expuestas a cantidades similares de cloruro de polivinilo no padecen el mismo grado de enfermedad sugiere la existencia de un factor genético que puede determinar la predisposición a la afección y su gravedad. Existe también un vínculo entre el desarrollo de esclerodermia y la exposición a resinas epoxi e hidrocarburos aromáticos, como bencina, tolueno y tricloroetileno. En 1981, apareció en España una enfermedad generalizada parecida a la esclerodermia debida a la ingestión de aceite de cocina (aceite de colza) adulterado, y que afectó a aproximadamente 20 000 personas. Los pacientes presentaron al principio una neumonitis intersticial con eosinofilia, artralgias, artritis y miositis, y a continuación contracturas articulares, engrosamiento de la piel, fenómeno de Raynaud, hipertensión pulmonar, síndrome seco y resorción del tejido blando en las puntas de los dedos. También se ha observado una extensa esclerosis de la dermis y el tejido subcutáneo en los pacientes tratados con pentazocina, un analgésico no narcótico. La bleomicina, un fármaco antineoplásico, produce nódulos fibrosos en la piel, hiperpigmentación lineal, alopecia, fenómeno de Raynaud, gangrena de los dedos y fibrosis pulmonar, principalmente de los lóbulos inferiores. Se han descrito casos de esclerodermia y de otras enfermedades del tejido conectivo en mujeres en las que se han llevado a cabo implantes mamarios de silicón. En estudios recientes se ha demostrado que no hay pruebas concluyentes de que las mujeres portadoras de esos implantes estén más expuestas a padecer esclerodermia u otras enfermedades del tejido conectivo. No obstante, alrededor del implante puede aparecer una fibrosis circunscrita. Aunque los factores ambientales y quizá ciertos agentes infecciosos no definidos hasta el momento puedan tener una significación etiológica, la causa de la SSc sigue siendo desconocida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

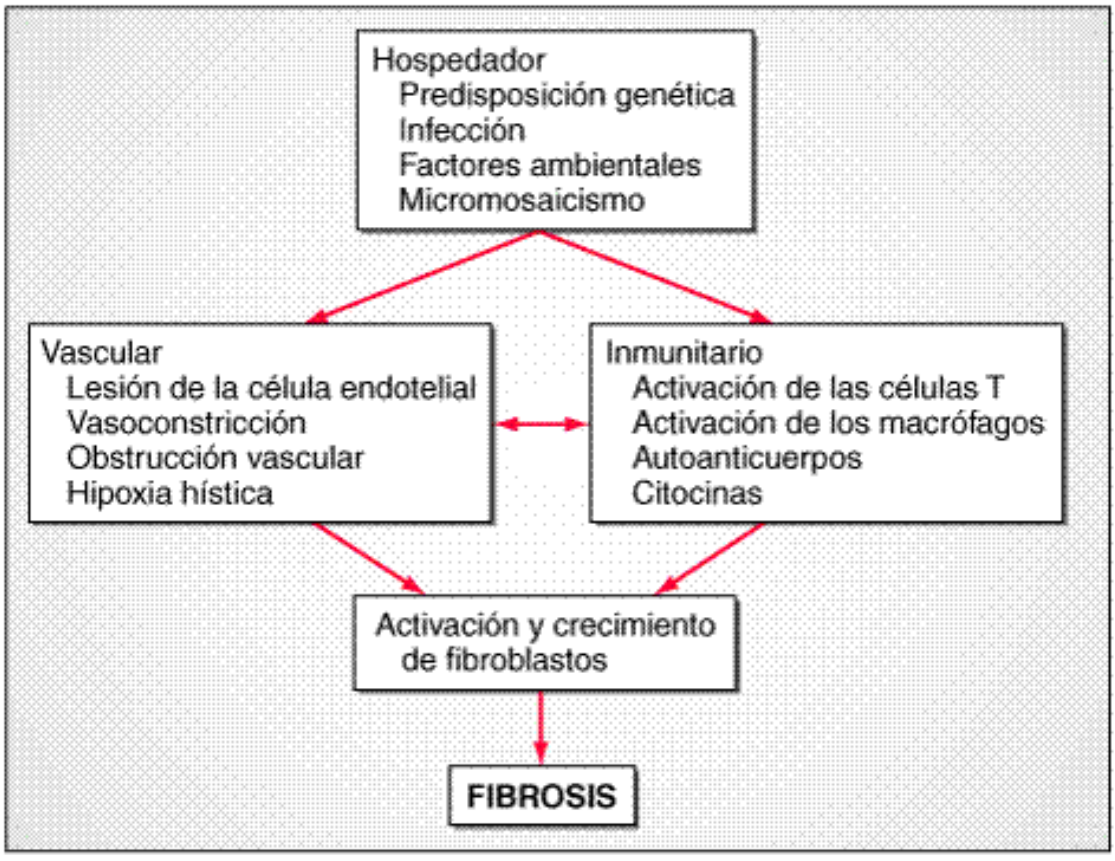
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La manifestación más destacada de la SSc es la sobreproducción y acumulación de colágena y de otras proteínas de la matriz extracelular como fibronectina, tenascina, fibrilina 1 y glucosaminoglucanos en la piel y otros órganos. En el trastorno patológico intervienen mecanismos inmunitarios; activación, lesión o ambas de las células endoteliales; y activación de los fibroblastos, con la consiguiente producción excesiva de colágena (fig. 303-1).

FIGURA 303-1.



Algoritmo de los mecanismos patógenos multifactoriales de la esclerosis sistémica.

Un acontecimiento inicial de la SSc que precede a la fibrosis es la lesión vascular. Ésta afecta a pequeñas arterias, arteriolas y capilares de la piel, aparato digestivo, riñones, corazón y pulmones. El fenómeno de Raynaud, que es el primer síntoma de la SSc en la mayoría de los pacientes, es una manifestación clínica que expresa una regulación anormal del flujo sanguíneo a causa de las

lesiones vasculares. Los daños sufridos por las células endoteliales y la lámina basal aparecen precozmente y van seguidos de engrosamiento de la íntima, estrechamiento de la luz y obliteración final de los vasos. Conforme la lesión vascular empeora se reduce el lecho de la microcirculación en la piel y otros sitios, lo que desemboca en un estado de isquemia crónica. Las lesiones vasculares se pueden observar en los pliegues ungueales con un microscopio estereoscópico que revela la desaparición de estos capilares y la dilatación y tortuosidad de los restantes. Los capilares que aún quedan en la piel pueden proliferar y dilatarse hasta convertirse en telangiectasias visibles. La lesión de las células endoteliales se refleja en la elevación de los niveles séricos de los factores VIII o de von Willebrand en el suero de algunos pacientes con esclerosis sistémica (SSc).

Se han propuesto varios mecanismos para explicar las lesiones o la activación de las células endoteliales de los pacientes con SSc. En un paciente dado se puede demostrar cualquiera de estos mecanismos, o bien todos ellos; siempre existen indicios de alguno de ellos. En algunos pacientes se ha identificado un factor citotóxico para el endotelio que degrada la lámina basal, con formación de fragmentos de colágena de tipo IV y laminina. Este factor, una colagenasa de tipo IV, es secretado por células T activadas y se denomina *granzima 1* debido a su localización en las células T citolíticas. Los fragmentos de colágena de tipo IV y de laminina pueden iniciar una respuesta inmunitaria frente a la lámina basal. En algunos pacientes con SSc se han observado anticuerpos e inmunidad celular frente a la colágena de tipo IV y a la laminina, y estos mecanismos pueden estar implicados en la lesión endotelial o bien pueden constituir un epifenómeno. Los anticuerpos contra las células endoteliales (*anti-endothelial cell antibodies*, AECA) pueden representar otro mecanismo de la lesión microvascular. En 25% de los pacientes con SSc se ha demostrado que los AECA participan en un cuadro de citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos contra las células endoteliales humanas. En general, se ha observado la presencia de AECA circulantes en el suero de 21 a 85% de los pacientes con SSc. Esta gran variación refleja la selección de los pacientes, el tipo de evaluación y el origen del endotelio. Estos anticuerpos no son específicos para la SSc y se pueden observar en otras enfermedades del tejido conectivo. La frecuencia de AECA es mayor en los pacientes con SSc cutánea difusa. También se han observado en asociación con infartos de los dedos, hipertensión pulmonar y cuadros de alteración de la difusión alveolocapilar. En algunos estudios se ha demostrado que los AECA inician los mecanismos de la muerte celular programada (apoptosis) que puede constituir un acontecimiento importante en la patogenia de la SSc. Estos anticuerpos también inducen la expresión de la molécula de adherencia de las células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), de la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) de E-selectina y de P-selectina en las células endoteliales de los pacientes con SSc, además de que estimulan la producción de factores de quimiotaxis [interleucina (IL)1, IL-8, proteína quimiotáctica para monocitos (*monocyte chemotactic protein*, MCP)], dando lugar a la unión de células T y B, células citolíticas y los monocitos al endotelio y a su desplazamiento hacia el tejido perivascular. En las fases iniciales de la SSc se pueden observar niveles séricos altos de VCAM-1, ICAM-1 y P-selectina.

La lesión del endotelio da lugar a un estado que facilita la vasoconstricción y la isquemia. El endotelio lesionado produce cantidades menores de prostaciclina, un importante vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Las plaquetas sufren activación al unirse al endotelio lesionado y liberan tromboxano, un potente vasoconstrictor. Las plaquetas activadas también liberan factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF), que es quimiotáctico y mitógeno para las células musculares lisas y los fibroblastos, así como factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta, que estimula la síntesis de colágena por parte de los fibroblastos. Éstas y otras citocinas estimulan la fibrosis de la íntima y, al atravesar el endotelio lesionado, pueden dar lugar a fibrosis perivascular y en la adventicia. En los pacientes con SSc también están aumentados los niveles de endotelina 1, un factor de vasoconstricción liberado por las células endoteliales tras la exposición al frío. Además, estimula los fibroblastos y las células musculares lisas. En condiciones normales, el efecto vasoconstrictor de la endotelina 1 es contrarrestado por el factor de relajación derivado del endotelio ([*endothelium-derived relaxation factor*, EDRF], óxido nítrico), que también es secretado por las células endoteliales. En algunos pacientes con SSc no se observa el incremento compensador normal en el EDRF, lo que sugiere una disminución de su síntesis. En las arteriolas dérmicas de los pacientes con esclerodermia se ha observado una mayor vasoconstricción gobernada por un mecanismo adrenérgico α_2. Asimismo la deficiencia de neuropéptidos vasodilatadores por el daño del sistema nervioso sensorial también favorece la vasoconstricción. Ésta contribuye en sí misma al daño endotelial, a través de un mecanismo que comprende una reperfusión deficiente. Después del daño endotelial hipóxico por vasoconstricción, la reperfusión puede inducir liberación de radicales libres de oxígeno, dañando aún más a los tejidos.

Los datos existentes indican que la inmunidad celular desempeña un papel central en la fibrosis de la SSc. Las células T, los macrófagos, las células endoteliales y otras células, así como las citocinas y los factores de crecimiento, interaccionan de manera compleja para estimular la fibrosis. Se ha propuesto al endotelio vascular como objetivo de la inmunidad celular. La laminina y la colágena de tipo IV, que son componentes de la membrana basal subendotelial, inducen la transformación *in vitro* de los linfocitos en los pacientes con SSc. En las fases iniciales de la SSc, en los vasos de pequeño calibre de la dermis se observa un infiltrado celular mononuclear constituido fundamentalmente por linfocitos T colaboradores activados (tipo T_H2). Más tarde, también se observan infiltrados de células mononucleares en zonas de piel macroscópicamente normales adyacentes a las zonas de fibrosis. La hiperactividad de las células T queda reflejada por el aumento en los niveles séricos de células T CD4+. El radio de las células T CD4+ y CD8+ se ha incrementado. Se ha demostrado que la elevación en los niveles circulantes de IL-2, un producto de las células T activadas, y de los receptores IL-2 está en relación con la fibrosis activa. Además, en los pacientes con SSc también están aumentados los niveles séricos de IL-4. La IL-4 es un producto de las células T activadas que estimula la quimiotaxia y la proliferación de los fibroblastos, así como la producción de colágena. En un estudio reciente se observó que las células T CD8+ aisladas del líquido de lavado broncoalveolar de los pacientes con SSc presentaban mRNA de IL-4, IL-5, o

ambas. Los pacientes con SSc y estas citocinas de tipo 2 tienen mayor probabilidad de sufrir alveolitis y presentan una capacidad vital forzada menor. Aunque son necesarios estudios con mayor número de pacientes, estos datos sugieren que dichas citocinas están implicadas en la patogenia de la fibrosis pulmonar intersticial pulmonar. Las células T activadas (tipo T_H1) también producen otra citocina, el interferón gamma, que estimula los macrófagos pero inhibe la síntesis de colágena por parte de los fibroblastos. En algunos pacientes con SSc se observa una disminución en los niveles séricos de interferón gamma. La estimulación *in vitro* de las células T de los pacientes con SSc no conlleva una mayor producción de interferón gamma en comparación con las personas normales, lo que sugiere que aquéllos con SSc tienen dificultad para eliminar la fibrosis por los mecanismos normales.

En los infiltrados de las lesiones de SSc, incluidos los de los alvéolos pulmonares, se observa un número alto de macrófagos. Los macrófagos activados secretan varios productos importantes implicados en la patogenia de la SSc como IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, TGF-β y PDGF. Se ha demostrado que la IL-1 estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágena. El principal papel de la IL-6 puede ser la estimulación de la liberación local del inhibidor hístico de la metaloproteinasa (*tissue inhibitor of metalloproteinase*, TIMP) por parte de los fibroblastos, limitando de esta manera la destrucción de la colágena. La función que desempeñan el TGF-β y el PDGF secretados por los macrófagos y otras células se expone más adelante. Además de las citocinas ya mencionadas, los macrófagos secretan *fibronectina*, una proteína de matriz de gran tamaño que aparece aumentada en las lesiones de la SSc. La fibronectina también es secretada por los fibroblastos. La fibronectina interacciona con la colágena en las lesiones de la SSc, en las que se une a los fibroblastos y a las células mononucleares a través de receptores denominados *integrinas*. La fibronectina produce quimioatracción de los fibroblastos y es mitógena para estas células.

Otro dato adicional de la implicación de la inmunidad celular en la patogenia de la SSc es la aparición de lesiones de tipo esclerodermia en los pacientes con enfermedad injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) tras trasplante de médula ósea y en un modelo múrido de GVHD crónica, trastornos patológicos que sabemos están vinculados a las células T activadas. La GVHD y la SSc conllevan induración cutánea progresiva, contracturas articulares y afección gastrointestinal y pulmonar, además de que a menudo concurren con síndrome de Sjögren. En ambas enfermedades se pueden detectar anticuerpos antinucleares. En la GVHD son frecuentes el fenómeno de Raynaud y la afección renal.

Las células cebadas también pueden estar implicadas en la fibrosis. En la dermis de la piel afectada y no afectada por la enfermedad se puede observar un número incrementado de células cebadas. En la piel que más tarde ha sufrido fibrosis se ha observado desgranulación de las células cebadas. La interacción con las células T puede constituir uno de los mecanismos de la desgranulación de las células cebadas que da lugar a la liberación de productos que estimulan la síntesis de colágena por parte de los fibroblastos. La liberación de histamina por las células cebadas también puede

contribuir al edema observado en las fases iniciales de la enfermedad.

En la esclerosis sistémica aumentan el crecimiento de los fibroblastos y la síntesis de colágena, fibronectina y glucosaminoglucanos. En las lesiones de esclerodermia el número de fibroblastos con músculo liso alfa con actina es mucho mayor. Al parecer, los fibroblastos de la esclerodermia poseen una regulación anormal del crecimiento si se comparan con los fibroblastos de las personas sanas. Si se extraen y cultivan *in vitro* fibroblastos de la piel con esclerodermia, siguen produciendo una cantidad excesiva de colágena. Esta colágena es normal desde el punto de vista bioquímico y la proporción entre el tipo I y el tipo III es la misma que en la piel sana. Los fibroblastos de los pacientes con esclerosis sistémica se encuentran en un estado de activación permanente, en parte por el estímulo autocrino y parácrino de TGF-β y factor de crecimiento del tejido conectivo (*connective tissue growth factor*, CTGF). También se piensa que estas células activas representan a una subpoblación ampliada de fibroblastos que expresan en forma inherente un mayor número de genes de la matriz. Los estudios han revelado que existe una subpoblación de fibroblastos de SSc que producen dos o tres veces más colágena que las células del mismo tejido. Es probable que estos fibroblastos con fenotipo para producir abundante colágena sean clonados en forma selectiva por medio de ciertas citocinas u otros estímulos inmunitarios. Otra manera de explicar esta subpoblación de fibroblastos altamente productores de colágena es que los fibroblastos con un fenotipo para producir poca colágena son eliminados en forma selectiva por medio de apoptosis. Se ha demostrado la presencia de fibroblastos que expresan una mayor cantidad de mRNA para la colágena de tipos I y III por medio de hibridación *in situ*, en particular alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos de la piel con esclerodermia. Asimismo, el depósito de colágena al principio es perivascular en otros órganos como el miocardio, el músculo y el riñón. Unos cuantos fibroblastos expresan una mayor cantidad de mRNA para colágena de tipos VI y VII. La colágena de tipo VII normalmente se encuentra en la membrana basal dermoepidérmica y es el componente principal de las fibrinas enlazadoras que actúan para estabilizar la unión entre la membrana basal y la dermis subyacente. En los pacientes con esclerodermia, se observa colágena de tipo VII en toda la dermis, que quizá explique la piel endurecida y muy adherida de esta enfermedad. Además existen receptores PDGF expresados en los fibroblastos de la esclerodermia no sólo de las zonas afectadas sino también de la piel de aspecto macroscópico normal. Los fibroblastos de las personas sanas no expresan estos receptores. Se ha demostrado que el TGF-β aumenta la expresión de éstos en los fibroblastos de la esclerodermia, pero no en las células sanas y, junto con los PDGF, estimula la proliferación de fibroblastos de esclerosis sistémica. Los macrófagos y fibroblastos pueden secretar PDGF y TGF-β y las células T activadas liberan TGF-β. El TGF-β también induce la síntesis de CTGF en los fibroblastos, la cual estimula aún más la proliferación de fibroblastos y de proteínas de la matriz extracelular incluyendo la síntesis de colágena. En los tejidos con esclerodermia aumenta el CTGF-mRNA y la expresión de proteínas, así como la concentración de CTGF, lo que se correlaciona con el grado de fibrosis dérmica y pulmonar.

Se cree que el TGF-β constituye un elemento importante en el gobierno de la fibrosis que acompaña a la esclerosis sistémica. El TGF-β estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de proteínas

de la matriz extracelular, así como de CTGF, que a su vez es una citocina profibrótica. El TGF-β es sintetizado por los fibroblastos y las células endoteliales, queratinocitos y células inflamatorias que además expresan receptores de TGF-β. Se ha demostrado que los fibroblastos de la esclerodermia tienen una mayor expresión de receptores de TGF-β, lo que aumenta su respuesta a esta sustancia. TGF-β transmite su señal desde la superficie celular hasta el núcleo de los fibroblastos a través de proteínas de transcripción intracelular llamadas *Smads*. Cuando el receptor de TGF-β es enlazado por TGF-β, las proteínas Smad 2, 3 y 4 se activan y forman complejos multiméricos, que se trasladan al núcleo donde activan a ciertos genes para la síntesis de matriz. Esta vía es regulada por las proteínas Smad 6 y 7, proteínas inhibidoras de la familia Smad, que bloquean la transducción de las señales dependientes de Smad. En un estudio reciente se encontró una concentración reducida de proteína Smad 7 en la piel afectada por esclerodermia, lo que sugiere que existe alguna anormalidad en la regulación de las señales intracelulares que ocasiona una activación excesiva de los fibroblastos. La importancia del TGF-β en la fibrosis se confirma por estudios sobre fibrosis realizados en varios modelos de animales en que los anticuerpos contra TGF-β lograron reducir o impedir las fibrosis.

En estudios recientes se ha sugerido que el microquimerismo puede estar implicado en la patogenia de la SSc. El microquimerismo en la SSc tiene interés debido a las similitudes clínicas entre la SSc y la GVHD secundarias a un trasplante de médula ósea. También es importante la predilección que en la SSc existe por las mujeres, así como la incidencia mayor de SSc en las mujeres en sus últimos años de edad fértil. Las células progenitoras fetales pueden persistir en el suero de las mujeres normales durante muchos años tras el parto. El microquimerismo también se puede observar en mujeres multíparas y en varones con SSc, dado que las células que no son del hospedador pueden proceder de transfusiones de sangre, de injerto de células procedentes de un gemelo o de células maternas durante la vida intrauterina. Durante el embarazo existe un tráfico bidireccional de las células. En comparación con testigos normales, en el suero de las pacientes con SSc se ha observado una mayor cantidad y frecuencia de células fetales. El mecanismo por el que el microquimerismo está implicado en la patogenia es desconocido, pero podemos suponer que este pequeño número de células que no proceden del hospedador interfiere en la regulación inmunitaria dando lugar a autoinmunidad.

Se han observado alteraciones cromosómicas en más de 90% de los pacientes con SSc. Las alteraciones adquiridas consisten en rotura de cromátides, fragmentos acéntricos y cromosomas en anillo, y se observan en cerca de 30% de las células en mitosis. En el suero de los pacientes con SSc y de sus familiares en primer grado se ha observado un factor de fragmentación cromosómica. El significado de estas alteraciones cromosómicas es desconocido.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

Piel

La piel presenta una epidermis delgada que está cubriendo a unos haces compactos de colágena situados paralelamente a la epidermis. Las prolongaciones digitiformes de la colágena se extienden desde la dermis hasta el tejido subcutáneo y mantienen adherida la piel al tejido subyacente. Los anexos cutáneos están atrofiados y las crestas epidérmicas son inexistentes. En las fases iniciales de la enfermedad se observa un infiltrado de células mononucleares constituido predominantemente por células T alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos de pequeño calibre. En la parte profunda de la dermis de la piel afectada se pueden observar infiltrados de células T, monocitos, células plasmáticas y células cebadas.

Tubo digestivo

En los dos tercios inferiores del esófago, los datos histológicos consisten en adelgazamiento de la mucosa y aumento de la colágena en la lámina propia, la submucosa y la serosa. La fibrosis es menos intensa que en la piel. La atrofia de la capa muscular en el esófago y en todas las partes afectadas del tubo digestivo es más notable que la cantidad de tejido fibroso que sustituye a las fibras musculares. En la mucosa suele haber úlceras que pueden deberse a la propia SSc o a una esofagitis péptica sobreañadida. El reflujo esofágico crónico puede dar lugar a metaplasia del tercio esofágico inferior (esófago de Barrett), que es una lesión premaligna. La musculatura estriada del tercio superior del esófago suele estar relativamente preservada. Parecidos cambios pueden encontrarse en todo el aparato digestivo, en particular en las porciones segunda y tercera del duodeno, en el yeyuno y en el intestino grueso. La atrofia de la muscular en el intestino grueso puede determinar la formación de divertículos de boca ancha. En fases más tardías de la enfermedad, las porciones afectadas del tubo digestivo se dilatan. También hay infiltración de la lámina propia por linfocitos y células plasmáticas.

Pulmón

La afección del pulmón se manifiesta por fibrosis intersticial difusa, engrosamiento de la membrana alveolar y fibrosis peribronquial. La fibrosis pulmonar conlleva proliferación del epitelio bronquiolar. La rotura de tabiques motiva la formación de pequeños quistes y de zonas de enfisema ampolloso. Las pequeñas arterias y arteriolas del pulmón muestran engrosamiento de la íntima, fragmentación

de la túnica elástica e hipertrofia de la capa muscular; esto puede ocurrir sin fibrosis intersticial y causa hipertensión pulmonar, en particular en el subgrupo de pacientes con SSc cutánea limitada.

Aparato locomotor

En la SSc, la sinovial de los pacientes con artritis es similar a la observada en las primeras fases de la artritis reumatoide y presenta edema con infiltración por linfocitos y células plasmáticas. Un dato característico es la gruesa capa de fibrina que recubre e infiltra la sinovial. En fases más avanzadas de la enfermedad la sinovial se fibrosa. En la superficie de las vainas tendinosas y las fascias suprayacentes aparecen depósitos de fibrina que pueden producir crepitaciones audibles con el movimiento de los tendones.

Los cambios histológicos de la miopatía primaria consisten en infiltración intersticial y perivascular por linfocitos, degeneración de las fibras musculares y fibrosis intersticial. Puede haber engrosamiento de las arteriolas y disminución del número de capilares. En los músculos proximales se encuentran los datos anatomopatológicos y electrofisiológicos propios de la polimiositis en los pocos pacientes que se considera que tienen el síndrome de superposición de SSc y polimiositis.

Corazón

La afección cardíaca consiste en degeneración de las fibras miocárdicas y en zonas de fibrosis intersticial, más notorias alrededor de los vasos. El espasmo intermitente de los vasos sanguíneos puede dar lugar a la aparición de necrosis con bandas de contracción, similar a los cambios observados en el infarto del miocardio en los pacientes con coronariopatía arterioesclerótica. La fibrosis afecta también al sistema de conducción, originando defectos de la conducción auriculoventricular y arritmias. Puede haber engrosamiento de la pared de las arterias coronarias menores. En algunos pacientes se producen pericarditis fibrinosa y derrames pericárdicos.

Riñones

Las lesiones renales se observan en más de 50% de los pacientes y consisten en hiperplasia de la íntima de las arterias interlobulillares, necrosis fibrinoide de las arteriolas aferentes, incluido el ovillo glomerular; y engrosamiento de la membrana basal de los glomérulos. Puede haber pequeños infartos corticales y glomeruloesclerosis. Las lesiones anatomopatológicas del riñón suelen ser indistinguibles de las que aparecen en la hipertensión maligna. Sin embargo, pueden encontrarse lesiones de los vasos renales sin que exista hipertensión. Los estudios del riñón con técnicas de inmunofluorescencia han demostrado la presencia de IgM, de factores del complemento y de fibrinógeno en las paredes de los vasos afectados. La arteriografía renal en los pacientes con SSc puede mostrar vasoconstricción de las arterias intralobulillares, un dato que simula el vasospasmo arterial de los dedos que se observa en el fenómeno de Raynaud. Se ha comprobado que el fenoméno de Raynaud inducido por el frío disminuye el flujo sanguíneo del riñón.

Otros órganos

La afección primaria del hígado no es frecuente. En algunos pacientes aparece cirrosis biliar

primaria, en particular en la forma de SSc circunscrita a la piel. Puede aparecer fibrosis del tiroides con o sin tiroiditis autoinmunitaria.

Radiográficamente puede demostrarse engrosamiento de la membrana periodontal con sustitución de la lámina dura, en forma de un ensanchamiento del espacio periodontal que rara vez provoca la caída de los dientes. La dificultad para la apertura de la boca y la sequedad mucosa hacen difíciles la ingestión de comida y la higiene dental.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Fenómeno de Raynaud

(véase cuadro 303-3.) La esclerosis sistémica suele comenzar gradualmente; los primeros síntomas suelen ser el fenómeno de Raynaud y la tumefacción de los dedos. Hasta 95% de los pacientes presenta el fenómeno de Raynaud, que se define como una vasoconstricción episódica de las pequeñas arterias y arteriolas de los dedos de las manos y los pies y, a veces, de la punta de la nariz y los lóbulos de las orejas. Los episodios están provocados por la exposición al frío, las vibraciones o el estrés emocional. Los pacientes experimentan palidez y cianosis que, al calentarse la extremidad, van seguidas de enrojecimiento. La fase de palidez o cianosis suele acompañarse de frialdad y entumecimiento de los dedos de las manos y los pies, y el enrojecimiento se vincula con dolor y hormigueos. No todos los pacientes perciben las tres fases de distinta coloración cutánea. El síntoma más fidedigno del fenómeno de Raynaud parece ser la historia de palidez digital. El fenómeno de Raynaud puede preverse en meses e incluso en años a las lesiones cutáneas de los pacientes que más tarde presentan la forma cutánea circunscrita de la SSc. En la SSc cutánea difusa, las lesiones de la piel aparecen por lo común durante el primer año tras el comienzo del fenómeno de Raynaud. Después de dos o más años de presentar dicho fenómeno, son pocos los pacientes que teniendo sólo este síntoma acaban padeciendo una esclerosis sistémica.

Cuadro 303-3. Manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica

	Porcentaje de pacientes que presentan el síntoma durante la enfermedad	
Manifestación clínica	**Forma circunscrita[a]**	**Forma difusa[a]**
Fenómeno de Raynaud	95-100	90-95
Engrosamiento de la piel	98[b]	100
Calcinosis subcutánea	50	10
Telangiectasias	85	40
Artralgias y artritis	40	70
Miopatía	5	50
Trastornos de la motilidad esofágica	80	80
Fibrosis pulmonar	35	40
Hipertensión pulmonar aislada	<10	<1

Insuficiencia cardíaca congestiva	<1	30
Crisis renales	<1	15

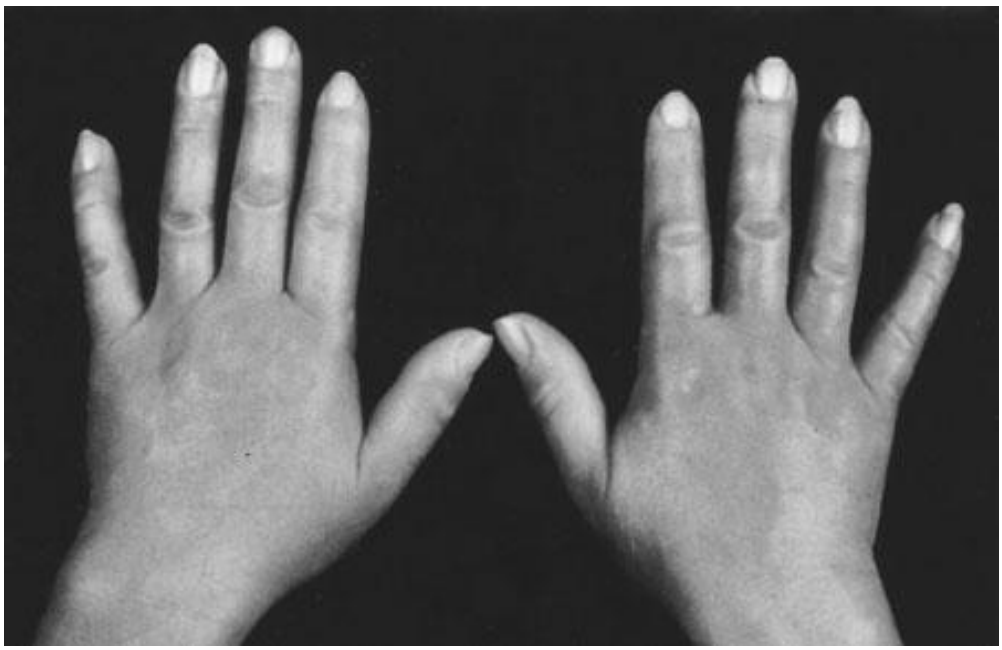
[a] Subgrupos cutáneos circunscrito y difuso de la esclerosis sistémica.

[b] 2% o menos de los pacientes tiene SSc sin esclerodermia.

Manifestaciones cutáneas

En las primeras etapas de la enfermedad existe hinchazón de los dedos de las manos (fig. 303-2). La hinchazón puede afectar también a los antebrazos, los pies, la parte inferior de las piernas y la cara. Sin embargo, los miembros inferiores están relativamente respetados. Esta fase edematosa puede durar unas semanas, meses, e incluso más tiempo. El edema puede provocar fóvea o no, y a veces conlleva eritema. Las alteraciones de la piel de los miembros comienzan distalmente y avanzan en dirección proximal. De forma paulatina, la piel se vuelve dura, gruesa y, al final, se adhiere firmemente al tejido subcutáneo subyacente (fase indurativa). En los pacientes con esclerodermia cutánea difusa, las lesiones cutáneas afectan al principio a los miembros, luego se extienden en el transcurso de meses a años a la cara y al tronco, y acaban siendo generalizadas. En algunos pacientes, las lesiones cutáneas se desarrollan gradualmente a lo largo de varios años. En cambio, el empeoramiento rápido, en uno a tres años, de estas lesiones se vincula con mayor riesgo de afección visceral, en particular de los pulmones, corazón o riñones. Igualmente, en la SSc cutánea difusa las lesiones de la piel suelen alcanzar su máxima intensidad en tres a cinco años y luego mejoran lentamente. Por otro lado, en los pacientes con esclerodermia circunscrita de la piel las lesiones cutáneas suelen empeorar más lentamente, afectando sólo a los dedos de las manos o la parte distal de los miembros y la cara, y pueden seguir empeorando. En ambos casos, el engrosamiento de la piel suele ser más intenso en la parte distal de los miembros. Después de muchos años de enfermedad la piel puede reblandecerse y recuperar su grosor normal o volverse fina y atrófica.

FIGURA 303-2.



Manos y dedos edematosos al principio de la esclerosis sistémica. El edema puede abarcar también antebrazos, el tercio distal de las extremidades inferiores y la cara. La fase edematosa tiene una duración de varias semanas a meses o incluso más.

En los miembros, la piel tirante de los dedos de las manos limita poco a poco los movimientos de extensión completa y aparecen contracturas en flexión (fig. 303-3). Pueden verse también úlceras en el pulpejo de los dedos y sobre las prominencias óseas, como los codos, los maléolos y la superficie de extensión de las articulaciones interfalángicas proximales de las manos, úlceras que pueden infectarse secundariamente. En las yemas de los dedos aparecen cicatrices deprimidas con pérdida de tejidos blandos. En algunos casos se produce la resorción de las falanges distales. A veces, la piel que cubre los miembros, la cara y el tronco se pigmenta intensamente, incluso sin exposición al sol. Puede haber hiperpigmentación de la piel que cubre los vasos sanguíneos superficiales y los tendones. También pueden verse zonas hipopigmentadas, de manera similar al vitíligo, con afección de párpados, cuero cabelludo y tronco. La persistencia de pigmentación cutánea alrededor de los folículos pilosos da a la piel un aspecto en "sal y pimienta". Otros pacientes pueden presentar un bronceado difuso de la piel. La piel pierde su vello, su grasa y las glándulas sudoríparas, volviéndose seca y áspera. Hay también sequedad vaginal que puede causar dispareunia.

FIGURA 303-3.

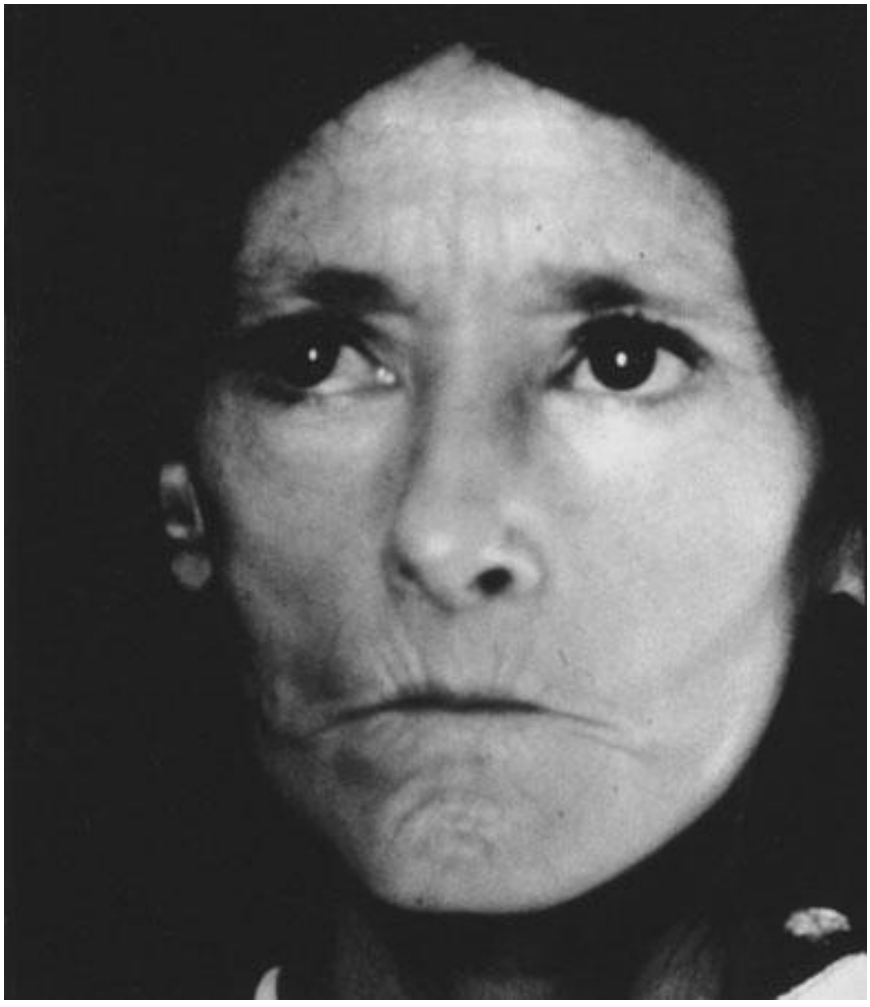


Deformidad en flexión de los dedos y esclerodactilia. La piel que cubre los dedos y manos se encuentra tensa y endurecida. Conlleva acortamiento y resorción ósea de las falanges distales del segundo y tercer dedos. A veces se forman úlceras sobre las falanges distales y las superficies dorsales de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.

En algunos pacientes, en particular en quienes padecen la forma cutánea circunscrita de la enfermedad, se forman depósitos calcáreos en el espesor de la piel y el tejido subcutáneo. Los sitios comúnmente afectados son los tejidos periarticulares, las yemas de los dedos, las bolsas olecraneana y prerrotuliana, y la piel que cubre la superficie de extensión de los antebrazos. La piel situada por encima de los sitios calcificados puede resquebrajarse y dar salida al material calcificado. La afección de la cara produce desaparición de los pliegues o arrugas cutáneas y la pérdida de la expresión facial, así como microstomía que puede dificultar el acto de comer y la higiene dental (fig. 303-4). La nariz es ganchuda o de aspecto

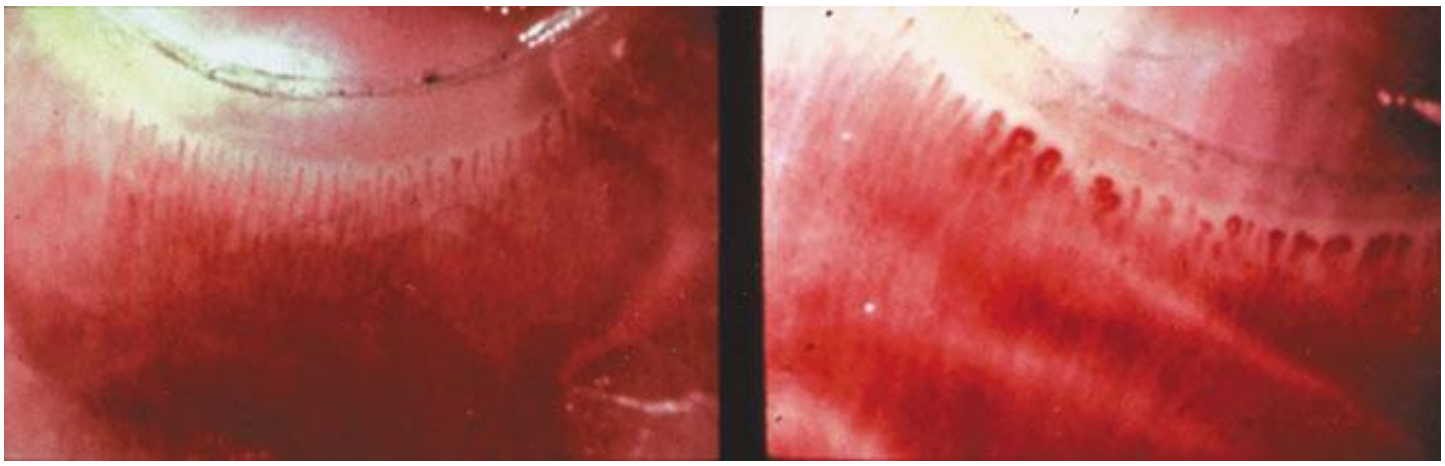
remangado. Alrededor de la boca aparecen arrugas perpendiculares a los labios. Al cabo de varios años pueden verse pequeñas marañas telangiectásicas en los dedos de las manos, la cara, los labios, la lengua y la mucosa bucal. Todas ellas se observan con mayor frecuencia en los enfermos con SSc cutánea circunscrita, pero también se ven en los enfermos con SSc cutánea difusa de larga duración. En el lecho capilar de los pliegues ungueales de los dedos de la mano puede haber un agrandamiento de los capilares con escasa o nula disminución de su número, lo que por lo general indica una esclerodermia cutánea circunscrita. En la esclerodermia cutánea difusa existe una desorganización del lecho capilar, con capilares dilatados que alternan con zonas donde estos vasos han desaparecido (fig. 303-5). Estas alteraciones de los capilares son visibles con el microscopio estereoscópico o utilizando un oftalmoscopio como amplificador, y no se encuentran en los pacientes que únicamente padecen el fenómeno de Raynaud.

FIGURA 303-4.



La piel que cubre las mejillas y la frente se encuentra tensa y brillante con pérdida de las arrugas y la expresión facial. Se forman surcos alrededor de la boca, perpendiculares a los labios, y éstos son muy delgados. La nariz tiene aspecto puntiagudo.

FIGURA 303-5.



Capilares de los pliegues ungueales en una persona sana (*lado izquierdo*) y en un paciente con esclerodermia (*lado derecho*). Se observan asas capilares proximales a la cutícula utilizando un microscopio de ángulo abierto, un dermatoscopio o un oftalmoscopio empleado como lupa. Se aplica aceite de inmersión sobre el pliegue ungueal, para reducir el reflejo de la luz. *Izquierda:* las asas capilares son pequeñas y bien organizadas, paralelas entre sí y perpendiculares a la uña. *Derecha:* asas capilares dilatadas y grandes que alternan con zonas donde han desaparecido los capilares.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Más de 50% de los pacientes con SSc se queja de dolores, hinchazón y rigidez de los dedos de las manos y de las rodillas. A veces se observa una poliartritis simétrica parecida a la de la artritis reumatoide. En las fases más avanzadas de la enfermedad pueden palparse crepitaciones como las del cuero con los movimientos articulares, en particular en la rodilla. El intenso engrosamiento fibroso de las vainas tendinosas de la muñeca puede producir un síndrome del túnel carpiano. Los pacientes con participación intensa de la piel suelen tener debilidad muscular que, en la mayor parte de los casos, se debe a atrofia por falta de uso. Existe una miopatía de histología singular que acompaña a la SSc y que no se vincula con alteraciones de las enzimas musculares. Algunos pacientes presentan una miositis caracterizada por debilidad muscular proximal y elevación de las enzimas musculares, fenómenos ambos que son idénticos a los de la polimiositis (síndrome de superposición). La resorción ósea puede afectar, además de a las falanges terminales, a las costillas, a las clavículas y al ángulo mandibular.

Manifestaciones gastrointestinales

La mayoría de los pacientes pertenecientes a los dos subgrupos de SSc tienen afección gastrointestinal. Los síntomas atribuibles a la participación del esófago se observan en más de 50% de los casos y consisten en plenitud epigástrica, dolor de carácter urente en el epigastrio o la región retroesternal, y regurgitación del contenido gástrico. Estos síntomas, más perceptibles cuando el paciente permanece echado o se inclina hacia delante, se deben a disminución del tono del esfínter gastroesofágico y a dilatación del esófago distal. Con frecuencia aparece esofagitis péptica y esto puede causar estrecheces y estenosis del esófago inferior, aunque rara vez produce hemorragias. Puede aparecer metaplasia de Barrett, pero es raro que evolucione hacia adenocarcinoma. Puede existir disfagia, en particular para los alimentos sólidos, que es independiente de otros síntomas esofágicos y que se debe a la pérdida de la motilidad esofágica causada por el trastorno funcional neuromuscular. La manometría y la cinerradiografía demuestran menor amplitud o desaparición de las ondas peristálticas en los dos tercios inferiores del esófago. El fenómeno de Raynaud que no coexiste con una enfermedad del tejido conectivo se asocia también a trastornos de la motilidad esofágica. En fases más avanzadas del trastorno se observan dilatación y atonía del segmento inferior del esófago, con reflujo

gastroesofágico. Cuando hay afección gástrica, el estudio radiológico con papilla de bario muestra dilatación, atonía y retraso del vaciamiento gástrico. Los pacientes pueden presentar una sensación de plenitud gástrica precoz al ingerir alimento. También se puede producir una obstrucción del vaciamiento gástrico.

La hipomotilidad del intestino delgado produce manifestaciones como distensión y dolor abdominal que pueden hacer pensar en una obstrucción intestinal o un íleo paralítico (seudoobstrucción). También se observa un síndrome de malabsorción con pérdida de peso, diarrea y anemia debido a la proliferación bacteriana excesiva en un intestino atónico o posiblemente a oclusión de los linfáticos consecutiva a la fibrosis. Los signos radiográficos de la segunda y tercera porciones del duodeno y del yeyuno consisten en dilatación, pérdida del dibujo habitual de la mucosa en plumas de ave y retraso en la desaparición del contraste de bario. En ocasiones aparece neumatosis intestinal bajo la forma de quistes radiotransparentes o trazos lineales en el espesor de la pared del intestino delgado. Los quistes pueden romperse y dar lugar a un neumoperitoneo benigno. La afección del intestino grueso puede causar estreñimiento crónico e impacción de heces con episodios de obstrucción intestinal. A veces, un asa del intestino atónico actúa de bisagra y produce una invaginación. La exploración del intestino grueso con papilla de bario puede mostrar dilatación, atonía y divertículos de boca ancha. La laxitud del esfínter anal puede originar incontinencia o, rara vez, un prolapso anal. Algunos pacientes tienen manifestaciones gastrointestinales de SSc con escasa o nula afección de la piel o de otros órganos, lo que se denomina *SSc sin esclerodermia*. En el estómago y en el intestino pueden verse telangiectasias que al romperse originan hemorragias digestivas. Estos capilares submucosos dilatados en el estómago se observan en la endoscopia en forma de bandas anchas, por lo que se ha utilizado el término de *"estómago en sandía"*.

Manifestaciones pulmonares

La afección pulmonar aparece por lo menos en dos tercios de los pacientes con SSc y en la actualidad es la primera causa de muerte por esta enfermedad, habiendo desplazado a la nefropatía, que ahora se puede combatir eficazmente. El síntoma más frecuente es la disnea de esfuerzo, a menudo acompañada de tos seca no productiva. Puede haber síntomas sin fibrosis pulmonar y pacientes con fibrosis pulmonar que se encuentran relativamente asintomáticos. En las bases pulmonares pueden oírse estertores. En la mayoría de los pacientes los síntomas se suelen relacionar con signos radiológicos de fibrosis pulmonar y con afección pulmonar restrictiva en las pruebas de función pulmonar.

Las pruebas de función respiratoria suelen ser anormales, mostrando disminución de la capacidad vital y de la distensibilidad pulmonar. El deterioro del intercambio de gases se manifiesta por una baja capacidad de difusión y descenso de la P_{O_2} durante el ejercicio. Estas alteraciones pueden verse incluso cuando la radiografía de tórax es normal. Las radiografías simples pueden revelar un dibujo de densidades lineales, una imagen moteada y un aspecto en panal que afecta predominantemente a los dos tercios inferiores de ambos pulmones. Las fases precoces de la neumopatía pueden detectarse mediante tomografía computadorizada de alta resolución (*high-resolution computed tomography*, HRCT) y lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL). La alveolitis inflamatoria activa da lugar a un aspecto de "cristal esmerilado" en la HRCT. La recuperación en el BAL de gran número de células, que en su mayor parte son macrófagos alveolares, acompañados de neutrófilos y eosinófilos, es una prueba de la existencia de alveolitis.

En los pulmones de los pacientes con SSc se pueden observar fibrosis intersticial y lesiones vasculares. La

fibrosis pulmonar intersticial puede ser la lesión predominante en los pacientes con SSc difusa o cutánea limitada. Los pacientes con afección cutánea difusa que presentan anticuerpos contra topoisomerasa 1 tienen un riesgo mayor de padecer fibrosis pulmonar grave. En los pacientes con esclerodermia cutánea circunscrita y sin fibrosis intersticial importante, después de muchos años de evolución de la enfermedad se desarrolla una forma grave de hipertensión pulmonar. Menos de 10% de los pacientes presentará esta complicación, que se debe al estrechamiento y a la oclusión de las arterias y arteriolas pulmonares por la fibrosis de la íntima y la hipertrofia de la media. La hipertensión pulmonar se manifiesta por empeoramiento progresivo de la disnea y, al final, por el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha. La presión en la arteria pulmonar se puede medir de manera no cruenta mediante ecocardiografía bidimensional. Cuando sobreviene la hipertensión pulmonar, el pronóstico es sumamente adverso; la duración media de la vida es cercana a dos años.

Un problema pulmonar menos frecuente es la neumonía por aspiración secundaria al reflujo gástrico debido a la atonía esofágica inferior. En ocasiones se produce una restricción de los movimientos del tórax debida a la intensa afección fibrosa cutánea del tórax. Las infecciones bacterianas o víricas superpuestas pueden constituir una complicación grave en los pacientes con fibrosis pulmonar. En éstos se observa una frecuencia mayor de carcinoma broncógeno y de células alveolares.

Manifestaciones cardíacas

La alteración cardíaca primaria que causa la SSc consiste en un cuadro de pericarditis que a veces se acompaña de derrames, insuficiencia cardíaca y bloqueo cardíaco de distintos grados, o bien otras arritmias. La mayoría de los pacientes con SSc cutánea difusa tiene alteraciones cardíacas. La miocardiopatía atribuible a la fibrosis miocárdica aparece en menos de 10% de los pacientes y afecta principalmente a quienes padecen esclerodermia cutánea difusa. Los estudios radioisotópicos han comprobado la existencia de alteraciones funcionales del ventrículo izquierdo originadas por fibrosis miocárdica. El vasospasmo que el frío desencadena en las manos produce defectos de la perfusión miocárdica medida con talio. El característico dato anatomopatológico de necrosis con bandas de contracción se debe a la lesión miocárdica causada por el vasospasmo intermitente de los vasos coronarios. Los pacientes pueden experimentar angina de pecho a pesar de tener una coronariografía normal. También puede aparecer insuficiencia del ventrículo izquierdo secundaria a la hipertensión arterial, o bien corazón pulmonar consecutivo a hipertensión pulmonar.

Manifestaciones renales

La insuficiencia renal fue la primera causa de muerte en la SSc hasta que se pudo disponer de métodos eficaces para su tratamiento. En la mayoría de los pacientes que padecen esclerodermia cutánea difusa se desarrolla una nefropatía importante. En los pacientes que tienen un engrosamiento cutáneo progresivo y de rápido empeoramiento en los dos o tres primeros años de la enfermedad existe un alto riesgo de crisis renales. Las crisis renales se caracterizan por hipertensión maligna que a veces empeora pronto hacia la insuficiencia renal. Estos pacientes presentan encefalopatía hipertensiva, cefalalgia intensa, retinopatía, convulsiones e insuficiencia del ventrículo izquierdo. La hematuria y la proteinuria van seguidas de oliguria e insuficiencia renal. El mecanismo de las crisis hipertensivas es la activación del sistema renina-angiotensina. Antes de la introducción de antihipertensivos eficaces, la mayoría de los pacientes fallecía en un plazo de seis meses. Hay un pequeño número de pacientes que presenta crisis renales sin tener

hipertensión. También puede verse la aparición insidiosa de insuficiencia renal en fases más avanzadas de la enfermedad en un contexto de hipertensión leve o moderada y de proteinuria. En estos pacientes o en quienes tienen una nefropatía sin identificar clínicamente, la crisis renal puede estar desencadenada por una disminución del flujo plasmático renal secundaria a insuficiencia cardíaca o a deshidratación consecutiva a una diuresis excesiva. La anemia microangiopática, que puede aparecer en pacientes normotensos, a veces indica la aparición inminente de insuficiencia renal. La existencia de un derrame pericárdico crónico también puede estar anunciando la aparición subsiguiente de insuficiencia renal.

Otras manifestaciones

Los pacientes suelen quejarse de sequedad de ojos y de boca. La biopsia labial puede mostrar la infiltración linfocítica de las pequeñas glándulas salivales que caracteriza al síndrome de Sjögren o una fibrosis intraglandular o periglandular secundaria a la SSc. Se encuentran anticuerpos anti-SS-A (Ro), anti SS-B (La) o ambos en los pacientes con biopsia labial compatible con síndrome de Sjögren (síndrome de superposición SSc y Sjögren), pero no en los que tienen fibrosis de las glándulas salivales.

En un considerable número de pacientes se observa hipotiroidismo, que puede asociarse a niveles altos de anticuerpos antitiroideos. Puede haber fibrosis de la glándula tiroides, pero esto también ocurre aunque no exista tiroiditis autoinmunitaria. Otras manifestaciones de la SSc son neuralgia del trigémino e impotencia masculina secundaria a erección insuficiente. Estos pacientes tienen niveles normales de testosterona y gonadotropinas. Se supone que la patogenia de este trastorno radica en las alteraciones vasculares, los trastornos del sistema nervioso autónomo, o ambos mecanismos. En ocasiones, los pacientes con SSc cutánea circunscrita presentan cirrosis biliar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos de laboratorio

La tasa de eritrosedimentación puede estar alta. La anemia hipoproliferativa propia de los trastornos inflamatorios crónicos la mayoría de las veces explica la anemia de la SSc. También puede haber anemia causada por déficit de hierro secundario a hemorragias digestivas. La proliferación bacteriana excesiva por atonía del intestino delgado puede causar anemia por déficit de vitamina B_{12}, de ácido fólico, o de ambos nutrimentos. La anemia hemolítica microangiopática es la que con mayor frecuencia se vincula con afección renal y es causada por el depósito intravascular de fibrina en las arteriolas renales. En cerca de 50% de los pacientes se encuentra hipergammaglobulinemia, constituida en su mayor parte por IgG. En 25% de los casos existe un factor reumatoide positivo en títulos bajos. En el suero se pueden detectar crioglobulinas. En 95% de los pacientes se detectan anticuerpos antinucleares (cuadro 303-4) usando como sustrato una línea de células del carcinoma laríngeo humano mantenidas en cultivo (HEp-2). Los anticuerpos antinucleares con alta especificidad para identificar la SSc son los anticuerpos contra topoisomerasa 1 (Scl-70), antinucleolares y anticentrómero. Los anticuerpos contra topoisomerasa 1, llamados al principio anti-Scl-70, reconocen a la enzima topoisomerasa 1 del DNA (una enzima nuclear implicada en el desdoblamiento del DNA para su replicación y transcripción del RNA) y reaccionan con ella. Estos anticuerpos se encuentran en casi 20% de todos los pacientes con SSc y en 40%, aproximadamente, de los pacientes con SSc cutánea difusa. Se vinculan con participación cutánea difusa, neumopatía intersticial y afección de otros órganos viscerales. Se ha descrito una frecuencia muy alta de estos anticuerpos en los estadounidenses nativos de la etnia Choctaw afectados por SSc cutánea difusa. Rara vez se encuentran en otros trastornos o conjuntamente con los anticuerpos anticentrómero. Los anticuerpos anticentrómero reaccionan con antígenos proteicos situados en la región cinetocórica de los cromosomas y se encuentran en 40 a 80% de los pacientes con esclerodermia cutánea circunscrita o con síndrome CREST. Los anticuerpos anticentrómero aparecen únicamente en 2 a 5% de los pacientes con esclerodermia cutánea difusa y rara vez en otras enfermedades del tejido conectivo. En algunas ocasiones se encuentran en los pacientes que sólo tienen fenómeno de Raynaud y a veces indican la aparición subsiguiente de una forma cutánea circunscrita de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleolares son bastante específicos de la SSc y aparecen en casi 20 a 30% de los pacientes. Hay varios anticuerpos antinucleolares que se han aunado a la SSc: los anticuerpos antipolimerasas de RNA I, II y III se encuentran en los pacientes con SSc cutánea difusa que tienen mayor prevalencia de afección renal y cardíaca. Los anticuerpos

anti-Th ribonucleoproteína (RNP) se han detectado en los pacientes con SSc cutánea circunscrita, y los anti-PM-Scl, llamados anteriormente anti-PM1, junto con los anti-Ku, pueden detectarse en un subgrupo de pacientes con manifestaciones mixtas de SSc cutánea circunscrita y polimiositis. Los anticuerpos anti-RNP U_3 (antifibrilarina) son altamente específicos de SSc y pueden vincularse a miopatía esquelética, que afecta al intestino, y a hipertensión arterial pulmonar. Los anticuerpos anti-RNP U_1 se encuentran en casi 5 a 10% de los pacientes con SSc y en 95 a 100% de los enfermos con síndrome de superposición o con MCTD. En la MCTD los títulos de esos anticuerpos suelen ser altos (véase más adelante en este capítulo). Existen anticuerpos anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), o ambos, en los pacientes que presentan síndrome de superposición de SSc y síndrome de Sjögren.

Cuadro 303-4. Autoanticuerpos en la esclerosis sistémica

Autoanticuerpo	Correlación clínica	Porcentaje[a]
Contra topoisomerasa 1	SSc cutánea difusa	40
Contra centrómeros	SSc cutánea circunscrita	60-80
Contra polimerasa I, II, III de RNA	SSc cutánea difusa	5-40
Contra Th RNP	SSc cutánea circunscrita	14
Contra RNP U_1	SSc cutánea circunscrita	5-10
	Enfermedad mixta del tejido conectivo	95-100
Contra RNP U_3[b]	SSc cutánea difusa y circunscrita, miopatía esquelética, hipertensión de arteria pulmonar	5
Contra PM/Scl	Superposiciones (SSc, polimiositis)	25

[a] Porcentajes aproximados para la correlación clínica predominante.

[b] Antifibrilarina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico de SSc no plantea dificultades cuando existe un fenómeno de Raynaud junto con lesiones cutáneas y afección visceral típicas. Aunque el fenómeno de Raynaud puede ser el primer síntoma de la SSc, la mayoría de los pacientes que tienen sólo fenómeno de Raynaud no padecen una enfermedad del tejido conectivo. Otras causas de fenómeno de Raynaud son el síndrome del opérculo torácico (escaleno anterior y costilla cervical), el síndrome hombro-mano, los traumatismos (operarios de martillos neumáticos o de máquinas vibratorias), las lesiones previas por el frío, la exposición al cloruro de vinilo, y las aglutininas por frío o crioglobulinas circulantes. La esclerodermia lineal y la morfea son formas circunscritas de esclerodermia que por lo común pueden distinguirse por el cuadro clínico. En las fases tempranas de la enfermedad, la SSc puede confundirse con la artritis reumatoide, con el lupus eritematoso generalizado, o con la polimiositis cuando hay una participación articular o muscular destacada. Conviene pensar en una SSc sin afección cutánea en los pacientes con fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, miocardiopatías, bloqueos cardíacos, disfagia o síndrome de malabsorción cuando cualquiera de estos trastornos aparece de forma inexplicable. Hay varias afecciones que presentan manifestaciones afines a la esclerodermia pero que cursan sin afección visceral. El escleredema (escleredema del adulto de Buschke) aparece preferentemente en los niños y se caracteriza por induración edematosa e indolora de la cara, el cuero cabelludo, el cuello, el tronco y la parte proximal de las extremidades. No suele afectar las manos ni los pies. El escleredema puede asociarse a una infección estreptocócica anterior y desaparecer espontáneamente en seis a 12 meses. El estudio histológico revela acumulación de mucopolisacáridos en la dermis y los músculos estriados. Existe una rara entidad, el escleromixedema, que se manifiesta por pápulas rojo-pálidas o amarillentas vinculadas a engrosamiento cutáneo difuso que puede afectar la cara y las manos. En la dermis se encuentran depósitos de mucopolisacáridos ácidos y en algunos pacientes pueden detectarse anticuerpos monoclonales IgG. Los pacientes con diabetes mellitus insulinodependiente pueden presentar esclerosis y contracturas de los dedos (deformidad en mano de orante). La amiloidosis primaria y la amiloidosis vinculada al mieloma múltiple pueden afectar difusamente a la piel de las extremidades y la cara hasta adoptar la apariencia de la esclerodermia. La biopsia permite distinguir claramente estas entidades.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evolución y pronóstico

La evolución de la SSc es bastante variable. Cuando la SSc no se ha diferenciado todavía en formas o variedades bien caracterizadas, es difícil formular un pronóstico en esas fases iniciales de la enfermedad. Los pacientes con esclerodermia cutánea circunscrita, especialmente si tienen anticuerpos anticentrómero, tienen buen pronóstico, con la notable excepción de algunos pacientes (menos de 10%) que, pasados 10 a 20 o más años, sufren hipertensión pulmonar. El síndrome de malabsorción y la cirrosis biliar primaria son causas de morbilidad y mortalidad en algunos pacientes con esclerodermia cutánea circunscrita. Por otro lado, el pronóstico suele ser peor en los pacientes con la forma cutánea difusa de la esclerodermia, especialmente cuando esa forma comienza a edades avanzadas. Además, el pronóstico es todavía peor si se trata de un varón. En los pacientes con engrosamiento cutáneo de rápido avance puede aparecer afección renal y de otras vísceras en fases evolutivas tempranas. La mayoría de las veces, la muerte se debe en esos casos a la afección cardíaca, renal o pulmonar. Desde la introducción de recursos eficaces para combatir las crisis renales, como la diálisis en los pacientes con insuficiencia renal, la supervivencia ha mejorado en gran medida. En los pacientes con esclerodermia cutánea difusa, la supervivencia acumulada a los cinco años es cercana a 70%, y a los 10 años cercana a 55%. En la forma cutánea circunscrita de la esclerodermia, estas cifras son en cinco años de casi 90 y en 10 años de 75%, respectivamente.

La piel puede ir perdiendo su induración de forma espontánea al cabo de años de evolución. Este reblandecimiento se produce en orden inverso al de su aparición, comenzando por el tronco y siguiendo por la parte proximal primero y distal después, de los miembros. La esclerodactilia y las contracturas en flexión pueden persistir. Al final, el espesor de la piel logra acercarse a la normalidad, pero la piel puede volverse atrófica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Aunque no es posible curar la SSc, el tratamiento de los órganos afectados puede aliviar los síntomas y mejorar su función. La relación médico-paciente es sumamente importante en la asistencia de esta enfermedad debilitante crónica. Una vez establecido el diagnóstico de SSc hay que informar al paciente y a sus familiares sobre el trastorno. Es frecuente que el paciente necesite explicaciones y hay que tranquilizarlo repetidas veces a lo largo de su enfermedad. Según la gravedad de la misma será preciso vigilar la presión arterial, efectuar recuentos sanguíneos y análisis de orina, y controlar periódicamente las funciones renal y pulmonar.

Es difícil valorar la eficacia de la farmacoterapia en la esclerodermia por la evolución y gravedad tan variables de esta enfermedad, en particular dentro de cada subgrupo. También ha sido difícil realizar estudios farmacológicos con testigos a causa de estas variaciones y por el número relativo tan pequeño de pacientes con esclerosis sistémica. Se ha intentado el tratamiento de la esclerodermia con diversos medicamentos con propiedades antifibróticas, inmunosupresoras o ambas, pero los resultados no han sido constantes ni prolongados. Estos fármacos comprenden a la D-penicilamina, colquicina, IFN-γ, IFN-α y relaxina humana recombinante. Antiguamente se utilizaban dosis altas de D-penicilamina (de 750 a 1 000 mg/día) en las primeras etapas de la esclerodermia cutánea difusa, pero en un estudio reciente no se demostraron mayores beneficios de las dosis altas sobre las dosis bajas de este fármaco (véase más adelante en este capítulo). La explicación para utilizar D-penicilamina era que ésta interfiere con los enlaces cruzados inter e intramoleculares de colágena y además se pensaba que era inmunosupresor. En varios estudios sin testigos con D-penicilamina se había encontrado que disminuía el engrosamiento de la piel y se evitaban lesiones graves de los órganos internos al comparar a los pacientes con los testigos históricos. En los pacientes que recibieron D-penicilamina se habían duplicado unas tasas acumuladas de supervivencia a cinco años de 80%. Sin embargo, en un estudio reciente no se observaron mayores ventajas con el tratamiento a base de dosis altas de D-penicil-amina en la esclerodermia. Los resultados de un estudio aleatorio doble ciego a dos años que comparó la administración de dosis altas de D-penicilamina (de 750 a 1 000 mg/día) con dosis reducidas del mismo fármaco (125 mg cada tercer día) en los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa no mostraron diferencias importantes entre ambos grupos en cuanto al grado de engrosamiento cutáneo, crisis renales, lesiones en otros órganos y mortalidad. La mayor parte de los efectos

adversos o tóxicos ocurrió en el grupo que recibió una dosis alta. No obstante, en este grupo no se comparó a pacientes que tomaron dosis reducidas de D-penicilamina con otros que recibieron placebo. Es posible que, en dosis reducidas, este medicamento sea hasta cierto punto beneficioso en la esclerodermia. Sin embargo, su utilidad terapéutica es cuestionable. Los estudios clínicos abiertos sin testigos con colquicina han demostrado que la piel mejora, pero en otros estudios los resultados han sido negativos. Los estudios multicéntricos aleatorios con testigos utilizando IFN-γ humano recombinante presentan que la esclerosis cutánea mejora ligeramente. No obstante, en estos pacientes también empeoró el fenómeno de Raynaud, las crisis renales y los síntomas gripales y no se han llevado a cabo estudios de seguimiento. En otro estudio con testigos no se encontraron beneficios con IFN-γ. Por lo contrario, en un estudio aleatorio, doble ciego y con testigos que recibieron placebo, la administración de relaxina humana por vía subcutánea continua durante 24 semanas redujo el engrosamiento de la piel y mejoró la motilidad en los pacientes con esclerodermia cutánea difusa moderada a grave. Sin embargo, en el seguimiento ulterior no se observaron beneficios importantes. Es poco probable que en el futuro se realicen otros estudios clínicos con este medicamento.

En la esclerosis sistémica se han utilizado diversos inmunosupresores. La razón para usarlos son las anormalidades inmunitarias celulares y humorales que se han observado en esta enfermedad. Los resultados del tratamiento inmunosupresor han sido desalentadores y, hasta ahora, no se ha demostrado que ningún fármaco suprima o revierta el proceso patológico de la esclerodermia en un estudio prospectivo con testigos. Un estudio clínico aleatorio, doble ciego y con testigos con clorambucilo resultó negativo. Los informes preliminares sobre los beneficios de la azatioprina no han sido confirmados en estudios con testigos. También se demostró que la ciclosporina reducía el endurecimiento de la piel, pero no paliaron las manifestaciones pulmonares ni cardíacas. La preocupación por la nefrotoxicidad ha limitado su empleo en la esclerosis sistémica. Los estudios aleatorios con testigos sobre el metotrexato al principio de la esclerodermia cutánea difusa han tenido resultados contradictorios: en uno se mostró mejoría y en otros los beneficios son mínimos. La fotoféresis extracorpórea con rayos ultravioleta una vez que se ha administrado 6-metoxipsoraleno por vía oral mejoró la piel en la esclerosis sistémica. Sin embargo, la metodología del estudio es cuestionable y en otras investigaciones no se ha encontrado eficacia. El tratamiento con 5-fluorouracilo mejoró ligeramente la piel, pero con efectos tóxicos importantes en el sistema gastrointestinal. En varios estudios clínicos sin testigos en que se empleó ciclofosfamida al principio de la neumopatía intersticial por esclerodermia se observó cierta mejoría o estabilización de la función pulmonar y en algunos enfermos incluso mejoró el endurecimiento de la piel. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio con testigos en pacientes con alveolitis incipiente y activa. En vista del pronóstico sombrío de los pacientes con esclerosis sistémica en los que las lesiones cutáneas son difusas y comienzan rápidamente, acompañadas de daño orgánico (pulmonar, cardíaco o renal), se están realizando estudios clínicos con inmunosupresores en dosis altas seguidos de trasplante de células germinativas autólogas. La razón es que las dosis altas de algún inmunosupresor como ciclofosfamida pueden revertir o modificar la evolución de la

enfermedad. El trasplante de células germinativas autólogas permite la reconstitución inmediata de la hematopoyesis. Los resultados iniciales de un estudio multicéntrico que incluye a 19 pacientes con pronóstico sombrío mostró mejorías en la piel y la incapacidad mucho mayores que las que se habían publicado con otros tratamientos. La función de los órganos internos fue igual o un poco más deficiente después del tratamiento. Cuatro pacientes mostraron enfermedad progresiva o no responsiva. Dos pacientes murieron por complicaciones del tratamiento y otro por esclerodermia progresiva. Todavía es necesario evaluar el tratamiento inmunosupresor con dosis altas en otros estudios prospectivos con testigos antes de definir su eficacia clínica. Este tratamiento en la actualidad es experimental.

Se ha informado que muchos otros fármacos como minocilina, talidomida y etanercept mejoran las lesiones cutáneas en algunos estudios pequeños y sin testigos. Es necesario realizar estudios aleatorios y con testigos para saber si estos fármacos son eficaces.

Los antiagregantes plaquetarios pueden tener cierta utilidad en el tratamiento de la SSc, puesto que los productos biológicos elaborados por las plaquetas afectan a los vasos sanguíneos. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas inhibe la formación de tromboxano A_2, un potente vasoconstrictor y antiagregante plaquetario. Además, el dipiridamol, en dosis de 200 a 400 mg repartidos en varias tomas al día, disminuye también la adhesividad de las plaquetas a las paredes vasculares lesionadas. Aunque existen bases terapéuticas razonables para emplear estos fármacos, en un estudio controlado y doble ciego de dos años de duración no se ha comprobado ningún beneficio con su utilización.

Los glucocorticoides no mejoran ni previenen el endurecimiento de la piel ni el avance de la esclerosis sistémica. Sin embargo, son útiles en ciertas situaciones. Un esquema breve de prednisona en dosis bajas (10 mg/día o menos) reduce el edema que acompaña a la fase edematosa de las lesiones cutáneas incipientes y también es de utilidad para aliviar el dolor tanto articular como tendinoso. Las dosis mayores de glucocorticoides como 20 a 30 mg/día de prednisona sólo están indicadas en los pacientes con miositis inflamatoria, pericarditis y quizá en los enfermos con alveolitis activa. La dosis se debe reducir en cuanto sea posible hasta la más baja eficaz, que en algunos pacientes requiere la adición de otros fármacos como metotrexato o azatioprina. No deben utilizarse glucocorticoides en la variedad primaria insidiosa de la esclerodermia muscular (véase "Aparato locomotor", antes en este capítulo). Los glucocorticoides se han vinculado con crisis renales. En un estudio retrospectivo con casos y testigos de pacientes con esclerodermia cutánea difusa incipiente se observó una relación muy estrecha entre el uso previo de glucocorticoides en dosis altas (prednisona, ≥15 mg/día) y la aparición de crisis renales. Es por esta razón que los glucocorticoides se deben utilizar con cautela en esta enfermedad.

El tratamiento del fenómeno de Raynaud se dirige a combatir el vasoespasmo. Hay que aconsejar a los pacientes que lleven guantes o mitones y calcetines para protegerse del frío, que no fumen, supriman las causas de estrés y se abstengan de tomar ciertos fármacos, como anfetaminas y ergotamina. Es necesario evitar el enfriamiento súbito. La utilización de aire acondicionado en

climas cálidos también puede constituir un problema para los pacientes con fenómeno de Raynaud. Los betabloqueadores pueden empeorar el fenómeno de Raynaud. La elevación de la temperatura central del cuerpo produce vasodilatación periférica. Los fármacos que bloquean la vasoconstricción de origen simpático, como reserpina, metildopa alfa, fenoxibenzamina y prazosina, pueden resultar útiles para combatir el fenómeno de Raynaud, pero sus efectos secundarios por lo común impiden la difusión de su empleo. Los antagonistas del calcio, como la nifedipina y el diltiazem, pueden aliviar el fenómeno de Raynaud, pero su uso está limitado por sus efectos secundarios, como desvanecimientos y palpitaciones. La nifedipina de liberación sostenida se tolera mejor, y es necesario administrarla en dosis de 30 hasta 60 a 90 mg/día para combatir los síntomas. La pasta de nitroglicerina aplicada sobre un dedo afectado puede mejorar el flujo sanguíneo local. El sildenafil, inhibidor de la fosfodiesterasa utilizado principalmente para la disfunción eréctil, es un vasodilatador que en ocasiones resulta útil en el tratamiento del fenómeno de Raynaud. En un estudio piloto de 12 semanas, el losartán (50 mg/día), antagonista no peptídico y específico de los receptores de tipo 1 de angiotensina II, redujo la gravedad y frecuencia de las crisis de fenómeno de Raynaud. La quetanserina (40 mg cada 8 h), antagonista oral de la serotonina, también resulta eficaz. En algunos pacientes pueden utilizarse inhibidores de la captación de serotonina (p. ej., fluoxetina, 20 mg/día). Estos medicamentos reducen la 5-hidroxitriptamina plaquetaria, sustancia que supuestamente participa en la patogenia del fenómeno de Raynaud. Los estudios con iloprost intravenoso, análogo de la prostaciclina, han demostrado que disminuye tanto la frecuencia como la gravedad del fenómeno de Raynaud y en algunos pacientes mejora la cicatrización de las úlceras digitales. El iloprost todavía no es posible utilizarlo en Estados Unidos. El alprostadilo intravenoso, una prostaglandina, también resulta eficaz en el tratamiento del fenómeno de Raynaud con úlceras digitales. Asimismo, el epoprostenol intravenoso y el bosentán oral, antagonistas de los receptores de endotelina 1 utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, también mejoran el fenómeno de Raynaud. La pentoxifilina (400 mg cada 8 h) puede mejorar la perfusión al aumentar la maleabilidad de la membrana plasmática eritrocítica. Se han utilizado también técnicas de biorretroactivación, con éxito variable, para enseñar a los pacientes a controlar la temperatura de sus manos. El bloqueo anestésico del ganglio estrellado puede resultar útil temporalmente para aliviar el dolor isquémico intenso de los dedos de las manos. La simpatectomía quirúrgica suele proporcionar sólo una mejoría temporal y, lo mismo que ocurre con otros recursos terapéuticos, no impide el empeoramiento progresivo de la lesión vascular. La simpatectomía digital puede ser eficaz en algunos pacientes. La respuesta a cualquier pauta terapéutica del fenómeno de Raynaud está limitada por el grado de estrechamiento estructural de las arterias de los dedos. En los pacientes con fenómeno de Raynaud grave y úlceras digitales resistentes al tratamiento se debe considerar la oclusión distal de la arteria cubital. La positividad en la prueba de Allen es sugerente y el diagnóstico se confirma mediante angiografía. Cuando existe oclusión de la arteria cubital puede resultar útil la revascularización y la simpatectomía digital. A veces aparece gangrena en su porción distal, lo que obliga a la amputación quirúrgica.

En la SSc es muy importante el cuidado de la piel. La sequedad de la piel se puede aliviar evitando

el uso frecuente de jabones detergentes y utilizando pomadas hidrófilas y aceites de baño. El ejercicio realizado con regularidad ayuda a mantener la flexibilidad de los miembros y la elasticidad de la piel. También pueden ser beneficiosos los masajes de la piel practicados varias veces al día. Las úlceras de las puntas de los dedos pueden prevenirse cubriendo los extremos de los dedos con un protector rígido. El empleo de un vendaje oclusivo, como el hidrocoloide duo-DERM u otras membranas, sobre una úlcera no infectada a veces ayuda a curar y a proteger el dedo. Las úlceras cutáneas deben mantenerse limpias lavándolas con jabón o mediante desbridamiento químico o quirúrgico. El uso de fármacos simpaticolíticos o la aplicación de cremas de nitroglicerina a una úlcera y a la zona circundante pueden ser eficaces y favorecen la curación. Las úlceras infectadas suelen tratarse con antibióticos locales, pero a veces es preciso administrarlos por vía general, en particular cuando se sospecha una osteomielitis subyacente. No es posible evitar el desarrollo de la calcinosis, ni disolver los depósitos de calcio ya formados. Se ha señalado que la warfarina reduce la calcinosis en un escaso número de pacientes.

En los pacientes con sequedad de boca, los sorbos frecuentes de agua alivian los síntomas. Los comprimidos de clorhidrato de pilocarpina pueden aumentar la secreción salival en algunos pacientes. Los pacientes con sequedad ocular deben utilizar lágrimas artificiales de manera regular.

Los pacientes con esofagitis por reflujo se tratan con comidas frecuentes y poco voluminosas, antiácidos entre las comidas y elevación de la cabecera de la cama. Se les aconseja no acostarse hasta unas horas después de las comidas y evitar el consumo de café, té, alcohol menta y chocolate, porque reducen la presión del esfínter esofágico inferior. También se deben evitar los alimentos grasos y la ingestión de comida antes de dormir. Pueden ser beneficiosas la cimetidina, la ranitidina u otros bloqueadores H_2 más recientes. En el tratamiento de la esofagitis erosiva los inhibidores de la bomba (de protones) del ácido gástrico son más eficaces que los bloqueadores H_2. La metoclopramida no mejora notablemente la motilidad esofágica; aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, facilita el vaciamiento gástrico y en algunos pacientes tiene efectos beneficiosos. Se administra en dosis de 10 mg entre 15 y 20 min antes de cada comida y hasta cuatro veces al día. La nifedipina, y en menor grado el diltiazem, disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior causando reflujo esofágico. A los pacientes con disfagia hay que enseñarles a masticar concienzudamente los alimentos y a favorecer la deglución con un poco de agua. El síndrome de malabsorción debido a hipomotilidad duodenal y a proliferación bacteriana excesiva puede mejorar tomando antibióticos apropiados en ciclos intermitentes. Los antibióticos se cambian cada dos semanas. Los más utilizados son metronidazol, vancomicina, eritromicina, ciprofloxacina, neomicina y tetraciclina. Los pacientes con malabsorción intensa y debilitante pueden mejorar con sobrealimentación parenteral. Los pacientes con seudoobstrucción intestinal crónica pueden responder al octreótido. Los ablandadores de las heces y los laxantes suaves suelen ser suficientes para combatir el estreñimiento debido a hipomotilidad del colon.

Los síntomas articulares se tratan con antiinflamatorios no esteroideos. La prednisona en dosis bajas (10 mg/día o menos) puede aliviar los síntomas en los pacientes que no responden a estos

fármacos. La fisioterapia puede servir para disminuir la pérdida de movilidad articular que se produce en la esclerosis sistémica.

En los pacientes con SSc cutánea difusa, el diagnóstico precoz de la alveolitis, como se describió anteriormente (véase "Manifestaciones pulmonares" antes en este capítulo) puede servir para instituir un tratamiento capaz de retrasar o evitar el desarrollo de la fibrosis pulmonar. En estudios no controlados se ha descrito que la ciclofosfamida es beneficiosa y hoy en día se está realizando un estudio controlado con este fármaco. La utilidad de los glucocorticoides para evitar el empeoramiento de la neumopatía intersticial no está clara, pero pueden ser beneficiosos en las fases incipientes de la enfermedad. La *N*-acetilcisteína se ha utilizado como antioxidante para reducir el daño pulmonar en los pacientes con síndromes de dificultad respiratoria, y a veces es útil en la neumopatía por esclerodermia. La fibrosis pulmonar es irreversible y, por tanto, el tratamiento se dirige a combatir sus síntomas y complicaciones. Las infecciones pulmonares exigen un tratamiento inmediato con antibióticos. La hipoxia requiere la administración de oxígeno en concentraciones bajas. Los pacientes deben recibir la vacuna antineumocócica polivalente (Pneumovax) y vacunarse todos los años contra la gripe.

En los pacientes con SSc cutánea circunscrita que padecen sólo hipertensión arterial pulmonar, el tratamiento es insuficiente. La terapéutica habitual es la administración de oxígeno suplementario, anticoagulación y un vasodilatador. Un antagonista del calcio, como la nifedipina, disminuye las resistencias arteriales pulmonares y mejora la función cardíaca, pero en la mayoría de los pacientes el alivio dura poco tiempo. Son pocos los pacientes que sobreviven más de cinco años. Una posibilidad terapéutica es el trasplante de pulmón o de pulmón-corazón en quienes no tienen una afección generalizada relevante. En la actualidad se utiliza epoprostenol intravenoso (prostaciclina) en el tratamiento de la hipertensión pulmonar por esclerodermia. Este fármaco se administra en solución continua a través de un catéter central con una bomba portátil. Reduce los síntomas de la insuficiencia cardíaca derecha y la tolerancia al ejercicio. Además, los estudios hemodinámicos han demostrado que disminuye la resistencia vascular pulmonar y la presión de la arteria pulmonar tanto a corto plazo como después de uno a dos años, en algunos pacientes. El bosentano, antagonista de los receptores de endotelina 1 que se administra por vía oral mejora la capacidad para realizar ejercicio y la hemodinámica cardiopulmonar en los pacientes con hipertensión de la arteria pulmonar, tanto primaria como secundaria a esclerodermia. En algunos pacientes con esclerosis sistémica también mejora el fenómeno de Raynaud.

Es importante reconocer precozmente los signos de una crisis hipertensiva renal para tratar de conservar la función renal y evitar la encefalopatía hipertensiva. La afección renal suele acompañarse de hipertensión arterial y de proteinuria ligera o moderada. Puede haber alguno que otro paciente normotenso. Con los hipotensores por lo común se consigue reducir la presión arterial y estabilizar o mejorar la insuficiencia renal. Esos fármacos son: propranolol, clonidina y minoxidilo. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como captopril, enalaprilo y lisinoprilo, son en particular eficaces. La diálisis puede requerirse en los pacientes con insuficiencia renal

progresiva. Sin embargo, algunos enfermos recuperan lentamente la función renal después de varios meses y a veces dejan de necesitar la diálisis. En general, estos pacientes no son aptos para un trasplante renal, dada la existencia de otras manifestaciones generalizadas de la esclerosis sistémica.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca necesitan una vigilancia cuidadosa de las dosis de digital y de los diuréticos que se administran. Los derrames pericárdicos no inflamatorios pueden mejorar con los diuréticos. Hay que evitar la diuresis excesiva porque puede reducir el flujo sanguíneo renal, disminuir el gasto cardíaco y provocar insuficiencia renal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

La enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD) es un síndrome de superposición caracterizado por la coexistencia de las manifestaciones clínicas propia del lupus eritematoso generalizado (SLE) (cap. 300), la SSc, la polimiositis (cap. 370) y la artritis reumatoide (cap. 301), así como por la presencia de títulos muy altos de anticuerpos circulantes dirigidos contra el antígeno RNP nuclear. Este anticuerpo en títulos altos, llamado actualmente *anti-RNP* U_1, ha servido de justificación para considerar a la MCTD como una entidad clínica distinta y separada. Pero esta idea ha sido cuestionada por quienes consideran a la MCTD como una simple variedad del SLE o de la esclerodermia. Otros autores prefieren clasificar a la MCTD como una enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. La MCTD aparece en todo el mundo y la padecen todas las razas. La edad de comienzo más frecuente son los decenios segundo y tercero, pero se han observado casos en niños y ancianos. Afecta predominantemente a las mujeres. Su mecanismo patógeno refleja el de las entidades que componen este síndrome.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales más frecuentes de la MCTD son el fenómeno de Raynaud, la tumefacción de las manos, las artralgias, las mialgias y la fatiga. En ocasiones, los pacientes pueden consultar por un cuadro de comienzo brusco con fiebre alta, polimiositis, artritis y trastornos neurológicos, como neuralgia del trigémino y meningitis aséptica. Las distintas manifestaciones de la alteración del tejido conectivo que constituyen la MCTD aparecen a lo largo de meses y años.

Los dedos y toda la mano pueden esta hinchados, y esto va seguido más tarde de esclerodactilia. Los cambios esclerodérmicos suelen estar limitados a las partes distales de los miembros y, a veces, a la cara, pero respetando el tronco. Pueden aparecer telangiectasias y calcinosis. Algunos pacientes tienen manifestaciones mucocutáneas propias del SLE, como clásica erupción malar, fotosensibilidad, lesiones discoides, alopecia y úlceras dolorosas de la boca. Pocas veces se observa una erupción eritematosa en los nudillos, los codos y las rodillas, y un color heliotropo de los párpados, datos característicos de la dermatomiositis.

Con frecuencia aparecen dolores, rigidez e hinchazón de las articulaciones periféricas. También pueden verse deformidades de las manos parecidas a las de la artritis reumatoide, pero por lo general sin erosiones óseas. En ocasiones se observa una poliartritis destructiva. Las mialgias son

un síntoma frecuente. Algunos pacientes presentan los síntomas típicos de la polimiositis, con debilidad muscular proximal, alteraciones electromiográficas, niveles séricos altos de las enzimas musculares, y lesiones inflamatorias en la biopsia muscular.

Alrededor de 85% de los pacientes presenta afección pulmonar, que suele ser asintomática. La única alteración puede ser la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Con frecuencia existe pleuresía, pero rara vez se vincula con derrames pleurales profusos. Algunos pacientes presentan una neumopatía intersticial. La causa más frecuente de muerte en los pacientes con MCTD es la hipertensión arterial pulmonar.

Alrededor de 25% de los pacientes presenta nefropatía, cuya forma más común es una glomerulonefritis membranosa por lo común leve pero que puede producir un síndrome nefrótico. En la MCTD es rara la glomerulonefritis proliferativa difusa, probablemente por la acción protectora que ejercen los títulos altos de los anticuerpos anti-RNP U_1. En pocos pacientes se observan crisis renales secundarias a hipertensión nefrovascular maligna, como ocurre en la esclerodermia.

Existe afección gastrointestinal en casi 70% de los casos. Las manifestaciones más frecuentes son los trastornos de la motilidad esofágica, la relajación del esfínter esofágico inferior y el reflujo gastroesofágico. Las manifestaciones intestinales son similares a las que produce la esclerodermia.

Entre las manifestaciones cardíacas destaca la pericarditis en un 30% de los casos y, con menos frecuencia, miocarditis, arritmias, trastornos de la conducción y prolapso de la válvula mitral. Otras manifestaciones clínicas de la MCTD son neuropatía del trigémino, neuropatías periféricas, meningitis aséptica, adenopatías y síndrome de Sjögren. A los cinco años del comienzo la mayoría de los pacientes presenta o presentará los criterios clínicos necesarios para diagnosticar alguna de las enfermedades de superposición del tejido conectivo, la mayoría de las veces un SLE o una esclerosis sistémica.

Datos de laboratorio

En la mayoría de los pacientes se observa la anemia propia de las inflamaciones crónicas y existe una prueba de Coombs directa positiva, pero es rara la anemia hemolítica. Algunos enfermos presentan leucopenia, trombocitopenia, o ambas clases de citopenia. Es frecuente la hipergammaglobulinemia, y el factor reumatoide se detecta en 50% de los casos.

Todos los pacientes, según la definición de MCTD, tienen anticuerpos contra RNP U_1. Este anticuerpo tiene especificidad contra la proteína de 70 kDa que forma complejos con un RNA nuclear de pequeño tamaño. Los anticuerpos anti-RNP U_1 se vinculan con el HLA-DR4, pero no a HLA-DR2 ni a HLA-DR3, que se encuentran en el SLE. En algunos laboratorios se ha descubierto una similitud molecular entre la RNP U_1 y los antígenos de los retrovirus.

Tratamiento

El tratamiento de la MCTD es esencialmente el mismo que se aplicaría a las enfermedades del tejido conectivo, ya citadas, que componen este síndrome. En más de 50% de los pacientes la evolución

es favorable. La supervivencia a los 10 años es aproximadamente de 80%, pero varía dependiendo de la enfermedad del tejido conectivo que acaba desarrollándose.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fascitis eosinofílica

La fascitis eosinofílica es un síndrome afín a la esclerodermia, de causa desconocida, y que se caracteriza por inflamación inicial seguida más adelante de esclerosis de la dermis, tejido subcutáneo y fascias profundas. Este trastorno afecta a personas adultas y comienza por lo general después de una actividad física agotadora. Los pacientes no presentan fenómeno de Raynaud ni afección de órganos internos. Hay algunas entidades inmunitarias que se han aunado a la fascitis eosinofílica, como la anemia aplásica, el síndrome mielodisplásico y la trombocitopenia. El comienzo suele ser brusco con hinchazón y dolor provocados por el contacto y la presión, que afecta simétricamente a la parte distal de los miembros, lo cual va seguido rápidamente de induración de la piel y el tejido subcutáneo. La piel presenta un aspecto fruncido parecido a un empedrado. En las fases precoces de la enfermedad aparece un síndrome del túnel del carpo y más adelante se observan contracturas en flexión. Suele haber miositis de intensidad leve, pero las concentraciones de cinasa de creatinina suelen resultar normales. En las primeras etapas de la enfermedad existe una marcada eosinofilia, cuya intensidad disminuye ulteriormente. Con frecuencia existen niveles séricos altos de IgG policlonal e inmunocomplejos. En la biopsia tomada de todo el espesor de la piel, la fascia y la capa muscular superficial se encuentra una infiltración perivascular constituida por histiocitos, eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. La biopsia realizada en fases evolutivas más avanzadas pone de manifiesto esclerosis. Al cabo de dos a cinco años de evolución, la enfermedad puede mejorar espontáneamente y, en ocasiones, remitir por completo. Algunos pacientes siguen padeciendo la enfermedad, mientras que otros quedan con contracturas en flexión. La administración de glucocorticoides puede aliviar los síntomas y atenuar la eosinofilia. Se han descrito mejorías con el uso del bloqueador H_2 cimetidina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de eosinofilia-mialgias

En 1989 aumentó enormemente el número de casos publicados de pacientes que presentaban lesiones cutáneas del tipo de la esclerodermia, junto con mialgias y eosinofilia. La mayoría de estos casos, aunque no todos, se asociaron a la ingestión del L-triptófano que fabricaba una sola empresa japonesa. Se descubrió que los lotes de L-triptófano implicados en el síndrome de eosinofilia-mialgias (EMS) contenían mínimas cantidades de un contaminante, el cual se identificó como un dímero del L-triptófano que había aparecido en 1988 después de haberse introducido algunos cambios en el proceso de fabricación de este fármaco. No se sabe con claridad si este contaminante es el agente causal o si hay otra sustancia responsable. *Los productos con L-triptófano fueron retirados del mercado en 1990.* El EMS puede comenzar de forma súbita o insidiosa. En las primeras fases de la enfermedad, las manifestaciones clínicas consisten en fiebre ligera, fatiga, disnea, tos, artralgias y artritis, erupciones eritematosas fugaces, calambres y mialgias intensas. Puede haber infiltrados pulmonares. En los dos o tres meses siguientes aparecen los cambios cutáneos de tipo esclerodérmico. En algunos casos se observa una neuropatía periférica que puede ser duradera, y en otros, una polineuropatía ascendente que puede provocar parálisis e insuficiencia respiratoria capaz de exigir respiración asistida. Se sabe que este síndrome produce trastornos de la función cognoscitiva con deterioro de la memoria y pérdida de la capacidad de concentración. En algunos pacientes aparecen miocarditis y arritmias cardíacas, y un escaso número de ellos presenta hipertensión pulmonar. Un tercio aproximadamente de los pacientes tiene manifestaciones de fascitis eosinofílica. A lo que más es similar el EMS es al síndrome del aceite tóxico; sin embargo, no existe fenómeno de Raynaud, y la prevalencia de hipertensión pulmonar y de cuadros tromboembólicos es menor. El recuento de eosinófilos en sangre periférica proporciona cifras de más de 1 000 células/μl en la mayoría de los pacientes. Los datos histológicos en la biopsia de piel, fascias y músculo superficial son similares a las que se encuentran en la fascitis eosinofílica. Las manifestaciones clínicas del EMS pueden persistir después de haber interrumpido el consumo de L-triptófano. El EMS puede tener una evolución crónica y su respuesta al tratamiento ha sido variable. El tratamiento ha consistido en la administración de glucocorticoides, antipalúdicos, inmunodepresores y en la plasmaféresis. En la mayoría de los pacientes la prednisona fue beneficiosa durante la fase inflamatoria aguda de la enfermedad y produjo la desaparición de los infiltrados pulmonares, del edema periférico y de la eosinofilia. En fases más tardías de la enfermedad no se ha encontrado ningún tratamiento que sea especialmente valioso. Se desconoce

la patogenia de esta enfermedad. El seguimiento durante dos años, y desde el comienzo del trastorno, de los pacientes afectados ha permitido comprobar que gran parte de los síntomas y datos de la exploración física han desaparecido o mejorado, salvo el trastorno de las funciones cognoscitivas, que llega a empeorar en un tercio aproximadamente de los pacientes, y la neuropatía periférica, que sigue sin modificarse (cap. 370).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bennett RM: Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 1241–1259

Black CM: Systemic sclerosis: Management, in *Rheumatology*, 2 ed, JH Klippel, PA Dieppe (eds). London, Mosby International, 1998, 7:11.1

Bordron A et al: The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis. J Clin Invest 101:2029, 1998 [PMID: 9593758]

Carpentier PH, Maricq HR: Microvasculature in systemic sclerosis. Rheum Dis Clin North Am 16:75, 1990 [PMID: 2406812]

Clements PJ et al: High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. Arthritis Rheum 42:1194, 1999 [PMID: 10366112]

DeMarco PJ et al: Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: The high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse system sclerosis trial. Arthritis Rheum 46:2836, 2002

Evans PC et al: Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. Blood 93:2033, 1999 [PMID: 10068676]

Feghali-Bostwick C et al: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 48:1956, 2003 [PMID: 12847690]

Hamamdzic D et al: Role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 14:694, 2002 [PMID: 12410093]

Hertzman PA et al: The eosinophilia-myalgia syndrome: Status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. Ann Intern Med 122:851, 1995 [PMID: 7741371]

Ihn H et al: Pathogenesis of fibrosis: Role of TGF-β and CTGF. Curr Opin Rheumatol 14:681, 2002 [PMID: 12410091]

Kissen EY et al: Transforming growth factor beta induces fibroblast fibrillin-1 matrix formation. Arthritis Rheum 46:3000, 2002

Klings ES et al: Systemic sclerosis–associated pulmonary hypertension: Short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). Arthritis Rheum 42:2638, 1999 [PMID: 10616012]

Korn JH: Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma), in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 1643–1654

Lakhanpal S et al: Eosinophilic fasciitis: Clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin Arthritis Rheum 17:221, 1988 [PMID: 3232080]

LeRoy EC et al: Systemic sclerosis (scleroderma): Classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 15:202, 1988 [PMID: 3361530]

McSweeney PA et al: High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: Initial outcomes. Blood 100:1602, 2002 [PMID: 12176878]

Medsger TA Jr: Systemic sclerosis (scleroderma), Clinical aspects, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 1590–1624

Nelson JL et al: Microchimerism and human autoimmune disease. Lupus 11:651, 2002 [PMID: 12413060]

Reichlin M: Undifferentiated connective tissue diseases, overlap syndromes, and mixed connective tissue disease, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 1445–1454

Rose S et al: Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Gastroenterol Clin North Am 27:563, 1998 [PMID: 9891698]

Rubin LJ et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 346:896, 2002 [PMID: 11907289]

Sato S et al: Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with SSc: Association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. J Rheumatol 27:149, 2000 [PMID: 10648031]

Schachna L, Wigley FM et al: Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. Curr Opin Rheumatol 14:686, 2002 [PMID: 12410092]

Seibold JR: Scleroderma, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 1211–1239

Silver RM, Bolster MB et al: Trytophan metabolism via the kyurenine pathway in patients with the esoinophilia myalgia syndrome. Arthritis Rheum 35:1097, 1992 [PMID: 1418026]

Silver RM, Bolster MB: Variant forms of scleroderma, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 1625–1642

Steen VD, Medsger TA: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum 41:1613, 1998 [PMID: 9751093]

Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 23:581, 1980

Tan FK, Arnett FC et al: Autoantibodies to fibrillin 1 in systemic sclerosis: Ethnic differences in antigen recognition and lack of correlation with specific features of HLA alleles. Arthritis Rheum 43:2464, 2000 [PMID: 11083269]

Tan FK, Arnett FC et al: Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. Curr Opin Rheumatol 12:511, 2000 [PMID: 11092201]

Varga J et al: Scleroderma and Smads. Arthritis Rheum 46:1703, 2002 [PMID: 12124852]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica y de avance lento caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas que acaba produciendo xerostomía y sequedad ocular. Un tercio aproximadamente de los pacientes presenta además manifestaciones generales. En un número pequeño pero relevante de casos pueden aparecer linfomas malignos. La enfermedad puede verse aisladamente (síndrome de Sjögren primario) o vinculada a otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias (síndrome de Sjögren secundario) (cuadro 304-1).

Cuadro 304-1. Vinculación del síndrome de Sjögren a otras enfermedades autoinmunitarias

Artritis reumatoide	Cirrosis biliar primaria
Lupus eritematoso generalizado	Vasculitis
Esclerodermia	Hepatitis crónica activa
Enfermedad mixta del tejido conectivo	

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Incidencia y prevalencia

La enfermedad afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad (proporción mujer-varón de 9:1), aunque puede observarse en todas las edades, incluida la infancia. La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es, aproximadamente, de 0.5 a 1.0%. Además del síndrome primario, 30% de los pacientes con enfermedad reumática de origen inmunitario presenta un síndrome de Sjögren secundario.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

El síndrome de Sjögren se caracteriza por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y la hiperreactividad de los linfocitos B, como lo atestigua la existencia de autoanticuerpos circulantes. En 25% de los pacientes se observa también un trastorno oligomonoclonal de células B, que se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas monoclonales crioprecipitables con actividad de factor reumatoide.

El suero de los pacientes con síndrome de Sjögren contiene varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano, como son ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoides) y los antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/SS-A, La/SS-B) extraíbles. El autoantígeno Ro/SS-A está formado por dos cadenas polipeptídicas (de 52 y 60 kDa) unidas a RNA citoplásmicos, mientras que la proteína La/SS-B, de 48 kDa se une a los productos transcritos por la polimerasa III de RNA. Por lo general, al momento del diagnóstico se identifican autoanticuerpos contra Ro/SS-A y antígenos La/SS-B, los cuales se relacionan con un comienzo más precoz de la enfermedad, mayor duración de ésta, hipertrofia de las glándulas salivales, mayor infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores y ciertas manifestaciones extraglandulares. En el suero de los pacientes con la enfermedad de Sjögren se han identificado anticuerpos contra fodrina alfa (120 kDa), proteína específica de las glándulas salivales. Las principales células que infiltran a las glándulas exocrinas son linfocitos T y B activados. Rara vez se observan macrófagos y células citolíticas. En las lesiones crónicas se aprecia un número pequeño pero persistente de células dendríticas en formaciones similares a folículos linfoides. A diferencia de los linfocitos infiltrantes, las células epiteliales glandulares sufren apoptosis. Al parecer las células epiteliales ductales y acinares participan activamente al principio y la prolongación de la lesión autoinmunitaria, puesto que producen equivocadamente citocinas proinflamatorias y quimiocinas linfotácticas, además de que expresan en su superficie autoantígenos nucleares. Además, expresan el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y moléculas coestimulantes, y tienen la capacidad de enviar la segunda señal para la activación linfocítica. También se ha observado redistribución de acuaporina 5, proteína de los hidrocanales, desde las membranas apicales hasta el citoplasma de las células epiteliales acinares.

Los estudios inmunogenéticos han demostrado que los antígenos leucocíticos humanos (HLA)-B8, -DR3 y -DRw52 son más prevalentes en los pacientes con síndrome de Sjögren primario que en la población de control normal. El análisis molecular de los genes de los HLA de la clase II ha revelado que los pacientes con síndrome de Sjögren, sea cual fuere su origen étnico, se asocian con gran

frecuencia al alelo DQA1*0501 de los antígenos leucocíticos humanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren tiene síntomas relacionados con la disminución de función de las glándulas lagrimales y salivales. En la mayoría de los pacientes, la forma primaria de la enfermedad evoluciona de forma lenta y benigna. Las primeras manifestaciones pueden ser inespecíficas o consistir en sequedad de las mucosas, y transcurren ocho a 10 años desde los primeros síntomas hasta que la enfermedad se desarrolla por completo.

El principal síntoma bucal del síndrome de Sjögren es la sequedad (xerostomía). El paciente lo describe como dificultad para deglutir el alimento, incapacidad para hablar sin interrupciones, sensación de quemazón, intensificación de la caries dental y problemas para llevar dentadura postiza completa. La exploración física demuestra una mucosa bucal seca, eritematosa y pegajosa. Hay atrofia de las papilas filiformes del dorso de la lengua, y la saliva de las glándulas principales es turbia o no puede recogerse. En dos tercios de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, las parótidas u otras glándulas salivales principales están agrandadas pero esto es raro en la forma secundaria del síndrome. Las pruebas complementarias del diagnóstico son la sialometría, la sialografía y la gammagrafía. Una biopsia de las glándulas salivales menores que se encuentran en los labios permite confirmar histopatológicamente la presencia de infiltrados linfocíticos focales.

La afección ocular es la otra manifestación importante del síndrome de Sjögren. Los pacientes suelen quejarse de sequedad de los ojos, que perciben como una sensación de arenilla bajo los párpados. También hay sensación de quemazón, acumulación de secreción espesa en forma de hebras en el ángulo interno de los ojos, menor producción de lágrimas, enrojecimiento, picor y fatiga ocular, así como aumento de la fotosensibilidad. Estos síntomas son atribuibles a la destrucción del epitelio conjuntival que cubre la córnea y el globo ocular, así como se denomina *queratoconjuntivitis seca*. La evaluación diagnóstica de la queratoconjuntivitis seca consiste en medir el flujo lagrimal con la prueba de Schirmer I y en precisar la composición de las lágrimas determinando el tiempo de disolución de la lágrima o su contenido de lisozima. El examen con lámpara de hendidura de la córnea y la conjuntiva después de teñir con rosa de Bengala descubre la existencia de úlceras corneales puntiformes y de filamentos unidos al epitelio corneal.

Con menos frecuencia se observa afección de otras glándulas exocrinas, como es la menor secreción de las glándulas mucosas de la parte superior e inferior del árbol respiratorio, lo que origina sequedad de la nariz, la garganta y la tráquea (xerotráquea), disminución de la secreción de

las glándulas del tubo digestivo, lo que produce atrofia de la mucosa esofágica, gastritis atrófica y pancreatitis subclínica. También puede haber sequedad de la piel y dispareunia por sequedad de los genitales externos.

Las manifestaciones extraglandulares (generales) aparecen en 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren (cuadro 304-2), aunque son muy raras en los casos de síndrome de Sjögren aunado a artritis reumatoide. Estos pacientes se quejan ante todo de fatigabilidad fácil, febrícula, fenómeno de Raynaud, mialgias y artralgias. La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presenta por lo menos un episodio de artritis no erosiva durante la evolución de su enfermedad. Son frecuentes las manifestaciones derivadas de la afección pulmonar, aunque es raro que adquieran importancia clínica. La manifestación más destacada es la tos, que se atribuye a enfermedad de la pequeña vía respiratoria. La afección renal consiste en una nefritis intersticial que se manifiesta clínicamente por hipostenuria y trastornos de la función tubular renal, con o sin acidosis. La acidosis no tratada puede acabar produciendo nefrocalcinosis. La glomerulonefritis es una manifestación rara que aparece en los pacientes con vasculitis generalizada o crioglobulinemia, o cuando hay superposición del síndrome de Sjögren con el lupus eritematoso generalizado. La vasculitis afecta a los vasos de pequeño y mediano calibres. Sus manifestaciones clínicas más habituales son, púrpura, urticaria recidivante, úlceras cutáneas, glomerulonefritis y mononeuritis múltiple. En 50% de los casos de síndrome de Sjögren se ha encontrado sordera neurosensorial, que guarda relación con la presencia de anticuerpos anticardiolipina.

Cuadro 304-2. Incidencia de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario

Manifestación clínica	Porcentaje
Artralgias o artritis	60
Fenómeno de Raynaud	37
Linfadenopatías	14
Afección pulmonar	14
Vasculitis	11
Afección renal	9
Afección hepática	6
Linfomas	6
Esplenomegalia	3
Neuropatía periférica	2
Miositis	1

Se ha señalado que el síndrome de Sjögren primario con vasculitis también puede manifestarse por una afección multifocal, recidivante y progresiva del sistema nervioso en forma de hemiparesia, mielopatía transversa, déficit hemisensoriales, convulsiones y trastornos de los movimientos.

También se han descrito en estos pacientes meningitis aséptica y esclerosis múltiple.

Los linfomas son manifestaciones bien conocidas del síndrome de Sjögren, que aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. Un agrandamiento persistente de la glándula parótida, adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, linfopenia, crioglobulinemia y niveles bajos del complemento C4 son manifestaciones que sugieren la aparición de linfoma. La mayoría de los linfomas son extraganglionares, de origen en las células B de la zona marginal, y de bajo grado de malignidad. Por lo general los linfomas poco malignos se identifican en forma accidental al valorar una biopsia labial.

Los ganglios linfáticos afectados son casi siempre periféricos. La supervivencia es menor en los pacientes con síntomas B, ganglios linfáticos mayores de 7 cm de diámetro y un grado histológico alto o intermedio.

Los estudios sistemáticos de laboratorio revelan anemia normocrómica, normocítica y, en 70% aproximadamente de los pacientes, elevación de la velocidad de sedimentación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico específico y diferencial

El diagnóstico de síndrome primario de Sjögren se establece cuando el paciente manifiesta xeroftalmía y sequedad bucal, queratoconjuntivitis seca, manifestaciones clásicas bucales y reacción del suero con los autoantígenos Ro/SS-A y La/SS-B. Cuando el diagnóstico es incierto, o bien, para descartar otros problemas que generan xerostomía, xeroftalmía o hipertrofia de las glándulas parótidas se realiza una biopsia labial (cuadros 304-3 y 304-4). En un estudio europeo se estableció una serie de criterios para el diagnóstico, que han sido mejorados por un grupo de estudio europeo-americano (cuadro 304-5).

Cuadro 304-3. Diagnóstico diferencial del síndrome seco

Xerostomía	Xeroftalmía	Hipertrofia parotídea bilateral
Infecciones víricas	Inflamación	Infecciones víricas
Fármacos	Síndrome de Stevens-Johnson	Parotiditis
Psicoactivos	Penfigoide	Gripe
Parasimpaticolíticos	Conjuntivitis crónica	Virus de Epstein-Barr
Hipotensores	Blefaritis crónica	Coxsackievirus A
Psicógena	Síndrome de Sjögren	Citomegalovirus
Irradiación	Fenómenos tóxicos	VIH
Diabetes mellitus	Quemaduras	Sarcoidosis
Traumatismos	Fármacos	Amiloidosis
Síndrome de Sjögren	Procesos neurológicos	Síndrome de Sjögren
	Trastornos funcionales de las glándulas lagrimales	Procesos metabólicos
	Trastornos de la función palpebral	Diabetes mellitus
	Otros	Hiperlipoproteinemias
	Traumatismos	Pancreatitis crónica
	Hipovitaminosis A	Cirrosis hepática
	Anomalías del parpadeo	Causas endocrinas
	Cicatrices palpebrales	Acromegalia

	Anestesia corneal	Hipogonadismo
	Irregularidad epitelial	

Cuadro 304-4. Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren

Infección por el VIH y síndrome seco	Síndrome de Sjögren	Sarcoidosis
Predominio en varones jóvenes	Predominio en mujeres de mediana edad	No se modifica
Ausencia de antoanticuerpos Ro/SS-A o La/SS-B	Presencia de antoanticuerpos	Ausencia de antoanticuerpos contra Ro/SS-A o La/SS-B
Infiltración de las glándulas salivales por linfocitos CD8+	Infiltración de las glándulas salivales por linfocitos CD4+	Granulomas en las glándulas salivales
Vinculación de HLA-DR5	Vinculación a los HLA DR3 y DRw52	Se desconoce
Pruebas serológicas para el VIH positivas	Pruebas serológicas para el VIH negativas	Pruebas serológicas para el VIH negativas

Cuadro 304-5. Criterios internacionales para clasificar el síndrome de Sjögren[a,b,c]

I. Síntomas oculares: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:
1. ¿Ha padecido usted de sequedad ocular diaria y persistente por lo menos durante tres meses?
2. ¿Ha tenido usted sensación recurrente de arena en los ojos?
3. ¿Utiliza sustitutivos de lágrimas más de tres veces al día?
II. Síntomas orales: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:
1. ¿Ha sentido diariamente la boca seca durante más de tres meses?
2. ¿Ha padecido de hipertrofia de las glándulas salivales recurrente o persistente como adulto?
3. ¿A menudo bebe líquidos para ayudarse a deglutir alimentos secos?
III. Signos oculares: evidencia objetiva de daño ocular, que se define como el resultado positivo en por lo menos una de las pruebas siguientes:
1. Prueba I de Shirmer, realizada sin anestesia (≤5 mm en 5 min)
2. Rosa de Bengala o alguna otra calificación con colorante ocular (≥4 de acuerdo con el sistema de clasificación de van Bijsterveld)
IV. Histopatología: en las glándulas salivales menores, sialoadenitis linfocítica focal con una calificación ≥1.
V. Lesiones de las glándulas salivales: evidencia objetiva de daño de las glándulas salivales, que se define por el resultado positivo en por lo menos una de las pruebas siguientes:
1. Secreción salival sin estímulo (≤1.5 ml en 15 min)
2. Sialografía parotídea
3. Gammagrafía de las glándulas salivales

VI. Anticuerpos séricos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B o ambos

[a] Criterios de exclusión: radioterapia previa de cabeza y cuello, hepatitis C, SIDA, linfoma, sarcoidosis, enfermedad del injerto contra el hospedador, anticolinérgicos.

[b] Síndrome primario de Sjögren: cualesquiera cuatro de los seis elementos señalados, a condición de que el elemento IV (histopatología) o el VI (serología) sean positivos, o cualesquiera de los tres o cuatro criterios objetivos (elementos III, IV, V y VI).

[c] En los pacientes con otra posible enfermedad (p. ej., otra enfermedad conocida del tejido conectivo), la presencia de los elementos I o II sumada a dos de los elementos III, IV y V puede considerarse indicativa de síndrome secundario de Sjögren.

Fuente: Tomado de Vitali C y colaboradores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

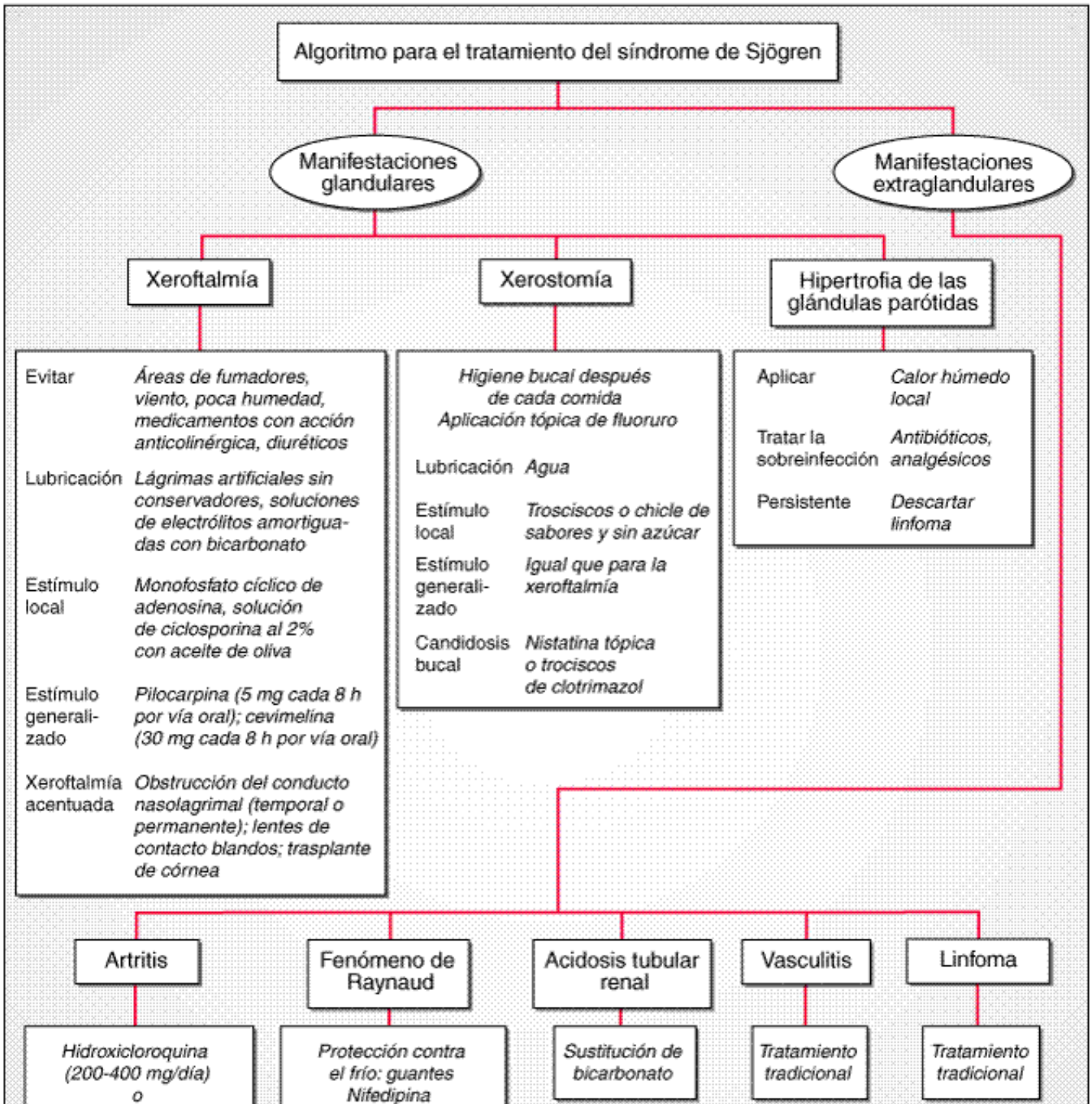
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

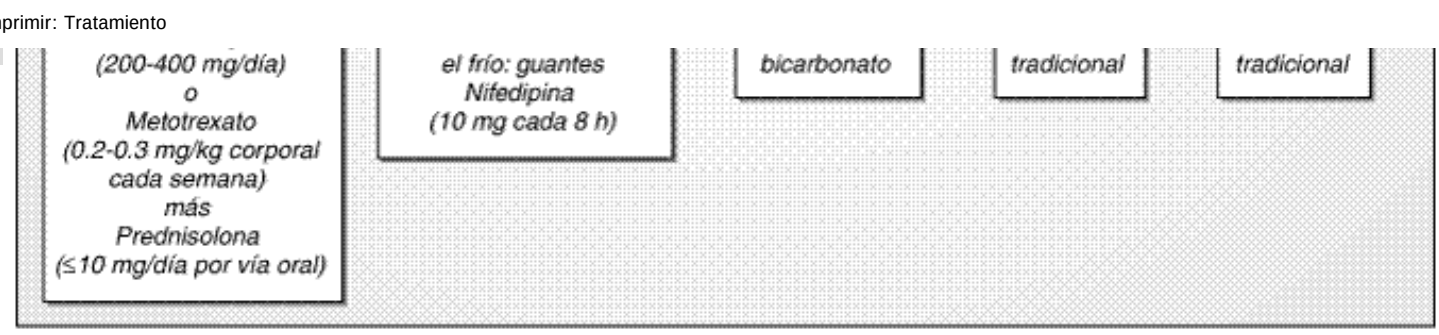
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento en el síndrome de Sjögren pretende aliviar los síntomas y limitar los efectos nocivos circunscritos de la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis seca al sustituir o simular las secreciones ausentes (fig. 304-1).

FIGURA 304-1.





Algoritmo del tratamiento del síndrome de Sjögren.

Existen varios preparados oftálmicos (Tearisol; Liquifilm; metilcelulosa a 0.5%; HipoTears) que sustituyen la ausencia de lágrimas. En caso de que existan úlceras corneales se recomienda cubrir el ojo y aplicar una pomada a base de ácido bórico. Es importante evitar ciertos medicamentos que acentúan la hipofunción lagrimal y salival como los diuréticos, los antihipertensivos y los antidepresivos.

El mejor sustitutivo para la xerostomía es el agua. En el caso de sequedad vaginal se pueden utilizar geles a base de ácido propiónico. Para estimular las secreciones se administra pilocarpina (5 mg cada 8 h) o cevimelina (30 mg cada 8 h) por vía oral; ambas mejoran la sequedad y son bastante bien toleradas. La hidrocloroquina (200 mg) es útil para las artralgias.

En los pacientes con acidosis tubular renal se administra bicarbonato de sodio por vía oral (0.5 a 2.0 mmol/kg cada 6 h). Los glucocorticoides (1 mg/kg/día) y los inmunosupresores (p. ej., ciclofosfamida) sólo están indicados para el tratamiento de la vasculitis diseminada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Fife RS et al: Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. A randomized trial. Arch Intern Med 162:1293, 2002 [PMID: 12038948]

Groneberg DA et al: Distribution of salivary aquaporin-5 in Sjögren's syndrome. Lancet 359:1778, 2002 [PMID: 12049894]

Ioannidis JP et al: Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 46:741, 2002 [PMID: 11920410]

Manoussakis MN, Moutsopoulos HM: Sjögren's syndrome: Current concepts. Adv Intern Med 47:191, 2001 [PMID: 11795075]

Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM: Therapy of Sjögren's syndrome. Springer Semin Immunopathol 23:131, 2001 [PMID: 11455852]

Skopouli FN et al: Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 29:296, 2000 [PMID: 10805354]

Vitali C et al: Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 61:554, 2002 [PMID: 12006334]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Espondiloartritis: introducción

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades que tienen en común diversas características clínicas y su relación con el alelo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B27. Entre estas enfermedades están la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis y la espondilitis psoriásicas (soriásicas), la artritis y la espondilitis enteropáticas, la espondiloartritis juvenil y la espondiloartritis indiferenciada. Sus similitudes en cuanto al cuadro clínico y la predisposición genética sugieren que estas enfermedades tienen mecanismos patógenos muy similares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) es un proceso inflamatorio de causa desconocida que ataca principalmente al esqueleto axil, pero que también puede afectar a las articulaciones periféricas y a las estructuras extraarticulares. Esta enfermedad suele comenzar en los decenios segundo y tercero de la vida; su prevalencia es unas tres veces mayor en los varones que en las mujeres. Otros nombres antiguos son *enfermedad de Marie-Strümpell* o *enfermedad de Bechterew.*

Epidemiología

La AS muestra una estrecha relación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y se observa en todo el mundo en proporciones aproximadas a las de ese antígeno (véase cap. 296). En los estadounidenses de origen caucásico, la prevalencia total del B27 es de 7%, mientras que más de 90% de quienes padecen AS han heredado este antígeno. La vinculación con el B27 es independiente de la gravedad de la enfermedad.

En las encuestas de población, 1 a 6% de los adultos que han heredado el B27 padecen AS. En cambio, en las familias de pacientes con AS, 10 a 30% de los familiares adultos en primer grado que han heredado el B27 presentan también esta enfermedad. Se calcula una tasa de concordancia cercana a 65% en los gemelos idénticos. En la actualidad se piensa que la predisposición a padecer espondilitis anquilosante depende por completo de ciertos factores genéticos, que en casi 33% corresponden a B27.

Anatomía patológica

Se considera que la entesis, el lugar de la inserción de los ligamentos en el hueso, es el lugar fundamental de las lesiones anatomopatológicas en la AS, en especial de las lesiones cercanas a la pelvis y la columna vertebral. La entesitis conlleva un llamativo edema de la médula ósea vecina y con frecuencia se caracteriza por lesiones erosivas que terminan por osificarse.

Una de las primeras manifestaciones de la espondilitis anquilosante es la sacroileítis, con características de entesitis y sinovitis. Las primeras lesiones constan de tejido de granulación subcondral, infiltrados de linfocitos y macrófagos en las zonas ligamentosas y periostiósicas y edema medular subcondral. Más tarde aparece sinovitis, que en ocasiones termina como paño sinovial con islotes de neoformación ósea. Los bordes articulares erosionados son sustituidos

gradualmente por fibrocartílago de regeneración y luego por osificación. Por último, la articulación se oblitera por completo.

En la columna, la lesión inicial consiste en la aparición de tejido de granulación de carácter inflamatorio en la unión formada por el anillo fibroso del cartílago discal y el borde del hueso vertebral. Las fibras más externas del anillo resultan erosionadas y acaban siendo sustituidas por hueso, formándose así el esbozo de un sindesmofito óseo; más tarde éste sigue creciendo por osificación encondral continuada y acaba formando un puente con los cuerpos vertebrales adyacentes. La evolución progresiva de este proceso en dirección ascendente da lugar a la imagen radiográfica de la columna "en caña de bambú". Otras lesiones de la columna son: osteoporosis difusa, erosión de los cuerpos vertebrales en el borde del disco, aspecto cuadrangular de las vértebras e inflamación y destrucción del borde osificado del disco. Con frecuencia hay artritis inflamatoria de las articulaciones interapofisarias, con erosión del cartílago por el paño sinovial, seguida a menudo de anquilosis ósea.

En el transcurso de la evolución de la enfermedad, disminuye considerablemente la densidad mineral ósea en la columna vertebral y el fémur proximal, antes de que produzca inmovilización importante.

En las artritis de las articulaciones periféricas de la AS puede observarse hiperplasia sinovial, infiltración linfoide y formación de paño sinovial, pero en este proceso no hay vellosidades sinoviales exuberantes, depósitos de fibrina, úlceras ni placas de células plasmáticas como se observa en la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) (cap. 301). Las erosiones centrales del cartílago causadas por la proliferación del tejido de granulación subcondral son frecuentes en la AS, pero raras en la artritis reumatoide.

Patogenia

La patogenia de la espondilitis anquilosante no se conoce en detalle, pero seguramente es gobernada por factores inmunitarios. La respuesta tan dramática de todos los aspectos de esta enfermedad al bloqueo terapéutico del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa indica que esta citocina es fundamental en la inmunopatogenia de la espondilitis anquilosante. La articulación sacroilíaca inflamada se encuentra infiltrada con células T CD4+ y CD8+ y macrófagos y presenta una concentración alta de TNF-□. Todavía no se identifica un evento o elemento exógeno específico que desencadene el comienzo de esta enfermedad, si bien algunas características que se superponen con la artritis reactiva y la enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*, IBD) sugieren que participan algunas bacterias intestinales. Asimismo, en estos pacientes es frecuente observar elevación de los anticuerpos séricos contra ciertas bacterias intestinales, pero no se ha identificado la función patógena de estos anticuerpos. La evidencia de una participación directa de B27 se obtuvo de ratones transgénicos para B27, los que desarrollan espontáneamente espondilitis, además de colitis, artritis periférica y otras lesiones características de las espondiloartritis.

Se han acumulado pruebas sobre autoinmunidad contra el proteoglicano del cartílago agrecano. Una posible explicación de la distribución de las lesiones en la espondilitis anquilosante es que comparte los epítopos antigénicos del proteoglucano.

Manifestaciones clínicas

Los primeros síntomas de la enfermedad suelen advertirse al final de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta; en los países occidentales la mediana de edad es de 23 años. En 5% de los pacientes los síntomas comienzan pasados los 40 años de edad. El primer síntoma suele ser el dolor sordo, de comienzo insidioso, que se percibe profundamente en los glúteos y la región lumbar baja, y que conlleva rigidez lumbar matutina de varias horas de duración que mejora con el ejercicio y reaparece después de un período de inactividad. A los pocos meses del comienzo, el dolor se vuelve más prolongado y es bilateral. Pueden ser frecuentes las exacerbaciones nocturnas del dolor, que obligan al paciente a levantarse y a moverse.

En algunos pacientes, los dolores y la rigidez de espalda conllevan hipersensibilidad ósea con el contacto y la presión (lo que tal vez refleje entesitis), mientras que en otros este último síntoma puede ser la molestia predominante. Las localizaciones más frecuentes del dolor óseo provocado son las articulaciones esternocostales, las apófisis espinosas, las crestas ilíacas, el trocánter mayor de ambos fémures, las tuberosidades isquiáticas, las espinas tibiales y los talones. En ocasiones, los dolores óseos del tórax son la primera manifestación. Se observa artritis de caderas y hombros (articulaciones de las "raíces" de los miembros) en 25 a 35% de los pacientes, muchas veces en estadios precoces de la enfermedad. La afección de otras articulaciones periféricas distintas de las caderas y los hombros suele ser asimétrica y aparece hasta en 30% de los pacientes en cualquier momento de la enfermedad. El dolor y la rigidez del cuello por afección de la región cervical suelen ser manifestaciones bastante tardías. Alguno que otro paciente, ante todo del grupo de edad más avanzada, presenta síntomas preferentemente generales como fatiga, anorexia, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos.

La AS en los países en vías de desarrollo suele ser una enfermedad de comienzo juvenil. En esos casos suele predominar la artritis periférica y la entesitis, mientras que los síntomas axiles sobrevienen al final de la adolescencia.

Al principio, los signos de la exploración física reflejan la existencia del proceso inflamatorio. Los datos más específicos consisten en pérdida de la movilidad de la columna, limitación de los movimientos de flexión-extensión hacia delante y a los lados a nivel de la región lumbar, y menor amplitud de las dilataciones respiratorias. La limitación de los movimientos suele ser desproporcionada con respecto al grado de anquilosis ósea, debido a la existencia de un espasmo muscular secundario al dolor y la inflamación. El dolor de las articulaciones sacroilíacas se puede desencadenar ejerciendo compresión directa o con maniobras de distensión articular. Además, suele haber hipersensibilidad con la palpación en las zonas con sensibilidad ósea sintomática y espasmo de los músculos paraespinales.

La prueba de Schober es útil para medir el grado de flexión de la región lumbar. Con el paciente en pie y los talones juntos, se trazan marcas en la columna 5 cm por debajo y 10 cm por encima de la unión lumbosacra (determinada por una línea horizontal que pasa por las espinas ilíacas posterosuperiores). Luego, el paciente se inclina al máximo hacia adelante, y entonces se mide la distancia que separa a ambas marcas. Esa distancia debe aumentar en 5 cm o más cuando la movilidad de la columna es normal, y es menor de 4 cm cuando esa movilidad está disminuida. La amplitud de las dilataciones torácicas se mide por la diferencia que existe entre la inspiración máxima y la espiración forzada máxima a nivel del cuarto espacio intercostal en los varones, o inmediatamente por debajo de las mamas en las mujeres. La expansión normal del tórax es de 5 cm o más.

Si esas articulaciones están afectadas suele haber limitación o dolor con los movimientos de caderas o de hombros. Hay que advertir que en las primeras fases evolutivas de los casos leves, los síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos, y que la exploración física puede ser completamente normal.

El curso de la enfermedad es sumamente variable, variando desde los casos con rigidez ligera y unos signos radiográficos de sacroileítis ambiguos hasta los pacientes que presentan fusión completa de la columna y una artritis intensa de ambas caderas acompañadas posiblemente de artritis periférica y de manifestaciones extraarticulares. El dolor tiene tendencia a ser persistente al comienzo de la enfermedad para volverse luego intermitente, con períodos alternados de exacerbaciones y remisiones. En un caso grave y típico sin tratamiento, en el que la espondilitis avanza hasta que se forman sindesmofitos, la postura del paciente sufre una serie de cambios característicos, con lordosis lumbar, atrofia de los glúteos y xifosis torácica pronunciada. En ocasiones el cuello se curva en sentido anterógrado o aparecen contracturas de flexión en la cadera, que son compensadas por la flexión de las rodillas. Un método para vigilar el avance de la enfermedad es midiendo la altura del paciente, su expansión torácica, realizando la prueba de Schober y midiendo la distancia entre el occipucio y la pared. En unos cuantos casos el paciente manifiesta datos físicos avanzados pero niega haber padecido síntomas importantes.

En algunos estudios, pero no en todos, el comienzo de la enfermedad en la adolescencia guarda relación con un pronóstico adverso. Cuando la afección de las caderas es grave y precoz, es un indicio de enfermedad progresiva. En las mujeres, el proceso tiene menos tendencia a agravarse hasta causar anquilosis total de la columna, pero algunas pruebas indican mayor prevalencia de anquilosis cervical y de artritis periférica en la mujer. En los países industrializados, la artritis periférica (distal a los hombros y las caderas) aparece en alrededor de 25% de los pacientes, siendo en general una manifestación tardía, mientras que en los países en vías de desarrollo, la prevalencia es mucho mayor y el comienzo se produce casi siempre en las primeras etapas evolutivas de la enfermedad. El embarazo no ejerce efectos sistemáticos sobre la AS, los síntomas pueden mejorar, mantenerse estables o empeorar en 33% de las embarazadas, respectivamente.

La complicación más grave de la afección raquídea son las fracturas vertebrales, que pueden ocurrir

incluso con traumatismos poco importantes y están favorecidas por la osteoporosis y la rigidez de la columna. Afectan ante todo a las vértebras cervicales; pueden ser fracturas con desplazamiento y lesionar la médula espinal.

La manifestación extrarticular más frecuente es la uveítis aguda anterior, que aparece en 30% de los pacientes y en ocasiones precede a la espondilitis. Los episodios son unilaterales y se caracterizan por dolor, fotofobia y lagrimeo. Estas crisis tienden a recurrir, a menudo en el ojo opuesto. Tanto las cataratas como el glaucoma secundario constituyen secuelas relativamente frecuentes. Hasta 60% de los pacientes padece inflamación del colon o el íleon. Casi siempre es asintomática, pero en 5 a 10% de los casos aparece enfermedad inflamatoria intestinal franca. En un pequeño porcentaje de pacientes conlleva insuficiencia aórtica, en ocasiones con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva; rara vez aparece al principio de la enfermedad. También puede haber bloqueo cardíaco de tercer grado solo o combinado con insuficiencia aórtica. Asimismo, las lesiones pulmonares subclínicas y la disfunción cardíaca son complicaciones relativamente comunes. Por lo contrario, el síndrome de la cola de caballo y la fibrosis de avance lento del lóbulo pulmonar superior son complicaciones raras de la espondilitis prolongada. También la fibrosis retroperitoneal es rara. Se dice que la prostatitis es más frecuente en los varones con espondilitis anquilosante y la amiloidosis es rara (cap. 310).

Recientemente se han creado varias escalas validadas de medida de la actividad de la enfermedad y el resultado funcional. A pesar de la cronicidad de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con AS puede desempeñar un trabajo retribuido. Sus efectos en la supervivencia son objeto de controversia. Algunos estudios, pero otros no, sugieren que acorta la supervivencia, comparada con la de la población general. La mortalidad atribuible a la enfermedad se debe en gran medida a traumatismos sobre la columna, insuficiencia aórtica, insuficiencia respiratoria, nefropatía amiloidea o complicaciones del tratamiento, como son las hemorragias digestivas altas.

Análisis de laboratorio

No existe un estudio de laboratorio que permita diagnosticar espondilitis anquilosante. En la mayor parte de los grupos étnicos, 90% de los pacientes con esta enfermedad posee B27. A menudo conlleva aumento en la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y la proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP). En ocasiones aparece anemia leve. Cuando la enfermedad es grave, se eleva la fosfatasa alcalina. También se incrementa la IgA sérica. Tanto el factor reumatoide como los anticuerpos antinucleares son negativos, a menos que exista otra enfermedad concomitante. El líquido sinovial de las articulaciones periféricas en la espondilitis anquilosante presenta inflamación inespecífica. Cuando la motilidad de la pared torácica es limitada, frecuentemente disminuye la capacidad vital y aumenta la capacidad residual funcional, pero en general las medidas de la corriente aérea son normales al igual que la ventilación.

Signos radiográficos

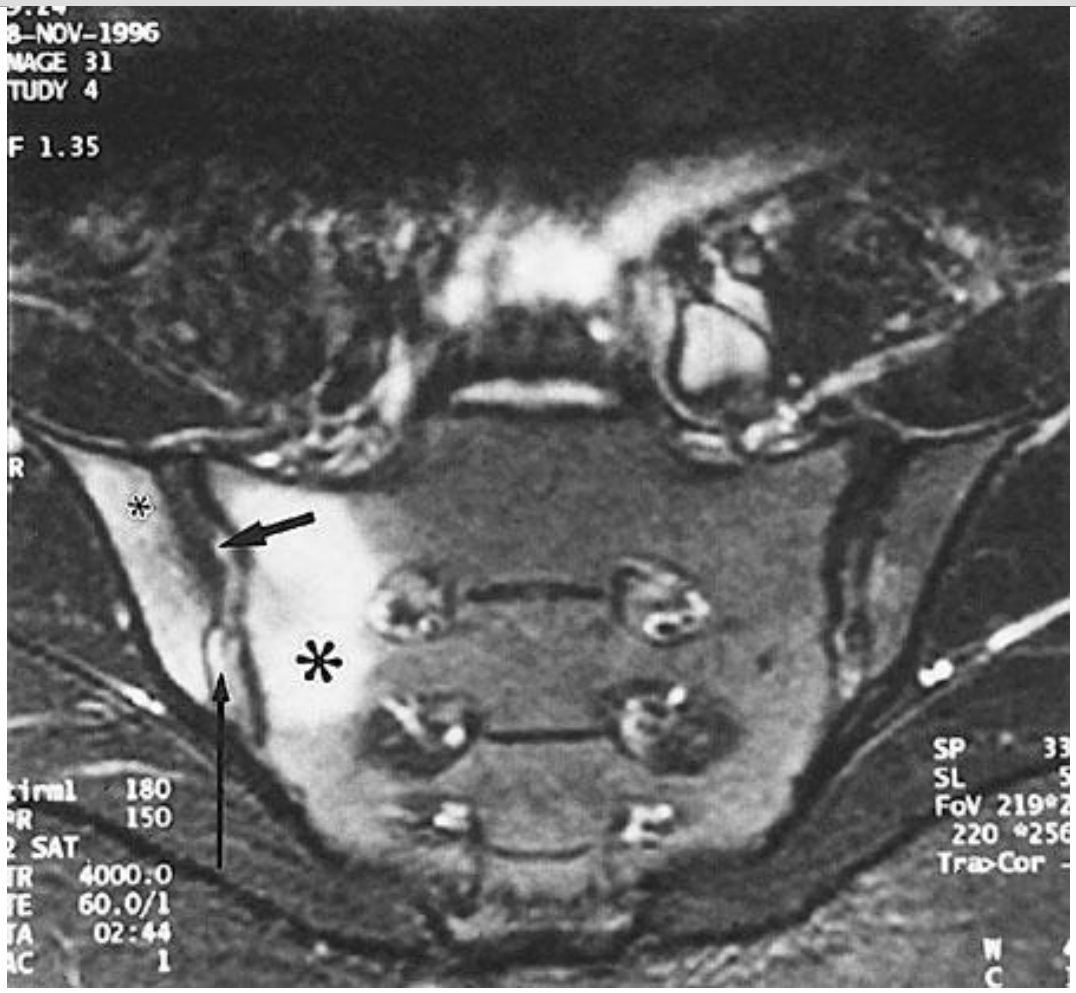
En la AS suele haber una sacroileítis radiográficamente demostrable. La primera alteración de las

articulaciones sacroilíacas que se pone de manifiesto en la radiografía simple es la borrosidad del borde cortical del hueso subcondral, seguida de erosiones y esclerosis. El empeoramiento de las erosiones produce "seudoensanchamiento" del espacio articular; cuando sobreviene la anquilosis, primero fibrosa y luego ósea, las articulaciones pueden acabar por obliterarse. Las lesiones y su tendencia a empeorar suelen ser bilaterales y simétricas.

En la región lumbar, el avance de la enfermedad produce un enderezamiento secundario a la desaparición de la lordosis, y existe una esclerosis reactiva causada por la osteítis del borde anterior de los cuerpos vertebrales seguida de erosión, lo que da lugar a una imagen de cuerpos vertebrales "cuadrados". La osificación progresiva de las capas superficiales del anillo fibroso conduce al final a la formación de sindesmofitos marginales visibles en la radiografía simple como puentes óseos superiores a un cuerpo vertebral a otro por delante y por los lados.

En los casos leves pueden transcurrir años antes de que las alteraciones inequívocas de las articulaciones sacroilíacas sean evidentes en la radiografía simple. La tomografía computadorizada (CT) y las imágenes por resonancia magnética (MRI) pueden detectar fielmente las alteraciones en un estadio más temprano de la enfermedad que la radiografía simple. La MRI se ha revelado como una técnica muy sensible y específica para identificar la inflamación intraarticular, las alteraciones del cartílago y el edema de la médula ósea subyacente de la sacroileítis precoz (fig. 305-1). En los casos sospechosos en los que la radiografía convencional no revela alteraciones sacroilíacas claras o cuando no es deseable (p. ej., en mujeres jóvenes o en niños), la MRI dinámica es el procedimiento preferente para establecer el diagnóstico de sacroileítis.

FIGURA 305-1.



Sacroileítis incipiente en la espondilitis anquilosante. Imagen por resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas en una mujer de 23 años con dolor inflamatorio progresivo en el lado derecho de seis meses de duración. Las radiografías convencionales fueron normales. Una imagen con supresión de la grasa empleando una secuencia corta de recuperación de la inversión tau (*short tau inversion recovery,* STIR), muestra una sacroileítis aguda en el lado derecho, con edema y médula ósea yuxtaarticular (*asteriscos*), en la región de la sinovia y la cápsula articular (*flecha fina*), y en la región de los ligamentos interóseos (*flecha gruesa*). Las alteraciones crónicas precoces, como las erosiones corticales y el ensanchamiento del espacio articular, eran evidentes en las imágenes, T1-, T1 realzada con contraste, y en las imágenes ponderadas en T2* (no mostradas). La paciente presentó más tarde una sacroileítis bilateral evidente en la radiografía que cumplía los criterios de la espondilitis anquilosante. (Fotografía proporcionada por el *Dr. Jürgen Braun,* publicada anteriormente en *Zeitschrift für Rheumatologie 58:61, 1999.* Reproducida con autorización.)

La disminución de la densidad mineral ósea se puede detectar por absorciometría de fotón doble del cuello femoral o la región lumbar. Las lecturas erróneamente altas en relación con la osificación de la columna se pueden evitar empleando una proyección lateral del cuerpo vertebral de L3.

Diagnóstico

Es importante establecer el diagnóstico de espondilitis anquilosante incipiente antes de que se produzca una deformidad irreversible. En la actualidad se utilizan ampliamente los criterios modificados de Nueva York (1984), con este fin. Éstos constan de lo siguiente: 1) antecedente de lumbalgia de tipo inflamatorio (véase más adelante en este capítulo); 2) limitación de los movimientos en la región lumbar en los planos tanto sagital como frontal; 3) limitación de la

expansión torácica, en relación con los valores estándar para la edad y sexo, y 4) sacroileítis radiográfica definitiva. La presencia de sacroileítis radiográfica y cualquiera de los otros tres criterios basta para diagnosticar espondilitis anquilosante. La resonancia magnética que presenta sacroileítis aumenta considerablemente la sensibilidad de estos criterios (fig. 305-1).

La existencia del B27 no es necesaria ni suficiente para establecer el diagnóstico, pero la valoración del B27 puede ser útil en los pacientes cuyo cuadro clínico sugiera el trastorno pero que todavía no tienen sacroileítis radiográfica. Además, la ausencia de B27 en un caso típico de AS aumenta significativamente la probabilidad de una IBD coexistente.

La AS debe diferenciarse de otras muchas causas de dolor lumbar, algunas de las cuales son más frecuentes todavía que la AS. El dolor de espalda de carácter inflamatorio de la AS suele caracterizarse por las cinco manifestaciones siguientes: 1) aparición por debajo de los 40 años, 2) comienzo gradual, 3) duración mayor de tres meses antes de acudir al médico, 4) rigidez matutina y 5) mejoría con el ejercicio o la actividad. Las causas más frecuentes de dolor de espalda, aparte de la AS, son principalmente de origen mecánico o degenerativo, más que inflamatorio, y no ofrecen esos caracteres. Con menos frecuencia, existen causas metabólicas, infecciosas y procesos malignos que producen dolor de espalda y que también deben diferenciarse de la AS. La ocronosis puede producir un fenotípico clínica y radiológicamente similar a la espondilitis anquilosante.

En la *hiperostosis esquelética difusa idiopática* (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*, DISH) hay una intensa calcificación y osificación de los ligamentos paraespinosos. La calcificación y la osificación ligamentosa suele ser más intensa en el ligamento longitudinal anterior y produce una imagen de "cera derretida" en la parte anterior de los cuerpos vertebrales. Los espacios intervertebrales ocupados por los discos están bien conservados, y las articulaciones interapofisarias y sacroilíacas tienen un aspecto normal, lo que ayuda a distinguir la DISH de la espondilosis y de la AS, respectivamente.

La hiperostosis esquelética idiopática difusa aparece en personas de edad madura y ancianos. Suele ser asintomática, pero en ocasiones origina rigidez. Los cambios radiográficos son mucho más espectaculares que los síntomas.

Tratamiento

La publicación en el año 2000 de respuestas espectaculares a un régimen de anti-TNF-α revolucionó el tratamiento de la espondilitis anquilosante y de otras espondiloartritis. Los pacientes con esta enfermedad que reciben infliximab (anticuerpo monoclonal anti-TNF-α híbrido de ser humano o ratón) o etanercept (proteína soluble p75 de la fusión entre receptor TNFα-IgG) presentan una reducción rápida, profunda y sostenida de los datos clínicos y de laboratorio que traducen actividad de la enfermedad. En los pacientes con espondilitis prolongada e incluso con anquilosis completa de columna se ha observado una mejoría sorprendente en los datos tanto objetivos como subjetivos de actividad y función, incluyendo rigidez matutina, dolor, motilidad de la columna, edema de las articulaciones periféricas, CRP y ESR. Los estudios con resonancia magnética indican una resolución

considerable del edema medular, de la entesitis y los derrames articulares en las articulaciones sacroilíacas, la columna y articulaciones periféricas. En general, los 10 estudios que se han publicado entre 2000 y 2002 (nueve con infliximab, uno con etanercept; siete abiertos, tres estudios aleatorios con testigos; duración de ocho a 54 semanas) publicaron una reducción promedio de 60% en el índice de actividad de espondilitis anquilosante de Bath (*BATH Ankylosing Spondylytis Disease Activity Index*, BASDAI), que es el método más utilizado para medir la actividad de la enfermedad (intervalo: de 45 a 93% en comparación de 3 a 10% en los tres grupos que recibieron placebo). En la actualidad no se sabe en forma definitiva si esta terapéutica detiene el avance de la enfermedad, pero parece bastante probable. Tampoco se sabe si invierte la anquilosis ni otras lesiones, pero también es bastante probable que lo haga.

El método para administrar estos fármacos en los pacientes con espondilitis anquilosante es similar al que se utiliza en la artritis reumatoide. El infliximab se administra en forma de solución intravenosa, en dosis de 5 mg/kg, que se repite dos semanas después, de nuevo a las seis semanas y más tarde a intervalos de ocho semanas. El etanercept se administra en dosis de 25 mg por medio de inyección subcutánea dos veces a la semana.

Si bien hasta la fecha estos inmunosupresores tan potentes han demostrado tener un gran margen de seguridad, se han observado seis tipos de efectos secundarios: 1) infecciones graves, como tuberculosis diseminada; 2) trastornos hematológicos como pancitopenia; 3) trastornos desmielinizantes; 4) exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva; 5) autoanticuerpos y cuadro clínico del lupus eritematoso generalizado, y 6) reacciones cutáneas de hipersensibilidad en el sitio donde se administra la solución o la inyección. La mayor frecuencia de cáncer es únicamente teórica.

Las complicaciones graves han sido contadas, pero todavía no se conocen ni la frecuencia de los efectos secundarios ni los efectos a largo plazo de estos fármacos. Además, los anti-TNF-α con que se cuenta en la actualidad son muy caros. Por tanto, todavía no se sabe qué pacientes con espondilitis anquilosante u otras espondiloartropatías deben recibir este tipo de tratamiento. Antiguamente el tratamiento tradicional de la espondilitis anquilosante era la administración de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), como indometacina o, más recientemente, inhibidores de ciclooxigenasa (COX)-2, combinados con un programa de ejercicio diseñado para conservar la postura y la amplitud de los movimientos. Se ha demostrado que la sulfasalazina, a razón de 2 a 3 g/día y de metotrexato, 10 a 25 mg por semana, producen resultados intermedios, principalmente en la artritis periférica. En la espondilitis anquilosante no se ha demostrado que los glucocorticoides por vía oral ni el oro proporcionen algún beneficio. Los estudios más recientes indican que quizá se obtengan beneficios en la espondilitis anquilosante con los siguientes medicamentos: el bisfosfonato pamidronato, en dosis de 60 mg cada mes a través de una solución intravenosa; talidomida, 200 mg/día, que quizá también inhibe al TNF-α; y al isótopo emisor alfa de ^{224}Ra, en dosis de 1 MBq semanal a través de una solución intravenosa. (Hasta el momento de esta publicación, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) no había aprobado la azatioprina, metotrexato, sulfasalazina, infliximab, etanercept, pamidronato, talidomida ni ^{224}Ra

para estos fines.)

La esclerosis anquilosante es una enfermedad progresiva y crónica que reduce en grado considerable la productividad y la calidad de vida. Aunque algunos pacientes con una variedad leve de esta enfermedad controlan bastante bien el dolor con algún antiinflamatorio no esteroideo y su enfermedad avanza muy poco desde el punto de vista radiográfico, la mayoría padece dolor axil, rigidez y avance de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional. Por tanto, si los anti-TNF-α u otras sustancias de potencia similar siguen siendo seguros y eficaces, es posible prever que acabarán por convertirse en el tratamiento convencional en la mayoría de los pacientes con espondilitis anquilosante.

La indicación más frecuente de la cirugía en los pacientes con AS es la artritis grave de la cadera, donde el dolor y la rigidez se alivian de forma espectacular con una artroplastia total. Hay un pequeño número de pacientes que puede mejorar corrigiendo quirúrgicamente las deformidades extremas en flexión de la columna o la subluxación atlantoaxil.

Los brotes de uveítis suelen tratarse con buenos resultados aplicando glucocorticoides y midriáticos por vía tópica, aunque algunos casos requieren glucocorticoides por vía general, o incluso inmunodepresores. La respuesta de la uveítis a los anti-TNF-α no ha sido tan predecible como las demás características de la espondilitis anquilosante. En algunos casos, los problemas cardíacos concomitantes requieren un marcapasos o una sustitución valvular aórtica. En la actualidad el tratamiento de la osteoporosis del esqueleto axil es el mismo que en la osteoporosis primaria, ya que no existen datos específicos para la espondilitis anquilosante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis reactiva

El término *artritis reactiva* (*reactive arthritis*, ReA) se aplica a una artritis aguda no supurada que aparece como complicación de una infección localizada en otro sitio del organismo. En los últimos años, este nombre se ha utilizado para referirse a las espondiloartropatías que siguen a infecciones urogenitales y que sufren predominantemente los individuos que tienen el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En el contexto de infección por VIH no necesariamente existe B27. → ***Otras formas de artritis que no se vinculan con el B27 y que ofrecen un espectro distinto de manifestaciones clínicas, como la fiebre reumática o la enfermedad de Lyme, se tratan en los capítulos 302 y 157.***

Antecedentes históricos

Desde hace siglos se conoce el vínculo entre la artritis aguda y los accesos de diarrea o uretritis. Durante la Primera y la Segunda Guerras Mundiales se observaron muchos casos que centraron la atención en la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis, que se conoció con el nombre de *síndrome de Reiter* y que a menudo coexistía con otras lesiones mucocutáneas. Este epónimo reviste sólo interés histórico en la actualidad.

Al identificarse las especies bacterianas capaces de desencadenar el cuadro clínico y ante el dato de que hasta 85% de los pacientes eran portadores del antígeno HLA-B27 surgió la idea unitaria de la ReA como un síndrome clínico provocado por agentes causales específicos que actúan en un hospedador genéticamente vulnerable. Hay varias manifestaciones clínicas parecidas que pueden aparecer consecutivamente a infecciones intestinales causadas por algunas especies de *Shigella, Salmonella, Yersinia* y *Campylobacter*, de infecciones genitales originadas por *Chlamydia trachomatis* y, posiblemente, también por otros agentes. La tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis es sólo parte del espectro del cuadro clínico de la artritis reactiva, en especial del inducido por *Shigella* o *Chlamydia.* Para los fines del presente capítulo, el término *artritis reactiva* se limitará a los casos de espondiloartritis en que existen por lo menos pruebas preliminares de una infección precedente y relacionada. En los pacientes con un cuadro clínico de artritis reactiva pero sin datos que demuestren antecedente infeccioso se considerará el diagnóstico de *espondiloartritis indiferenciada*, que se describe más adelante.

Epidemiología

Fuera del contexto de la infección por VIH, la artritis reumatoide predomina en individuos que han

heredado el gen B27; en la mayor parte de las series en que *Shigella, Yersinia* o *Chlamydia* constituyen los microorganismos desencadenantes, entre 60 y 85% de los pacientes poseen B27. La prevalencia de B27 tiende a ser mucho menor (≤50%) en la artritis reactiva desencadenada por *Salmonella* y todavía menor para *Campylobacter*. Esta enfermedad es más frecuente en individuos de 18 a 40 años de edad, pero puede ocurrir tanto en niños mayores de cinco años como en personas maduras.

La proporción de artritis reactiva después de una infección intestinal entre varones y mujeres es cercana a 1:1, mientras que la artritis reactiva de tipo venéreo es más común en varones. Es difícil valorar la prevalencia y frecuencia global de artritis reumatoide por la prevalencia variable de las infecciones desencadenantes y los factores de predisposición genética en las diversas poblaciones. Antiguamente las espondiloartritis eran prácticamente desconocidas en el sur del África subsahariana, donde menos de 1% de la población posee el gen B27. Sin embargo, ahora la artritis reumatoide y otras espondiloartritis periféricas se han convertido en las enfermedades reumáticas más comunes de los africanos tras la epidemia de SIDA, sin relación con B27. La espondiloartritis en los africanos infectados por VIH casi siempre aparece en individuos con el estadio I de la enfermedad (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud). A menudo constituye la primera manifestación de la infección y remite cuando la enfermedad avanza. Por lo contrario, los pacientes caucásicos y occidentales con VIH y espondiloartritis casi siempre poseen el gen B27 y la artritis recrudece conforme el SIDA avanza.

Patología

La histología sinovial es similar a la de otras artropatías inflamatorias. La entesitis presenta mayor vascularidad e infiltración de macrófagos en el fibrocartílago. En ocasiones se observan datos histopatológicos microscópicos de inflamación en el colon y el íleon de los pacientes con artritis reactiva posvenérea, que es mucho menos común que la artritis reactiva posintestinal. Las lesiones cutáneas de la queratodermia blenorrágica, ligada principalmente a la artritis reactiva venérea, son idénticas desde el punto de vista histológico a las lesiones de la psoriasis.

Causa y patogenia

De las cuatro especies de *Shigella*, *S. sonnei, S. boydii, S. flexneri* y *S. dysenteriae, S. flexneri* se ha encontrado en la mayor parte de los casos de artritis reactiva, tanto esporádica como epidémica. *S. sonnei*, aunque también causa la mayor parte de los casos de shigelosis en Estados Unidos, rara vez acompaña a la artritis reactiva.

Otras bacterias que desencadenan con seguridad la ReA son varias especies de *Salmonella, Y. enterocolitica, C. jejuni* y *C. trachomatis.* Hay pruebas sugerentes para inculpar a otros microorganismos, como *Y. pseudotuberculosis, Clostridium difficile* y *Ureaplasma urealyticum.* Asimismo existen múltiples informes aislados sobre casos de artritis agudas precedidas de otras infecciones bacterianas, víricas o parasitarias, pero sigue sin saberse con seguridad si los microorganismos que intervinieron son realmente los que desencadenan la artritis reactiva.

Tampoco se ha determinado si la ReA se produce por el mismo mecanismo patógeno consecutivo a la infección por cada uno de estos microorganismos, ni está plenamente aclarado ese mecanismo con ninguno de los agentes bacterianos que lo desencadenan. La mayor parte, si no todos los microorganismos desencadenantes, produce lipopolisacárido (LPS), tienen capacidad para atacar a las mucosas, invadir las células hospedadoras y permanecer vivos en su interior. Se ha comprobado que en la sinovial de los pacientes con ReA existen antígenos de *Chlamydia, Yersinia, Salmonella* y *Shigella* que persisten mucho tiempo después de un ataque agudo de la enfermedad. En la ReA desencadenada por *Y. enterocolitica*, años después de activada la infección, en eritrocitos periféricos se han observado LPS bacterianos y antígenos de proteína por choque térmico. En el caso de *C. trachomatis*, la persistencia del DNA y el RNA microbiano en la sinovial sugiere que existen microorganismos viables en la articulación, a pesar de la constante imposibilidad de cultivarlos a partir de esas muestras. Por tanto, este proceso afectado puede ser una forma de infección crónica y no sólo una entidad "reactiva". En la sinovial inflamada de los pacientes con ReA, pero no en la sangre periférica, se encuentran células T que responden específicamente a los antígenos del microorganismo responsable. Estas células T son ante todo CD4+, pero también se han aislado células T CD8+ citolíticas específicas para las bacterias restringidas al B27 en la ReA inducida por *Yersinia* y por *C. trachomatis.* En las células T sinoviales con restricción de B27 provenientes de pacientes con artritis reactiva se ha identificado una secuencia única de receptores antígenos de las células T. A diferencia de las células T CD4 sinoviales de la artritis reumatoide, que son predominantemente del fenotipo T_H1, los de ReA muestran también un fenotipo T_H2. Es probable que las células T específicas de antígeno desempeñen un papel importante en la patogenia de la ReA, pero todavía están por definir los mecanismos precisos.

También se debe definir la participación de HLA-B27 en la artritis reactiva. La presencia de HLA-B27 prolonga considerablemente la supervivencia intracelular de *Y. enterocolitica* y *S. enteritidis* en las líneas celulares de ser humano y ratón. Esta larga supervivencia bacteriana, que es facilitada por B27 y otros factores, permite el desplazamiento de los leucocitos infectados desde el sitio primario de la infección hasta las articulaciones, donde la respuesta de las células T a los antígenos bacterianos persistentes produce artritis.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la artritis reactiva abarca un gran espectro que comprende desde monoartritis transitorias y aisladas hasta una enfermedad grave que afecta varios aparatos y sistemas. Por lo general la historia clínica detallada revelará datos de una infección previa entre una y cuatro semanas antes de que comenzaran los síntomas de la enfermedad reactiva. Sin embargo, en una minoría considerable no es posible encontrar datos clínicos ni de laboratorio sobre una infección previa. En muchos casos de ReA adquirida presuntamente a través de una infección venérea consta un cambio reciente de pareja sexual, aunque no existan datos de laboratorio propios de la infección.

Los síntomas generales son frecuentes, como fatiga, malestar, fiebre y pérdida de peso. Los

síntomas musculoesqueléticos suelen ser de comienzo agudo. La artritis suele ser asimétrica y aditiva, es decir, se afectan nuevas articulaciones aparte de las previamente enfermas en un plazo de días a una a dos semanas. Las más afectadas son las articulaciones de los miembros inferiores, en particular las rodillas, los tobillos y las articulaciones subastragalinas, metatarsofalángicas e interfalángicas de los dedos del pie, pero también pueden afectarse la muñeca y los dedos de las manos. Es una artritis bastante dolorosa, no siendo raros los derrames articulares a tensión, en particular en la rodilla. Muchos pacientes no pueden caminar sin apoyo. Una característica distintiva de la artritis reactiva y de otras espondiloartritis periféricas es la dactilitis, o "dedo de salchicha", que se caracteriza por el edema difuso de un solo dedo de las manos o los pies; sin embargo, esta manifestación también puede observarse en la gota poliarticular y la sarcoidosis. La tendinitis y la fascitis son lesiones especialmente características que producen dolor en múltiples puntos de inserción, ante todo en la inserción del tendón de Aquiles, la fascia plantar y diversos puntos a lo largo del esqueleto axil. Los dolores de espalda y de la región lumbar son bastante frecuentes y pueden deberse a inflamación de las inserciones, a espasmo muscular, a sacroileítis aguda o, supuestamente, a artritis de las articulaciones intervertebrales.

Puede haber infecciones urogenitales durante todo el curso de la enfermedad. Los varones pueden tener una uretritis intensa o relativamente asintomática bien como un elemento concurrente de la infección desencadenante o bien por efecto de la fase reactiva de la enfermedad. También es frecuente la prostatitis. De igual modo, en las mujeres puede haber cervicitis o salpingitis debidas al agente infeccioso desencadenante o al proceso reactivo estéril.

La afección ocular es frecuente y varía desde una conjuntivitis asintomática y transitoria hasta una uveítis anterior agresiva en ocasiones resistente al tratamiento, y que puede acabar en ceguera.

Las lesiones mucocutáneas son frecuentes. En la boca hay úlceras superficiales, transitorias y, muchas veces, asintomáticas. La lesión cutánea característica es la *queratodermia blenorrágica*, constituida por vesículas que se vuelven hiperqueratósicas y acaban formando costras antes de desaparecer. Son más frecuentes en las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero también pueden aparecer en cualquier otra parte. En los pacientes infectados por el VIH, estas lesiones suelen ser muy extensas y sumamente graves, hasta el punto de dominar el cuadro clínico (cap. 173). A menudo hay lesiones del glande, lo que se llama *balanitis circinadas*; que consisten en vesículas que pronto se rompen para formar erosiones superficiales indoloras que en los individuos circuncidados pueden formar costras parecidas a las de la queratodermia blenorrágica. A menudo hay lesiones ungueales consistentes en onicólisis, coloración amarillenta de la parte distal de las uñas e hiperqueratosis en capas superpuestas.

Son manifestaciones menos frecuentes o raras de la ReA los defectos de conducción cardíacos, la insuficiencia aórtica, las lesiones del sistema nervioso central o periférico, y los infiltrados pleuropulmonares.

Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que algunos síntomas articulares persisten en 30

a 60% de los pacientes de ReA. Las recidivas agudas del proceso son frecuentes y hasta 25% de los pacientes presenta incapacidad laboral o se ven obligados a cambiar de ocupación a causa de sus síntomas articulares persistentes. El dolor crónico del talón es especialmente molesto. Algunos aspectos de la espondilitis anquilosante también son secuelas comunes. En la mayor parte de los estudios, los pacientes con HLA-B27 tienen un pronóstico más sombrío que los que no lo poseen. No se conoce hasta qué punto el pronóstico a largo plazo varía según los distintos agentes incitantes. Sin embargo, los pacientes con artritis inducida por *Yersinia* parecen sufrir un proceso menos crónico que aquéllos cuyo primer episodio fue desencadenado por una shigelosis epidémica.

Análisis de laboratorio y datos radiográficos

La tasa de eritrosedimentación (ESR) por lo general se incrementa durante la fase aguda de la enfermedad. En ocasiones conlleva anemia leve y los reactivos de la fase aguda tienden a elevarse. El líquido sinovial presenta inflamación inespecífica. En la mayor parte de los grupos étnicos, entre 50 y 85% de los pacientes posee el gen B27, si bien la prevalencia de este gen es mucho menor en los casos desencadenados por *Campylobacter* o *Salmonella.* Es raro que la infección desencadenante persista en el sitio de la infección mucosa primaria hasta que comienza el problema reactivo, pero en ocasiones es posible cultivar al microorganismo, por ejemplo, en el caso de *Yersinia* o *Chlamydia.* Otras veces aparecen datos serológicos de una infección reciente, como elevación de los anticuerpos contra *Yersinia, Salmonella* o *Chlamydia*.

Es posible que al comienzo de la enfermedad o en los casos leves no haya signos radiográficos o que éstos se reduzcan a una osteoporosis yuxtaarticular. En las formas persistentes y de larga evolución pueden verse erosiones marginales y desaparición del espacio articular. Lo característico de la enfermedad es, como en todas las espondiloartropatías, la periostitis con formación secundaria de hueso nuevo. En la inserción de la fascia plantar son frecuentes los espolones óseos.

También puede haber sacroileítis y espondilitis como secuelas tardías. La sacroileítis es asimétrica con mayor frecuencia que en la AS, y la espondilitis en lugar de ascender simétricamente desde los segmentos lumbares inferiores puede empezar a cualquier altura de la región lumbar. A veces los sindesmofitos son bastos y no nacen a partir de los bordes sino a partir de la parte media de los cuerpos vertebrales, hecho que rara vez se observa en la AS primaria. Es raro el empeoramiento progresivo de las fusiones vertebrales como secuela de la artritis reactiva.

Diagnóstico

La ReA es un diagnóstico clínico y no existen signos radiográficos ni de laboratorio que tengan valor diagnóstico definitivo. La enfermedad debe sospecharse en todo paciente que presente una tendinitis o artritis aditiva, inflamatoria aguda y asimétrica. La evaluación de esos pacientes debe consistir en un interrogatorio dirigido a descubrir un proceso anterior desencadenante, como un episodio de diarrea o de disuria. En la exploración física hay que prestar mucha atención a la distribución de las lesiones articulares o tendinosas y a los tejidos/órganos extraarticulares que posiblemente estén afectados, como los ojos, las mucosas, la piel, las uñas y los genitales. La

aspiración y el análisis del líquido sinovial pueden servir para excluir una artritis séptica o cristalina. Cultivo, serología o métodos moleculares pueden ayudar a identificar una infección desencadenante.

Aunque no es necesario tipificar el B27 para confirmar el diagnóstico en los casos evidentes, este estudio puede tener importancia pronóstica en cuanto a la gravedad, cronicidad y tendencia hacia la espondilitis y la uveítis. Además, ayuda a establecer el diagnóstico en los casos atípicos, ya que una prueba positiva aumenta y una prueba negativa disminuye la probabilidad de artritis reactiva. A menudo está indicado realizar una prueba de VIH, que en ocasiones es imprescindible para elegir el tratamiento apropiado.

Es importante distinguir la artritis reactiva de la gonococia diseminada (cap. 128), puesto que ambas se pueden adquirir por transmisión venérea y concurren con uretritis. A diferencia de la artritis reactiva, la artritis y tenosinovitis gonocócicas tienden a abarcar por igual a las extremidades superiores e inferiores, no conllevan molestias en la espalda y se manifiestan por lesiones vesiculares características en la piel. La presencia de un cultivo gonocócico positivo de la uretra o el cuello uterino no excluye el diagnóstico de artritis reumática pero el cultivo del gonococo a partir de la sangre, una lesión cutánea o la capa sinovial establece el diagnóstico de gonococia diseminada. El estudio de la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), para detectar *Neisseria gonorrheae* y *C. trachomatis*, suele resultar útil. En ocasiones el único método para distinguir entre ambas es administrando un esquema terapéutico de antibióticos.

La artritis reactiva comparte muchas de las características de la artropatía por psoriasis. Sin embargo, la artritis psoriásica casi siempre comienza en forma gradual; la artritis tiende a ubicarse principalmente en las extremidades superiores; conlleva menos periartritis y no suelen aparecer úlceras bucales, uretritis o síntomas intestinales.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con artritis reactiva mejora hasta cierto grado con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), aunque rara vez desaparecen los síntomas de la artritis aguda y algunos pacientes no responden en absoluto. El tratamiento inicial preferente es la indometacina, en dosis de 75 a 150 mg/día divididos en varias dosis. Se pueden intentar otros antiinflamatorios no esteroideos, pero la fenilbutazona, 100 mg cada 6 a 8 h, es el NSAID de último recurso y sólo se deben utilizar en los casos más graves y refractarios por sus efectos secundarios potenciales tan graves. No se han publicado los resultados de los estudios con inhibidores selectivos de COX-2, pero también pueden intentarse en los pacientes que no toleran los NSAID convencionales.

En varios estudios con grupo testigo no ha sido posible demostrar algún beneficio de los antimicrobianos en la artritis reactiva. No obstante, el tratamiento inmediato y correcto de la uretritis aguda por *Chlamydia* puede prevenir la artritis reactiva subsecuente.

Los estudios multicéntricos sugieren que la sulfasalazina, hasta 3 g/ día divididos en varias dosis, es útil en los pacientes con artritis reactiva persistente. Estos casos también responden a la azatioprina, 1 a 2 mg/kg/día o al metotrexato, 7.5 a 15 mg por semana. Aunque todavía no se

publican estudios con anti-TNF-α en esta enfermedad, la evidencia anecdótica apoya su administración en los casos crónicos y graves, si bien también se han observado casos en los que no hay respuesta.

La tendinitis y otras lesiones de la entesis pueden mejorar en ocasiones mediante infiltraciones de glucocorticoides en el interior de las lesiones. La uveítis puede exigir un tratamiento enérgico con glucocorticoides para evitar secuelas graves. Por lo general, las lesiones cutáneas sólo requieren un tratamiento sintomático. Los pacientes con ReA e infectados por el VIH, muchos de los cuales tienen lesiones cutáneas graves, parece que responden al tratamiento con antirretrovíricos. Las complicaciones cardíacas se combaten con el tratamiento convencional y el tratamiento de las complicaciones neurológicas es sintomático.

Un tratamiento completo debe ocuparse de asesorar a los pacientes para que eviten las enfermedades de transmisión sexual y la exposición a los patógenos intestinales, y para que hagan un uso apropiado de la fisioterapia; del asesoramiento profesional y de la vigilancia continua de las complicaciones a largo plazo, como la espondilitis anquilosante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis psoriásica

El término *artritis psoriásica* (*psoriatic arthritis*, PsA) se refiere a una artritis inflamatoria que aparece en los individuos con psoriasis.

Antecedentes históricos

La relación existente entre la artritis y la psoriasis se identificó desde el siglo XIX. En el decenio de 1960, basados en datos epidemiológicos y clínicos, se supo que a diferencia de la artritis reumatoide, la artritis ligada a la psoriasis suele ser seronegativa, a menudo abarca las articulaciones interfalángicas distales (*distal interphalangeal*, DIP) y las articulaciones sacroilíacas y de la columna, tiene características radiográficas distintivas y presenta una agregación familiar considerable. En el decenio de 1970, la artritis psoriásica se incluyó dentro de la categoría de las espondiloartritis por poseer características similares a las de la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva.

Epidemiología

Recientemente se estableció el consenso de que, entre los individuos con psoriasis, la prevalencia de artritis psoriásica es de 5 a 10%, pero todavía se publican cifras de hasta 30%. En las poblaciones caucásicas se calcula que la psoriasis tiene una prevalencia de 1 a 3%. La psoriasis y la artritis psoriásica son menos frecuentes en otras razas en ausencia de infección por VIH. Los familiares en primer grado de los pacientes con artritis psoriásica tienen mayor riesgo de padecer psoriasis, artritis psoriásica y otras variedades de espondiloartritis. De los pacientes con psoriasis, 30% tiene algún familiar de primer grado enfermo. En los gemelos monocigotos, la concordancia para psoriasis es ≥65% y para artritis psoriásica ≥30%. Se ha identificado una gran variedad de asociaciones con HLA. HLA-Cw6 tiene una relación estrecha con la psoriasis, en particular con la de tipo familiar juvenil (tipo I). HLA-B27 está muy ligado a la espondilitis psoriásica (véase más adelante en este capítulo). HLA-DR7, -DQ3 y -B57 están vinculados con la artritis psoriásica por el desequilibrio de enlace con Cw6. Otras asociaciones comprenden a HLA-B13, -B37, -B38, -B39 y DR4. Hace poco también se publicó que existe cierta relación entre el alelo MIC-A-A9 y el locus ligado a HLA-B MIC-A con la artritis psoriásica, así como ciertos alelos de receptores de ciertas inmunoglobulinas citolíticas (*killer immunoglobulin-like receptor*, KIR). Estos patrones tan complejos de herencia de la psoriasis y la artritis psoriásica sugieren que se necesitan varios loci de alelos independientes para producir predisposición. Sin embargo, sólo el complejo de histocompatibilidad

mayor (MHC) ha demostrado una relación constante en los diversos estudios.

Patología

La membrana sinovial inflamada en la artritis psoriásica es similar a la de la artritis reumatoide, pero con menos hiperplasia y celularidad que en ésta y con una mayor vascularidad. Algunos estudios indican que en la artritis psoriásica la tendencia a la fibrosis sinovial es mayor. A diferencia de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica presenta entesitis prominente, con una histología similar a la de otras espondiloartritis.

Patogenia

Seguramente la artritis psoriásica es gobernada por el sistema inmunitario, aunque su mecanismo todavía no se conoce a ciencia cierta. La membrana sinovial de la artritis psoriásica presenta infiltración con células T, células B y macrófagos y aumento de los receptores linfocíticos. Las células T CD8+ son más frecuentes en la artritis psoriásica. Además, la producción de citocinas en la membrana sinovial de los pacientes con esta enfermedad es similar a la de las lesiones cutáneas de la psoriasis y la membrana sinovial de la artritis reumatoide, con un patrón principalmente de T_H1. En la membrana sinovial o en el líquido sinovial de los pacientes con artritis psoriásica existen interleucina (IL) 2, interferón gamma, TNF-α, e IL-1β, -6, -8, -10, -12, -13 y -15. A este respecto, las diferencias entre la artritis psoriásica y la artritis reumatoide son cuantitativas, no cualitativas.

Cuadro clínico

En 60 a 70% de los casos, la psoriasis precede al trastorno articular. En 15 a 20%, ambas manifestaciones aparecen con un año de diferencia. En 15 a 20% de los casos la artritis precede a la psoriasis y en ocasiones constituye un reto desde el punto de vista de diagnóstico. La frecuencia en varones y mujeres es casi idéntica, aunque los patrones de la enfermedad difieran en ambos sexos. Este padecimiento puede empezar en la niñez o en etapas tardías de la vida, pero típicamente comienza entre la cuarta y quinta décadas, a un promedio de 37 años de edad.

El espectro de la artropatía que acompaña a la psoriasis es muy amplio. Se han propuesto varios sistemas para clasificarla, pero el más aceptado es el de Wright y Moll, quienes describieron cinco patrones: 1) artritis de las articulaciones interfalángicas distales; 2) oligoartritis asimétrica; 3) poliartritis simétrica similar a la artritis reumatoide; 4) lesiones axiles (columna y articulaciones sacroilíacas), y 5) artritis mutilante, que es una variedad muy destructiva de la enfermedad. Estos patrones no son fijos y en muchos pacientes el patrón que persiste un tiempo prolongado difiere del cuadro inicial.

En 90% de los pacientes con artritis psoriásica aparecen cambios ungueales, comparado con sólo 40% de los pacientes con psoriasis sin artritis y se dice que la psoriasis pustulosa conlleva una artritis más grave. Varias características articulares distinguen a la artritis psoriásica de otros trastornos articulares. Más de 30% de los pacientes manifiestan dactilitis; la entesitis y la tenosinovitis también son frecuentes y probablemente aparecen en la mayor parte de los casos,

aunque a menudo no se aprecian en la exploración física. El acortamiento digital por osteólisis de fondo es especialmente característico de la artritis psoriásica y existe una tendencia mucho mayor que en la artritis reumatoide a padecer tanto anquilosis fibrosa como ósea de las articulaciones pequeñas. No es raro encontrar una anquilosis rápida de una o más articulaciones interfalángicas proximales desde el principio del padecimiento. En la artritis psoriásica a menudo se observa dolor y rigidez de espalda y cuello.

En 15% de los casos predomina una artropatía confinada a las articulaciones interfalángicas distales. Casi siempre conlleva cambios ungueales en los dedos afectados. Estas articulaciones a menudo padecen otros patrones de la artritis psoriásica. Cerca de 30% de los pacientes presentan oligoartritis asimétrica. Este patrón abarca una rodilla u otra articulación grande con algunas articulaciones pequeñas de los dedos de las manos o los pies, frecuentemente con dactilitis. En 40% de los pacientes con artritis psoriásica aparece poliartritis simétrica. A pesar de que es muy parecida a la artritis reumatoide en cuanto a las articulaciones afectadas, casi siempre conlleva otras características clásicas de la artritis psoriásica. En general, las articulaciones periféricas en la artritis psoriásica tienden a ser más dolorosas que en la artritis reumatoide, si bien no existen signos de inflamación. Esta enfermedad se ubica casi en cualquier articulación periférica. En 5% de los pacientes conlleva artropatía axil sin lesiones periféricas. En ocasiones es idéntica a la espondilitis anquilosante idiopática aunque es característico encontrar más lesiones en el cuello y menos daño de la columna toracolumbar y en la espondilitis anquilosante no existen cambios ungueales. Cerca de 5% de los pacientes con artritis psoriásica padece de artritis mutilante, que se caracteriza por acortamiento extenso de los dedos ("en telescopio"), en ocasiones acompañado de anquilosis y contracturas en otros dedos.

Se conocen seis tipos de lesiones ungueales: punteadas, rugosidades horizontales, onicólisis, coloración amarillenta de los bordes ungueales, hiperqueratosis distrófica y combinaciones de éstas. También son comunes otras manifestaciones extrarticulares de las espondiloartritis. Las lesiones oculares, ya sea conjuntivitis o uveítis, tienen una frecuencia de 7 a 33% de los casos de artritis psoriásica. A diferencia de la uveítis que acompaña a la espondilitis anquilosante, la uveítis en la artritis psoriásica tiende más a ser bilateral, crónica o posterior. Se ha observado insuficiencia aórtica en menos de 4% de los pacientes, casi siempre después de una enfermedad prolongada.

El desenlace clínico de la artritis psoriásica es muy variable. En el peor de los casos, la artritis psoriásica con artritis mutilante es por lo menos tan incapacitante y letal como la artritis reumatoide grave. Sin embargo, a diferencia de ésta, muchos pacientes con artritis psoriásica tienen remisiones temporales. En general, la mayoría desarrolla una artritis erosiva, la variedad progresiva con deformidad e incapacidad es muy común y en algunas series grandes publicadas se encontró que la mortalidad es bastante mayor que en la población general.

La psoriaris y la artropatía concomitante que se observa en los individuos con VIH tienden a ser bastante graves y aparecen en poblaciones con muy poca psoriasis en los individuos no infectados. Conlleva entesopatía pronunciada, dactilitis y destrucción articular de rápido avance, aunque rara

vez se ubica en el esqueleto axil. Este problema se previene o responde bastante bien al tratamiento antirretrovírico.

Análisis de laboratorio y datos radiográficos

No existe un análisis de laboratorio diagnóstico de artritis psoriásica. Por lo general la tasa de eritrosedimentación y la CRP se elevan. En un pequeño porcentaje de pacientes la concentración de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares es reducida. Cuando la psoriasis es extensa se eleva el ácido úrico. En 50 a 70% de los pacientes con lesiones del esqueleto axil aparece HLA-B27, lo que sólo sucede en ≤15 a 20% de los individuos con lesiones de las articulaciones periféricas.

Las lesiones periféricas y del esqueleto axil en la artritis psoriásica presentan un conjunto de características radiográficas que las distinguen de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, respectivamente. Algunas de las características de la artritis psoriásica son lesiones en las articulaciones interfalángicas distales, incluyendo a la deformidad de "lápiz en la taza"; erosiones marginales con proliferación ósea adyacente ("bigotes"); anquilosis de las articulaciones pequeñas, osteólisis de los huesos falángicos y metacarpianos con dedos en telescopio; y periostitis y proliferación de hueso neoformado en los sitios de la entesitis. Una de las características de la artritis psoriásica del esqueleto axil es la sacroileítis asimétrica; comparada con la espondilitis anquilosante, se observa menos artritis articular cigoapofisaria, menos sindesmofitos simétricos y delicados; hiperostosis esponjosa en los cuerpos vertebrales anteriores; lesiones agresivas de la región cervical, con tendencia a la subluxación atlantoaxil sin abarcar a la columna toracolumbar; y osificación paravertebral. La ecografía y la resonancia magnética presentan fácilmente la entesitis y los derrames de las vainas tendinosas que son difíciles de valorar en la exploración física.

Diagnóstico

El diagnóstico de artritis psoriásica es básicamente clínico y puede ser desafiante cuando la artritis precede a la psoriasis, cuando ésta no se diagnostica o se encuentra encubierta, o bien, las lesiones articulares son muy similares a las de otras variedades de artritis. En cualquier paciente con una artropatía inflamatoria sin diagnóstico se necesita un alto grado de sospecha. Dentro de la historia clínica se buscan antecedentes de psoriasis en el paciente y sus familiares. Se le debe pedir que se desnude para la exploración física en busca de lesiones psoriasiformes en el cuero cabelludo, pabellones auriculares, ombligo y pliegues glúteos, además de otros sitios más accesibles; las uñas de los dedos de manos y pies se examinan en forma minuciosa. Otras claves de gran utilidad son los síntomas o signos del esqueleto axil, dactilitis, entesitis, anquilosis, el patrón de las lesiones articulares y los cambios radiográficos característicos. El diagnóstico diferencial de las lesiones aisladas en las articulaciones interfalángicas distales es pequeño. La osteoartritis (nódulos de Heberden) no suele ser inflamatoria; la gota que abarca a varias articulaciones interfalángicas distales a menudo se extiende hasta otros sitios y conlleva tofos; la reticulohistiocitosis multicéntrica, enfermedad rara, se extiende hasta otras articulaciones y conlleva nódulos cutáneos periungueales pequeños y aperlados característicos; por último, en la osteoartritis inflamatoria,

también rara, no se observan los cambios ungueales de la artritis psoriásica. La radiografía resulta útil en todos estos casos y para distinguir entre espondilitis psoriásica y espondilitis anquilosante idiopática. Se dice que el antecedente traumático en la articulación enferma previo a la artritis es más frecuente en la artritis psoriásica que en otras variedades de artritis, lo que quizá refleja el fenómeno de Koebner, en el que se pueden formar lesiones cutáneas psoriásicas en los sitios donde la piel se traumatiza.

Tratamiento

El método ideal es tratar simultáneamente las lesiones cutáneas y las articulares. Como se explicó en el caso de la espondilitis anquilosante, los anti-TNF-α prometen revolucionar el tratamiento de la artritis psoriásica. Por lo menos en cinco estudios clínicos en que se emplearon etanercept e infliximab se ha observado una resolución inmediata y espectacular tanto de la artritis como de las lesiones cutáneas. Muchos de los pacientes que respondieron al tratamiento habían padecido la enfermedad durante largo tiempo y ésta había sido resistente a todos los tratamiento previos. Pese a que no se ha publicado su efecto en el avance de la enfermedad, la respuesta clínica es aún más espectacular que la de la artritis reumatoide, en la que se ha demostrado que tanto el etanercept como el infliximab detienen el avance de las erosiones óseas.

Otro método para tratar la artritis psoriásica consiste en la administracion de medicamentos eficaces contra la artritis reumatoide o la psoriasis. En algunos estudios clínicos comparativos se ha demostrado que el metotrexato, en dosis de 15 a 25 mg por semana, y la sulfasalazina (casi siempre en dosis de 2 a 3 g/día) son eficaces desde el punto de vista clínico, pero ninguna detiene el avance de las erosiones articulares. Otros fármacos que son eficaces en la psoriasis y han dado resultados positivos en la artritis psoriásica son la ciclosporina, los derivados del ácido retinoico y el psoraleno combinado con luz ultravioleta (*psoralen plus ultraviolet light*, PUVA). La eficacia del oro y los antipalúdicos en la artritis psoriásica es controversial, si bien se utilizan en forma extensa en la artritis reumatoide. En la actualidad se está estudiando el antirreumático nuevo leflunomida.

Todos estos tratamientos deben ser supervisados. En la artritis psoriásica que acompaña al VIH está contraindicado el uso de inmunosupresores, incluidos anti-TNF-α, metotrexato y ciclosporina.

En una serie prospectiva extensa, 7% de los pacientes con artritis psoriásica necesitaron una cirugía musculoesquelética a los 13 años de iniciada la enfermedad (promedio). Las indicaciones quirúrgicas son similares a las de la artritis reumatoide, aunque al parecer los resultados en la artritis psoriásica son menos satisfactorios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de SAPHO

El síndrome que comprende sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas. Algunas de las manifestaciones dermatológicas son pustulosis palmoplantar, acné conglobata, acné fulminante e hidroadenitis supurativa. Las características musculoesqueléticas principales son hiperostosis esternoclavicular y espinal, focos crónicos y recurrentes de osteomielitis estéril y en ocasiones artritis periférica. Probablemente la regla general comprende casos con una o unas cuantas manifestaciones. Puede haber granulomas en la biopsia ósea. La tasa de eritrosedimentación casi siempre se eleva, en ocasiones de manera dramática. En algunas series, aparece B27 en 30% de los casos. Tanto la gammagrafía ósea como la tomografía computadorizada son estudios muy útiles para el diagnóstico. El tratamiento es bastante infructífero, aunque se utilizan dosis altas de NSAID, incluyendo a la fenilbutazona, que es la que proporciona mayor alivio del dolor óseo. También existen publicaciones anecdóticas sobre respuestas al pamidronato y anti-factor de necrosis tumoral alfa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

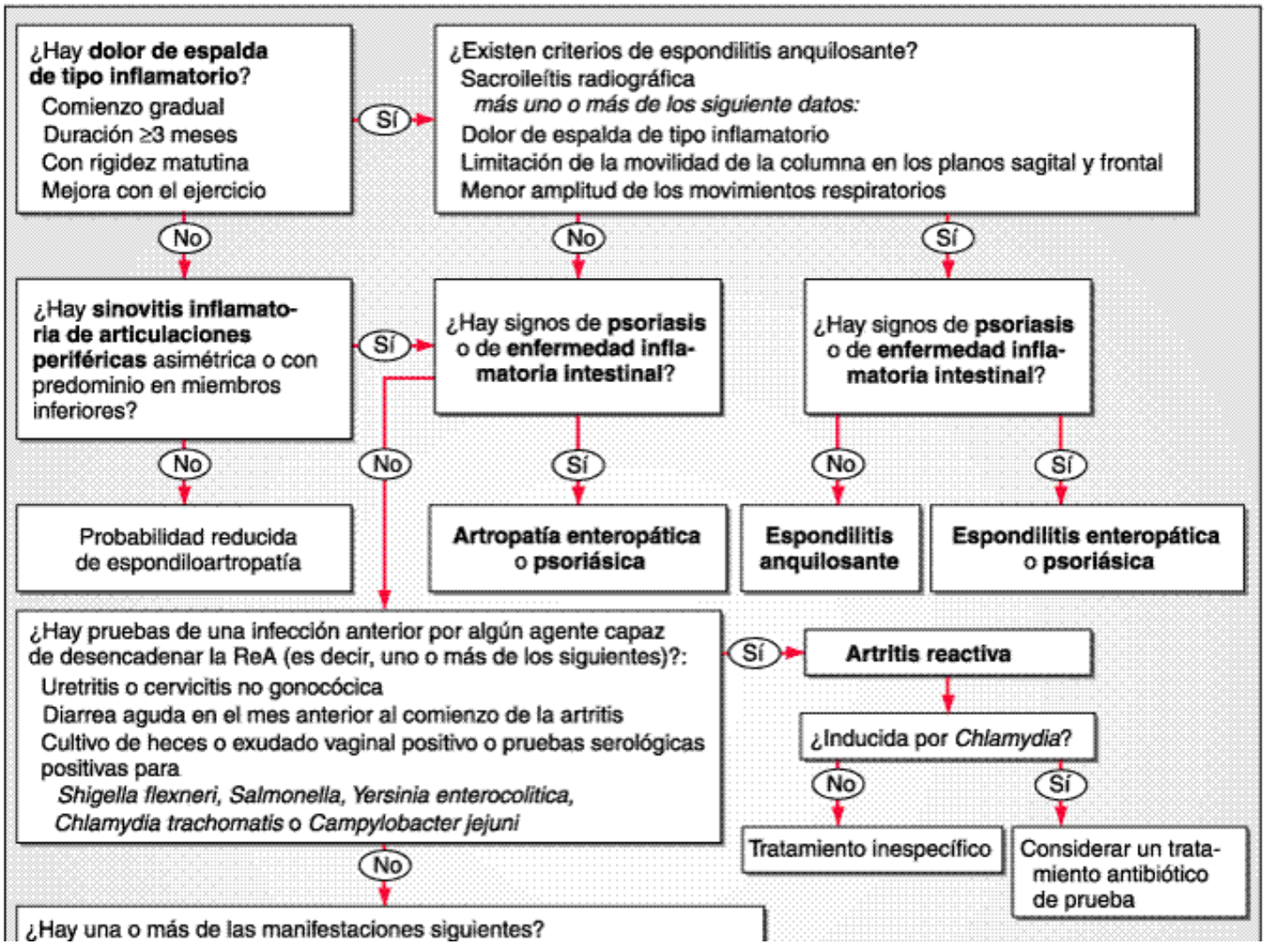
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

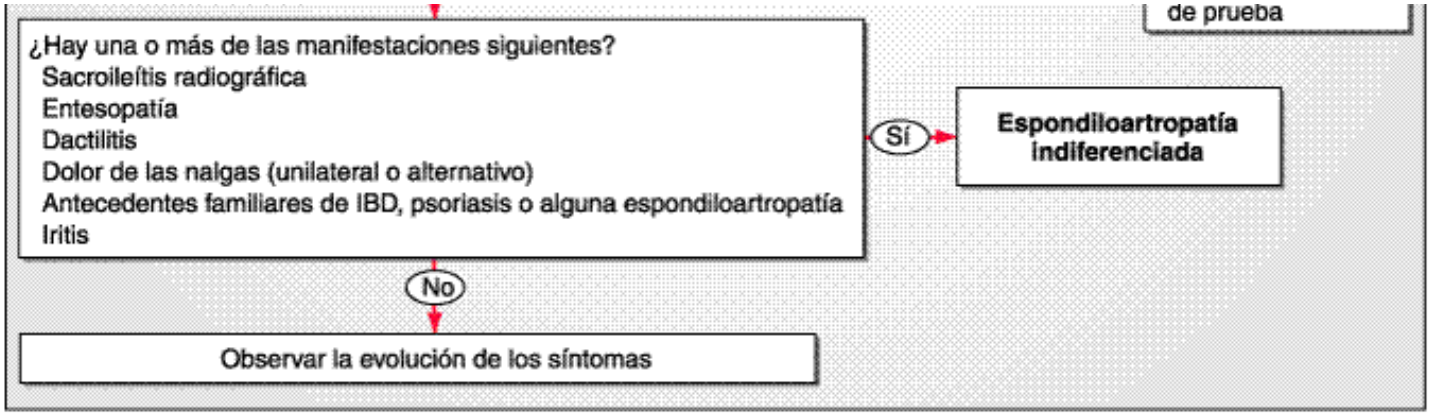
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Espondiloartritis indiferenciada y juvenil

Muchos pacientes, casi siempre adultos jóvenes, manifiestan algunas de las características de las espondiloartritis antes descritas, pero carecen de los criterios para establecer estos diagnósticos. Por ejemplo, un paciente presenta sinovitis inflamatoria de una rodilla, tendinitis de Aquiles y dactilitis de un dedo o sacroileítis en ausencia de otros criterios de espondilitis anquilosante. En ellos se considera que se trata de una espondilitis indiferenciada, o simplemente de una espondilitis, como la define el European Spondyloarthropathy Study Group (criterios del ESSG, fig. 305-2). Algunos pacientes padecen de artritis reactiva con una infección desencadenante silenciosa. En otros casos el paciente al final manifiesta enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis o cumple con los criterios de espondilitis anquilosante. Cerca de 50% de los individuos con espondiloartritis indiferenciada posee HLA-B27 y, por tanto, la ausencia de B27 carece de utilidad para establecer o excluir el diagnóstico. En los casos familiares, que casi siempre conllevan B27, el problema casi siempre avanza finalmente hasta convertirse en espondilitis anquilosante.

FIGURA 305-2.





Algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartritis, adaptado de los criterios del European Spondyloarthropathy Study Group. Cuando se establece el diagnóstico de artropatía psoriásica, artritis reactiva o espondiloartritis indiferenciada con base en una artropatía periférica, es necesario excluir la posibilidad de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

La espondiloartritis juvenil comienza entre los siete y 16 años de edad, predomina en niños (de 60 a 80% de los casos) y aparece en forma de oligoartritis asimétrica de una sola extremidad inferior con entesitis y sin características extrarticulares. La prevalencia de B27 en este trastorno, que se ha denominado síndrome de entesopatía, artropatía seronegativa (*seronegative, enthesopathy, arthropathy*, SEA) es cercana a 80%. Muchos de estos pacientes acaban por desarrollar espondilitis anquilosante al final de la adolescencia o en la madurez.

El tratamiento de la espondiloartritis indiferenciada es similar al de otras enpondiloartritis. Se han publicado casos que responden al tratamiento con anti-TNF-α, pero éste sólo se utiliza en los casos más agresivos, que no responden a otras terapéuticas. Consúltense los libros de texto pediátricos y revistas más actuales para obtener información sobre el tratamiento de la espondiloartritis juvenil. En la figura 305-2 se muestra un algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartritis en el adulto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis enteropática

Antecedentes históricos

En el decenio de 1930 se observó que existía cierta relación entre la artritis y la enfermedad inflamatoria intestinal. En los decenios de 1950 y 1960 se definió mejor esta relación por medio de estudios epidemiológicos y en el de 1970 se introdujo el concepto de las espondiloartritis.

Epidemiología

Ambas variedades de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) en enfermedad de Crohn (*Crohn's disease*, CD) (cap. 276) conllevan espondiloartritis. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn tienen una prevalencia aproximada de 0.05 a 0.1% y se piensa que la frecuencia de cada una ha aumentado en los últimos decenios. La espondilitis anquilosante y la artritis periférica guardan una relación estrecha con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La frecuencia de esta relación es muy variable en los estudios publicados. En las tres series europeas más recientes, que comprenden casi 2 000 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal durante un promedio de cinco a 10 años, se diagnosticó espondilitis anquilosante en 2%, lumbalgia inflamatoria en 9%, entesopatía en 7% y artritis periférica en 10%, si bien la frecuencia fue un poco mayor en los casos de enfermedad de Crohn que de colitis ulcerosa. La frecuencia combinada total de espondiloartritis fue de 19%. Estas cifras son un poco más reducidas que los cálculos más antiguos. En otro 5% se encontró sacroileítis radiográfica asintomática.

Se cree que la prevalencia de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en los pacientes con espondilitis anquilosante es de 5 a 10%. No obstante, al estudiar pacientes con espondiloartritis por medio de una ileocolonoscopia, se observó que entre 33 y 66% de los pacientes con espondilitis anquilosante padece de inflamación intestinal subclínica que se manifiesta desde el punto de vista macroscópico o histológico. Estas lesiones también se han observado en los pacientes con espondiloartritis indiferenciada o artritis reactiva (ambas adquiridas por vía entérica y urogenital).

Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn tienden a la agregación familiar, principalmente esta última. Las asociaciones con HLA son débiles e inconstantes. En 70% de los pacientes con enfermedad inflamatoria y espondilitis anquilosante se puede aislar HLA-B27, lo que sólo sucede en 15%, o menos, de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aislada o con artritis periférica. Recientemente se observaron ciertos alelos del gen *NOD2/CARD15* en el

cromosoma 16 hasta en 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Al parecer estos alelos no guardan relación con ninguna de las espondiloartritis, ya sean solas o acompañadas de enfermedad de Crohn, pero los resultados aún no son concluyentes.

Patología

Los resultados existentes en cuanto a la artritis periférica vinculada con la enfermedad inflamatoria intestinal indican que existe una sinovitis inflamatoria inespecífica, si bien en un estudio se encontraron granulomas en los casos de colitis ulcerosa. La correlación con una artropatía no modifica la histología intestinal de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn (cap. 276). Las lesiones inflamatorias subclínicas en el colon y tercio distal del íleon que conllevan espondiloartritis se clasifican en agudas o crónicas. Las primeras simulan una enteritis bacteriana aguda, donde gran parte de la arquitectura se encuentra intacta y aparece infiltración de neutrófilos en la lámina propia. La segunda es similar a las lesiones de la enfermedad de Crohn, con distorsión de las vellosidades y criptas, úlceras aftoides e infiltración de células mononucleares en la lámina propia.

Patogenia

Tanto la enfermedad inflamatoria intestinal como las espondiloartropatías son gobernadas por el sistema inmunitario, pero los mecanismos patógenos específicos todavía no se conocen bien y la relación entre ambas es incierta. La enfermedad inflamatoria intestinal es un fenotipo común en varios linajes de roedores con hiperexpresión transgénica o supresión deliberada de los genes que participan en los procesos inmunitarios. Dos de estos modelos de enfermedad inflamatoria intestinal conllevan artritis como característica concomitante importante, las ratas y ratones transgénicos para HLA-B27 e hiperexpresión constitutiva de TNF-□; en ambos también destaca la disregulación inmunitaria. Varias líneas de comprobación indican desplazamiento de los leucocitos entre el intestino y la articulación. Se ha demostrado que los leucocitos de la mucosa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se fijan con avidez a la vasculatura sinovial a través de diversas moléculas de adherencia y se han aislado células T con receptores antigénicos idénticos tanto del intestino como de la membrana sinovial del mismo paciente. En las lesiones inflamatorias del intestino y la membrana sinovial de los pacientes con espondiloartritis predominan los macrófagos que expresan a CD163.

Cuadro clínico

La espondilitis anquilosante que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal es idéntica desde el punto de vista clínico a la variedad idiopática. Su evolución es independiente del problema intestinal y en muchos casos incluso precede varios años a la enfermedad intestinal. Por lo contrario, la actividad de la artritis periférica es casi siempre paralela a la de la enfermedad intestinal, si bien con frecuencia empieza antes del problema intestinal manifiesto. En un estudio grande reciente se clasificó a la artritis periférica de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en dos tipos. El tipo 1 se extendía hasta menos de cinco articulaciones, se acompañaba de crisis autolimitadas y a menudo coincidía con las recidivas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

El tipo 2 abarcaba cinco o más articulaciones, tendía a ser simétrico y con una evolución crónica e independiente de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los patrones de las lesiones articulares eran similares en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La artritis tipo 1 se ubicaba principalmente en las rodillas y tobillos, mientras que la tipo 2 abarcaba estas articulaciones pero también las de la mano y la extremidad superior. Esta dicotomía aún debe confirmarse, pero ambas variedades son características en el espectro de las artritis periféricas descritas en la enfermedad inflamatoria intestinal. En general, las erosiones y deformidades son bastante raras en la artritis periférica de la enfermedad inflamatoria intestinal y casi nunca se necesita cirugía articular. Asimismo, la dactilitis y la entesopatía son ocasionales. Además de alrededor de 20% de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis, un porcentaje similar padece artralgias o fibromialgias.

También se observan otras manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal además de la artropatía como uveítis, piodermia gangrenosa, eritema nudoso y dedos hipocráticos, los cuales son más comunes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. La uveítis comparte las características ya descritas a propósito de la uveítis que acompaña a la artritis psoriásica.

Análisis de laboratorio y datos radiográficos

Los resultados de los análisis de laboratorio reflejan las manifestaciones inflamatorias y metabólicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. El líquido articular es casi siempre ligeramente inflamatorio. De los pacientes con espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal, cerca de 70% poseen el gen HLA-B27, en comparación con más de 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante aislada y 50 a 70% de aquéllos con espondilitis y psoriasis. Por tanto, la espondilitis anquilosante definitiva o probable en un individuo sin B27 en ausencia de psoriasis obliga a buscar enfermedad inflamatoria intestinal oculta. Los datos radiográficos en el esqueleto axil son los mismos que los que se observan en la espondilitis anquilosante no complicada. Es raro observar erosiones en las artritis periféricas, pero llegan a aparecer ante todo en las articulaciones metatarsofalángicas. También se ha descrito destrucción aislada de la cadera.

Diagnóstico

Tanto la diarrea como la artritis son manifestaciones comunes que coexisten por diversas razones. Cuando existe una relación etiopatógena, las causas más comunes son la artritis reactiva y la artritis que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal. Otras causas raras son enfermedad celíaca, síndromes de asa ciega y enfermedad de Whipple. Por lo general, el diagnóstico depende de la investigación del problema intestinal.

Tratamiento

Al igual que en las espondiloartritis, el tratamiento de la enfermedad de Crohn se ha revolucionado gracias al infliximab, ante todo en los pacientes con fístulas o un problema refractario. Informes anecdóticos recientes indican que la artritis concomitante responde de inmediato al infliximab. Es

interesante observar que las espondiloartritis responden tanto al infliximab como al etanercept, mientras que la enfermedad de Crohn responde únicamente al infliximab y ninguno de estos fármacos resulta eficaz en la colitis ulcerosa. Los tratamientos adicionales para la enfermedad inflamatoria intestinal, como la sulfasalazina y fármacos similares, los glucocorticoides por vía sistémica y los inmunosupresores, también son útiles para tratar la artritis periférica concomitante. Asimismo, los NSAID resultan útiles y se toleran bastante bien, pero en algunos casos precipitan exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple (cap. 275) es una infección bacteriana crónica, principalmente de varones maduros de raza blanca, producida por *Tropheryma whippelii*. Por lo menos 75% de los enfermos desarrollan oligo o poliartritis. Las manifestaciones articulares casi siempre preceden a los demás síntomas de la enfermedad cinco años o más; son especialmente importantes porque el tratamiento con antimicrobianos es curativo, mientras que la enfermedad que no se trata es letal. Este trastorno se ubica en las articulaciones periféricas grandes y pequeñas e incluso en las sacroilíacas. La artritis comienza repentinamente, es de tipo migratorio y tiene una duración de unas cuantas horas o días, para luego desaparecer por completo. En ocasiones conlleva poliartritis crónica y pérdida del espacio articular en la radiografía, pero estos datos no son típicos. Por último, conllevan diarrea prolongada, malabsorción y pérdida de peso. Otras manifestaciones sistémicas son fiebre, edema, serositis, endocarditis, neumonía, hipotensión, linfadenopatía, hiperpigmentación, nódulos subcutáneos, dedos hipocráticos y uveítis. Hasta en 80% de los pacientes que no reciben tratamiento aparecen síntomas del sistema nervioso central con cambios cognoscitivos, cefalalgia, diplopía y papiledema, y a menudo hay signos en la resonancia magnética. Se dice que la mioritmia oculomasticatoria y oculofacial-esquelética, acompañadas de parálisis supranuclear de la mirada vertical, son patognomónicas. Los resultados de laboratorio se caracterizan por anemia y cambios por malabsorción. Tal vez existe cierta relación muy débil con HLA-B27. El líquido sinovial es casi siempre inflamatorio. En ciertos casos la radiografía revela erosiones articulares, pero en ocasiones muestra sacroileítis. La tomografía abdominal revela linfadenopatía. En la biopsia de intestino delgado, membrana sinovial, ganglios linfáticos y otros tejidos se observan macrófagos espumosos que contienen vestigios bacterianos que se tiñen con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS). El diagnóstico se establece por medio de amplificación de la proteína C reactiva de las secuencias genéticas 16S ribosómicas del tejido con *T. whippelii*. Recientemente se logró aislar el microorganismo y ya existen análisis serológicos. Este síndrome responde al tratamiento con penicilina (o ceftriaxona) y estreptomicina durante dos semanas, seguido de trimetoprim-sulfametoxazol durante uno a dos años. Es muy importante vigilar si aparecen recidivas del sistema nervioso central.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Berthelot JM, Glemarec J, Guillot P, Laborie Y, Maugars Y: New pathogenic hypotheses for spondyloarthropathies. Joint Bone Spine 69:114, 2002 [PMID: 12027301]

Bessant R, Keat A: How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? J Rheumatol 29:1511, 2002 [PMID: 12136913]

Bowness P: HLA B27 in health and disease: A double-edged sword? Rheumatology (Oxford) 41:857, 2002 [PMID: 12154202]

Brandt J et al: Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. J Rheumatol 29:118, 2002 [PMID: 11824947]

Braun J et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. Lancet 359:1187, 2002 [PMID: 11955536]

Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R, Marzo-Ortega H, Mielants H: Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: International experience. Ann Rheum Dis 61(Suppl 3):III51, 2002

Breban M et al: Efficacy of infliximab in refractory akylosing spondylitis: Results of a six-month open-label study. Rheumatology (Oxford) 41:1280, 2002 [PMID: 12422001]

Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A: The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. J Rheumatol 29:1236, 2002 [PMID: 12064842]

Brown MA et al: Genetic aspects of susceptibility, severity, and clinical expression in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol 14:354, 2002 [PMID: 12118167]

Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV: A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. Ann Rheum Dis 61:941, 2002 [PMID: 12228171]

Crane AM et al: Role of NOD2 variants in spondyloarthritis. Arthritis Rheum 46:1629, 2002 [PMID: 12115195]

De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M: Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: Prevalence and HLA association. J Rheumatol 27:2860, 2000

Dougados M et al: The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 34:1218, 1991 [PMID: 1930310]

Eyres S, Tennant A, Kay L, Waxman R, Helliwell PS: Mesuring disability in ankylosing spondylitis: Comparison of Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index with revised Leeds Disability Questionnaire. J Rheumatol 29:979, 2002 [PMID: 12022361]

Gladman DD: Current concepts in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 14:361, 2002 [PMID: 12118168]

Gonzalez S, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Garcia-Fernandez S, Torre-Alonso J, Lopez-Larrea C: MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. J Rheumatol 29:973, 2002 [PMID: 12022360]

Gorman JD et al: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med 346:1349, 2002 [PMID: 11986408]

Grisar J et al: Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. J Rheumatol 29:1430, 2002 [PMID: 12136902]

Guignard S, Job-Deslandre C, Sayag-Boukris V, Kahan A: Pamidronate treatment in SAPHO syndrome. Joint Bone Spine 69:392, 2002 [PMID: 12184437]

Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T, Schreiber S: Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. Am J Gastroenterol 97:2688, 2002 [PMID: 12385472]

Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT: One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 47:249, 2002 [PMID: 12115153]

Jantti JK, Kaarela K, Lehtinen KE: Seronegative oligoarthritis: A 23-year follow-up study. Clin Rheumatol 21:353, 2002 [PMID: 12223980]

Khan MA: Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med 136:896, 2002 [PMID: 12069564]

McGonagle D et al: Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 61:534, 2002 [PMID: 12006328]

Mease PJ: Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: Pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. Ann Rheum Dis 61:298, 2002 [PMID: 11874829]

Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DJ: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. Lancet 356:385, 2000 [PMID: 10972371]

Miceli-Richard C, Zouali H, Lesage S, Thomas G, Hugot JP, Said-Nahal R, Breban M: CARD15/NOD2 analyses in spondylarthropathy. Arthritis Rheum 46:1405, 2002 [PMID: 12115249]

Njobvu P, McGill P: Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. J Rheumatol 27:1699, 2000 [PMID: 10914854]

Njobvu P, McGill P, Kerr H, Jellis J, Pobee J: Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia. J Rheumatol 25:1553, 1998 [PMID: 9712100]

Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler G, Luftl M: Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. Br J Dermatol 144:587, 2001 [PMID: 11260020]

Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. Gut 42:387, 1998 [PMID: 9577346]

Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT: Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: A population study (the IBSEN study). J Rheumatol 29:511, 2002 [PMID: 11908564]

Puechal X: Whipple's disease. Joint Bone Spine 69:133, 2002 [PMID: 12027303]

Said-Nahal R et al: The familial form of spondylarthropathy: A clinical study of 115 multiplex families. Groupe Français d'Etude Genetique des Spondyloarthropathies. Arthritis Rheum 43:1356, 2000 [PMID: 10857795]

Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM: Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: An open pilot study. Ann Rheum Dis 59:428, 2000

Wallace DJ, Weisman M: Should a war criminal be rewarded with eponymous distinction? The double life of Hans Reiter (1881–1969). J Clin Rheumatol 6:49, 2000

Wollheim FA: Enteropathic arthritis: How do the joints talk with the gut? Curr Opin Rheumatol 13:305, 2001 [PMID: 11555733]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La *vasculitis* es un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Suele haber afección de la luz vascular y esto se vincula con isquemia de los tejidos que reciben su riego sanguíneo del vaso implicado. Este proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes, porque es capaz de afectar a los vasos de cualquier clase, calibre y localización. Las vasculitis y sus consecuencias pueden ser la principal o la única manifestación de una enfermedad; otras veces, la vasculitis constituye un fenómeno secundario a alguna enfermedad primaria. Además, las vasculitis pueden circunscribirse a un solo órgano, como la piel, o afectar simultáneamente a varios órganos y aparatos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación

Una característica importante del conjunto de los síndromes vasculíticos es la gran heterogeneidad y, al mismo tiempo, una considerable superposición entre todos ellos. Dos factores que han entorpecido la creación de un sistema coherente para clasificar a estas enfermedades son la diversidad y la superposición, además de los conocimientos insuficientes sobre la patogenia de estos síndromes. En el cuadro 306-1 se enumeran los principales síndromes de las vasculitis. Más adelante se describirán las características distintivas y compartidas de estos síndromes.

Cuadro 306-1. Síndromes de vasculitis

Síndromes primarios de vasculitis	Síndromes secundarios de vasculitis
Granulomatosis de Wegener	Vasculitis medicamentosa
Síndrome de Churg-Strauss	Enfermedad del suero
Panarteritis nudosa	Vasculitis acompañada de otras enfermedades primarias
Poliangitis microscópica	Infección
Arteritis de células gigantes	Cáncer
Arteritis de Takayasu	Enfermedad reumática
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Vasculitis cutánea idiopática	
Crioglobulinemia mixta esencial	
Síndrome de Behçet	
Vasculitis aislada del sistema nervioso central	
Síndrome de Cogan	
Enfermedad de Kawasaki	

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fisiopatología y patogenia

En general, se supone que la mayor parte de los síndromes de las vasculitis son gobernados, por lo menos en parte, por mecanismos inmunopatogénicos que ocurren por reacción a ciertos estímulos antigénicos (cuadro 306-2). Sin embargo, las pruebas que respaldan esta hipótesis son casi en su totalidad indirectas y quizá reflejen epifenómenos, en lugar de una verdadera relación causal. Además, no se conoce la razón de que algunos individuos desarrollan vasculitis en respuesta a ciertos estímulos antigénicos, y no así otros. Lo más probable es que participen varios factores en la expresión final de un síndrome de vasculitis. Comprenden a la predisposición genética, el contacto ambiental y los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria a ciertos antígenos.

Cuadro 306-2. Mecanismos posibles de lesión vascular en los síndromes vasculíticos

Formación o depósito de complejos inmunitarios patógenos
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculitis vinculada a enfermedades vasculares de la colágena
Enfermedad del suero y síndromes de vasculitis cutánea
Crioglobulinemia mixta esencial vinculada a hepatitis C
Poliarteritis nudosa vinculada a hepatitis B
Producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
Poliangitis microscópica
Respuesta patógena de los linfocitos T y formación de granulomas
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss

Fuente: Adaptado de Sneller y Fauci.

Formación de inmunocomplejos patógenos

En general, las vasculitis se incluyen dentro del amplio grupo de las *enfermedades por inmunocomplejos* que abarcan la enfermedad del suero y ciertas enfermedades del tejido conectivo cuyo prototipo es el lupus eritematoso generalizado (cap. 300). El mecanismo más comúnmente admitido en las vasculitis es el depósito de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos, aunque no está demostrado claramente el papel causal de los complejos inmunitarios en la mayoría de los síndromes vasculíticos. Los complejos inmunitarios circulantes no tienen que depositarse necesariamente en los vasos sanguíneos y producir seguidamente la vasculitis, y hay muchos pacientes con vasculitis en actividad que no tienen complejos inmunitarios demostrables en la circulación ni depositados en los vasos. Sólo rara vez se ha identificado el antígeno que realmente forma parte de los complejos inmunitarios. A este respecto, se sabe que hay un subgrupo de pacientes con vasculitis generalizada, más concretamente en la poliarteritis nudosa (véase más adelante en este capítulo), donde el antígeno de la hepatitis B forma parte de los complejos inmunitarios que circulan y se depositan en los vasos. El síndrome de crioglobulinemia mixta esencial guarda una relación estrecha con el virus de la hepatitis C; se han identificado viriones de hepatitis C y complejos antígeno-anticuerpo con el virus de hepatitis C en los crioprecipitados de estos pacientes (véase más adelante en este capítulo).

El mecanismo de la lesión hística en las vasculitis mediadas por complejos inmunitarios es similar al descrito en la enfermedad del suero. En este modelo, se forman complejos antígeno-anticuerpo con exceso de antígeno que se depositan en las paredes de los vasos, cuya permeabilidad aumenta por la acción de las aminas vasoactivas como la histamina, la bradicinina y los leucotrienos liberados por las plaquetas o los mastocitos consecutivamente a mecanismos desencadenados por la IgE. El depósito de los complejos produce activación de los factores del complemento, especialmente de C5a, con un efecto quimiotáctico intenso para los neutrófilos. Seguidamente, estas células infiltran las paredes de los vasos, fagocitan a los complejos inmunitarios y liberan enzimas intracitoplásmicas que lesionan la pared vascular. Cuando el proceso se vuelve subagudo o crónico, las células mononucleares infiltran las paredes de los vasos. El denominador común del cuadro resultante es la disminución de la luz de los vasos seguida de lesiones isquémicas en los tejidos cuyo riego sanguíneo depende de los vasos afectados. Diversas variables ayudan a explicar por qué únicamente algunos tipos de complejos inmunitarios causan vasculitis y sólo algunos vasos se lesionan en cada paciente. Algunas son la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminar los complejos circulantes de la sangre, el tamaño y la propiedad fisicoquímica de los complejos inmunitarios, el grado relativo de turbulencia de la sangre circulante, la presión hidrostática intravascular en los distintos vasos y la integridad previa del endotelio vascular.

Anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos

Los anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas de los gránulos citoplásmicos de los neutrófilos y monocitos. Estos autoanticuerpos abundan en los pacientes con ciertos síndromes vasculíticos

generalizados, especialmente la granulomatosis de Wegener y la poliangitis microscópica, así como en los pacientes con glomerulonefritis necrosante semilunar. Existen dos categorías principales de ANCA según los objetivos de los anticuerpos. El término *ANCA citoplásmico* (c-ANCA) se refiere al patrón difuso y granular con el que se tiñe el citoplasma bajo el microscopio inmunofluorescente cuando los anticuerpos séricos se fijan a los neutrófilos indicadores. El antígeno principal de c-ANCA es la proteinasa 3, que es la proteinasa neutra de serina de 29 kDa presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Más de 90% de los pacientes con granulomatosis típica activa de Wegener posee anticuerpos identificables contra la proteinasa 3 (véase más adelante en este capítulo). El término *ANCA perinuclear* (p-ANCA) se refiere al patrón de tinción perinuclear o nuclear más circunscrito de los neutrófilos indicadores. El objetivo principal de p-ANCA es la enzima mieloperoxidasa; otros objetivos que originan un patrón de p-ANCA son la elastasa, catepsina G, lactoferrina, lisozima y proteína bactericida y amplificadora de la permeabilidad. Sin embargo, únicamente los anticuerpos contra la mieloperoxidasa se han ligado en forma convincente a las vasculitis. Se ha publicado que en distintos porcentajes de pacientes con poliangitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis semilunar, síndrome de Goodpasture y granulomatosis de Wegener (véase más adelante en este capítulo) aparecen anticuerpos antimieloperoxidasa. El patrón de tinción de p-ANCA que no es producido por anticuerpos antimieloperoxidasa se ha vinculado con algunas enfermedades no vasculíticas como trastornos autoinmunitarios reumáticos y no reumáticos, enfermedad inflamatoria intestinal, ciertos medicamentos e infecciones como endocarditis e infecciones respiratorias bacterianas en pacientes con fibrosis quística.

No se conoce la razón por la que los pacientes con estos síndromes desarrollan anticuerpos contra la mieloperoxidasa o proteinasa 3, siendo que estos anticuerpos son muy raros en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Existen varias observaciones *in vitro* que sugieren los posibles mecanismos por los que estos anticuerpos contribuyen a la patogenia de estos síndromes. La proteinasa 3 y la mieloperoxidasa residen en gránulos azurofílicos y lisosomas de los neutrófilos y monocitos en reposo, donde parecen ser inaccesibles a los anticuerpos séricos. No obstante, cuando los neutrófilos o monocitos son preparados por el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa o la interleucina (IL) 1, la proteinasa 3 y mieloperoxidasa se trasladan hasta la membrana celular, donde pueden interactuar con el ANCA extracelular. A continuación los neutrófilos se desgranulan y producen una especie de oxígeno reactivo que puede dañar a los tejidos. Además, los neutrófilos activados por ANCA se pueden adherir a las células endoteliales *in vitro* y eliminarlas. Asimismo, la activación de neutrófilos y monocitos a través de ANCA induce la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8. Los experimentos recientes de transferencia adoptiva en ratones creados por medio de ingeniería genética aportan más pruebas sobre la participación directa de ANCA *in vivo* en la patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, también existen varias observaciones tanto clínicas como de laboratorio que van en contra de la participación primaria de ANCA en este sentido. Algunos pacientes padecen de granulomatosis activa de Wegener en ausencia de ANCA; la concentración absoluta de anticuerpos

no se correlaciona con la actividad de la enfermedad; muchos pacientes con granulomatosis de Wegener en remisión siguen teniendo una concentración alta de antiproteinasa 3 (C-ANCA) durante varios años (véase más adelante en este capítulo). Por tanto, todavía no se conoce la participación de estos autoanticuerpos en la patogenia de la vasculitis generalizada.

Respuestas patógenas de los linfocitos T y formación de granulomas

Además de los mecanismos clásicos mediados por complejos inmunitarios y los ANCA en las vasculitis, hay otros mecanismos inmunopatógenos que pueden contribuir a las lesiones vasculares. Los más destacados son la hipersensibilidad retardada y la lesión mediada por la inmunidad celular, como se refleja en el cuadro histopatológico de la vasculitis granulomatosa. Ahora bien, los propios complejos inmunitarios pueden inducir respuestas granulomatosas. Las células endoteliales de los vasos pueden expresar las moléculas del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la clase II después de ser activadas por citocinas como el interferón (IFN) gamma. Ello permite a estas células participar en las reacciones inmunitarias, como es la interacción con los linfocitos T CD4+, de un modo parecido a la forma de actuación de los macrófagos que presentan los antígenos. Las células endoteliales pueden secretar interleucina (IL)-1, que es capaz de activar a los linfocitos T e iniciar o propagar los procesos inmunitarios *in situ* en el interior de la pared vascular. Además, la IL-1 y el TNF-□ son potentes inductores de la molécula de adherencia del leucocito al endotelio 1 (*endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*, ELAM-1) y de la molécula de adherencia a las células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), que favorecen la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales de la pared vascular. Se han sugerido otros mecanismos en ciertas clases de lesiones vasculares como son la citotoxicidad celular directa, los anticuerpos dirigidos contra los componentes de los vasos o la citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos. Pero no hay pruebas convincentes de que influyan en la patogenia de ninguno de los síndromes vasculíticos conocidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

El diagnóstico de vasculitis casi siempre se sospecha ante el paciente con una enfermedad generalizada inexplicable. Sin embargo, existen ciertas anormalidades clínicas que cuando aparecen solas o combinadas sugieren este diagóstico. Algunas son púrpura palpable, infiltrados pulmonares y hematuria microscópica, sinusitis inflamatoria crónica, mononeuritis múltiple, incidentes isquémicos inexplicables y glomerulonefritis con datos de una enfermedad que abarca sistemas múltiples. Varias enfermedades que no son vasculitis también causan algunas de estas anomalías. Por tanto, el primer paso ante el paciente con sospecha de vasculitis es excluir otras enfermedades que originan un cuadro clínico similar al de la vasculitis (cuadro 306-3). Una de las medidas más importantes es excluir alguna infección con características que se superponen a las de la vasculitis, especialmente cuando el paciente se deteriora pronto y se contempla la posibilidad de administrar algún inmunosupresor empírico.

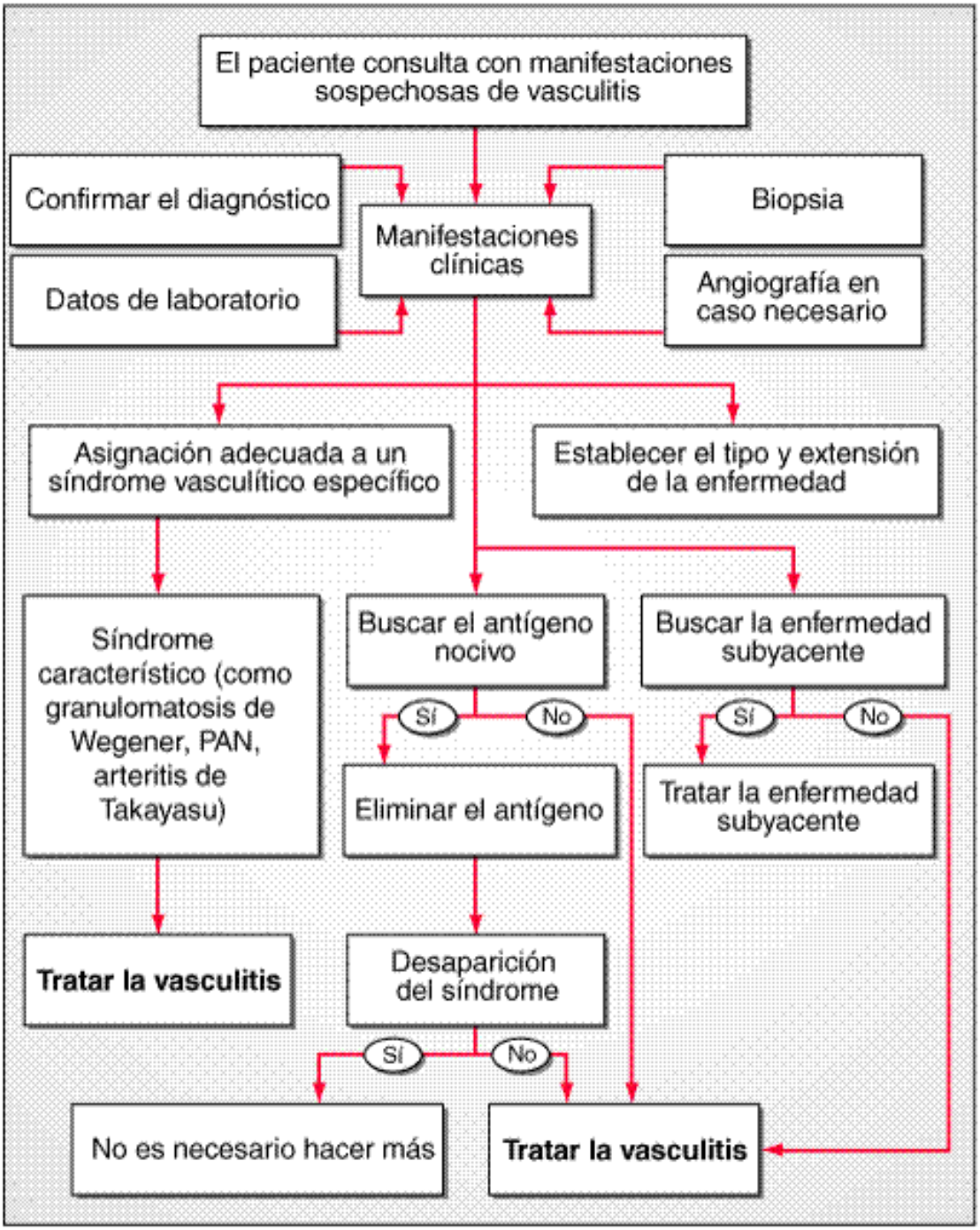
Cuadro 306-3. Enfermedades que pueden simular una vasculitis

Enfermedades infecciosas
Endocarditis bacteriana
Gonococia diseminada
Histoplasmosis pulmonar
Coccidioidomicosis
Sífilis
Enfermedad de Lyme
Fiebre moteada de las Montañas Rocosas
Enfermedad de Whipple
Coagulopatías o microangiopatías trombóticas
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Púrpura trombocitopénica trombótica
Neoplasias
Mixoma auricular

Linfoma
Carcinomatosis
Toxicidad medicamentosa
Cocaína
Anfetaminas
Alcaloides del cornezuelo de centeno
Metisergida
Arsénico
Sarcoidosis
Ateroembolias
Síndrome de Goodpasture
Amiloidosis
Jaqueca
Criofibrinogenemia

Una vez que se excluyen las enfermedades similares a la vasculitis, se sigue una serie de pasos para establecer el diagnóstico y definir, cuando sea posible, la categoría del síndrome de que se trata (fig. 306-1). Este paso es de gran importancia, puesto que varios de los síndromes vasculíticos requieren tratamiento enérgico con glucocorticoides y citotóxicos, mientras que otros se resuelven espontáneamente y sólo necesitan tratamiento sintomático. El diagnóstico definitivo de las vasculitis se logra mediante biopsia del tejido afectado. El rendimiento de las biopsias "ciegas" de órganos sin datos subjetivos u objetivos de afección es muy bajo y debe evitarse. Cuando se sospechan procesos como la poliarteritis nudosa clásica, la arteritis de Takayasu, o el síndrome de superposición de la polivasculitis, debe realizarse una angiografía de los órganos supuestamente afectados. Pero no deben efectuarse angiografías sistemáticas en los pacientes con vasculitis cutánea circunscrita que no tengan signos clínicos de participación visceral.

FIGURA 306-1.



Algoritmo de la conducta que se debe seguir en un paciente diagnosticado de probable vasculitis.

La constelación de datos clínicos, analíticos, radiográficos e histopatológicos suele permitir la clasificación e identificación correcta de un síndrome vasculítico concreto, y su tratamiento apropiado debe iniciarse de acuerdo con esta información (véase más adelante, en este capítulo, cada uno de los síndromes). Si se encuentra un antígeno nocivo capaz de desencadenar la vasculitis, en lo posible debe eliminarse. Cuando la vasculitis se vincula con una enfermedad subyacente, como una infección, una neoplasia o una enfermedad del tejido conectivo, hay que combatir el proceso de fondo. Cuando el síndrome no se resuelva después de eliminar al antígeno causal o de corregir la enfermedad de fondo, o cuando no exista una enfermedad reconocible, se iniciará el tratamiento de acuerdo con la categoría del síndrome vasculítico. Las opciones terapéuticas se describen en los apartados referentes a cada síndrome (véase más adelante en este capítulo) y los principios generales del tratamiento se explican al final del capítulo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Granulomatosis de Wegener

Definición

La *granulomatosis de Wegener* es una entidad anatomoclínica especial caracterizada por una vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias superiores e inferiores, acompañada de glomerulonefritis. Además, puede existir una vasculitis diseminada de intensidad variable que afecta a las arterias y venas de pequeño calibre.

Incidencia y prevalencia

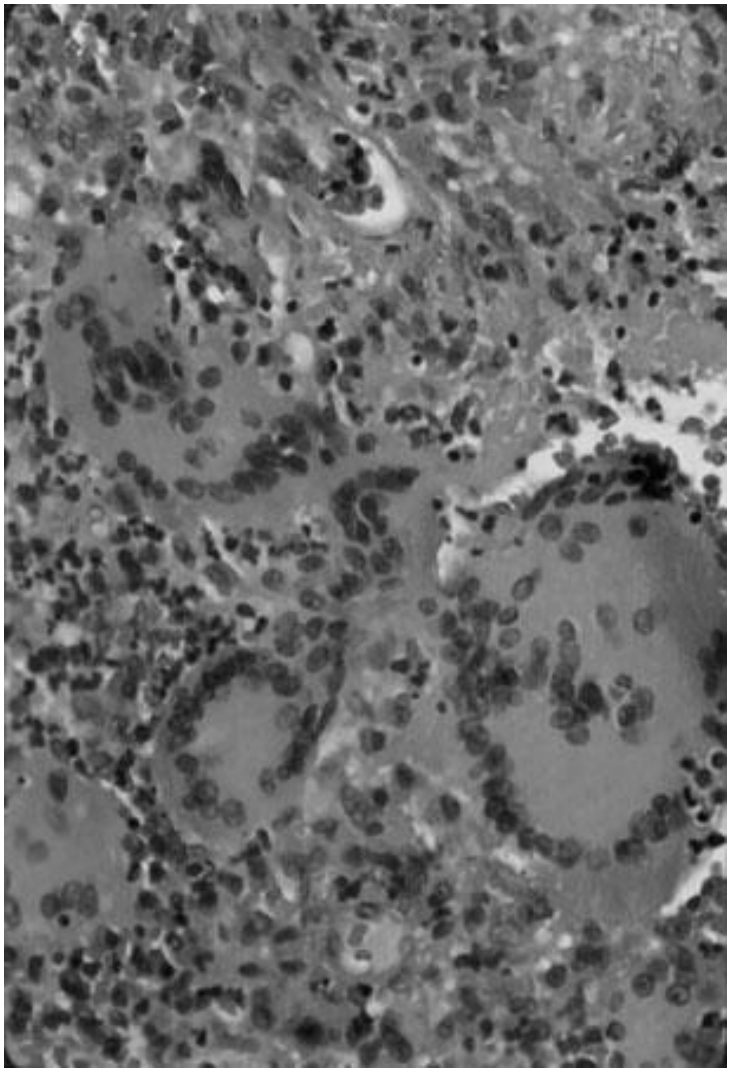
La granulomatosis de Wegener es una enfermedad poco frecuente con prevalencia estimada de tres en 100 000. Es sumamente rara en la raza negra en comparación con la blanca; la proporción varón/mujer es de 1:1. Puede observarse a cualquier edad; alrededor de 15% de los pacientes tiene menos de 19 años, y sólo rara vez aparece antes de la adolescencia; la edad promedio de aparición es de 40 años.

Fisiopatología y patogenia

Los rasgos histopatológicos característicos de la granulomatosis de Wegener son la vasculitis necrosante de las arterias y venas de pequeño calibre, y la formación de granulomas que pueden ser intravasculares o extravasculares (fig. 306-2). La afección pulmonar aparece normalmente en forma de múltiples infiltrados nodulares cavitados y bilaterales (fig. 306-3), que casi siempre en la biopsia típica muestran vasculitis granulomatosa necrosante. Las lesiones de las vías respiratorias superiores, especialmente las de los senos paranasales y la nasofaringe, por lo general revelan inflamación, necrosis y formación de granulomas con o sin vasculitis.

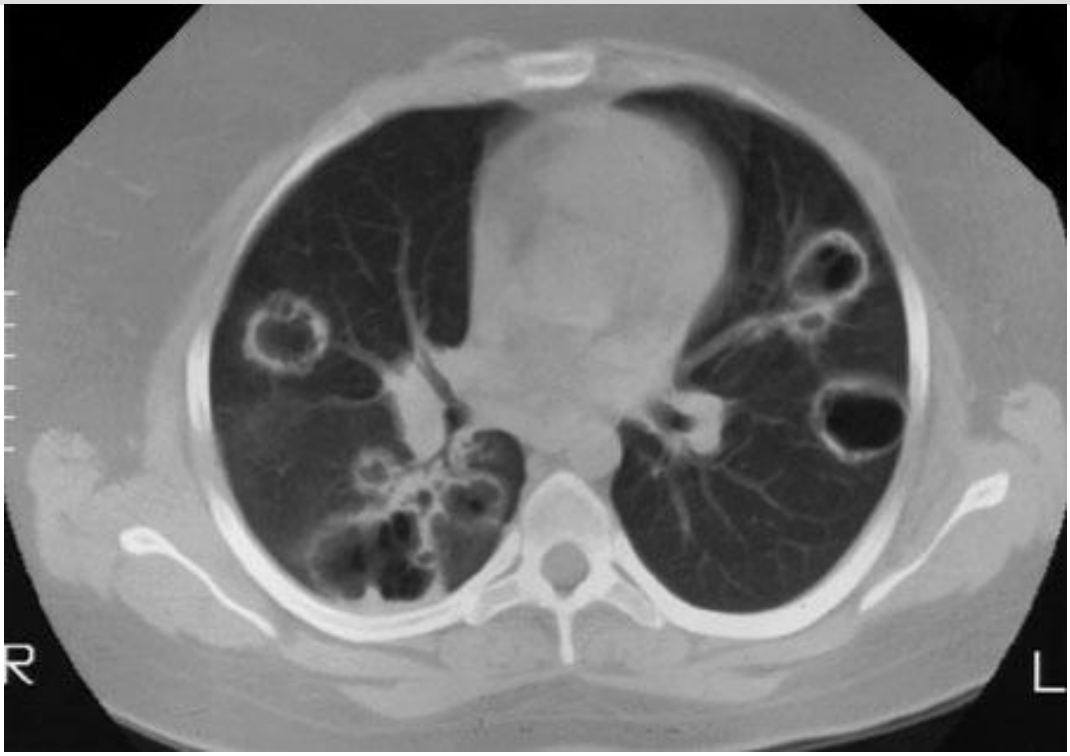
FIGURA 306-2.





Biopsia pulmonar en un paciente con granulomatosis de Wegener. Se descubre la existencia de una vasculitis necrosante con formación de granulomas. Este corte pone de manifiesto varias células gigantes multinucleadas bien constituidas en una zona de inflamación granulomatosa.

FIGURA 306-3.



Tomografía computadorizada de un paciente con granulomatosis de Wegener, el paciente presentaba múltiples infiltrados bilaterales cavitados.

En su forma más precoz, las lesiones renales se caracterizan por una glomerulitis local y segmentaria que puede evolucionar a una glomerulonefritis de rápido avance, con formación de semilunas. En la biopsia renal es raro observar granulomas. A diferencia de otras variedades de glomerulonefritis, en la lesión renal de la granulomatosis de Wegener no se encuentran signos del depósito de complejos inmunitarios. Junto con la clásica tríada de afección renal y de vías respiratorias superiores e inferiores, prácticamente todos los órganos del cuerpo pueden estar afectados por la vasculitis, los granulomas, o por ambas lesiones.

No están claros los fenómenos inmunitarios que intervienen en la patogenia de esta enfermedad, aunque la afección de las vías respiratorias superiores sugiere una reacción de hipersensibilidad anómala a algún antígeno exógeno, e incluso endógeno, que penetraría o residiría en las vías respiratorias altas. Se ha informado que el hecho de ser portador nasal crónico de *Staphylococcus aureus* se vincula con mayores tasas de recidivas en la granulomatosis de Wegener; pero no hay pruebas de que este agente contribuya a la patogenia del proceso.

Las células mononucleares de sangre periférica obtenidas de pacientes con granulomatosis de Wegener muestran una mayor secreción de IFN-γ pero no de IL-4, IL-5 o IL-10, cuando se comparan con testigos normales. Además, está aumentada la producción de factor de necrosis tumoral alfa por los mononucleares de sangre periférica y por los linfocitos T CD4+. Más aún, los monocitos de los pacientes con granulomatosis de Wegener producen cantidades superiores de IL-12. Estos datos indican un patrón desequilibrado de tipo T_H1 de citocinas de células T en esta enfermedad, que puede tener implicaciones patógenos y en último término, quizá, terapéuticas.

Un gran porcentaje de pacientes con granulomatosis de Wegener desarrolla ANCA, autoanticuerpos

que quizá participen en la patogenia de la enfermedad (véase más adelante en este capítulo).

Cuadro clínico y análisis de laboratorio

En 95% de los pacientes con granulomatosis de Wegener aparecen lesiones del aparato respiratorio superior. Muchos de ellos manifiestan signos y síntomas importantes del aparato respiratorio, como dolor y secreción de los senos paranasales, secreción purulenta o sanguinolenta por vía nasal, con o sin úlceras de la mucosa nasal (cuadro 306-4). En algunos casos el tabique nasal se perfora, originando una deformidad en silla de montar. También puede haber otitis media serosa, por obstrucción de la trompa de Eustaquio. Cerca de 16% de los pacientes manifiestan estenosis traqueal subglótica a causa de la enfermedad activa o de la formación de cicatrices y ésta puede obstruir las vías aéreas.

Cuadro 306-4. Granulomatosis de Wegener: frecuencia de las manifestaciones clínicas en 158 pacientes estudiados en los National Institutes of Health

Manifestación	Al comienzo de la enfermedad	Durante toda la evolución de la enfermedad
Riñón		
Glomerulonefritis	18	77
Otorrinolaringología	73	92
Sinusitis	51	85
Lesiones nasales	36	68
Otitis media	25	44
Sordera	14	42
Estenosis subglótica	1	16
Dolor de oídos	9	14
Lesiones de la boca	3	10
Pulmón	45	85
Infiltrados pulmonares	25	66
Nódulos pulmonares	24	58
Hemoptisis	12	30
Pleuritis	10	28
Ojos		
Conjuntivitis	5	18
Dacriocistitis	1	18
Escleritis	6	16

Proptosis	2	15
Dolor ocular	3	11
Pérdida de visión	0	8
Lesiones retinianas	0	4
Lesiones corneales	0	1
Iritis	0	2
Otras[a]		
Artralgias o artritis	32	67
Fiebre	23	50
Tos	19	46
Alteraciones de la piel	13	46
Pérdida de peso (más de 10% del peso corporal)	15	35
Neuropatía periférica	1	15
Afección del sistema nervioso central	1	8
Pericarditis	2	6
Hipertiroidismo	1	3

[a] Menos de 1% tenía afección de parótidas, arteria pulmonar, mamas o aparato genito-urinario inferior (uretra, vagina, cuello uterino, testículos).

Fuente: Hoffman y colaboradores.

Las lesiones pulmonares se manifiestan en forma de infiltrados asintomáticos o por tos, hemoptisis, disnea y dolor precordial. Entre 85 y 90% de los pacientes padecen estas lesiones. El trastorno endobronquial, ya sea en su variedad activa o a causa de las cicatrices fibrosas, origina obstrucción con atelectasias.

La afección ocular (52% de los pacientes) puede oscilar entre una conjuntivitis leve y una dacriocistitis, epiescleritis, escleritis, esclero-uveítis granulomatosa, vasculitis de los vasos ciliares y lesiones retroorbitarias ocupantes de espacio que dan lugar a proptosis.

Las lesiones cutáneas (46% de los casos) aparecen en forma de pápulas, vesículas, púrpura palpable, úlceras o nódulos subcutáneos; la biopsia descubre lesiones de vasculitis, granulomas, o ambas. La afección cardíaca (8% de los pacientes) se manifiesta por pericarditis, vasculitis coronaria o, rara vez, por miocardiopatía. Las manifestaciones del sistema nervioso (23% de los pacientes) consisten en neuritis de los pares craneales, mononeuritis múltiple y, en raras ocasiones, vasculitis o granulomas cerebrales.

La nefropatía (77% de los pacientes) predomina con frecuencia en el cuadro clínico y, si se deja sin tratar, justifica directa o indirectamente la mayor parte de los casos letales de esta enfermedad.

Aunque en algunos casos puede limitarse a una glomerulitis leve con proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos, resulta evidente que en cuanto se produce un deterioro clínico de la función renal, suele desarrollarse una insuficiencia renal progresiva, salvo que se instituya un tratamiento apropiado.

Cuando la enfermedad se mantiene en actividad, la mayoría de los pacientes tiene síntomas y signos inespecíficos, como malestar, debilidad, artralgias, anorexia y pérdida de peso. La fiebre puede indicar actividad del proceso subyacente, pero es más frecuente que sea un signo de infección secundaria, por lo general de las vías respiratorias superiores.

Los datos característicos de laboratorio consisten en la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) intensamente alta, anemia ligera con leucocitosis, hipergammaglobulinemia discreta (especialmente de la IgA) y un título un poco alto de factor reumatoide. Puede haber trombocitosis como reactivo de fase aguda. Cerca de 90% de los pacientes con granulomatosis activa de Wegener poseen ANCA antiproteinasa 3. No obstante, en ausencia de actividad, la sensibilidad desciende hasta 60 a 70%. Un pequeño porcentaje de pacientes con granulomatosis de Wegener posee anticuerpos antimieloperoxidasa en lugar de antiproteinasa 3.

Diagnóstico

El diagnóstico de granulomatosis de Wegener se establece al demostrar una vasculitis granulomatosa necrosante en la pieza de biopsia de un paciente con un cuadro clínico compatible. El tejido pulmonar es el que produce mayor rendimiento diagnóstico, ya que casi constantemente revela la vasculitis granulomatosa. En la biopsia de las vías respiratorias superiores suele encontrarse una inflamación granulomatosa con necrosis, pero a veces no se descubre la vasculitis. En la biopsia renal se confirma la existencia de glomerulonefritis.

La especificidad de un título positivo de antiproteinasa 3 ANCA es muy alta en la granulomatosis de Wegener, especialmente si hay glomerulonefritis en actividad. Sin embargo, la existencia de ANCA debe ser un dato coadyuvante o complementario y, salvo muy raras excepciones, no debería sustituir al diagnóstico histológico. Se ha descrito la aparición de títulos falsamente positivos de ANCA en algunas infecciones y neoplasias.

En su forma habitual de presentación, el complejo anatomoclínico clásico de la granulomatosis de Wegener suele diferenciarse fácilmente de otros procesos. Sin embargo, si todas las manifestaciones típicas no se presentan a la vez, es necesario distinguir este proceso de otras vasculitis, del síndrome de Goodpasture (cap. 264), de los tumores de las vías respiratorias superiores y del pulmón, de ciertas enfermedades infecciosas como la histoplasmosis (cap. 183), las leishmaniosis mucocutáneas (cap. 196) y el rinoescleroma (cap. 27), así como de las enfermedades granulomatosas no infecciosas.

De especial interés es la distinción con el *granuloma de la línea media* y con las *neoplasias de las*

vías respiratorias superiores, que forman parte del amplio grupo de las *enfermedades destructivas de la línea media.* Estos procesos causan una extraordinaria destrucción y mutilación de los tejidos de las vías respiratorias superiores situados en la línea media, los senos paranasales entre ellos; con frecuencia se produce erosión de la piel de la cara, un fenómeno que es sumamente raro en la granulomatosis de Wegener. Aunque los vasos sanguíneos pueden resultar afectados por la intensa reacción inflamatoria y la necrosis, rara vez se observa una vasculitis primaria. Cuando la enfermedad se generaliza, suele manifestarse como un proceso neoplásico. A este respecto, es probable que el granuloma de la línea media sea parte de un espectro de *lesionesinmunoproliferativas angiocéntricas*, que se considera que representan a un conjunto de lesiones proliferativas de las células T postímicas, y que deben ser tratadas como tales (cap. 97). El término *idiopático* ha sido aplicado al granuloma de la línea media cuando, después de aplicar un amplio abanico de pruebas diagnósticas y de hacer múltiples biopsias, no se consigue más que demostrar la inflamación y la necrosis. En esas circunstancias, es posible que haya células neoplásicas ocultas, o encubiertas por la intensa reacción inflamatoria. Esos casos han respondido a la irradiación local con 50 Gy (5 000 rad). En la granulomatosis de Wegener, las lesiones de las vías respiratorias nunca deben irradiarse.

La granulomatosis de Wegener también debe distinguirse de la *granulomatosis linfomatoide*, que consiste en la proliferación de células B positivas para virus de Epstein-Barr que conlleva una reacción exhuberante de células T. La granulomatosis linfomatoide se caracteriza por lesiones pulmonares, cutáneas, del sistema nervioso central y renales donde un grupo de células linfocitoides y plasmacitoides atípicas infiltran al tejido no linfoide en forma angioinvasora. A este respecto difiere claramente de la granulomatosis de Wegener en el sentido de que no es una vasculitis inflamatoria clásica, sino una infiltración vascular con células mononucleares atípicas; algunas veces se forman granulomas en los tejidos afectados. Hasta 50% de los pacientes desarrollan un linfoma maligno verdadero.

Tratamiento

Antiguamente, la granulomatosis de Wegener era siempre fatal, en general pocos meses después de comenzar las manifestaciones evidentes de afección renal. Los glucocorticoides solos producían una ligera mejoría de los síntomas, pero tenían pocos efectos en la evolución final de la enfermedad. Se ha comprobado claramente que el tratamiento preferente en esta enfermedad es la ciclofosfamida administrada en dosis de 2 mg/kg/día, por vía oral, junto con glucocorticoides. Durante el tratamiento hay que vigilar de cerca el recuento de leucocitos y ajustar las dosis para que la cifra de leucocitos se mantenga por encima de 3 000/μl, lo que equivale a un número aproximado de neutrófilos de 1 500/μl. De ese modo por lo común se puede inducir y mantener una remisión clínica sin producir leucopenia intensa ni exponerse al riesgo asociado de infecciones. Según se estudió originalmente, el régimen de la ciclofosfamida se prolongó durante un año después de inducir la remisión completa y se redujo gradualmente hasta suspenderlo.

Al principio del tratamiento deben administrarse glucocorticoides junto con la ciclofosfamida. Puede

usarse prednisona en dosis iniciales de 1 mg/kg/día, con tomas diarias durante el primer mes, pasando luego gradualmente a una pauta de esteroides en días alternos; por último se disminuyen paulatinamente las dosis hasta interrumpir el fármaco al cabo de casi seis meses.

Con esta pauta terapéutica el pronóstico de la enfermedad es excelente: hay mejoría intensa en más de 90% de los pacientes, y se obtienen remisiones completas en 75% de los casos. Algunos pacientes que evolucionaban hacia la insuficiencia renal irreversible, pero que con este tratamiento lograron una remisión, se han sometido con éxito al trasplante renal.

A pesar de la notable remisión inducida por la pauta antes citada, la vigilancia de los pacientes a largo plazo ha demostrado que alrededor de 50% de las remisiones se asocian más adelante a una o más recidivas. Casi siempre se logra inducir otra nueva remisión, pero un alto porcentaje de pacientes acaba sufriendo cierta morbilidad debido a las manifestaciones irreversibles del proceso, como insuficiencia renal de intensidad variable, sordera, estenosis traqueal, deformidad nasal en silla de montar y trastornos crónicos de la función de los senos paranasales. Para diagnosticar una recidiva es necesario contar con datos objetivos de actividad descartando otros trastornos con un aspecto semejante, como infecciones, intoxicación medicamentosa o secuelas de una enfermedad crónica. En ocasiones, la concentración de ANCA produce confusión. Muchos pacientes que logran la remisión siguen con títulos altos durante años. Además, más de 40% de los pacientes que se encontraban en remisión y presentaron un aumento al cuádruplo en el título de ANCA no sufrieron recidiva de la enfermedad. A menudo se producen recidivas varios meses o años después de la elevación inicial de ANCA. Por tanto, la elevación de ANCA no pronostica una recidiva y su presencia no debe ser la causa de sustituir ni aumentar la dosis del tratamiento inmunosupresor. No obstante, este dato debe persuadir al médico de examinar en forma minuciosa al paciente en busca de datos objetivos de actividad y de vigilarlo.

Los efectos secundarios tóxicos del tratamiento causan varios tipos de morbilidad. Algunos efectos adversos de los glucocorticoides son diabetes mellitus, cataratas, complicaciones graves de las infecciones, osteoporosis grave y rasgos cushingoides pronunciados. El riesgo de sufrir estas manifestaciones se puede reducir administrando los glucocorticoides cada tercer día, como ya se mencionó. La toxicidad de la ciclofosfamida es más frecuente y agresiva. Por lo menos 30% de los pacientes padecen cistitis, 6% cáncer vesical y 2% mielodisplasia, además de que existe un riesgo alto de infecundidad permanente, tanto para varones como para mujeres.

Algunas publicaciones han descrito éxitos terapéuticos con efectos secundarios menos frecuentes y graves empleando dosis intermitentes de ciclofosfamida intravenosa (1 g/m^2 por mes) en lugar de la administración diaria. Sin embargo, otros autores, y nosotros mismos, hemos encontrado una frecuencia mayor de recidivas con la ciclofosfamida intravenosa. Por tanto, recomendamos vivamente emplear el fármaco en forma de dosis diarias por vía oral.

En los pacientes con una enfermedad potencialmente letal, como la glomerulonefritis de rápido avance, el tratamiento preferente para inducir la remisión consiste claramente en administrar a

diario ciclofosfamida y glucocorticoides. Sin embargo, una vez que se alcance la remisión, la ciclofosfamida deberá suspenderse y sustituirse por metotrexato o azatioprina, para prolongar la remisión. La finalidad de este método es reducir la toxicidad de la ciclofosfamida en administración prolongada. El metotrexato se administra por vía oral, empezando con una dosis de 0.3 mg/kg una vez por semana y sin pasar de 15 mg semanales. Si el paciente tolera el tratamiento después de una o dos semanas, la dosis se incrementa 2.5 mg por semana hasta alcanzar entre 20 y 25 mg semanales. Este esquema se prolonga hasta dos años después de la remisión, para luego reducir 2.5 mg cada mes hasta la interrupción total. Para reducir su toxicidad, por lo general se administra con ácido fólico, 1 mg/día, o ácido folínico, de 5 a 10 mg una vez por semana 24 h después del metotrexato. También la azatioprina, en dosis de 2 mg/kg/día, ha prolongado la remisión en algunos pacientes, después de inducirla con ciclofosfamida diaria. Hasta la fecha no existen estudios en que se compare el metotrexato con la azatioprina para prolongar la remisión. En ausencia de estos datos, la elección del fármaco depende de su perfil de toxicidad, ya que el metotrexato no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía crónica.

En casos en que la enfermedad no pone en peligro la vida, y en aquéllos en que ha habido efectos tóxicos de la ciclofosfamida, otra opción es administrar metotrexato con glucocorticoides en las dosis antes descritas, como tratamiento inicial.

Aunque algunas publicaciones afirman que la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es de utilidad en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, no existen resultados sólidos para comprobarlo, especialmente en los pacientes con problemas renales y pulmonares graves. En un estudio en el que se examinaron los efectos de trimetoprim-sulfametoxazol en las recidivas, éstas cedieron únicamente en lo referente a los problemas respiratorios, sin que hubiera diferencia en la frecuencia de recidivas de los órganos principales. Por tanto, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol no debe utilizarse en forma aislada como tratamiento de la granulomatosis activa de Wegener fuera de las vías respiratorias.

No todas las manifestaciones de la granulomatosis de Wegener requieren o responden al tratamiento con citolíticos. Al enfrentarse a un problema de algún órgano que no es mayor, como los senos paranasales, articulaciones o la piel, es importante ponderar el riesgo del tratamiento contra sus beneficios. En vista de la toxicidad potencial de este fármaco, el uso de ciclofosfamida rara vez se justifica en el tratamiento de la sinusitis aislada por granulomatosis de Wegener. Si bien estos pacientes mejoran con citotóxicos, se debe vigilar la posibilidad de que la enfermedad se extienda hacia los pulmones, riñones y otros órganos importantes. Dos ejemplos de manifestaciones que no responden a los inmunosupresores por vía generalizada son la estenosis traqueal subglótica y la estenosis endobronquial.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Churg-Strauss

Definición

El síndrome de Churg-Strauss, llamado también *angitis y granulomatosis alérgicas*, fue descubierto en 1951 por Churg y Strauss. Se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia hística y periférica, formación de granulomas extravasculares y vasculitis de varios órganos y sistemas.

Frecuencia y prevalencia

El síndrome de Churg-Strauss es una enfermedad rara con una frecuencia anual aproximada de uno a tres por millón de habitantes. Puede ocurrir a cualquier edad, con la posible excepción de los lactantes. La edad promedio de inicio es de 48 años y es más frecuente en mujeres que en varones con una relación de 1.2 a uno.

Patología y patogenia

La vasculitis necrosante del síndrome de Churg-Strauss abarca a las arterias musculares de pequeño y mediano calibres, capilares, venas y vénulas. Una característica histopatológica del síndrome de Churg-Strauss es la formación de reacciones granulomatosas en los tejidos o incluso dentro de las paredes vasculares. Por lo general conllevan infiltración hística de eosinófilos. Este proceso ocurre en cualquier órgano del cuerpo, con mayor predilección por los pulmones, seguidos de piel, aparato cardiovascular, riñones, sistema nervioso periférico y aparato digestivo. Aunque no se conoce la patogenia exacta de esta enfermedad, su relación tan estrecha con el asma y sus manifestaciones clinicopatológicas, como eosinofilia, granulomas y vasculitis, indican que se trata de un fenómeno inmunitario aberrante.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio

Los pacientes con síndrome de Churg-Strauss a menudo manifiestan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso, que son características de una enfermedad que abarca varios aparatos y sistemas. En el cuadro clínico destacan los datos pulmonares, con crisis asmáticas intensas e infiltrados pulmonares. La segunda manifestación más común es la mononeuritis múltiple, que ocurre hasta en 72% de los casos. Hasta en 61% se observan rinitis y sinusitis alérgica, casi siempre al principio de la enfermedad. En 14% de los pacientes conlleva cardiopatía reconocible, que es causa importante de mortalidad. En 51% de los casos hay también lesiones cutáneas, como púrpura y nódulos tanto cutáneos como subcutáneos. Las lesiones renales

en el síndrome de Churg-Strauss son menos frecuentes y agresivas que en la granulomatosis de Wegener y la poliangitis microscópica.

El dato de laboratorio característico en casi todos los pacientes con síndrome de Churg-Strauss es la eosinofilia pronunciada, que alcanza hasta más de 1 000 células/μl en más de 80% de los pacientes. En 81% de los casos aparece evidencia de inflamación, que se traduce por ESR acelerada, aumento del fibrinógeno o de las globulinas α_2. Los demás resultados de laboratorio reflejan los órganos y aparatos afectados. Casi 48% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss posee ANCA circulante, casi siempre anti-mieloperoxidasa.

Diagnóstico

El mejor método para establecer el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss es la biopsia en el paciente con un cuadro clínico característico (véase antes en este capítulo), pero algunas veces la confirmación histológica es difícil, puesto que las características patognomónicas no aparecen simultáneamente. Para establecer el diagnóstico, el paciente debe tener datos de asma, eosinofilia en la sangre periférica y un cuadro clínico compatible con vasculitis.

Tratamiento

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss no tratado es sombrío, con una supervivencia a cinco años de 25%. Con tratamiento, el pronóstico es bastante favorable y en un estudio se publica una supervivencia a 78 meses de 72%. La causa más común de muerte son las lesiones miocárdicas, que explican 39% de la mortalidad. En muchos pacientes los glucocorticoides aislados son eficaces. Sin embargo, la reducción de las dosis se limita por el asma y muchos pacientes necesitan una dosis reducida de prednisona por asma persistente durante varios años después de la recuperación clínica de la vasculitis. Cuando los glucocorticoides fracasan en los pacientes con una enfermedad fulminante que abarca varios aparatos y sistemas, el tratamiento preferente es un esquema combinado de ciclofosfamida y prednisona (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" donde se ofrece una descripción detallada de este esquema terapéutico).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Panarteritis nudosa

Definición

La *panarteritis nudosa* (PAN), llamada también PAN clásica, fue descrita por primera vez en 1866 por Kussmaul y Maier. Es una vasculitis necrosante extensa de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres que se caracteriza por la participación de las arterias renales y viscerales. No se extiende hasta las arterias pulmonares, aunque en ocasiones afecta a los vasos bronquiales; no se observan granulomas, eosinofilia importante ni diátesis alérgica.

Frecuencia y prevalencia

Es difícil establecer con precisión la frecuencia de la PAN, puesto que las publicaciones anteriores incluyen a la PAN y la poliangitis microscópica, así como otras vasculitis similares. La PAN, como se define en la actualidad, parece ser una enfermedad sumamente rara.

Patología y patogenia

La lesión vascular en la panarteritis nudosa es la inflamación necrosante de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres. Estas lesiones son segmentarias y tienden a extenderse hasta las bifurcaciones y ramificaciones arteriales. Algunas veces se extienden de manera circunferencial hasta abarcar a las venas adyacentes. Sin embargo, no llegan hasta las vénulas y, cuando esto sucede, significa que se trata de una poliangitis microscópica (véase más adelante en este capítulo). Durante la fase aguda de la enfermedad, aparecen neutrófilos polimorfonucleares infiltrando todas las capas de la pared vascular y las zonas perivasculares, con lo que la capa íntima prolifera y la pared vascular degenera. Conforme las lesiones evolucionan hacia las fases subaguda y crónica, la zona es infiltrada por mononucleares. A continuación los vasos sufren necrosis fibrinoide, con reducción de la luz, trombosis, infarto de los tejidos irrigados por el vaso enfermo y, en algunos casos, hemorragia. Durante la fase de cicatrización se deposita colágena, que obstruye aún más la luz vascular. Una característica de la PAN es la dilatación aneurismática de hasta 1 cm a lo largo de las arterias afectadas. No es frecuente observar granulomas ni eosinofilia pronunciada con infiltración eosinófila de los tejidos y, si se observa, sugiere síndrome de Churg-Strauss (véase antes en este capítulo).

Esta enfermedad se extiende hacia varios órganos y sistemas y los datos clínicos y patológicos reflejan el grado y la ubicación de las lesiones vasculares y los cambios isquémicos resultantes.

Como ya se mencionó, en la panarteritis nudosa no se lesionan las arterias pulmonares y rara vez abarca las arterias bronquiales. La patología del riñón en la panarteritis nudosa clásica es la de una arteritis sin glomerulonefritis. En los pacientes con hipertensión se pueden observar características patológicas típicas de glomeruloesclerosis solas o combinadas con lesiones de glomerulonefritis. Además, también se pueden observar las secuelas patológicas de la hipertensión en otros sitios del organismo.

La presencia de antigenemia de hepatitis B en 10 a 30% de los pacientes con vasculitis diseminada, especialmente de tipo PAN, combinada con la presencia de complejos inmunitarios circulantes formados por antígeno de hepatitis B e inmunoglobulina y la demostración por medio de inmunofluorescencia de antígeno contra hepatitis B, IgM y complemento en las paredes vasculares, sugiere la participación de una serie de fenómenos inmunitarios en la patogenia de esta enfermedad. La panarteritis nudosa en ocasiones conlleva leucemia de tricoleucocitos; no se conocen los mecanismos patógenos de esta relación.

Manifestaciones clínicas y análisis de laboratorio

Las características de la panarteritis nudosa son signos y síntomas inespecíficos. En más de 50% de los casos se observa fiebre, pérdida de peso y malestar general. La mayoría de los pacientes se queja de síntomas vagos, como debilidad, malestar general, cefalalgia, dolor abdominal y mialgias que en ocasiones evolucionan rápidamente hasta degenerar en una enfermedad fulminante. En ocasiones ciertas molestias específicas causadas por la lesión vascular en determinado órgano o sistema dominan el cuadro clínico e incluso la evolución completa de la enfermedad (cuadro 306-5). En la panarteritis nudosa, la lesión renal suele manifestarse en forma de hipertensión, insuficiencia renal o hemorragia por microaneurismas.

Cuadro 306-5. Manifestaciones clínicas de las lesiones de diversos órganos y sistemas en la panarteritis nudosa clásica

Órgano o sistema	Frecuencia, porcentaje	Manifestaciones clínicas
Renal	60	Insuficiencia renal, hipertensión
Musculoesquelético	64	Artritis, artralgias, mialgias
Sistema nervioso periférico	51	Neuropatía periférica, mononeuritis múltiple
Aparato digestivo	44	Dolor abdominal, náusea y vómito, hemorragia, infarto y perforación intestinal, colecistitis, infarto hepático, infarto pancreático
Piel	43	Eritema, púrpura, nódulos, infartos cutáneos, *livedo reticularis*, fenómeno de Raynaud
Cardíaco	36	Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio, pericarditis
Genitourinario	25	Dolor testicular, ovárico o del epidídimo

Sistema nervioso central	23	Enfermedad vascular cerebral, alteraciones mentales, convulsiones

Fuente: Tomado de TR Cupps, AS Fauci: *The Vasculitides*. Philadelphia, Saunders, 1981.

No existen pruebas serológicas para diagnosticar esta enfermedad. En más de 75% de los casos existe leucocitosis con predominio de neutrófilos. La eosinofilia es rara y, cuando es alta, sugiere el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss. Otras veces conlleva una anemia por ser una enfermedad crónica y la tasa de eritrosedimentación casi siempre está aumentada. Los demás resultados de los análisis de laboratorio reflejan el órgano afectado. Algunas veces existe hipergammaglobulinemia y hasta en 30% de los pacientes la prueba de antígenos de superficie de hepatitis B es positiva. Rara vez conlleva anticuerpos contra mieloperoxidasa o proteinasa 3.

Diagnóstico

El diagónostico de panarteritis nudosa depende de demostrar los datos característicos de vasculitis en la biopsia de los órganos afectados. En ausencia de un tejido fácilmente accesible para la biopsia, basta con demostrar por un método angiográfico los vasos afectados, especialmente en forma de aneurismas de las arterias de pequeño y mediano calibres en la vasculatura renal, hepática y visceral. Los aneurismas vasculares no son patognomónicos de PAN; de hecho, no es necesario que haya aneurismas y a veces los datos angiográficos se limitan a segmentos estenosados y obliteración vascular. El mayor rendimiento diagnóstico se obtiene de la biopsia de los órganos afectados como lesiones nodulares en la piel, testículos dolorosos y nervios/músculos.

Tratamiento

El pronóstico de la PAN no tratada es sombrío y la supervivencia a cinco años es de 10 a 20%. Estos pacientes casi siempre mueren por complicaciones digestivas, especialmente infartos y perforaciones intestinales y causas cardiovasculares. La hipertensión refractaria produce disfunción en otros órganos y sistemas como los riñones, el corazón y el sistema nervioso central, originando una mayor mortalidad y morbilidad tardía. Con el tratamiento la supervivencia aumenta en grado considerable. Se han publicado resultados favorables con una combinación de prednisona y ciclofosfamida (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" para obtener una descripción detallada de este esquema terapéutico). En los casos menos graves de PAN, los glucocorticoides aislados producen remisión. También se han obtenido resultados favorables en la PAN por virus de hepatitis B con IFN-α combinado con glucocorticoides y plasmaféresis. El tratamiento de la hipertensión reduce la morbilidad y mortalidad tardía vinculadas con las complicaciones renales, cardíacas y del sistema nervioso central de esta enfermedad. Después de un tratamiento satisfactorio, se calcula que las recidivas tienen una frecuencia de únicamente 10 por ciento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Poliangitis microscópica

Definición

El término *poliarteritis microscópica* fue acuñado en la literatura por Davson en 1948 al reconocer la presencia de glomerulonefritis en los pacientes con panarteritis nudosa. En 1992, la Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis adoptó el término *poliangitis microscópica* para referirse a una vasculitis necrosante con escasos complejos inmunitarios que afecta a los vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas). Esta enfermedad suele acompañarse de glomerulonefritis y capilaritis pulmonar. Se dice que la ausencia de inflamación granulomatosa en la poliangitis microscópica la distingue de la granulomatosis de Wegener.

Frecuencia y prevalencia

Todavía no se establece con certeza la frecuencia de la poliangitis microscópica por su inclusión previa como parte de la panarteritis nudosa. La edad promedio de inicio es de 57 años y es un poco más frecuente en los varones que en las mujeres.

Patología y patogenia

La lesión vascular en la poliangitis microscópica es similar desde el punto de vista histológico a la de la PAN. A diferencia de ésta, en la vasculitis de la poliangitis microscópica existe cierta predilección por los capilares y vénulas además de las arterias de pequeño y mediano calibres. La tinción inmunohistoquímica revela escasez de depósitos de inmunoglobulina en la lesión vascular de la poliangitis microscópica, lo que sugiere que la formación de complejos inmunitarios no participa en la patogenia de este síndrome. La lesión renal que se observa en esta enfermedad es idéntica a la de la granulomatosis de Wegener. Al igual que ésta, la poliangitis microscópica se correlaciona con la presencia de ANCA, que probablemente interviene en la patogenia de este síndrome (véase antes en este capítulo).

Cuadro clínico y análisis de laboratorio

Por su predilección por los vasos pequeños, la poliangitis microscópica y la granulomatosis de Wegener comparten un cuadro clínico similar. La enfermedad con frecuencia se inicia en forma gradual con fiebre, pérdida de peso y dolor musculoesquelético. Sin embargo, frecuentemente es aguda. En por lo menos 79% de los casos conlleva glomerulonefritis que suele ser de rápido avance, produciendo insuficiencia renal. En ocasiones la hemoptisis constituye el primer síntoma de

una hemorragia alveolar, que tiene una frecuencia de 12% de los casos. Otras manifestaciones son mononeuritis múltiple y vasculitis digestiva y cutánea. En la poliangitis microscópica no suele haber alteraciones de las vías aéreas superiores ni nódulos pulmonares, de manera que, cuando aparecen, sugieren granulomatosis de Wegener.

Algunas veces se observan características inflamatorias como tasa de eritrosedimentación alta, anemia, leucocitosis y trombocitosis. En 75% de los pacientes aparecen ANCA y predominan los anticuerpos antimieloperoxidasa.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece al encontrar datos histológicos de vasculitis o glomerulonefritis pausinmunitaria en un paciente con un cuadro clínico compatible. A pesar de que esta enfermedad está muy relacionada con los ANCA, no existen estudios estableciendo la especificidad y sensibilidad de estos anticuerpos en esta enfermedad.

Tratamiento

La supervivencia a cinco años para los pacientes con poliangitis microscópica es de 74%; la muerte es producida por hemorragia alveolar o trastornos digestivos, cardíacos o renales. Hasta la fecha, la información sobre el tratamiento de la poliangitis microscópica es muy limitada. La información disponible combinada con la predilección de esta enfermedad por los vasos pequeños apoyan un método terapéutico similar al que se utiliza en la granulomatosis de Wegener. En los casos más graves se utiliza una combinación de prednisona y ciclofosfamida diaria (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" para obtener una descripción más detallada de este esquema terapéutico). Se observan recidivas en por lo menos 34% de los pacientes, y se tratan de manera similar a como se trata el cuadro inicial, dependiendo del sitio y la gravedad del problema.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Arteritis de células gigantes

Definición

La *arteritis de células gigantes*, llamada también *arteritis craneal* o *arteritis temporal*, es la inflamación de las arterias de mediano y gran calibres. Se extiende en forma característica hasta una o más ramas de la arteria carótida, especialmente la arteria temporal. No obstante, es una enfermedad generalizada que puede abarcar arterias en diversas ubicaciones.

Frecuencia y prevalencia

La arteritis de células gigantes es casi exclusiva de personas mayores de 50 años de edad. Es más frecuente en mujeres que en varones y es muy rara en las personas de raza negra. Su frecuencia varía en los diversos estudios y las distintas regiones geográficas. Se ha encontrado una frecuencia bastante alta en Escandinavia y las regiones de Estados Unidos con una población importante de escandinavos, mientras que la frecuencia en el sur de Europa es mucho menor. Los índices de frecuencia anual en personas de 50 años, o mayores de esa edad varían de 6.9 a 32.8 por 100 000 habitantes. Se ha descrito acumulación de casos en una misma familia, así como su vinculación con el HLA-DR4. Además, los estudios de ligamiento genético han demostrado que la arteritis de la temporal se relaciona con los alelos del locus HLA-DRB1, especialmente a las variedades del HLA-DRB1*04. El proceso se asocia estrechamente a *polimialgia reumática*, más frecuente que la arteritis temporal. En el condado de Olmsted, Minnesota, la incidencia anual de la polimialgia reumática en las personas de 50 años o más, es de 58.7 por 100 000 habitantes.

Fisiopatología y patogenia

Aunque la arteria temporal es la que más veces se afecta en esta enfermedad, es frecuente que los pacientes tengan una vasculitis generalizada de las arterias de mediano y grueso calibres, que puede pasar inadvertida. Histopatológicamente, la enfermedad consiste en una panarteritis que conlleva infiltrados inflamatorios formados por células mononucleares situados en el seno de la pared vascular y acompañados con frecuencia de la formación de células gigantes. Hay proliferación de la íntima y rotura de la lámina elástica interna. Las manifestaciones fisiopatológicas que aparecen en los órganos se deben a la isquemia que ocasionan los vasos afectados. Se han descrito patrones especiales de citocinas y linfocitos T que expresan receptores específicos para ciertos antígenos, lo que sugiere la existencia de mecanismos inmunopatógenos en la aparición de la arteritis de la temporal. En los pacientes con arteritis de la temporal y polimialgia reumática se ha

observado que la mayoría de los monocitos circulantes expresan IL-6 e IL-1β; asimismo, las células T reclutadas en las lesiones de los pacientes con arteritis temporal producen preferentemente IL-2 e IFN-γ, se ha sugerido que este último interviene en el avance a una arteritis manifiesta. El análisis de las secuencias de los receptores de las células T que infiltran los tejidos en las lesiones de la arteritis temporal indica la existencia de una proliferación clonal restringida, lo que sugiere la existencia de un antígeno alojado en la pared arterial que es reconocido por un pequeño número de células T.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

La enfermedad se caracteriza clínicamente por el clásico complejo de fiebre, anemia, ESR alta y cefalalgia en un paciente de más de 50 años de edad. Otras manifestaciones son: malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso, sudación y artralgias. El síndrome de la polimialgia reumática se caracteriza por rigidez, dolores sordos y mialgias en el cuello, hombros, región lumbar, caderas y muslos.

En los pacientes con afección de la arteria temporal, el síntoma más destacado es la cefalalgia, que puede asociarse a la presencia de una arteria engrosada, con nódulos palpables, y dolorosa con el contacto y la presión, que conserva las pulsaciones al comienzo del proceso, pero que acaba ocluyéndose más adelante. Puede haber también dolor del cuero cabelludo y claudicación de la mandíbula y la lengua. Una complicación bien conocida y temible de la arteritis de la temporal, especialmente en los pacientes que no reciben tratamiento, es la afección ocular, que consiste fundamentalmente en una neuritis óptica isquémica capaz de producir síntomas visuales graves e incluso en algunos casos una ceguera de aparición súbita. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se queja de molestias relacionadas con la cabeza o los ojos antes de que exista pérdida visual. Prestando atención a estos síntomas e iniciando tempranamente el tratamiento apropiado (véase más adelante en este capítulo) suele evitarse esta complicación. Se ha descrito también claudicación de los miembros, ictus, infarto del miocardio, así como diversas vísceras. Debe señalarse que la arteritis de la temporal conlleva un incremento notable del riesgo de aneurisma de la aorta, que es una complicación tardía y que puede llevar al aneurisma disecante y ser una causa de muerte.

Los datos de laboratorio característicos, junto con la ESR alta, son anemia normocrómica o ligeramente hipocrómica, así como frecuentes alteraciones de la función hepática, que suelen conllevar elevación especial de los niveles de fosfatasa alcalina. Se ha señalado aumento de IgG y del complemento. Las enzimas que indican lesión muscular, como la creatincinasa, no se elevan.

Diagnóstico

El diagnóstico de arteritis de la temporal y del síndrome anatomoclínico asociado suele hacerse demostrando el cuadro clínico típico de fiebre, anemia, ESR alta con o sin síntomas de polimialgia reumática en un paciente de más de 50 años de edad. El diagnóstico se confirma por medio de biopsia de la arteria temporal. Las lesiones vasculares algunas veces son segmentarias, de manera

que el rendimiento positivo se incrementa si se toma un segmento para la biopsia de 3 a 5 cm y varios cortes seriados. Se ha descrito que la ecografía de la arteria temporal ayuda a establecer el diagnóstico. Además, cuando existen signos y síntomas oculares la biopsia arterial debe practicarse lo antes posible, y en esas circunstancias, el tratamiento no debe demorarse en espera de la biopsia. En relación con esto se ha informado que las biopsias de la arteria temporal pueden mostrar vasculitis incluso pasados 14 días de un tratamiento con glucocorticoides. Asimismo, una respuesta espectacular a un tratamiento de prueba con glucocorticoides puede servir para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

La muerte por arteritis de células gigantes es muy rara, pero llega a suceder por enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio o aneurisma aórtico. La finalidad del tratamiento es reducir los síntomas y, principalmente, prevenir la pérdida visual. La arteritis de células gigantes y sus síntomas son muy sensibles a los glucocorticoides. El tratamiento comienza con prednisona, de 40 a 60 mg/día durante un mes, seguida de su reducción gradual. En caso de signos y síntomas oculares, es importante emprender el tratamiento o ajustarlo hasta que estos disminuyen. Todavía no se establece la duración óptima del tratamiento con glucocorticoides, pero en la mayor parte de las series se ha encontrado que los pacientes lo necesitan durante dos años, o más. La tasa de eritrosedimentación constituye un indicador útil de la actividad inflamatoria para supervisar y reducir el tratamiento y se puede emplear para definir la velocidad con la que se reduce la prednisona. No obstante, algunas veces la tasa de eritrosedimentación se incrementa ligeramente al reducir los glucocorticoides, lo que no necesariamente refleja una exacerbación de la arteritis, en especial si no aparecen síntomas. En estas circunstancias la prednisona se sigue reduciendo pero con cautela. Entre 35 y 65% de los pacientes sufre los efectos tóxicos de los glucocorticoides, que constituyen una causa importante de morbilidad. Existen dos estudios aleatorios con testigos en los que se examina el empleo de metotrexato semanal para eliminar los glucocorticoides, pero los resultados han sido contradictorios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Arteritis de Takayasu

Definición

La *arteritis de Takayasu* es una enfermedad inflamatoria y estenosante de las arterias de mediano y grueso calibres que muestra gran predilección por el cayado aórtico y sus ramas. Por este motivo se suele conocer como *síndrome del cayado aórtico.*

Frecuencia y prevalencia

La arteritis de Takayasu es una enfermedad rara con una frecuencia anual de 1.2 a 2.6 casos por millón de habitantes. Predomina en mujeres adolescentes y jóvenes. Si bien es más común en Asia, no se circunscribe a ninguna raza ni zona geográfica.

Fisiopatología y patogenia

La enfermedad ataca a las arterias de tamaño mediano y grueso, con marcada preferencia por el cayado aórtico y sus ramas; la arteria pulmonar también puede afectarse. En el cuadro 306-6 se citan las arterias con mayor frecuencia implicadas según los estudios angiográficos. La afección de las ramas principales de la aorta es mucho más intensa en su origen que distalmente. El proceso consiste en una panarteritis con infiltrados inflamatorios por mononucleares y, en ocasiones, con células gigantes. Hay intensa proliferación y fibrosis de la íntima, cicatrización y vascularización de la media, y rotura y degeneración de la lámina elástica. La luz del vaso sufre un estrechamiento acompañado o no de trombosis. Con frecuencia los vasos vasculares están afectados. Se observan lesiones anatomopatológicas en diversos órganos secundarias al menor flujo sanguíneo que atraviesa los vasos afectados.

Cuadro 306-6. Frecuencia de los signos arteriográficos y de las posibles manifestaciones clínicas de afección arterial en la enfermedad de Takayasu

Arteria	Porcentaje de alteraciones arteriográficas	Posibles manifestaciones clínicas
Subclavia	93	Claudicación de los brazos, fenómeno de Raynaud
Carótida común	58	Trastornos visuales, síncope, ataques isquémicos transitorios, ictus
Aorta abdominal[a]	47	Dolor abdominal, náusea, vómito
Renales	38	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado y raíz de la aorta	35	Insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva
Vertebrales	35	Alteraciones visuales, mareos
Eje celíaco[a]	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Mesentérica superior[a]	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Ilíacas	17	Claudicación de las piernas
Pulmonares	10-40	Dolor precordial atípico, disnea
Coronarias	<10	Dolor precordial, infarto del miocardio

[a] Las lesiones arteriográficas en esas localizaciones suelen ser asintomáticas pero pueden causar síntomas.

Fuente: Kerr y colaboradores.

En esta enfermedad se sospecha la existencia de mecanismos inmunopatogénicos, cuya naturaleza exacta no está clara. Al igual que en otros síndromes vasculíticos, se ha demostrado la presencia de complejos inmunitarios circulantes, pero no está clara su significación patógena.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

La arteritis de Takayasu es una enfermedad diseminada, con síntomas generales y locales. Los primeros consisten en malestar, fiebre, sudores nocturnos, artralgias, anorexia y pérdida de peso, todos los cuales pueden aparecer antes de que haya una evidente afección vascular. Estos síntomas se combinan con los que son causados por las alteraciones vasculares y la isquemia orgánica. Los pulsos de los vasos lesionados se encuentran ausentes, especialmente de la arteria subclavia. En el cuadro 306-6 aparece la frecuencia de las anormalidades arteriográficas y las manifestaciones clínicas potenciales. Entre 32 y 93% de los pacientes padece de hipertensión, que contribuye a las lesiones cardíacas, renales y cerebrales.

Los datos de laboratorio característicos son ESR alta, anemia ligera y niveles altos de inmunoglobulinas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Takayasu debe sospecharse fundadamente en una mujer joven

que presenta disminución o desaparición de las pulsaciones arteriales, desigualdad de la presión arterial y soplos arteriales. El diagnóstico se confirma por los signos característicos de la arteriografía, como irregularidad de las paredes vasculares, estenosis, dilataciones posestenóticas, formación de aneurismas, oclusiones y aumento de la circulación colateral. Se debe realizar una aortografía completa, salvo que exista contraindicación por el riñón, con el fin de observar totalmente la distribución e intensidad de las lesiones arteriales. La demostración histopatológica de los vasos inflamados es otro dato de confirmación; sin embargo, pocas veces resulta fácil obtener tejido para su estudio.

Tratamiento

El resultado a largo plazo de los pacientes con arteritis de Takayasu varía según el estudio. En dos publicaciones estadounidenses se encontró que la supervivencia global es de 94%, o más, si bien la mortalidad a cinco años en otros estudios varía de 0 a 35%. La muerte es ocasionada principalmente por insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio, rotura de un aneurisma o insuficiencia renal. Incluso en ausencia de una enfermedad potencialmente letal, la arteritis de Takayasu puede acompañarse de una morbilidad considerable. La evolución de la enfermedad es también variable y aunque puede haber remisiones espontáneas, suele ser crónica y recurrente. Los glucocorticoides, a razón de 40 a 60 mg de prednisona por día, reducen los síntomas pero no existen estudios convincentes comprobando que aumenten la supervivencia. La combinación de glucocorticoides para los signos y síntomas agudos y de un tratamiento quirúrgico o angioplástico enérgico en los vasos estenosados ha mejorado en grado considerable el desenlace y reducido la morbilidad al disminuir el riesgo de apoplejía, corregir la hipertensión por estenosis de la arteria renal y mejorar la irrigación de las vísceras y extremidades isquémicas. A menos que se requiera con urgencia, las arterias estenosadas se deberán operar únicamente cuando el proceso inflamatorio se ha regulado por medio de un tratamiento médico. En los casos refractarios o cuando no es posible reducir los glucocorticoides, el metotrexato en dosis de hasta 25 mg por semana ha producido resultados alentadores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Púrpura de Henoch-Schönlein

Definición

La *púrpura deHenoch-Schönlein* también denominada *púrpura anafilactoide*, es un cuadro de vasculitis generalizada singular que se caracteriza por la presencia de púrpura palpable (distribuida principalmente en las nalgas y los miembros inferiores), artralgias, signos y síntomas gastrointestinales y glomerulonefritis. Es una vasculitis de los vasos de pequeño calibre.

Incidencia y prevalencia

La púrpura de Henoch-Schönlein se suele observar en niños; la mayoría de los pacientes tiene de cuatro a siete años, pero también puede verse en lactantes y adultos. No es una enfermedad infrecuente: en una serie dio lugar a un total de cinco a 24 ingresos anuales en un hospital infantil. La proporción varón-mujer es de 1.5:1. Se han registrado variaciones estacionales, siendo máxima su incidencia en la primavera.

Fisiopatología y patogenia

El supuesto mecanismo patógeno de la púrpura de Henoch-Schönlein es el depósito de complejos inmunitarios. Se sospecha que existen múltiples antígenos desencadenantes, como las infecciones de las vías respiratorias superiores, diversos fármacos, alimentos, picaduras de insectos e inmunizaciones. Los anticuerpos que con mayor frecuencia forman parte de los complejos inmunitarios pertenecen a la clase IgA, cuya presencia se ha demostrado también en las biopsias renales de estos pacientes.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio

En la población pediátrica, la púrpura palpable se observa en casi todos los pacientes; la mayoría desarrolla poliartralgias en ausencia de artritis franca. Los trastornos digestivos, que se ven en cerca de 70% de los pacientes pediátricos, se caracterizan por dolor abdominal de tipo cólico, acompañado de náusea, vómito, diarrea o estreñimiento, y frecuentemente también por expulsión de sangre y moco por el recto; puede haber invaginación intestinal. Entre 10 y 50% de los pacientes padecen lesiones renales, que se caracterizan por glomerulonefritis leve que origina proteinuria y hematuria microscópica, con cilindros de eritrocitos en la mayor parte de los casos (cap. 264); casi siempre se resuelve espontáneamente sin tratamiento. En raras ocasiones degenera en glomerulonefritis progresiva. En los adultos los síntomas casi siempre reflejan las

lesiones cutáneas y articulares y las molestias intestinales son menos comunes. Aunque según algunos estudios la nefropatía es más grave en los adultos, esto no siempre es así. Sin embargo, la evolución de la afección renal en los adultos puede ser más insidiosa, por lo cual exige un seguimiento más estricto. En los adultos puede haber participación miocárdica, pero es rara en los niños.

Los datos de laboratorio por lo general muestran una leucocitosis ligera, una cifra normal de plaquetas, y en ocasiones, eosinofilia. Los factores del complemento en el suero son normales, y en cerca de 50% de los pacientes la IgA está elevada.

Diagnóstico

El díagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein se basa en los signos y síntomas clínicos. La biopsia cutánea es de utilidad para confirmar una vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA y C3 en el estudio con inmunofluorescencia. Rara vez se necesita biopsia renal para el diagnóstico, pero a veces proporciona información de gran utilidad.

Tratamiento

El pronóstico de la púrpura de Henoch-Schönlein es excelente. La mortalidad es muy rara y entre 1 y 5% de los niños sufren nefropatía terminal. La mayoría de los pacientes se recupera completamente y algunos no necesitan tratamiento. Éste es similar en adultos y niños. Cuando se necesitan glucocorticoides se utiliza prednisona en dosis de 1 mg/kg de peso/día, que se reduce gradualmente según la respuesta clínica; se ha demostrado que es útil para reducir el edema hístico, las artralgias y el dolor abdominal. Sin embargo, no se ha comprobado que mejore las lesiones cutáneas ni renales y tampoco acorta la duración de la enfermedad activa ni disminuye la probabilidad de recurrencia. Existen publicaciones anecdóticas de pacientes con glomerulonefritis de rápido avance que mejoran con una plasmaféresis intensiva, combinada con citotóxicos. Se han observado recurrencias en 10 a 40% de los pacientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Vasculitis cutánea idiopática

Definición

El término *vasculitis cutánea* se refiere a la inflamación de los vasos sanguíneos de la dermis. A causa de su heterogenicidad, este trastorno se ha descrito con una gran variedad de términos, como *vasculitis por hipersensibilidad* y *angitis leucocitoclásica cutánea*. No obstante, la vasculitis cutánea no es una enfermedad específica sino una manifestación que se puede observar en gran variedad de circunstancias. En más de 70% de los casos forma parte de una vasculitis diseminada primaria o constituye una vasculitis secundaria por algún elemento incitador o una enfermedad de fondo (véase más adelante en este capítulo "Vasculitis secundarias"). En la proporción restante, de 30% de los casos, la vasculitis cutánea es idiopática.

Frecuencia y prevalencia

La vasculitis cutánea es la vasculitis más común en la práctica médica. Su frecuencia precisa no se ha definido por su tendencia a acompañar a otra enfermedad de fondo y por su evolución clínica tan variable.

Patología y patogenia

La característica histopatológica clásica de la vasculitis cutánea es la presencia de vasculitis en los vasos pequeños. Los vasos más afectados son las vénulas poscapilares; con menos frecuencia aparece en los capilares y arteriolas. Esta vasculitis se caracteriza por una *leucocitoclasia*, término que se refiere a los restos nucleares que quedan de los neutrófilos que han infiltrado a los vasos durante la fase aguda. En las fases subaguda o crónica, predominan los mononucleares; en algunos subgrupos se observa infiltración de eosinófilos. Los eritrocitos a menudo se salen de los vasos lesionados, originando púrpura palpable.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio

El sello distintivo de la vasculitis cutánea idiopática es el predominio de las lesiones cutáneas. Tienen el aspecto típico de púrpura palpable, pero en ocasiones conllevan otras manifestaciones cutáneas, como máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y una urticaria recurrente crónica. Estas lesiones cutáneas son en ocasiones pruriginosas o incluso dolorosas, con sensación urente. Casi siempre aparecen en las extremidades inferiores en el paciente ambulatorio o en la región sacra en los pacientes confinados a la cama por los efectos de la fuerza hidrostática

sobre las vénulas poscapilares. Otras lesiones conllevan edema y a menudo aparece hiperpigmentación en las zonas donde se forman lesiones recurrentes o crónicas.

No existen análisis específicos de laboratorio para diagnosticar vasculitis cutánea idiopática. Es característico encontrar una leucocitosis ligera con o sin eosinofilia, al igual que una tasa de eritrosedimentación incrementada. El objetivo de los análisis de laboratorio debe ser descartar ciertas características que sugieren alguna enfermedad de fondo o vasculitis diseminada.

Diagnóstico

El diagnóstico de vasculitis cutánea se establece al observar vasculitis en la biopsia. Un principio importante para el diagnóstico en los pacientes con vasculitis cutánea es buscar la causa del problema, ya sea un elemento exógeno como un medicamento o una infección o un problema endógeno, como una enfermedad de fondo (fig. 306-1). Además, se debe realizar exploración física y una evaluación completa de laboratorio para descartar la posibilidad de vasculitis diseminada. Al principio se realizan los estudios menos cruentos y solamente cuando haya indicación clínica se procederá a los más cruentos.

Tratamiento

Cuando se reconoce un estímulo antigénico como factor desencadenante de la vasculitis cutánea, éste se debe eliminar; si se trata de un microorganismo se administra el tratamiento correspondiente con antimicrobianos. Cuando la vasculitis acompaña a otra enfermedad de fondo, el tratamiento de ésta producirá la resolución de la primera. Cuando la enfermedad parezca autolimitada, no estará indicado tratamiento alguno, con la posible excepción de terapéutica sintomática. Cuando la vasculitis cutánea persiste y no existen datos de un elemento incitante, enfermedad concomitante o vasculitis diseminada de fondo, la decisión de prescribir tratamiento deberá ponderar el grado de los síntomas y el riesgo del tratamiento. Algunos casos de vasculitis cutánea idiopática se resuelven espontáneamente, mientras que otros remiten y recaen. En los pacientes con vasculitis persistente se ha intentado una gran variedad de esquemas terapéuticos con resultados variables. En general, ha sido poco satisfactorio. Afortunadamente, esta enfermedad se limita a la piel, así que la falta de una respuesta constante al tratamiento no origina situaciones potencialmente fatales. Uno de los tratamientos más comunes de la vasculitis cutánea son los glucocorticoides. Casi siempre se empieza con prednisona, 1 mg/kg/día y la dosis se reduce rápidamente (a condición de que la enfermedad lo permita) ya sea suspendiendo el medicamento o cambiando por otro esquema. En los casos refractarios a los glucocorticoides se puede intentar un esquema a base de citotóxicos. Algunos pacientes con vasculitis crónica circunscrita a las vénulas cutáneas responden de manera espectacular a cualquier esquema terapéutico, de manera que en ellos los citotóxicos se utilizan como único recurso. En estos casos se han utilizado metotrexato y azatioprina pero las publicaciones son anecdóticas. La ciclofosfamida constituye el tratamiento más eficaz para la vasculitis diseminada, pero casi nunca se utiliza en los casos cutáneos idiopáticos, por su toxicidad. Otros medicamentos de eficacia anecdótica son dapsona, colquicina y los

antiinflamatorios no esteroideos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Crioglobulinemia mixta esencial

Definición

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o policlonales que se precipitan con el frío. La crioglobulinemia se acompaña en ocasiones de una vasculitis diseminada que se caracteriza por púrpura palpable, artralgias, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis. Aunque este fenómeno puede observarse en una gran cantidad de trastornos de fondo como mieloma múltiple, trastornos linfoproliferativos, enfermedades del tejido conectivo, infecciones y hepatopatías, en muchos casos es de tipo idiopático. Este trastorno se llama crioglobulinemia mixta esencial por la ausencia aparente de una enfermedad de fondo y la presencia de crioprecipitado que contiene inmunoglobulinas oligoclonales/policlonales. Desde que se descubrió la hepatitis C, se ha establecido que en la generalidad de los casos la *crioglobulinemia mixta esencial* está muy relacionada con una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C crónica.

Frecuencia y prevalencia

Todavía no se conoce la frecuencia de la crioglobulinemia mixta esencial. Sin embargo, se calcula que 5% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollará este síndrome.

Patología y patogenia

La biopsia cutánea en la crioglobulinemia mixta esencial revela un infiltrado inflamatorio alrededor de las paredes vasculares con necrosis fibrinoide, hiperplasia de células endoteliales y hemorragia. A menudo se depositan inmunoglobulinas y complemento. La piel sana presenta también anormalidades como alteraciones de la membrana basal y depósitos en las paredes vasculares. En este síndrome, 80% de las lesiones renales corresponde a glomerulonefritis membranoproliferativa.

La relación existente entre la hepatitis C y la crioglobulinemia mixta esencial se basa en la frecuencia tan alta de hepatitis C demostrada, la presencia de anticuerpos contra el RNA de la hepatitis C y antihepatitis C en los crioprecipitados del suero, la evidencia de antígenos de hepatitis C en las lesiones vasculíticas y la eficacia del tratamiento antivírico (véase más adelante en este capítulo). Las pruebas más actuales sugieren que en la mayor parte de los casos la crioglobulinemia mixta esencial aparece cuando una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C produce la formación de complejos inmunitarios que constan de antígenos de hepatitis C, IgG policlonal específica para hepatitis C y factor reumatoide monoclonal de IgM. El depósito de estos complejos

inmunitarios en las paredes vasculares desencadena una secuencia inflamatoria cuyo resultado es el síndrome clínico llamado crioglobulinemia mixta esencial.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la crioglobulinemia mixta esencial son vasculitis cutánea, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis. Entre 10 y 30% de los pacientes padece de trastornos renales. Rara vez se produce una glomerulonefritis o vasculitis del sistema nervioso central, aparato digestivo o corazón que es de rápido avance y pone en peligro la vida.

El dato fundamental en este síndrome es la presencia de crioprecipitados circulantes. Casi siempre concurre con factor reumatoide, que constituye una clave importante para establecer el diagnóstico cuando no se identifican crioglobulinas. En 90% de los casos conlleva hipocomplementemia. La tasa de eritrosedimentación a menudo se incrementa y existe anemia. En todo paciente se debe investigar la presencia de hepatitis C, realizando pruebas en busca de anticuerpos contra hepatitis C y RNA de hepatitis C.

Tratamiento

La mortalidad aguda por crioglobulinemia mixta esencial es muy rara, pero la presencia de glomerulonefritis constituye un signo de pronóstico sombrío para estos pacientes. De éstos, 15% evoluciona a nefropatía terminal y 40% sufre más tarde algún evento cardiovascular, infección o insuficiencia hepática que les produce la muerte. Como se señaló antes, la mayor parte de los casos concurre con hepatitis C. En estos enfermos algunas veces es útil el tratamiento con IFN-α y ribavirina (cap. 285). La mejoría clínica con IFN-α y ribavirina depende de la respuesta virológica. Cuando se elimina la hepatitis C de la sangre mejora la vasculitis desde el punto de vista objetivo y disminuye la concentración de crioglobulinas circulantes, IgM y factor reumatoide. No obstante, un gran número de pacientes con hepatitis C no presenta una respuesta virológica sostenida al tratamiento y la vasculitis recae cuando se restablece la viremia. Los glucocorticoides producen mejoría transitoria, pero sólo se observa una respuesta completa en 7% de los casos. También se han utilizado la plasmaféresis y los citotóxicos en algunas publicaciones anecdóticas. Sus resultados no han sido confirmados y además estas terapéuticas conllevan un riesgo alto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Behçet

El *síndrome de Behçet* es una entidad clinicopatológica que se caracteriza por episodios recurrentes de úlceras orales y genitales, iritis y lesiones cutáneas. El proceso patológico de fondo es una venulitis leucocitoclástica, aunque también se extiende a los vasos de cualquier tamaño y a cualquier órgano. → ***Este trastorno se describe en detalle en el capítulo 307.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

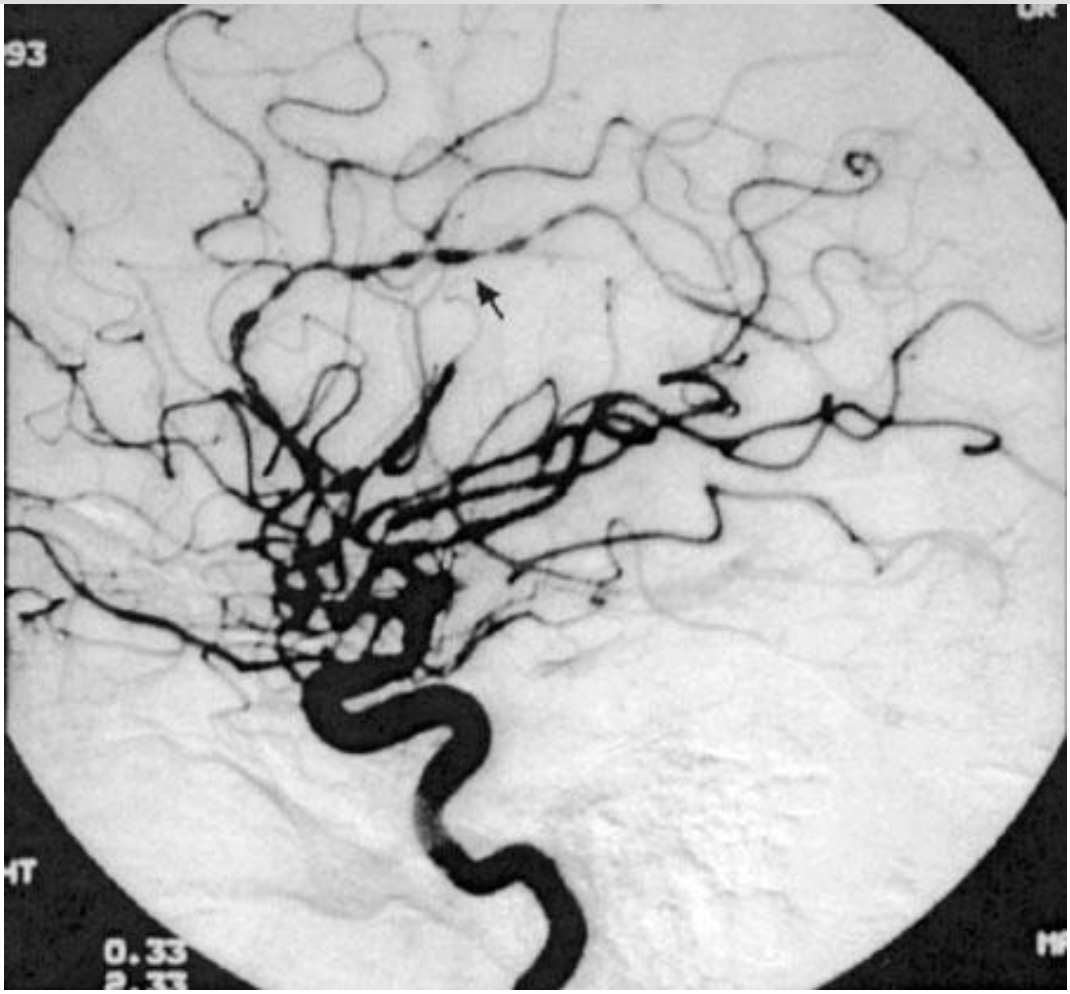
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Vasculitis aislada del sistema nervioso central

La *vasculitis aislada del sistema nervioso central* es una entidad clinicopatológica rara que se caracteriza por vasculitis limitada a los vasos del sistema nervioso central, sin más lesiones aparentes. Predomina en las arteriolas, pero puede extenderse hacia los vasos de cualquier calibre. El proceso inflamatorio consta de infiltrados mononucleares con o sin formación de granulomas.

Estos pacientes manifiestan cefalalgia intensa, alteraciones mentales y defectos neurológicos focales. No suelen manifestar síntomas generalizados. Algunas veces presentan anormalidades neurológicas devastadoras, dependiendo del grado de la lesión vascular. El diagnóstico se establece al demostrar las anormalidades vasculares características en la angiografía (fig. 306-4) y se confirma por medio de biopsia de parénquima cerebral y leptomeninges. En ausencia de biopsia cerebral se debe tener cuidado de no confundirla con las anormalidades angiográficas de vasculitis producidas por otra causa. El diagnóstico diferencial comprende infecciones, embolias ateroescleróticas, enfermedades del tejido conectivo, sarcoidosis, cáncer, vasospasmo y otras causas medicamentosas. El pronóstico es sombrío, pero se ha afirmado que los glucocorticoides, solos o combinados con ciclofosfamida, inducen remisión clínica sostenida en algunos pacientes.

FIGURA 306-4.



Angiografía cerebral de un hombre de 32 años de edad con vasculitis. Se observa el rosario típico (*flecha*) de la vasculitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Cogan

El *síndrome de Cogan* se caracteriza por queratitis intersticial y síntomas vestibuloauditivos. En ocasiones conlleva vasculitis diseminada, en especial aortitis que se extiende hasta la válvula aórtica. El tratamiento, que consiste en la administración de glucocorticoides, debe iniciarse a la brevedad, para mejorar el pronóstico de la pérdida auditiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Kawasaki

La *enfermedad de Kawasaki*, llamada también *síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos*, es una enfermedad aguda y febril de los niños que se extiende a varios aparatos y sistemas. Cerca de 80% de los casos ocurren antes de los cinco años, pero su frecuencia máxima es a los dos años de edad, o antes. Se caracteriza por adenitis cervical no supurada y alteraciones en la piel y las mucosas del tipo de edema, congestión conjuntival, eritema de la cavidad bucal, labios y palmas de las manos, así como descamación de la piel de las puntas de los dedos. Suele ser un proceso benigno que cura espontáneamente, pero en 25% de los casos se vincula con la aparición de aneurismas en las arterias coronarias; la tasa de mortalidad global varía entre 0.5 y 2.8%. Estas complicaciones suelen aparecer hacia la tercera o cuarta semana de evolución de la enfermedad, durante la fase de convalecencia. En casi todos los casos letales sometidos a necropsia se observa la existencia de vasculitis de las arterias coronarias. Hay una proliferación típica de la íntima e infiltración de las paredes vasculares por células mononucleares. A lo largo de la arteria pueden verse aneurismas en rosario y trombosis. Otras manifestaciones consisten en pericarditis, miocarditis, isquemia, infarto del miocardio y cardiomegalia.

Aparte de 2.8% de pacientes que, como máximo, sufren complicaciones fatales, la probabilidad de recuperarse sin incidentes en esta enfermedad son excelentes. Se ha comprobado la eficacia de la gammaglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg en goteo único administrado durante 10 h) más la toma de ácido acetilsalicílico (100 mg/ kg/día, durante 14 días, seguido de 3 a 5 mg/kg/día durante varias semanas); esta pauta disminuye la prevalencia de alteraciones de las arterias coronarias cuando se administra en las primeras fases de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes mixtos de poliangitis

Algunos pacientes con vasculitis diseminada manifiestan características clinicopatológicas que no cuadran exactamente con ninguna enfermedad específica, pero que tienen características mixtas de distintas vasculitis. La vasculitis diseminada activa en estos casos tiene las mismas posibilidades de causar daño orgánico irreversible que cuando acontece en alguno de los síndromes enumerados en el cuadro 306-1. La conducta diagnóstico-terapéutica y el pronóstico en estos pacientes dependen de los sitios y la gravedad de la vasculitis activa. Los pacientes con vasculitis que puede causar daño irreversible en un órgano importante se deben tratar como se describe en el apartado "Granulomatosis de Wegener".

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Vasculitis secundarias

Vasculitis medicamentosa

La vasculitis que acompaña a las reacciones medicamentosas casi siempre se manifiesta en forma de púrpura palpable generalizada o circunscrita a las extremidades inferiores u otras zonas declives; no obstante, también puede haber urticaria, úlceras y ámpulas hemorrágicas (cap. 50). Los signos y síntomas se circunscriben a la piel, pero en algunos casos aparecen manifestaciones generalizadas como fiebre, malestar general y poliartralgias. Si bien la piel es el órgano principal afectado, la vasculitis diseminada puede ser consecuencia de una reacción medicamentosa. Los fármacos que pueden causar vasculitis son el alopurinol, las tiazidas, el oro, las sulfonamidas, la fenilhidantoína y la penicilina (cap. 50).

Cada vez se publican más fármacos que pueden causar vasculitis con ANCA y antimieloperoxidasa. De éstos, la mejor relación causal es la que existe para la hidralazina y el propiltiouracilo. Las manifestaciones clínicas de la vasculitis medicamentosa con ANCA varían desde lesiones cutáneas hasta glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. Fuera de suspender el fármaco, el tratamiento depende de la gravedad de la vasculitis. Los pacientes con vasculitis de vasos pequeños potencialmente letal deben recibir desde el principio glucocorticoides y ciclofosfamida, como se describe para la granulomatosis de Wegener. Una vez que mejoran desde el punto de vista clínico, los medicamentos se empezarán a reducir en forma gradual.

Enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero

Estas reacciones se caracterizan por la aparición de fiebre, urticaria, poliartralgias y linfadenopatía entre siete y 10 días después del contacto primario y entre dos y cuatro días después del contacto secundario con una proteína heteróloga (enfermedad del suero clásica) o un fármaco no proteico como penicilina o sulfa (reacción similar a la enfermedad del suero). La mayor parte de las manifestaciones no es causada por una vasculitis; sin embargo, en algunos pacientes existe venulitis cutánea típica que evoluciona rara vez hasta convertirse en vasculitis diseminada.

Vasculitis acompañada de otras enfermedades primarias de fondo

Ciertas *infecciones* desencadenan directamente una vasculitis inflamatoria. Por ejemplo, las ricketsias pueden invadir y proliferar las células endoteliales de los vasos pequeños produciendo una vasculitis (cap. 158). Además, la reacción inflamatoria alrededor de los vasos sanguíneos que

acompaña a algunas micosis generalizadas como histoplasmosis (cap. 183) simula en ocasiones una vasculitis primaria. La vasculitis leucocitoclástica que afecta principalmente a la piel y en ocasiones a otros órganos y sistemas forma parte de muchas otras infecciones. Algunas de éstas son *endocarditis bacteriana subaguda, infección por virus de Epstein-Barr, infección por VIH* y otras.

También algunos *cánceres* pueden acompañarse de una vasculitis, especialmente las neoplasias linfoides o reticuloendoteliales. El dato más común es la venulitis leucocitoclásica confinada a la piel, pero también puede haber vasculitis diseminada. Es importante subrayar la relación existente entre la *leucemia de tricoleucocitos* (cap. 97) y panarteritis nudosa.

Muchas *enfermedades del tejido conectivo* conllevan vasculitis como manifestación secundaria del proceso primario de fondo. Las principales son el *lupus eritematoso generalizado* (cap. 300), *artritis reumatoide* (cap. 301), *miositis inflamatoria* (cap. 370), *policondritis recurrente* (cap. 308) y *síndrome de Sjögren* (cap. 304). La variedad de vasculitis más común en estos padecimientos es la venulitis de vasos pequeños de la piel. No obstante, algunos pacientes desarrollan una vasculitis necrosante diseminada fulminante.

También se han observado vasculitis secundaria en la *colitis ulcerativa, deficiencia congénita de diversos componentes del complemento, fibrosis retroperitoneal, cirrosis biliar primaria,* deficiencia de antitripsina α_1 y *derivación intestinal quirúrgica.*

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios del tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de vasculitis hay que tomar decisiones sobre la estrategia terapéutica que se debe aplicar (fig. 306-1). Los síndromes vasculíticos constituyen un amplio grupo de enfermedades de gravedad variable. Como los efectos secundarios potencialmente tóxicos de algunas pautas terapéuticas son importantes, hay que ponderar con todo cuidado la relación riesgo/beneficio de cualquier método terapéutico. Ya se han descrito las pautas terapéuticas específicas indicadas en cada uno de los síndromes vasculíticos; pero hay unos principios generales que deben tenerse en cuenta para todas ellas. Por un lado, los glucocorticoides o los inmunodepresores deben instituirse inmediatamente en las enfermedades donde está plenamente confirmada la aparición de trastornos funcionales irreversibles de órganos y aparatos, y una alta morbilidad y mortalidad. La granulomatosis de Wegener es el prototipo de las vasculitis generalizadas de carácter grave que exigen esa clase de actitud terapéutica (véase anteriormente en este capítulo). Por otro lado, debe evitarse en lo posible un tratamiento enérgico de las manifestaciones vasculíticas que rara vez producen trastornos funcionales irreversibles de órganos y sistemas, y que no suelen responder al tratamiento. Por ejemplo, la vasculitis exclusivamente cutánea se resuelve en principio con medidas sintomáticas, y los ciclos prolongados de glucocorticoides pocas veces consiguen mejorías clínicas. No se ha comprobado que los citotóxicos tengan efectos beneficiosos en la vasculitis cutánea idiopática y sus efectos secundarios tóxicos casi siempre superan a cualquier posible efecto beneficioso. En las vasculitis que no pueden clasificarse de manera específica o para las que no existe un tratamiento establecido se deben administrar glucocorticoides; los citotóxicos se añaden únicamente si no se obtiene una respuesta satisfactoria o si la única manera de lograr la remisión y mantenerla es con un esquema demasiado tóxico de glucocorticoides. Una vez que se logra la remisión, se debe hacer lo posible por reducir gradualmente la dosis de corticosteroides hasta administrarlos cada tercer día e interrumpirlos en cuanto sea posible. Cuando se decide utilizar citotóxicos, el fármaco elegido depende de la información disponible sobre su eficacia terapéutica en esta enfermedad, el sitio y la gravedad de la lesión orgánica y el perfil tóxico del fármaco.

Los médicos deben conocer los efectos secundarios tóxicos de los medicamentos que utilizan (cuadro 306-7). La frecuencia y duración de muchos de los efectos secundarios de los glucocorticoides se pueden reducir si se administran cada tercer día en lugar de diariamente. Cuando se da ciclofosfamida durante un tiempo largo en dosis de 2 mg/kg/día (entre uno y varios

años), la frecuencia de cistitis es por lo menos de 30% y la de cáncer vesical es por lo menos de 6%. El cáncer vesical puede aparecer varios años después de suspender el tratamiento con ciclofosfamida, de tal manera que en los pacientes que reciben ciclofosfamida diariamente durante un tiempo prolongado es importante vigilar de continuo la posibilidad de cáncer vesical. Un método para reducir el riesgo de lesión vesical es pedir al enfermo que tome toda la dosis de ciclofosfamida por la mañana y beba gran cantidad de líquidos durante el día para mantener una orina diluida. Cuando se utilizan dosis reducidas por largo tiempo es raro que produzca alopecia. Sin embargo, puede haber infertilidad permanente tanto en varones como en mujeres. Un efecto tóxico importante de la ciclofosfamida es la supresión medular, que algunas veces se observa al disminuir en forma progresiva los glucocorticoides o bien con el tiempo, incluso después de un período estable. Una manera de prevenir la citopenia es vigilando la biometría hemática completa cada una o dos semanas mientras el paciente reciba ciclofosfamida. Si los leucocitos permanecen por arriba de 3 000/μl y el paciente no recibe glucocorticoides cada día, la frecuencia de infecciones oportunistas potencialmente fatales es muy baja. Sin embargo, los leucocitos no permiten calcular con precisión el riesgo de todas las infecciones oportunistas; puede haber infección por *Pneumocystis carinii* y ciertos hongos con leucocitos normales, especialmente en los pacientes que reciben glucocorticoides. Los pacientes con vasculitis que no son alérgicos a las sulfas y que reciben diariamente glucocorticoides combinados con citotóxicos, deben recibir también trimetoprim-sulfametoxazol, en profilaxis de infección por *P. carinii*.

Cuadro 306-7. Principales efectos tóxicos de los fármacos de uso habitual en el tratamiento de las vasculitis generalizadas

GLUCOCORTICOIDES
Osteoporosis
Cataratas
Glaucoma
Diabetes mellitus
Alteraciones electrolíticas
Trastornos metabólicos
Supresión de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, lo que favorece las infecciones oportunistas
Rasgos cushingoides
Supresión del crecimiento en los niños
Hipertensión arterial
Necrosis óseas avasculares
Miopatía
Alteraciones del estado de ánimo
Psicosis

Seudotumor cerebral
Predisposición a la úlcera péptica
Pancreatitis
CICLOFOSFAMIDA
Supresión de la médula ósea
Cistitis
Carcinoma de vejiga
Supresión gonadal
Intolerancia digestiva
Hipogammaglobulinemia
Fibrosis pulmonar
Mielodisplasia
Oncogenia
METOTREXATO
Intolerancia digestiva
Estomatitis
Neutropenia
Hepatotoxicosis capaz de culminar en fibrosis o cirrosis
Neumonitis
Efectos teratógenos
Infecciones oportunistas

Por último, se debe subrayar que cada paciente es único y que las decisiones deben ser individuales. El resumen anterior debe servir sólo como guía acerca de los métodos terapéuticos pero es importante tener flexibilidad para obtener la mayor eficacia terapéutica con la menor cantidad de efectos secundarios tóxicos en cada paciente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Achkar AA et al: How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? Ann Intern Med 120:987, 1994 [PMID: 8185147]

Cid MC et al: Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 37:1055, 1994 [PMID: 7912929]

Evans JM et al: Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 37:1539, 1994 [PMID: 7864947]

Fauci AS et al: the spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 89:660, 1978 [PMID: 31121]

Grunewald J et al: CD4+ and CD8+ T cell expansions using selected TCR V and J gene segments at the onset of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 37:1221, 1994 [PMID: 7914410]

Guillevin L et al: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 78:26, 1999 [PMID: 9990352]

Guillevin L et al: Microscopic polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum 42:421, 1999 [PMID: 10088763]

Guillevin L et al: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. Ann Rheum Dis 53:334, 1994 [PMID: 7912504]

Guillevin L, Lhote F: Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment. Curr Opin Rheumatol 7:20, 1995 [PMID: 7718418]

Hoffman GS et al: Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. Arthritis Rheum 37:578, 1994 [PMID: 7908520]

Hoffman GS Specks U et al: Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 116:488, 1992 [PMID: 1739240]

Hoffman GS Specks U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 41:1521, 1998 [PMID: 9751084]

Hunder GG: Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Med Clin North Am 81:195, 1997 [PMID: 9012761]

Jennette JC et al: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187, 1994 [PMID: 8129773]

Keogan MY et al: Activation of normal neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. Clin Exp Immunol 90:228, 1992 [PMID: 1424279]

Kerr G et al: Takayasu arteritis. Ann Intern Med 120:919, 1994 [PMID: 7909656]

Langford CA et al: A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: Induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. Arthritis Rheum 42:2666, 1999 [PMID: 10616016]

Langford CA et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. Ann Intern Med 129:49, 1998 [PMID: 9653000]

Lie JY: Nomenclature and classification of vasculitis: Plus ça change, plus c'est la même chose. Arthritis Rheum 37:181, 1994 [PMID: 8129772]

Ludviksson BR et al: Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th-1 type T cell cytokine pattern: Reversal with IL-10. J Immunol 160:3602, 1998 [PMID: 9531324]

Merkel PA: Drug-induced vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 27:849, 2001 [PMID: 11723768]

Porges AJ et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. J Immunol 153:1271, 1994 [PMID: 8027554]

Russo MG et al: Correlation between infection and the onset of the giant cell (temporal) arteritis syndrome. A trigger mechanism? Arthritis Rheum 38:374, 1995 [PMID: 7880192]

Salvarani C et al: Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970–1991. Arthritis Rheum 38:369, 1995 [PMID: 7880191]

Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med347:261, 2002

Sneller MC, Fauci AS: An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. Arthritis Rheum 38:608, 1995 [PMID: 7748215]

Sneller MC, Fauci AS: Pathogenesis of vasculitis syndromes. Med Clin North Am 81:221, 1997 [PMID: 9012762]

Somer T, Finegold SM: Vasculitis associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. Clin Infect Dis 20:1010, 1995 [PMID: 7795045]

Stegeman CA et al: Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 120:12, 1994 [PMID: 8250451]

Swerlick RA, Lawley TJ: Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease. Med Clin North Am 73:1221, 1989 [PMID: 2770379]

Talar-Williams C et al: Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med 124:477, 1996 [PMID: 8602705]

Vassilopoulos D, Calabrese LH: Hepatitis C virus infection and vasculitis: Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. Arthritis Rheum46:585, 2002

Weyland CM, Goronzy JJ: Arterial wall injury in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 42:844, 1999

Weyland CM, Goronzy JJ: Molecular approaches toward pathologic mechanisms in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. Curr Opin Rheumatol 7:30, 1995

Xiao H et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest 110:955, 2002 [PMID: 12370273]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

El síndrome de Behçet es un trastorno multiorgánico que se manifiesta por la aparición de úlceras bucales y genitales y por afección ocular. Se han establecido criterios de diagnóstico de validez internacional (cuadro 307-1).

Cuadro 307-1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet

Úlceras recidivantes de la boca, más dos de las siguientes manifestaciones:
Úlceras genitales recidivantes
Lesiones oculares
Lesiones cutáneas
Prueba de patergia

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevalencia, patogenia y anatomía patológica

Este síndrome afecta a varones y mujeres jóvenes de las regiónes del Mediterráneo y Medio y Lejano Oriente, lo que sugiere cierta relación con el antiguo Camino de la Seda. Su frecuencia es la misma en varones y mujeres, pero en los varones es más agresivo. No existe en individuos de raza negra.

La causa y patogenia de este síndrome se desconocen; la lesión principal es una vasculitis con tendencia a la formación de trombos venosos y en 50% aparecen autoanticuerpos circulantes contra la mucosa bucal del ser humano. En las regiones endémicas, este síndrome se correlaciona con el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B5 (B51) y cerca de uno de cada 10 pacientes tiene algún familiar enfermo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

La característica principal para establecer el diagnóstico es la presencia de úlceras aftosas recurrentes. Se trata de úlceras dolorosas, poco profundas o profundas con una base necrótica central amarillenta, que aparecen en forma aislada o en brotes y se ubican en cualquier sitio de la cavidad bucal. Persisten durante una a dos semanas y desaparecen sin dejar cicatrices. Las úlceras genitales son menos comunes, más específicas, no se ubican en el glande ni en la uretra y dejan cicatrices en el escroto.

En la piel se observan foliculitis, eritema nudoso, un exantema afín al acné y, pocas veces, vasculitis. Una manifestación frecuente y específica del proceso es la reactividad inflamatoria inespecífica de la piel a cualquier erosión o a la inyección intradérmica de solución salina (prueba de patergia).

La complicación más temida es la lesión ocular con una panuveítis bilateral y cicatrizante que a veces degenera rápidamente en ceguera. El problema ocular casi siempre aparece al principio, pero a veces en los primeros años. Además de iritis también se puede observar uveítis posterior, obstrucción de los vasos retinianos y neuritis óptica en algunos pacientes con este síndrome. La uveítis por hipopión es una manifestación específica, pero rara, que consta de una capa de células inflamatorias visibles por los efectos de la gravedad; casi siempre indica una vasculopatía retiniana agresiva.

La artritis del síndrome de Behçet no es deformante y afecta a rodillas y tobillos.

En la cuarta parte de los pacientes se observan trombosis venosas superficiales y profundas. Las embolias pulmonares son una complicación rara. En ocasiones hay obstrucción de la vena cava superior que produce un cuadro clínico espectacular. Con poca frecuencia se observa afección arterial que se manifiesta por aortitis o aneurismas de las arterias periféricas y trombosis arteriales. Recientemente se ha señalado en 5% de los pacientes una vasculitis de la arteria pulmonar que se manifiesta por disnea, tos, dolor precordial, hemoptisis e infiltrados visibles en la radiografía de tórax.

La lesión neurológica (de 5 a 10%) es básicamente una variedad parenquimatosa (80%); conlleva lesiones en el tallo encefálico y su pronóstico es sombrío. Los trombos en el seno de la duramadre (20%) concurren con cefalalgia e hipertensión intracraneal.

La participación gastrointestinal consiste en la aparición de úlceras en la mucosa intestinal.

Los datos de laboratorio principalmente indican una inflamación inespecífica, como leucocitosis y elevación de la tasa de eritrosedimentación, así como niveles altos de proteína C reactiva; también se encuentran anticuerpos dirigidos contra la mucosa bucal humana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

La gravedad del síndrome suele ceder con el tiempo. Aparte de los casos que producen complicaciones neurológicas, la esperanza de vida parece normal y la única complicación grave es la ceguera.

La afección de las mucosas puede mejorar con la aplicación local de glucocorticoides en forma de colutorios o de pasta. En casos más graves resulta eficaz la talidomida (100 mg/día). La tromboflebitis se trata con ácido acetilsalicílico, 325 mg/día. La colquicina o el interferón alfa puede ser beneficioso en la artritis de este síndrome. La uveítis y la afección del sistema nervioso central exigen un tratamiento con glucocorticoides por vía general (prednisona, 1 mg/kg/día) y azatioprina, 2 a 3 mg/kg/ día, o ciclosporina, 5 a 10 mg/kg/día. Los resultados preliminares sugieren que otro método terapéutico para la panuveítis es el bloqueo del factor de necrosis tumoral. La administración inmediata de azatioprina tiende a mejorar el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Meador R et al: Behçet's disease: Immunopathologic and therapeutic aspects. Curr Rheumatol Rep 4:47, 2002 [PMID: 11798982]

Sfikakis PP: Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. Ann Rheum Dis 61 (Suppl 2):51, 2002

Yazici H et al: Behçet's disease. Curr Opin Rheumatol 13:18, 2001 [PMID: 11148711]

Yazici H et al: Behçet's syndrome: Where do we stand? Am J Med 112:75, 2002 [PMID: 11812412]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Policondritis recidivante: introducción

La policondritis recidivante es un trastorno inflamatorio poco frecuente y de causa desconocida que se caracteriza por afectar preferentemente al cartílago del pabellón auricular, de la nariz y del árbol laringotraqueobronquial, y que evoluciona de forma episódica y por lo general progresiva. Se observan además otras manifestaciones como escleritis, sordera neurosensitiva, poliartritis, vasculitis, alteraciones cardíacas, lesiones cutáneas y glomerulonefritis. Su incidencia es máxima entre los 40 y 50 años, pero la policondritis recidivante puede aparecer también en niños y ancianos. Se observa en todas las razas, afecta por igual a ambos sexos y no presenta tendencia familiar. El antígeno leucocítico humano (HLA)-DR4 se encuentra con más frecuencia en los pacientes con policondritis recidivante que en los individuos normales, pero no se ha observado predominio de ningún subgrupo de alelo(s) del HLA-DR4. Alrededor de 30% de los pacientes con policondritis recidivante padecen otro trastorno reumático, el más frecuente de los cuales es una vasculitis seguida de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (SLE), síndrome de Sjögren o espondilitis anquilosante. Los trastornos no reumáticos que se asocian a la policondritis recidivante son la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirrosis biliar primaria y los síndromes mielodisplásicos (cuadro 308-1).

Cuadro 308-1. Trastornos acompañados de policondritis recurrente[a]

Vasculitis sistémica
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso generalizado
Síndrome de Sjögren
Espondiloartropatías
Síndrome de Behçet
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirrosis biliar primaria
Síndrome mielodisplásico

[a] La vasculitis sistémica es la más común, seguida de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y síndrome de Sjögren.

Fuente: Modificado de Michet.

Hace más de 20 años que McAdam et al. sugirieron unos criterios diagnósticos que Damiani y Levine modificaron años después, y que todavía siguen utilizándose en la práctica clínica. McAdam et al. propusieron los siguientes: 1) condritis recidivante de ambos pabellones auriculares; 2) artritis inflamatoria no erosiva; 3) condritis del cartílago nasal; 4) inflamación de las estructuras oculares manifestada por conjuntivitis, queratitis, escleritis/epiescleritis y uveítis; 5) condritis de la laringe y de los cartílagos traqueales, y 6) lesiones cocleares y vestibulares que producen sordera neurosensitiva, acúfenos y vértigos. El diagnóstico se establece cuando existen tres o más de esas características, aunadas a una biopsia positiva de cartílago auricular, nasal o respiratorio. Más adelante, Damiani y Levine sugirieron que el diagnóstico podría establecerse sólo con uno o más de esos datos si la biopsia era positiva, si había inflamación del cartílago en dos o más sitios separados que respondían a los glucocorticoides o a la dapsona, o si existían tres o más de los datos citados. En la mayoría de los pacientes no se necesita la biopsia cuando la enfermedad resulta clínicamente evidente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica y fisiopatología

La primera alteración histológica que se observa en el cartílago es la pérdida focal o difusa del carácter tintorial basófilo, que indica el agotamiento de los proteoglucanos en la matriz del cartílago afectado. Éste contiene infiltrados inflamatorios formados principalmente por mononucleares y alguna que otra célula plasmática. En las formas agudas del trastorno puede haber también leucocitos polimorfonucleares. La destrucción del cartílago se inicia por su borde externo y avanza hacia el centro. Se observan fisuras lagunares y desaparición de los condrocitos. El cartílago degenerado es sustituido por tejido de granulación y luego por fibrosis y zonas de calcificación focal. A veces se observan pequeños focos de regeneración del cartílago. Los estudios de inmunofluorescencia han demostrado la presencia de inmunoglobulinas y de complemento en las zonas afectadas. El material granular extracelular que se observa al microscopio electrónico en la matriz cartilaginosa degenerada se supone que es formado por enzimas, inmunoglobulinas o proteoglucanos.

En la patogenia de la policondritis recidivante intervienen mecanismos inmunitarios. En los lugares inflamados existen depósitos de inmunoglobulinas y de complemento. Además, en el suero de algunos pacientes se detectan inmunocomplejos y anticuerpos contra colágena de tipo II y la matrilina 1. La posibilidad de que una respuesta inmunitaria contra colágena de tipo II sea un factor patógeno importante está basada en la aparición experimental de condritis auricular en las ratas que han sido inmunizadas con colágena de tipo II. En el suero de estos animales se encuentran anticuerpos dirigidos contra colágena de tipo II, y en los sitios inflamados de la oreja se detectan depósitos inmunitarios. En algunos pacientes se ha demostrado que hay respuestas de la inmunidad humoral y celular a colágena, matrilina 1 y proteína de matriz oligomérica de cartílago de los tipos IX y XI. En un estudio se observó que las ratas vacunadas con matrilina 1 desarrollaban estridor inspiratorio pronunciado y edema del tabique nasal. Estas ratas mostraban inflamación con erosiones del cartílago afectado, que se caracterizaba por un mayor número de células T CD4+ y CD8+ en las lesiones. No había lesiones en el cartílago de las articulaciones y los pabellones auriculares. Todas ellas tenían anticuerpos IgG contra la matrilina 1. Esta sustancia es una proteína no colagenosa que existe en la matriz extracelular del cartílago. Su concentración en la tráquea es alta y también aparece en el tabique nasal, pero no en el cartílago articular. En un estudio subsecuente se encontraron anticuerpos séricos contra matrilina 1 aproximadamente en 13% de los pacientes con policondritis recurrente; cerca de 70 de estos individuos padecía síntomas

respiratorios. También es probable que la lesión de los tejidos sea causada por inmunidad de tipo celular, ya que es posible demostrar transformación linfocítica cuando los linfocitos de los pacientes tienen contacto con extractos de cartílago. En algunos enfermos se han observado células T específicas de colágena de tipo II y en los sitios de inflamación cartilaginosa se observan células T CD4+. Estos resultados sugieren que la inmunidad tanto humoral como celular tiene una participación importante en la patogenia de la policondritis recurrente.

En los conejos jóvenes se puede disolver la matriz del cartílago inyectando por vía intravenosa papaína, una enzima proteolítica que provoca colapso de las orejas normalmente rígidas de estos animales, en 4 h. La matriz se regenera en los siete días siguientes. En la policondritis recidivante es probable que la desaparición de la matriz del cartílago se deba también a la acción de las enzimas proteolíticas de los condrocitos, de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos activados por los mediadores de la inflamación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

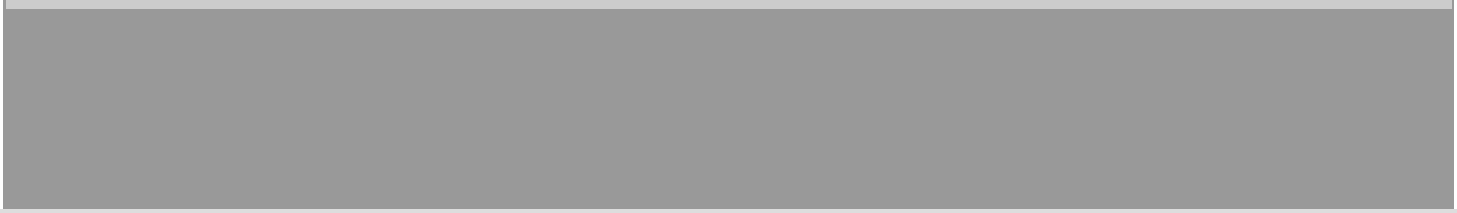
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

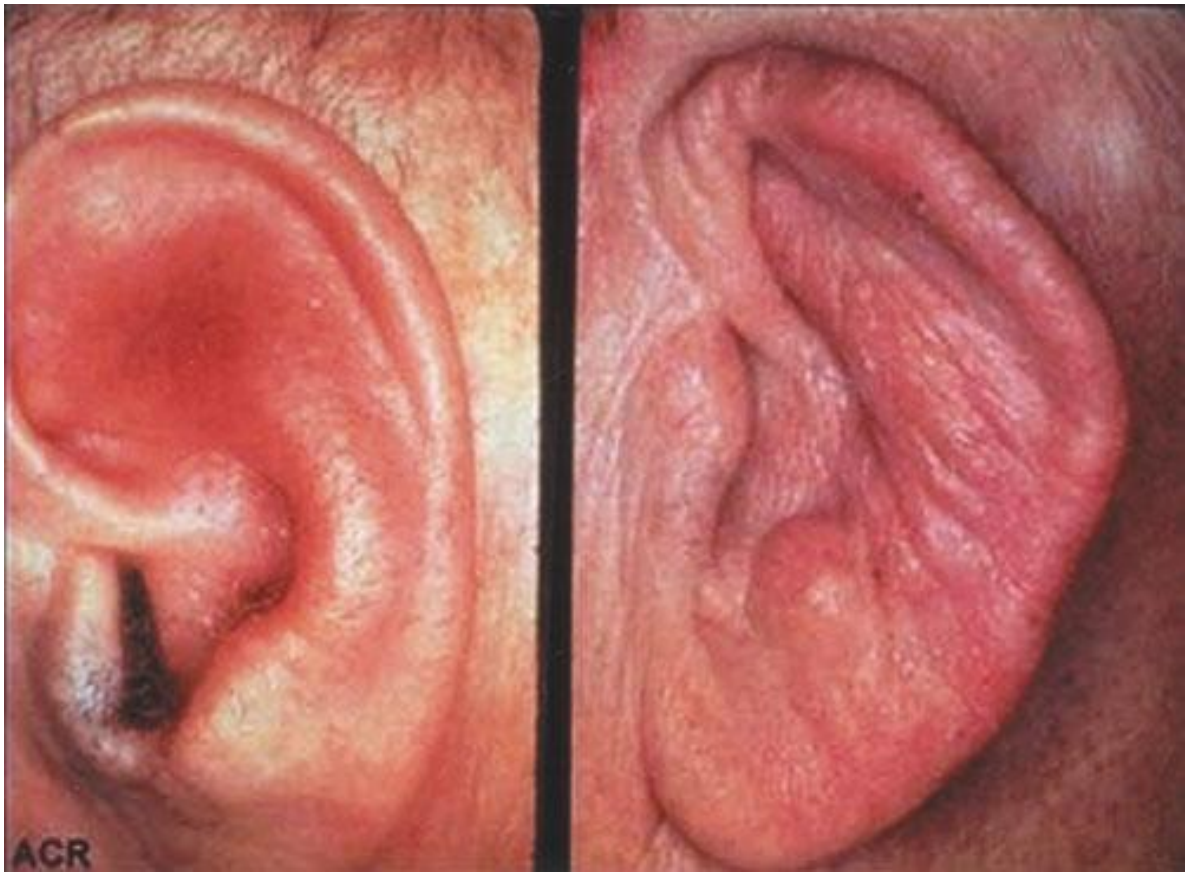
Manifestaciones clínicas

A menudo, la policondritis recidivante comienza de forma súbita, con inflamación del cartílago en uno o dos sitios. Hay fiebre, cansancio y pérdida de peso que pueden preceder en varias semanas a los signos clínicos de la policondritis. Este trastorno puede pasar inadvertido durante meses o incluso años en los pacientes que al principio tienen sólo dolor o hinchazón articular intermitente, o que presentan de forma inexplicable inflamación ocular, sordera, una cardiopatía valvular o síntomas pulmonares. El tipo de afección del cartílago y la frecuencia de los episodios varían mucho de un paciente a otro.

La condritis auricular es la manifestación inicial más frecuente de la policondritis recidivante en 40% de los pacientes, y en último término se encuentra en 85% de los casos aproximadamente (cuadro 308-2). Se afectan uno o ambos pabellones auriculares de forma sucesiva o simultánea. Los pacientes presentan dolor de comienzo brusco, con hipersensibilidad local excesiva e hinchazón de la porción cartilaginosa del pabellón auricular (fig. 308-1). Los lóbulos de la oreja están respetados porque carecen de cartílago. La piel suprayacente toma un color rojo oscuro o violáceo. Los episodios prolongados o recurrentes acaban dejando unas orejas flácidas o caídas a causa de la destrucción del cartílago. La hinchazón puede ocluir la trompa de Eustaquio (produciendo otitis media) o el conducto auditivo externo, con deterioro ulterior de la audición. La inflamación de la arteria auditiva interna o de su rama coclear produce sordera, vértigo, ataxia, náusea y vómito. El vértigo casi siempre se acompaña de pérdida auditiva. El cartílago de la nariz se inflama durante el primer ataque o en los siguientes; al final, hay afección de la nariz en 50% de los casos. Los pacientes pueden experimentar congestión nasal, rinorrea y epistaxis. El dorso de la nariz está hinchado y enrojecido, con dolor por el contacto y la presión y puede hundirse produciendo una deformidad en silla de montar (fig. 308-2). En algunos casos, esta deformidad se desarrolla insidiosamente sin franca inflamación. La nariz en silla de montar se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, en particular en las mujeres.

FIGURA 308-1.





Izquierda. El pabellón auricular se encuentra eritematoso, edematoso e hipersensible. No se muestra el lóbulo auricular, que no presenta datos patológicos porque no posee cartílago. *Derecha.* El pabellón auricular se encuentra engrosado y deformado. La destrucción del cartílago origina un pabellón auricular flexible. (Reimpreso de *Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases,* © 1991, 1995, 1997, 1998, 1999. Con autorización del *American College of Rheumatology*.)

FIGURA 308-2.



Esta nariz en silla de montar es resultado de la destrucción y el colapso del cartílago nasal. (Reimpreso de *Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 1991, 1995, 1997, 1998, 1999.* Con autorización del *American College of Rheumatology.*)

Cuadro 308-2. Manifestaciones clínicas de la policondritis recidivante

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

La artritis es la primera manifestación de la policondritis recidivante en un tercio aproximadamente de los casos y puede preceder en varios meses a los demás signos de esta enfermedad. Al final, 50% de los pacientes tienen artritis, que suele ser asimétrica, es oligoarticular o poliarticular y afecta más a las grandes articulaciones periféricas. Los episodios de artritis duran de días a semanas y desaparecen espontáneamente sin deformidad articular residual. Estos ataques artríticos puede que no coincidan en el tiempo con las demás manifestaciones de la policondritis recidivante. Las articulaciones están calientes, dolorosas e hinchadas. Se ha descrito que el líquido articular tiene caracteres inflamatorios. Además de las articulaciones periféricas, la inflamación puede afectar a los cartílagos costocondrales, esternoclaviculares y del manubrio esternal. La destrucción de estos cartílagos puede ir seguida de una deformidad en tórax en embudo, e incluso de flacidez de la

pared torácica anterior. La policondritis recidivante puede aparecer en pacientes previamente diagnosticados de artritis reumatoide, síndrome de Reiter, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.

Las manifestaciones oculares aparecen en 50% de los pacientes y consisten en conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, iritis y queratitis. La afección ocular es raras veces el signo de presentación. Puede haber úlceras y perforación de la córnea seguida de ceguera. También se observa edema palpebral y periorbitario, exoftalmía (exoftalmos), cataratas, neuritis óptica, parálisis de los músculos extraoculares, vasculitis retiniana y oclusión de las venas renales.

Existe participación laringotraqueobronquial en cerca de 50% de los pacientes. Los síntomas consisten en ronquera, tos sin expectoración y sensibilidad local excesiva en la laringe y la tráquea proximal. El edema de la mucosa, con estrechez e incluso colapso del cartílago laríngeo o traqueal produce a veces estridor y obstrucción de las vías respiratorias con amenaza para la vida, que obliga a realizar una traqueostomía. El colapso de los cartílagos bronquiales da lugar a neumonía y, cuando es extenso, a insuficiencia respiratoria.

Alrededor de 5% de los pacientes tiene insuficiencia de la válvula aórtica, que se debe a la dilatación progresiva del anillo aórtico o a la destrucción de las cúspides valvulares. La mitral y demás válvulas cardíacas se afectan con menos frecuencia. Otras manifestaciones cardíacas son pericarditis, miocarditis y trastornos de la conducción. Puede haber aneurismas de la aorta proximal, torácica o abdominal que, en ocasiones, se rompen.

La policondritis recidivante puede asociarse a una vasculitis generalizada, como la vasculitis leucocitoclástica, la poliarteritis, la arteritis de la temporal y la arteritis de Takayasu (cap. 306). Suele haber alteraciones neurológicas secundarias a la vasculitis subyacente, que se manifiestan por convulsiones, ictus, ataxia y neuropatías periféricas y de los pares craneales. Por lo general se lesionan los pares craneales II, III, VI y VII. Cerca de 25% de los pacientes presentan lesiones cutáneas, ninguna de las cuales es característica de policondritis recurrente, que refleja la vasculitis concomitante. Se observan púrpura, eritema nudoso, eritema multiforme, angioedema-urticaria, *livedo reticularis* y paniculitis. En algunos pacientes sin vasculitis se ha observado una glomerulonefritis necrosante segmentaria con formación de semilunas, por lo común asociada a poliangitis microscópica, pero puede ocurrir en la ausencia de vasculitis sistémica.

La evolución de la enfermedad es muy variable, y los episodios duran días o semanas para remitir luego espontáneamente. Los ataques se repiten con intervalos de semanas a meses. En otros pacientes, la enfermedad tiene un curso crónico y lento. A veces, la enfermedad se agota después de uno o dos episodios de inflamación del cartílago. En un estudio se ha calculado una supervivencia de 74% a los cinco años y de 55% a los 10 años. A diferencia de las primeras series, sólo cerca de 50% de las muertes podrían atribuirse a la policondritis recidivante o a las complicaciones del tratamiento. Las complicaciones pulmonares explican sólo 10% de todas las defunciones. En general, los pacientes con formas más extensas de la enfermedad tienen peor pronóstico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Análisis de laboratorio

A menudo se acompaña de leucocitosis moderada y anemia normocítica normocrómica. En 10% de los casos se advierte eosinofilia. La tasa de eritrosedimentación y la proteína C reactiva se elevan. En menos de 50% de los casos se aíslan anticuerpos contra colágena de tipo II, que son específicos. También es posible identificar complejos inmunitarios circulantes, ante todo al principio de la enfermedad activa. Puede haber elevación de las globulinas gamma. En algunos pacientes también se observan anticuerpos antineutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), ya sea citoplásmicos (C-ANCA) o perinucleares (P-ANCA). Las vías aéreas superiores e inferiores se examinan utilizando ciertas técnicas imagenológicas como tomografía lineal, laringotraqueografía y tomografía computadorizada y por medio de una broncoscopia. La resonancia magnética (MRI) es útil para evaluar la laringe y la tráquea. Asimismo, se realiza una broncografía para demostrar la presencia de estenosis bronquial. De igual forma la obstrucción de las vías aéreas intratorácicas se puede evaluar por medio de estudios de flujo inspiratorio-espiratorio. La radiografía de tórax presenta estenosis traqueal y/o del bronquio principal, crecimiento de la aorta ascendente o descendente por un aneurisma y cardiomegalia cuando se acompaña de insuficiencia aórtica. En caso de dilatación aneurismática de la aorta se realiza una resonancia magnética. Las radiografías presentan calcificación en los sitios de daño cartilaginoso previo en los oídos, nariz, laringe o tráquea.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la observación de las manifestaciones clínicas típicas. La biopsia del cartílago lesionado de las orejas, la nariz, o las vías respiratorias confirma el diagnóstico, pero sólo se necesita cuando las manifestaciones clínicas no son típicas. Los pacientes con granulomatosis de Wegener pueden tener nariz en silla de montar y lesiones pulmonares pero se distinguen porque no están afectados los pabellones auriculares y hay lesiones granulomatosas en el árbol traqueobronquial. Los pacientes con síndrome de Cogan tienen queratitis intersticial y alteraciones auditivas y vestibulares, pero este síndrome no afecta a las vías respiratorias ni a las orejas. El síndrome de Reiter se parece al principio a la policondritis recidivante por la artritis oligoarticular y la afección ocular, pero se distingue con el tiempo al aparecer la uretritis y las lesiones mucocutáneas características y por la falta de lesiones del cartílago nasal y auricular. Al principio, la artritis reumatoide se parece a la policondritis recidivante por la artritis y la inflamación ocular, pero las lesiones articulares de la artritis reumatoide son erosivas y simétricas. Además, los títulos del factor reumatoide suelen ser más altos que en la policondritis recidivante. Las infecciones bacterianas del pabellón auricular se pueden confundir con la policondritis recidivante, pero se diferencian porque sólo afectan a uno de ellos, incluido el lóbulo. Por último, el cartílago auricular también puede sufrir lesiones por traumatismos y por congelación.

La policondritis recidivante puede aparecer en los pacientes afectados por diversos trastornos autoinmunitarios, como el SLE, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y las vasculitis. En general, estos trastornos preceden casi siempre en meses o años a las manifestaciones de la policondritis. Es probable que estos pacientes tengan un trastorno de la inmunidad que les predisponga a la aparición de esta serie de trastornos inmunitarios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

En los pacientes con condritis activa la administración de prednisona, de 40 a 60 mg/día, resulta eficaz para suprimir la actividad de la enfermedad; la dosis se reduce de manera gradual una vez que desaparecen los síntomas. En algunos pacientes es posible interrumpir la prednisona, pero en otros es necesario seguir administrando de 10 a 15 mg/día para controlar el problema. También se ha utilizado dapsona en lugar de prednisona para suprimir la inflamación en algunos pacientes. Los inmunosupresores del tipo del metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina deben reservarse para los pacientes que no responden a la prednisona o que necesitan dosis muy altas para regular la actividad de la enfermedad. Los pacientes con inflamación ocular importante suelen necesitar esteroides intraoculares además de dosis altas de prednisona. A veces es necesario sustituir una válvula cardíaca o reparar un aneurisma aórtico. La inyección local de glucocorticoides puede ser eficaz en los pacientes con lesiones subglóticas precoces. Cuando hay obstrucción intensa, es necesaria la traqueostomía, y el colapso traqueobronquial puede resolverse colocando una endoprótesis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Buckner JH et al: Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. Arthritis Rheum 46:238, 2002 [PMID: 11817597]

Damiani JM, Levine HL: Relapsing polychondritis—report of ten cases. Laryngoscope 89:929, 1979 [PMID: 449538]

Frances C et al: Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. Medicine (Baltimore) 80:173, 2001 [PMID: 11388093]

Hansson AS et al: A new animal model for relapsing polychondritis, induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). J Clin Invest 104:589, 1999 [PMID: 10487773]

Hansson AS et al: The occurrence of autoantibodies to matrilin 1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polychondritis. Arthritis Rheum 44:2402, 2001 [PMID: 11665983]

Hochberg MC: Relapsing polychondritis, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 1463–1467

Isaak BL et al: Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. Ophthalmology 93:681, 1986 [PMID: 3523358]

Lang B et al: Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. Arthritis Rheum 36:660, 1993 [PMID: 8489544]

Letko E et al: Relapsing polychondritis: A clinical review. Semin Arthritis Rheum 31:384, 2002 [PMID: 12077711]

McAdam LP et al: Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 55:193, 1976 [PMID: 775252]

Michet CT: Relapsing polychondritis, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1774–1783

Tillie-Leblond I et al: Respiratory involvement in relapsing polychondritis: Clinical, functional, endoscopic, and radiographic evaluations. Medicine (Baltimore) 77:168, 1998 [PMID: 9653428]

Zeuner M et al: Relapsing polychondritis: Clinical and immunogenic analysis of 62 patients. J Rheumatol 24:96, 1997 [PMID: 9002018]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica crónica de causa desconocida, que se caracteriza por una acumulación de linfocitos T y fagocitos mononucleares en los órganos afectados, granulomas epitelioides no caseificantes y alteración de la estructura normal del tejido. Aunque suelen existir anergia cutánea y disminución de los procesos de inmunidad celular en la sangre, en los lugares afectados la sarcoidosis se caracteriza por un aumento de los procesos inmunitarios en los que intervienen los linfocitos T colaboradores (*T helper 1*, T_H1). Esta enfermedad puede afectar a cualquier parte del organismo, aunque los órganos donde es más frecuente encontrar lesiones son los pulmones; también es común la participación de la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. La enfermedad suele ser aguda o subaguda y de evolución limitada, aunque en muchos pacientes es crónica, con exacerbaciones y remisiones que se suceden a lo largo de muchos años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

La causa de la sarcoidosis se desconoce y, aunque ha intentado implicar a diversos agentes infecciosos y no infecciosos, por el momento no hay prueba alguna de que exista un agente específico responsable. Sin embargo, todos los datos disponibles son compatibles con el concepto de que esta enfermedad es consecuencia de una respuesta excesiva (adquirida, hereditaria o de ambos tipos) de la inmunidad celular ante una clase limitada de antígenos o autoantígenos persistentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Incidencia y prevalencia

La sarcoidosis es una enfermedad relativamente frecuente que afecta a personas de ambos sexos y de casi todas las edades, razas y lugares geográficos. Parece que la predisposición es ligeramente mayor en las mujeres que en los varones. Se han descrito casos de sarcoidosis en todas las razas y en todos los lugares del mundo. Aunque se sugirió que la sarcoidosis es más frecuente en determinadas zonas geográficas, como el sudeste de Estados Unidos, cuando se realizaron estudios de casos y testigos, estas diferencias geográficas se hicieron menos convincentes. No obstante, sí se encuentra una notable diversidad en cuanto a la prevalencia de la sarcoidosis en determinados grupos étnicos y raciales, y oscila entre menos de uno y 64 por 100 000 habitantes en distintas zonas del mundo. La prevalencia de la sarcoidosis es de 10 a 40 por 100 000 personas en Estados Unidos y Europa. En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes son de raza negra, con una proporción entre éstos y los de raza blanca que oscila entre 10:1 y 17:1. Sin embargo, en Europa, la enfermedad afecta ante todo a blancos. Además, mientras que la prevalencia por 100 000 habitantes es de 64 en Suecia, de 10 en Francia y de tres en Polonia, llega a 200 entre las mujeres irlandesas residentes en Londres. Por otro lado, la enfermedad es muy rara en los esquimales, indios canadienses, maoríes de Nueva Zelanda y poblaciones del sudeste asiático.

La mayor parte de los casos se encuentran en personas de 20 a 40 años, pero el proceso también afecta a niños y ancianos. Se han descrito varios cientos de grupos de casos familiares y la enfermedad se ha observado en gemelos, en particular monocigóticos. También existen varios ejemplos identificados de parejas conyugales y focos geográficos de sarcoidosis en personas no emparentadas que mantienen una convivencia muy estrecha dentro de una comunidad, lo que habla a favor de la participación de algún factor ambiental en la patogenia de la enfermedad. Aunque se piensa que en su patogenia participa una respuesta inmunitaria celular excesiva a un grupo limitado de antígenos, no se han descubierto patrones claros en ningún locus antígeno humano leucocítico (HLA) concreto. A diferencia de muchas enfermedades que afectan al pulmón, la sarcoidosis es más frecuente en los no fumadores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

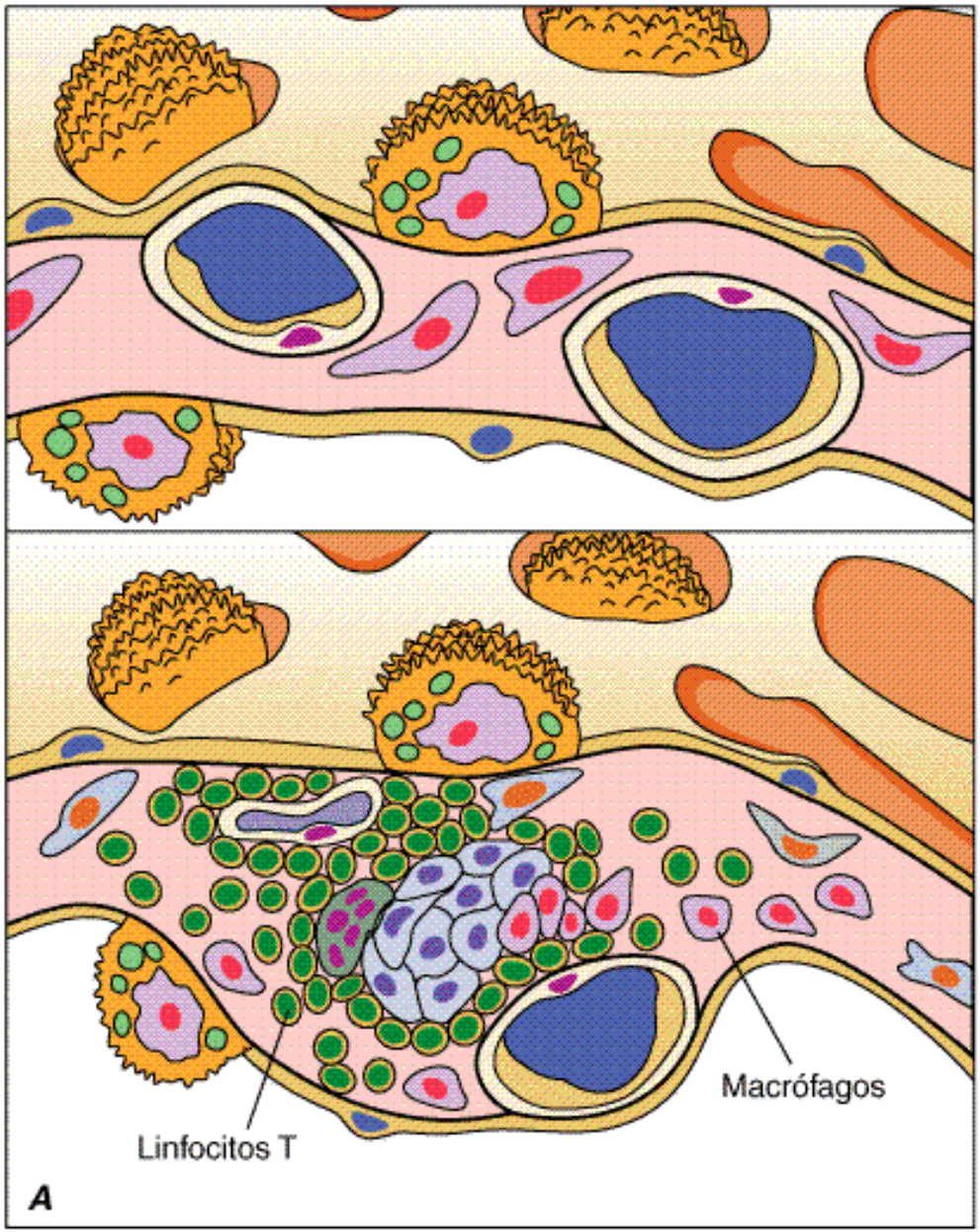
Fisiopatología e inmunopatogenia

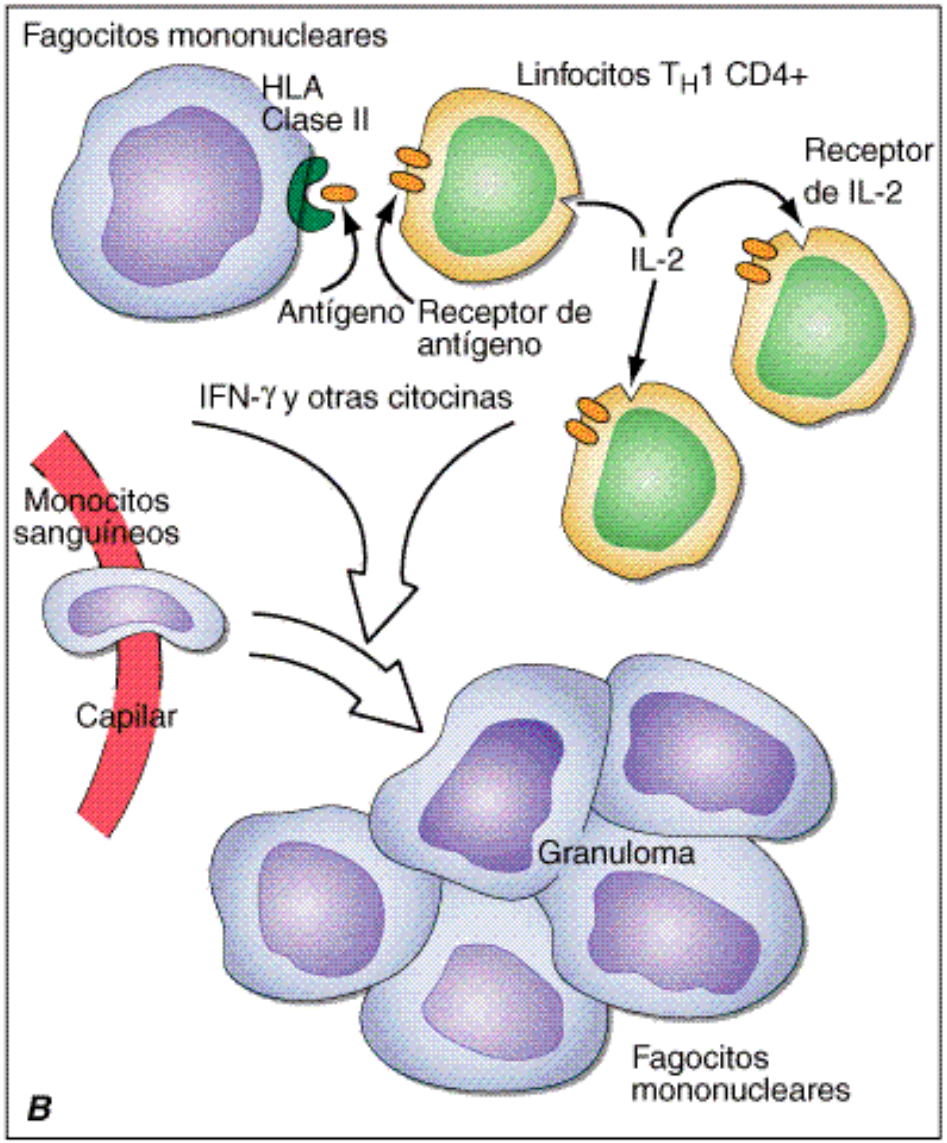
La primera manifestación de la enfermedad consiste en una acumulación de células inflamatorias mononucleares, en particular linfocitos T_H1 CD4+ y fagocitos mononucleares, en los órganos afectados. Tras este proceso inflamatorio se forman granulomas compuestos por grupos de macrófagos y sus derivados, células epitelioides y células gigantes multinucleadas. El granuloma sarcoideo típico es una estructura compacta formada por un grupo de fagocitos mononucleares rodeados de un halo de linfocitos T CD4+ y, en menor medida, por linfocitos B. La estructura general es relativamente bien delimitada y está surcada de finas fibrillas de colágena, presumiblemente restos de la matriz subyacente de tejido conectivo. Las células gigantes del interior del granuloma pueden ser de tipo Langhans o de tipo cuerpo extraño, y suelen contener inclusiones como los cuerpos de Schaumann (estructuras concoideas), cuerpos asteroides (estructuras de tipo estrellado) y cuerpos residuales (inclusiones refringentes que contienen calcio).

El conjunto de células T acumuladas, fagocitos mononucleares y granulomas representa la enfermedad activa. Aparte del hecho de que estas células ocupan espacio y su volumen modifica la estructura local, no existen otras pruebas de que las células mononucleares inflamatorias, dispersas en el tejido o formando granulomas, sean nocivas para el órgano afectado por liberación de mediadores que puedan alterar a las células parenquimatosas o a la matriz extracelular normales. Más bien, la alteración funcional de los órganos afectados por la sarcoidosis se debe ante todo a la distorsión que los cúmulos celulares producen en su estructura; si el número de estructuras vitales para la función del tejido que están afectadas es suficiente, la enfermedad se manifestará clínicamente en ese órgano. Por tanto, si bien las series de necropsia muestran que, hasta cierto

punto, la sarcoidosis afecta a la mayoría de los órganos en muchos pacientes, sólo se manifiesta clínicamente en aquellos en quienes afecta a la función (p. ej., los pulmones o los ojos) o en los que es fácil de observar (como la piel o, mediante radiografía, los ganglios linfáticos hiliares). Por ejemplo, en el pulmón, las células inflamatorias y los granulomas distorsionan las paredes de los alvéolos, los bronquios y los vasos sanguíneos (fig. 309-1A), alterando así las íntimas relaciones entre el aire y la sangre, necesarias para un intercambio gaseoso normal. Cuando la cantidad de tejido pulmonar afectado es suficiente, el paciente sufre disnea. En cambio, la mayoría de los enfermos de sarcoidosis tiene lesiones granulomatosas formadas por células mononucleares en el hígado, pero por lo común no presentan síntomas ni anomalías funcionales atribuibles a dicho órgano, probablemente porque el proceso patológico no modifica lo suficiente las estructuras locales como para provocar una alteración funcional.

FIGURA 309-1.


Linfocitos T
Macrófagos
A


Fagocitos mononucleares
HLA
Clase II
Linfocitos T_H1 CD4+
Receptor
de IL-2
IL-2
Antígeno
Receptor de
antígeno
IFN-γ y otras citocinas
Monocitos
sanguíneos
Capilar
Granuloma
Fagocitos
mononucleares
B

Patogenia de la sarcoidosis. *A.* Alteraciones histológicas. Alvéolo normal (*izquierda*) y alvéolo en la sarcoidosis activa (*derecha*). Este último está distorsionado por la acumulación de linfocitos T_H1 CD4+, macrófagos alveolares y macrófagos que forman granulomas. Las células epiteliales alveolares y las células endoteliales están discretamente alteradas. *B.* La exageración de los procesos en los que intervienen los linfocitos T_H1 en los órganos afectados se traduce en acumulación de dichas células junto con macrófagos y agregados de macrófagos que forman granulomas. Se desconoce el desencadenante de los linfocitos T_H1; podría ser una clase limitada de antígenos o de autoantígenos presentada, en el contexto de las moléculas de superficie HLA de clase II, por los fagocitos mononucleares a los linfocitos T_H1. El complejo HLA de clase II es identificado por el receptor de antígeno de las células T, lo que determina la activación de éstas. A causa de este proceso, la respuesta inmunitaria se exagera y se desvía hacia la producción de linfocitos T_H1, que liberan interleucina 2, la cual dirige la acumulación de más células T colaboradoras. Dichas células, una vez activadas, liberan también interferón gamma (INF-γ) que, junto con citocinas como la proteína inflamatoria de los macrófagos 1α y el factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos-macrófagos liberado en el medio local, estimulan el reclutamiento y la activación de los monocitos sanguíneos y la consiguiente formación del granuloma.

Si la enfermedad remite, de forma espontánea o con el tratamiento, la inflamación mononuclear disminuirá de intensidad y el número de granulomas descenderá. Éstos desaparecen, bien por dispersión de sus células, bien por proliferación centrípeta de fibroblastos a partir de la periferia del granuloma hacia su interior, formando una pequeña cicatriz. En los casos crónicos, la inflamación mononuclear persiste años. Si su intensidad es lo bastante grande y se mantiene un tiempo suficiente, las alteraciones de los tejidos afectados dan lugar a amplias lesiones, con desarrollo de fibrosis y pérdida permanente de la función del órgano.

Todos los datos disponibles indican que la sarcoidosis activa se debe a una respuesta inmunitaria celular excesiva a diversos antígenos y autoantígenos, en la que los procesos de proliferación y activación de los linfocitos T se desvían en la dirección de los relacionados con los de tipo T_H1 CD4+ (fig. 309-1B). El resultado es una respuesta excesiva de células T_H1, con la consiguiente acumulación de grandes números de las mismas en los órganos afectados. Como los linfocitos T_H1 activados liberan mediadores que atraen y activan a los fagocitos mononucleares, es probable que el proceso de formación de los granulomas sea un fenómeno secundario, consecuencia de la exageración de los procesos desencadenados por estas células T_H1. En este contexto, las hipótesis actuales sobre la causa de la sarcoidosis, que no se excluyen mutuamente, son las siguientes: 1) la enfermedad se debe a una clase de antígenos persistentes, propios o no propios, que

sólo desencadenan la parte correspondiente a los linfocitos T_H1 de la respuesta inmunitaria, 2) la enfermedad es consecuencia de la alteración de la rama supresora de la respuesta inmunitaria, de manera que los procesos de activación de las células T_H1 no pueden ser controlados de la forma habitual o 3) la enfermedad resulta de diferencias hereditarias (o adquiridas) en los genes de la respuesta inmunitaria, que determinan una exageración de los procesos de las células T_H1 frente a diversos antígenos.

Con independencia de los agentes inductores o de las razones que motivan una respuesta excesiva de las células T_H1, se conocen de forma general los procesos responsables del mantenimiento de la inflamación y del desarrollo de los granulomas. Los linfocitos T_H1 se acumulan en las distintas localizaciones de la enfermedad debido, por lo menos en parte, a que en dichos lugares proliferan a una velocidad excesiva. Una liberación espontánea de interleucina (IL) 2, el factor de crecimiento de las células T, por parte de las células T_H1 activadas en el medio local, mantiene su proliferación. A este respecto, la sarcoidosis es un ejemplo notable de compartimentación del sistema inmunitario e ilustra de manera llamativa por qué no es posible valorar la actividad de la enfermedad estudiando el sistema inmunitario sólo en la sangre. Así como las células T_H1 de los órganos afectados liberan IL-2 y proliferan a una velocidad excesiva, las células T de otras zonas, como la sangre, están en reposo. Además, aunque el número de células T_H1 está notablemente aumentado en los lugares afectados, su número en la sangre es normal o incluso algo reducido. En los órganos alterados, la proporción entre células T CD4+ y CD8+ puede llegar a ser igual a 10:1, mientras que en los tejidos normales o en la sangre de estos mismos pacientes mantiene una relación 2:1.

Además de atraer a otros linfocitos T_H1 hacia los órganos afectados para que proliferen allí, los que se hallan presentes en ellos son activados y comienzan a liberar mediadores que, al mismo tiempo, reclutan y activan a los fagocitos mononucleares. Las células T_H1 activadas llevan a cabo estas acciones a través de la liberación de distintos mediadores (linfocinas), entre las que se encuentran proteínas capaces de reclutar monocitos sanguíneos atrayéndolos al medio local de las células T activadas, e interferón gamma, una proteína que, entre otras muchas acciones, activa los fagocitos mononucleares. Junto con otras citocinas liberadas localmente, como la interleucina 12 (IL-12), estos mediadores reclutan monocitos sanguíneos hacia los órganos afectados y los activan, proporcionando el sustrato necesario para la formación del granuloma.

Además de estos procesos excesivos de inmunidad celular, la sarcoidosis activa se caracteriza también por hiperglobulinemia. Entre las inmunoglobulinas se encuentran anticuerpos contra diversos agentes infecciosos, así como anticuerpos IgM contra las células T. Sin embargo, no existen pruebas de que ninguno de estos anticuerpos influya en la patogenia de la enfermedad, y se atribuye a la estimulación policlonal inespecífica de las células B por parte de las células T activadas en el lugar de la enfermedad.

Si la lesión de los órganos afectados es lo bastante extensa como para impedir que las células parenquimatosas restantes puedan restablecer la estructura normal del tejido, el resultado habitual es la fibrosis, con proliferación de células mesenquimatosas y depósito de sus productos habituales del tejido conectivo. Existen datos convincentes que indican que la proliferación de los fibroblastos está dirigida por los macrófagos del tejido que, de manera espontánea, liberan señales de crecimiento para aquéllos, entre ellas el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la fibronectina y el factor de crecimiento insuliniforme 1. No obstante, no se sabe por qué este proceso de fibrosis sólo tiene lugar en una proporción relativamente pequeña de pacientes con sarcoidosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica, por lo que sus manifestaciones clínicas pueden ser generalizadas o centrarse en uno o varios órganos. Sin embargo, como casi siempre existe afección del pulmón, la mayoría de los enfermos presenta síntomas referidos al aparato respiratorio. Con independencia de la localización, las manifestaciones clínicas de la enfermedad están directamente relacionadas con el propio proceso inflamatorio granulomatoso excesivo, en el que intervienen linfocitos T_H1 y fagocitos mononucleares, o con las secuelas resultantes de la lesión permanente provocada por este proceso.

En ocasiones, la sarcoidosis se descubre en un enfermo completamente asintomático, pero lo más frecuente es que se manifieste de manera súbita a lo largo de una o dos semanas, o que el paciente padezca síntomas de forma insidiosa a lo largo de varios meses. Cualquiera que sea la forma de presentación, aproximadamente 75% de los pacientes tienen menos de 40 años cuando aparece la enfermedad.

La forma asintomática suele detectarse en una exploración sistemática hecha por otros motivos, como sería en una radiografía de tórax. En Estados Unidos, este tipo de diagnóstico se establece en 10 a 20% de los casos, pero en países en los que las radiografías de tórax son forzosas en los programas de detección sistemática previos a la contratación, la proporción de pacientes asintomáticos es mayor.

La llamada sarcoidosis aguda o subaguda se desarrolla de forma súbita durante un período de pocas semanas y representa entre 20 y 40% de todos los casos. Estos pacientes suelen tener síntomas generales como fiebre, fatiga, malestar general, anorexia o pérdida de peso. Estos síntomas suelen ser leves, pero alrededor de 25% de los casos agudos manifiestan cuadros de grave afección del estado general. Muchos pacientes tienen síntomas respiratorios como tos, disnea, o una vaga molestia torácica retroesternal o poliartritis. En el grupo agudo se han diferenciado dos síndromes. El *síndrome de Löfgren*, frecuente en mujeres escandinavas, irlandesas y puertorriqueñas, consiste en una combinación de eritema nudoso (fig. 309-2) y adenopatías hiliares bilaterales en la radiografía de tórax acompañadas a menudo de síntomas articulares como artritis de tobillos, rodillas, muñecas y codos. El *síndrome de Heerfordt-Waldenström* se presenta con fiebre, agrandamiento de las parótidas, uveítis anterior y parálisis del nervio facial.

FIGURA 309-2.



El eritema nudoso es una paniculitis que se caracteriza por la presencia de nódulos profundos y dolorosos, acompañados de placas, casi siempre en las extremidades inferiores.

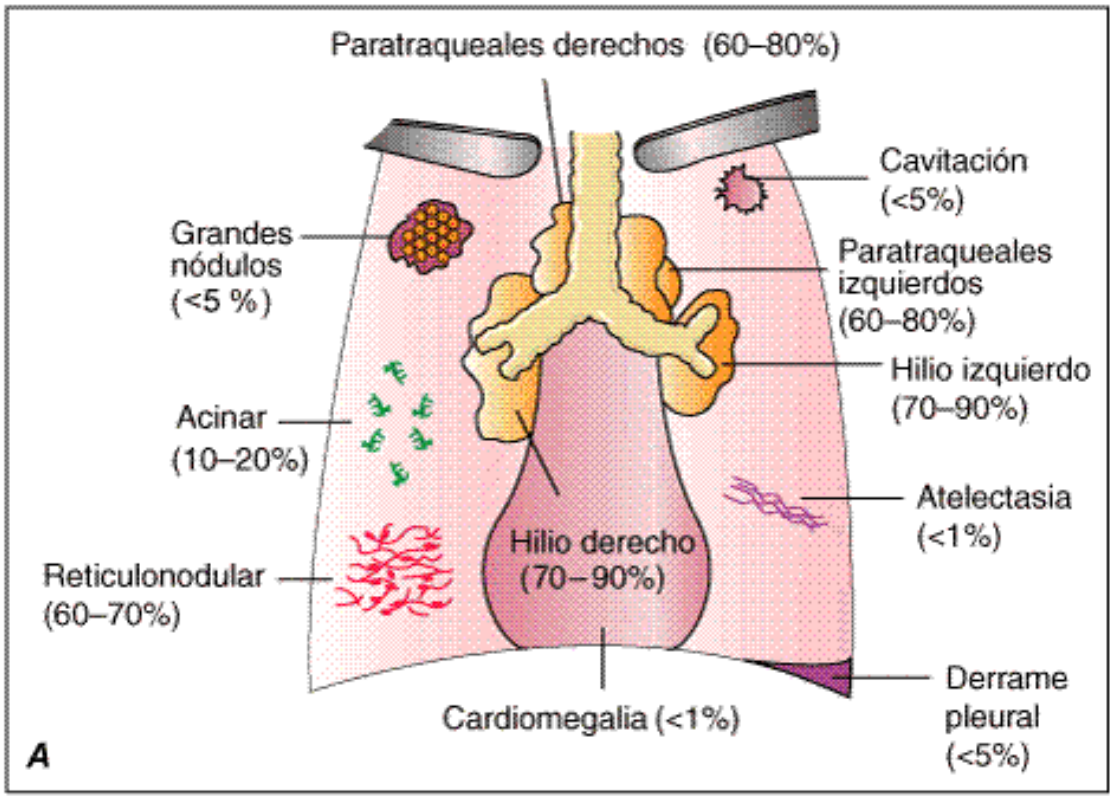
La forma gradual de la sarcoidosis se desarrolla a lo largo de meses y suele asociarse a molestias respiratorias sin síntomas generales. En Estados Unidos, entre 40 y 70% de todos los pacientes con sarcoidosis pertenecen a este grupo. Alrededor de 10% de estas personas tienen síntomas atribuibles a órganos distintos del pulmón. Son estos enfermos con la forma insidiosa de sarcoidosis los que con mayor frecuencia terminan por evolucionar hacia la forma crónica, con lesiones permanentes de los pulmones y otros órganos.

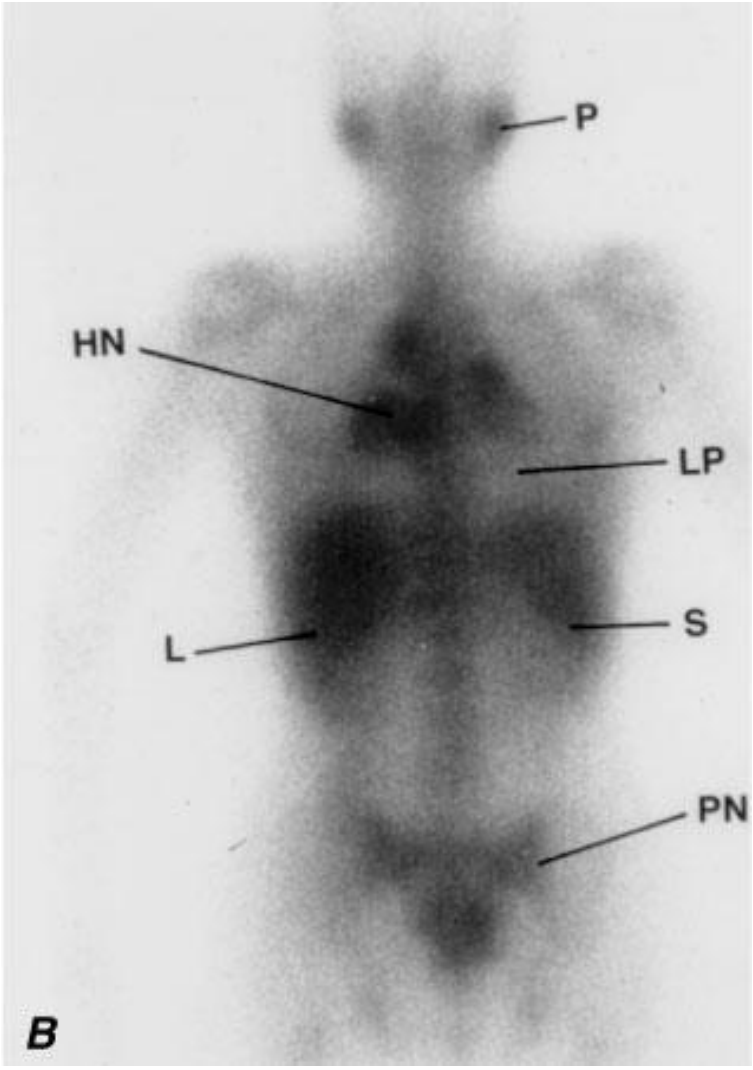
Aunque la sarcoidosis es una enfermedad sistémica y aunque en la mayoría de los pacientes es posible detectar cierto grado de inflamación en la mayor parte de los órganos, la importancia clínica de esta enfermedad radica en las alteraciones pulmonares y, en menor medida, ganglionares, oculares y cutáneas. La afección relevante de otros órganos es mucho menos frecuente.

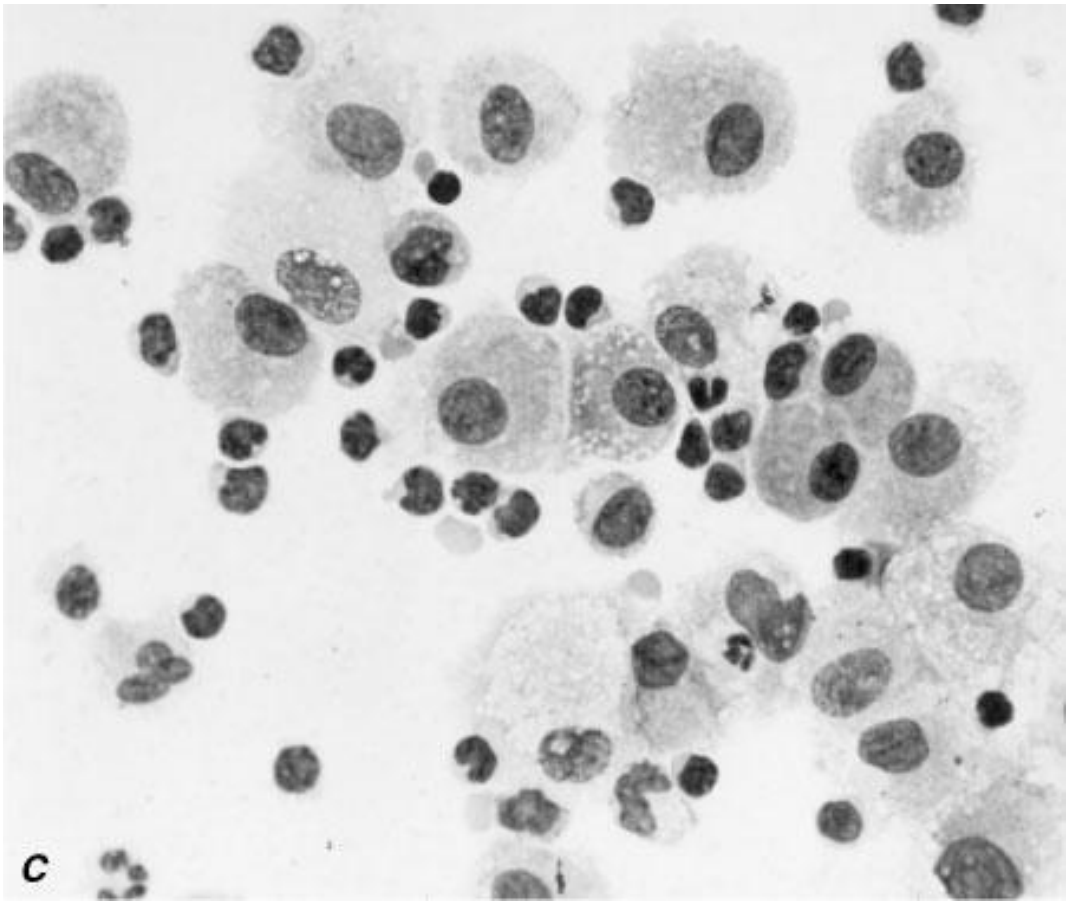
Pulmón

Hasta 90% de los pacientes con sarcoidosis presentan anomalías de la radiografía de tórax en algún momento de su evolución (fig. 309-3A). En conjunto, alrededor de 50% tienen alteraciones pulmonares permanentes, y entre 5 y 15% evolucionan hacia la fibrosis progresiva del parénquima pulmonar. La sarcoidosis del pulmón es fundamentalmente una enfermedad intersticial (cap. 243), en la que el proceso inflamatorio afecta a los alvéolos, los bronquios pequeños y los vasos sanguíneos de menor tamaño. En estos pacientes son típicos los síntomas de disnea, en particular durante el ejercicio, y una tos seca. En los casos agudos y subagudos, la exploración física suele revelar estertores secos. La hemoptisis es rara, al igual que la producción de esputo. En ocasiones, las vías respiratorias de mayor tamaño participan en la lesión en grado suficiente como para producir alteraciones funcionales. La sarcoidosis endobronquial o la compresión externa ejercida por el agrandamiento de los ganglios linfáticos intratorácicos puede producir atelectasia distal. En raras ocasiones se oyen sibilancias, que pueden hacer pensar equivocadamente en el asma. La arteritis granulomatosa de los grandes vasos pulmonares es frecuente, pero no suele provocar problemas importantes. Cuando es la lesión pulmonar predominante, se denomina a veces *granulomatosis sarcoidea necrosante.* La pleura participa en la enfermedad en 1 a 5% de los casos y dicha participación se manifiesta, casi siempre, por un derrame pleural unilateral con características de exudado en el que se encuentran linfocitos. Los derrames suelen ceder a las pocas semanas, pero pueden dejar un engrosamiento pleural crónico. En el sarcoide se observa neumotórax o hidroneumotórax, pero ello es muy raro.

FIGURA 309-3.




P
HN
LP
L
S
PN
B


C

Resultados de laboratorio comunes en la sarcoidosis. *A.* Representación esquemática de los datos anormales en la radiografía de tórax. Se muestran las alteraciones y su frecuencia media. *B.* Gammagrafía con galio-67 típica de un paciente con sarcoidosis activa. El isótopo se acumula en el parénquima pulmonar (*lung parenchyma,* LP), el hígado (*liver,* L), el bazo (*spleen,* S), la parótida (P), los ganglios linfáticos hiliares (*hilar nodes,* HN) y los ganglios linfáticos pélvicos (*pelvic nodes,* PN). *C.* Células recuperadas en el lavado broncoalveolar de un paciente con sarcoidosis pulmonar activa. El estudio del lavado refleja la inflamación del tejido. Se observan macrófagos alveolares (*células de mayor tamaño*) y linfocitos (*células más pequeñas*). La población celular está dominada por el subgrupo T_H1 de linfocitos CD4+, al contrario de lo que sucede en las personas normales, en las que éstos sólo constituyen menos de 20% de la población celular.

Ganglios linfáticos

En la sarcoidosis, las adenopatías son muy frecuentes. Los ganglios intratorácicos se agrandan en 75 a 90% de los pacientes; en general los afectados son los ganglios hiliares, pero también es frecuente la participación de los ganglios paratraqueales (fig. 309-3A). Con menor frecuencia la enfermedad produce adenopatías subcarínicas, mediastínicas anteriores o mediastínicas posteriores. Las adenopatías periféricas son muy frecuentes, ante todo en las regiones cervical, axilar, epitroclear e inguinal. También pueden aumentar de tamaño los ganglios retroperitoneales y los mesentéricos. Ninguna de las adenopatías es adherente y todas tienen una textura firme y elástica; son indoloras con la palpación y, a diferencia de las de la tuberculosis, no se ulceran. No suelen causar problemas a los pacientes, pero cuando son masivas pueden dar lugar a desfiguraciones o a compresiones de otros órganos, con alteración funcional de éstos.

Piel

La sarcoidosis afecta a la piel en casi 25% de los casos. Las lesiones más frecuentes son el eritema nudoso (fig. 309-2), las placas, las erupciones maculopapulosas, los nódulos subcutáneos y el lupus pernio (fig. 309-4). El eritema nudoso, formado por nódulos subcutáneos rojos y sensibles con la palpación situados en la cara anterior de las piernas, no es específico de la sarcoidosis, pero es muy frecuente en ella, ante todo en las formas agudas, en las que se combina con síntomas generales y poliartralgia. No precisa tratamiento específico, ya que las lesiones ceden espontáneamente al cabo de dos a cuatro semanas. El eritema nudoso es mucho más frecuente en los pacientes europeos que en los estadounidenses. Las placas cutáneas vinculadas a la sarcoidosis son purpúreas, de crecimiento lento, a menudo altas, y suelen afectar a la cara, las nalgas y las extremidades. Las erupciones maculopapulosas aparecen en la cara, aproximadamente en los ojos y la nariz, en la espalda, y en las extremidades. Son lesiones altas, de diámetro inferior a 1 cm y con una porción superior plana y cérea. Los nódulos subcutáneos aparecen ante todo en el tronco y las extremidades. El lupus pernio consiste en lesiones de color azul purpúreo, induradas, tumefactas y brillantes que se desarrollan en la nariz, las mejillas, los labios, las orejas, los dedos de las manos y las rodillas. Las que aparecen en la punta de la nariz adoptan un aspecto ampolloso y a veces concurren con varicosidades. La mucosa nasal suele estar afectada y el hueso subyacente puede llegar a destruirse. La sarcoidosis también puede afectar a cicatrices quirúrgicas y tatuajes

antiguos. Aunque causa desfiguraciones, la sarcoidosis cutánea rara vez origina problemas importantes. En ocasiones se observa acropaquia, generalmente asociada a cuadros de fibrosis pulmonar extensa.

FIGURA 309-4.



A



B

Sarcoidosis. *A.* Pápulas infiltradas y placas de color variable en las ubicaciones paranasal y periorbitaria típicas. *B.* Pápulas y placas coalescentes, infiltradas, hiperpigmentadas y eritematosas en la región superior.

Ojos

La afección ocular se encuentra aproximadamente en 25% de los pacientes con sarcoidosis y puede causar ceguera. Las lesiones habituales afectan a la úvea, el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La lesión ocular consiste, en casi 75% de los pacientes que tienen este tipo de afección, en una uveítis anterior, mientras que 25 a 35% sufren una uveítis posterior. Los síntomas consisten en visión borrosa, lagrimeo y fotofobia. La uveítis puede desarrollarse pronto y curar espontáneamente en el transcurso de seis a 12 meses. También puede aparecer de una manera insidiosa y crónica. La uveítis a menudo conlleva vasculitis retiniana. También es común observar lesiones conjuntivales, casi siempre con nódulos pequeños y amarillentos. Cuando se extiende hasta la glándula lagrimal origina un síndrome de queratoconjuntivitis seca, con xeroftalmía y dolor ocular.

Vías respiratorias superiores

La afección de la mucosa nasal, que se observa en hasta 20% de los pacientes, suele manifestarse como congestión nasal. También pueden alterarse cualquiera de las estructuras de la boca, en particular las amígdalas, pero igualmente la lengua. La sarcoidosis afecta a la laringe en alrededor de 5% de los casos, siendo las zonas que con mayor frecuencia presentan lesiones la epiglotis y las que rodean a las cuerdas vocales, aunque respetando éstas. Estos enfermos presentan ronquera y pueden tener disnea, sibilancias y estridor, pudiendo llegar a sufrir una obstrucción completa.

Médula ósea y bazo

En 15 a 40% de los casos se señala afección de la médula ósea, pero ésta rara vez se traduce en anomalías hematológicas distintas a la anemia, la neutropenia, la eosinofilia y, en ocasiones, la trombocitopenia leve. Aunque la esplenomegalia sólo se detecta en 5 a 10% de los pacientes, la angiografía del tronco celíaco o de la arteria esplénica revelan la afección de este órgano en 50 a 60% de los casos. La presentación y las complicaciones de la esplenomegalia son similares en la sarcoidosis que en las demás causas de esplenomegalia.

Hígado

Aunque la biopsia hepática revela afección hepática en 60 a 90% de los casos, las alteraciones funcionales no suelen tener trascendencia clínica. La sarcoidosis afecta a las zonas periportales. Aproximadamente 20 a 30% de los pacientes tienen hepatomegalia, alteraciones bioquímicas de las pruebas de función hepática, o ambas cosas. En general, las alteraciones corresponden a un patrón de colestasis y consisten en ascenso de la fosfatasa alcalina, con mínimas elevaciones de la bilirrubina y de las aminotransferasas. Tanto la ictericia como la hipertensión portal y la colestasis intrahepática con cirrosis son raras. Se han señalado varios casos de sarcoidosis ligada al tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa.

Riñón

Es raro encontrar una afección renal primaria clínicamente evidente, pero se han descrito alteraciones tubulares, glomerulares y de la arteria renal. El trastorno más frecuente que, aun con todo, sólo se encuentra en 1 a 2% de los casos, consiste en una alteración del metabolismo del calcio con hipercalciuria, asociada o no a hipercalcemia. En los casos crónicos, puede producirse nefrocalcinosis. Se piensa que las alteraciones del calcio se vinculan con un aumento de su absorción intestinal y dependiente de un nivel anormalmente alto de 1,25-dihidroxivitamina D circulante, producida por los fagocitos mononucleares de los granulomas.

Sistema nervioso

En la sarcoidosis todos los componentes del sistema nervioso pueden alterarse. Los datos neurológicos aparecen en alrededor de 5% de los pacientes, siendo el más frecuente el referido a la lesión del VII par con parálisis facial unilateral. Ocurre de manera súbita y suele ser transitorio. Otras manifestaciones frecuentes de neurosarcoidosis son la disfunción del nervio óptico, el edema de papila, la disfunción del paladar, las alteraciones de la audición, la afección hipotalámica e hipofisaria, la meningitis crónica y, en algunas ocasiones, las lesiones ocupantes de espacio. Se han descrito trastornos psiquiátricos y pueden producirse convulsiones. Es raro que se desarrollen lesiones múltiples que simulen una esclerosis múltiple; también son raras las anomalías de la médula espinal y la neuropatía periférica.

Sistema musculoesquelético

La sarcoidosis puede extenderse hasta los huesos, articulaciones y músculos. En 3 a 13% de los pacientes se observan lesiones óseas, que comprenden quistes de tamaño variable en las regiones de hueso expandido, con lesiones redondas, bien definidas y resaltadas o con cambios similares a un enrejado, a menudo en los extremos de los huesos afectados. Las lesiones son corticales, conservando el periostio. Las zonas más afectadas son los huesos de las manos y los pies, pero pueden extenderse hacia otros sitios. En ocasiones las lesiones óseas son dolorosas. En los dedos afectados puede haber dactilitis con edema de los tejidos blandos. La afección articular es más frecuente, alcanzando una incidencia de 25 a 50% de los casos conocidos de sarcoidosis. Las artralgias y la artritis franca afectan fundamentalmente a las grandes articulaciones; las lesiones pueden emigrar y suelen ser transitorias, aunque también pueden ser crónicas y provocar deformidades. Aunque la biopsia muscular suele revelar una inflamación granulomatosa, es raro que ello se traduzca en manifestaciones clínicas. No obstante, se han descrito nódulos, polimiositis y miopatía crónica.

Corazón

Alrededor de 5% de los pacientes sufren una lesión cardíaca importante, con signos clínicos de alteración funcional. Es habitual que se afecte la pared del ventrículo izquierdo. Las arritmias son frecuentes y pueden encontrarse alteraciones graves de la conducción, incluido el bloqueo cardíaco completo. La muerte súbita ha sido relacionada con sarcoidosis cardíaca. También se observa disfunción de los músculos papilares, pericarditis e insuficiencia cardíaca congestiva. Asimismo,

puede haber corazón pulmonar, consecutivo a fibrosis pulmonar crónica, pero es raro.

Sistema endocrino y aparato reproductor

El eje hipotálamo-hipófisis es la parte del sistema endocrino que se afecta con mayor frecuencia, provocando por lo común diabetes insípida. También se han descrito alteraciones de la adenohipófisis que se traducen en deficiencias de una o varias hormonas hipofisarias. El panhipopituitarismo completo es raro. Con una frecuencia mucho menor, la sarcoidosis puede inducir una alteración funcional primaria de otras glándulas endocrinas. Se ha descrito afección de la corteza suprarrenal, con producción de un síndrome de Addison. Los órganos de la reproducción pueden participar en la enfermedad pero la esterilidad es rara. La sarcoidosis no afecta al embarazo y las pacientes con esta enfermedad mejoran durante la gestación. Sin embargo, el proceso puede volver a brotar en el puerperio; es probable que estas variaciones se deban a las fluctuaciones en la producción de glucocorticoides endógenos.

Glándulas exocrinas

Una manifestación clásica de la sarcoidosis es la tumefacción de las parótidas, pero sólo en menos de 10% de los pacientes se traduce en anomalías clínicamente evidentes. Lo habitual es que la lesión sea bilateral. Las glándulas suelen ser firmes, lisas e indoloras. Puede haber xerostomía; la afección de las restantes glándulas exocrinas es rara.

Aparato digestivo

Aunque la necropsia revela en algunas ocasiones la afección digestiva de sarcoidosis, ésta rara vez reviste importancia clínica. En ocasiones algunos enfermos manifiestan síntomas esofágicos o gástricos. En raras ocasiones se extiende hasta el peritoneo, provocando ascitis. El sarcoide aparece también en forma de una lesión pancreática aislada que simula un carcinoma pancreático.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas de laboratorio

Las alteraciones más frecuentes de la sangre son linfopenia, una eosinofilia ligera ocasional y una mayor tasa de eritrosedimentación, hiperglobulinemia y elevación de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Las determinaciones del factor reumatoide y de los anticuerpos antinucleares pueden dar positivos falsos. La hipercalcemia es rara. Otras alteraciones séricas guardan relación con órganos específicos, como el hígado, el riñón o las glándulas endocrinas.

Debido a la gran frecuencia de afección pulmonar, la radiografía sistemática de tórax es, casi siempre, anormal (fig. 309-3A). Los tres patrones radiológicos clásicos de la sarcoidosis pulmonar son el tipo I, adenopatías hiliares bilaterales sin alteraciones parenquimatosas, el tipo II, adenopatías hiliares bilaterales con alteración parenquimatosa difusa, y el tipo III, alteraciones parenquimatosas difusas sin adenopatías hiliares. Este último patrón se divide a veces en dos grupos, separando los casos que muestran fibrosis y retracción del lóbulo superior. Aunque los pacientes con radiografías de tórax de tipo I tienden a mostrar una forma aguda o subaguda y reversible de la enfermedad, mientras que los que tienen tipos II o III suelen ser portadores de las formas crónicas, estos patrones no representan "estadios" consecutivos de la sarcoidosis. Por tanto, salvo con fines epidemiológicos, el interés de esta división radiológica es fundamentalmente histórico. Las adenopatías hiliares son casi siempre bilaterales, aunque también pueden encontrarse casos de afección unilateral. También son frecuentes las adenopatías de la región paratraqueal. Las alteraciones parenquimatosas difusas consisten normalmente en infiltrados reticulonodulares, pero a veces se observa un patrón acinar. Los nódulos grandes, similares a los de la enfermedad metastásica, son raros pero pueden encontrarse. Cuando la fibrosis es masiva los hilios aparecen traccionados hacia arriba y se observan masas conglomeradas en las zonas medias de los pulmones. Algunos datos poco frecuentes en la sarcoidosis pulmonar son las calcificaciones en "cáscara de huevo" de los ganglios hiliares, los derrames pleurales, las cavidades, la atelectasia, la hipertensión pulmonar, el neumotórax y la cardiomegalia. La tomografía computadorizada de tórax rara vez es de utilidad para el diagnóstico o el pronóstico, pero permite identificar una fibrosis incipiente. El aspecto de cristal esmerilado suele acompañarse de una alveolitis activa y casi siempre es consecuencia de los granulomas.

Las alteraciones funcionales de la sarcoidosis son típicas de la enfermedad pulmonar intersticial (cap. 243) y consisten en reducción de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión, con una relación normal o supranormal entre el volumen espiratorio forzado en 1 s y la capacidad

vital forzada. A veces existen signos de limitación del flujo aéreo. En general, se encuentran una hipoxemia leve y una hipocapnia leve y compensada.

La gammagrafía pulmonar con galio-67 suele ser anormal y revela un patrón de captación difusa. Los ganglios linfáticos tumefactos son visibles es esta exploración, al igual que los focos inflamatorios de localizaciones extratorácicas, que por lo común no tienen importancia clínica (fig. 309-3B). El lavado broncoalveolar muestra normalmente una mayor proporción de linfocitos, la mayoría de los cuales pertenecen al subgrupo de linfocitos T_H1 activados de los linfocitos T CD4+ (fig. 309-3C). El resto de las células corresponde casi totalmente a macrófagos alveolares. En los pacientes con fibrosis importante suelen encontrarse algunos neutrófilos. Los eosinófilos son raros.

Las restantes manifestaciones analíticas de la sarcoidosis dependen de los órganos afectados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

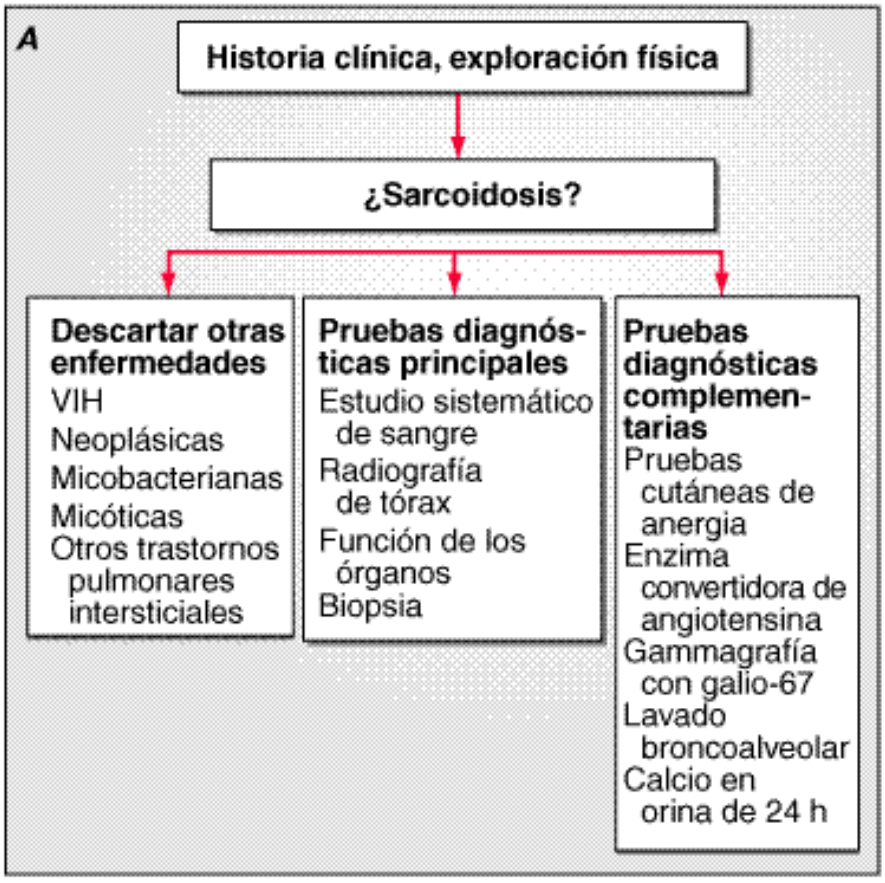
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

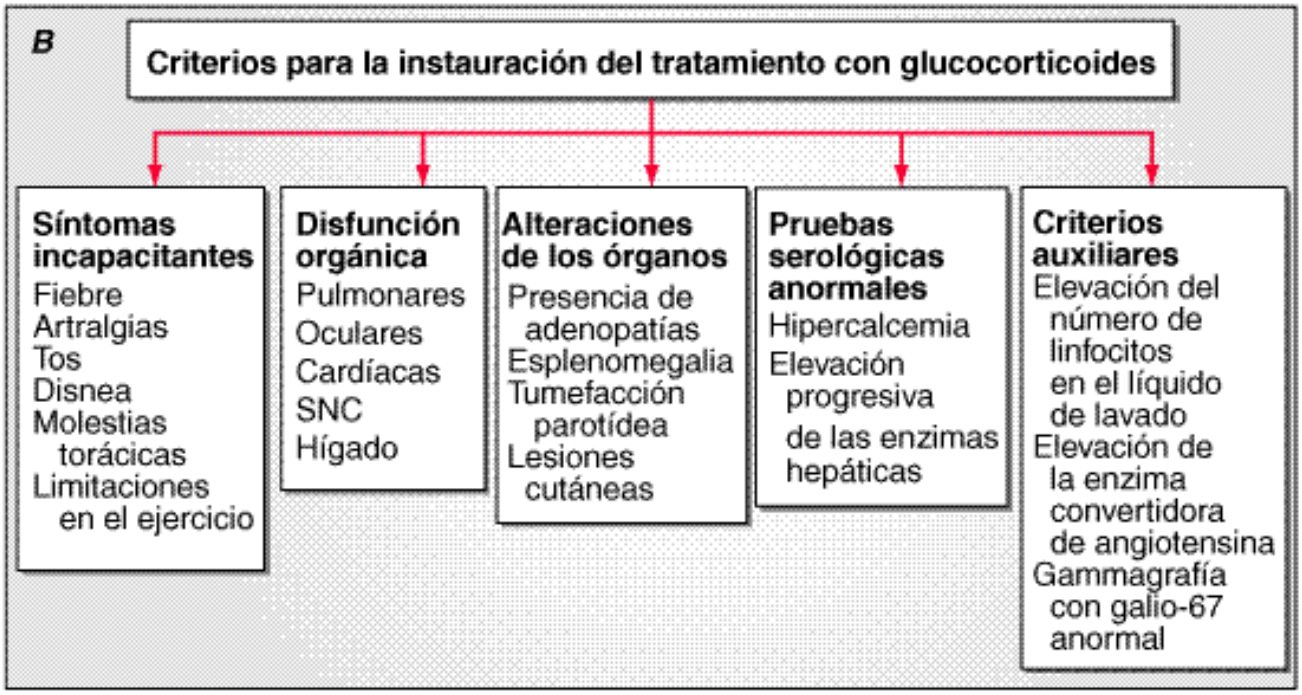
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

En los casos típicos, el diagnóstico de sarcoidosis se efectúa por la combinación de las manifestaciones clínicas, radiográficas e histológicas (fig. 309-5A). En un adulto joven con molestias generales, síntomas respiratorios, eritema nudoso, visión borrosa y adenopatías hiliares bilaterales, el diagnóstico es casi siempre de sarcoidosis. Sin embargo, lo habitual es que los síntomas sean más sutiles. Dado que la sarcoidosis puede presentarse en casi cualquier localización del organismo, puede confundirse con otras muchas enfermedades, como sucede con la tuberculosis o la sífilis. En este contexto, el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis ha de cubrir una amplia variedad de posibilidades. Sin embargo, las confusiones más frecuentes se producen con enfermedades neoplásicas como el linfoma o con los trastornos caracterizados también por procesos inflamatorios granulomatosos de células mononucleares, como son las infecciones por micobacterias u hongos.

FIGURA 309-5.





Algoritmos diagnóstico y terapéutico de la sarcoidosis. *A.* Diagnóstico de sarcoidosis. Si la historia y la exploración física sugieren una sarcoidosis, el diagnóstico se logrará mediante la combinación de la historia clínica, la exploración física y las pruebas diagnósticas. No existen datos patognomónicos de la sarcoidosis, sino que el diagnóstico se basa en la combinación de los datos obtenidos. Las pruebas diagnósticas principales son las que tienen más peso, ante todo la valoración histológica de las biopsias de los órganos más importantes. La valoración de la función de los órganos que parecen afectados ayuda al diagnóstico y a la toma de decisiones terapéuticas. *B.* Tratamiento de la sarcoidosis. Una vez que se ha establecido el diagnóstico definitivo, la decisión de tratar o no al paciente con glucocorticoides se basa en la presencia o ausencia de síntomas incapacitantes, alteraciones funcionales de los órganos, lesiones de éstos y resultados de las diversas pruebas de actividad de la enfermedad. Cualquier órgano puede verse afectado por la sarcoidosis, pero son los pulmones, los ojos, el corazón, el hígado y el sistema nervioso central los que corren mayor riesgo. La enfermedad puede evolucionar con exacerbaciones y remisiones; para reevaluar las decisiones terapéuticas deben llevarse a cabo valoraciones periódicas, con intervalos de tres a seis meses.

La presencia de anergia cutánea es típica, pero no diagnóstica. Los pacientes con sarcoidosis que padecen una tuberculosis activa reaccionan enérgicamente a las pruebas cutáneas con el derivado proteico purificado. La prueba cutánea de Kveim-Siltzbach, con inyección intradérmica de una suspensión tratada con calor de un extracto de bazo con sarcoidosis y que se somete a biopsia cuatro a seis semanas después, produce lesiones de tipo sarcoide en 70 a 80% de los pacientes con la enfermedad, siendo el porcentaje de positivos falsos inferior al 5%. En la actualidad ya no existe el material de Kveim-Siltzbach y, gracias a la biopsia transbronquial para obtener parénquima pulmonar con fines de diagnóstico, la importancia de la prueba cutánea de Kveim-Siltzbach es únicamente histórica.

No existen datos sanguíneos que sean diagnósticos de esta enfermedad. En alrededor de dos terceras partes de los pacientes se encuentra un ascenso de la enzima convertidora de angiotensina en el suero. Alrededor de 5% de todos los resultados positivos no corresponden a sarcoidosis, y se encuentran en distintas enfermedades como asbestosis, silicosis, beriliosis, infecciones por hongos,

hepatitis granulomatosa, neumonitis por hipersensibilidad, lepra, linfoma y tuberculosis. La elevación del calcio en la orina de 24 h es compatible con el diagnóstico de sarcoidosis, pero inespecífica.

Las radiografías de tórax no pueden utilizarse como criterio único para el diagnóstico de sarcoidosis ya que, aunque el dato de adenopatías hiliares bilaterales es el sello distintivo de esta enfermedad, en ocasiones se encuentra un patrón similar en el linfoma, la tuberculosis, la coccidioidomicosis, la brucelosis y el carcinoma broncógeno.

El patrón de la gammagrafía con galio-67 no es diagnóstico de sarcoidosis, como tampoco lo es el dato de una mayor proporción de linfocitos en las células recuperadas del lavado broncoalveolar. Sin embargo, los patrones típicos de estas pruebas (fig. 309-3B y C) motivan que el diagnóstico se centre en la categoría general de las enfermedades granulomatosas del pulmón.

Tanto cuando la presentación es la "clásica" como cuando no lo es, para poder establecer un diagnóstico definitivo de sarcoidosis es imprescindible el hallazgo por biopsia de un proceso inflamatorio granulomatoso de células mononucleares. Debido a la frecuente afección del pulmón, éste es el órgano que más se somete a biopsias, en general a través de un broncoscopio de fibra óptica. Otros lugares menos comunes aunque aceptables para la biopsia son los ganglios hiliares (por mediastinoscopia), la piel, la conjuntiva o el labio. Otras opciones más raras son el bazo, los ganglios linfáticos intraabdominales, los músculos, la parótida u otra glándula salival, las vías respiratorias superiores o el corazón. En cualquiera de estos sitios han de encontrarse los típicos granulomas no caseificantes. Sin embargo, aunque para hacer el diagnóstico definitivo de sarcoidosis es imprescindible disponer de las pruebas histológicas de la enfermedad, los resultados pueden no ser lo bastante específicos como para permitir llegar al diagnóstico por sí mismos, ya que los granulomas no caseificantes aparecen en diversas enfermedades infecciosas o neoplásicas. Además, aunque en la sarcoidosis el hígado o los ganglios del escaleno resultan "positivos" en las biopsias, el dato de granulomas no caseificantes originadas por otras causas es tan frecuente en estas localizaciones que no se consideran lugares aceptables para establecer el diagnóstico. Por tanto, el diagnóstico definitivo de sarcoidosis se basa en la biopsia, pero dentro de un contexto de historia clínica, exploración física, análisis de sangre, radiografías, pruebas de función respiratoria y, si se cuenta con ellos, gammagrafía con galio-67 y lavado alveolar concordantes. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) suelen tener linfocitopenia, alteraciones en la radiografía de tórax, gammagrafías torácicas con galio-67 positivas, y mayores proporciones de linfocitos en los lavados (en las primeras fases de la enfermedad), y pueden tener asimismo granulomas pulmonares; por tanto, en todo paciente en que se sospeche una sarcoidosis deberán hacerse siempre pruebas serológicas para descartar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

En conjunto, el pronóstico de la sarcoidosis es bueno. La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda curan sin secuelas relevantes. Alrededor de 50% de todos los afectados sufren alguna disfunción orgánica permanente, pero ésta es muchas veces leve, estable y rara vez progresiva. En casi 15 a 20% de los casos la enfermedad permanece activa o evoluciona con recidivas intermitentes. En más o menos 10% de todos los pacientes afectados la muerte es directamente atribuible a la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento preferente de la sarcoidosis es la administración de glucocorticoides (fig. 309-5B). El fármaco de segunda línea es el metotrexato. En los casos refractarios se han utilizado muchos otros medicamentos, como indometacina, oxifenbutazona, cloroquina, hidroxicloroquina, talidomida, infliximab, etanercept, pentoxifilina, tacrolimus, *p*-aminobenzoato, alopurinol, levamisol, azatioprina y ciclofosfamida, pero no hay pruebas que apoyen su eficacia, fuera de algunas publicaciones anecdóticas sin testigos. La ciclosporina carece de eficacia para las manifestaciones pulmonares de esta enfermedad; algunas publicaciones anecdóticas sugieren que es útil en la sarcoidosis extratorácica que no responde a los glucocorticoides.

El problema más importante del tratamiento de la sarcoidosis consiste en decidir el momento apropiado para iniciarlo. Como la enfermedad cede espontáneamente en alrededor de 50% de los pacientes, y como a menudo las alteraciones orgánicas permanentes no mejoran con glucocorticoides, existe controversia entre los médicos sobre los criterios para indicar el tratamiento. No obstante, no hay duda de que los glucocorticoides inhiben eficazmente los procesos de los linfocitos T_H1 activados en los lugares de afección por la enfermedad. Por tanto, el problema principal en el momento de tomar la decisión sobre el tratamiento de la sarcoidosis radica en establecer la magnitud y la actividad del proceso inflamatorio en los órganos de mayor riesgo, como son los pulmones, los ojos, el corazón y el sistema nervioso central.

Para el pulmón, la decisión depende del conjunto de resultados de la historia clínica, la exploración física, la radiografía de tórax y las pruebas de la función pulmonar. Las instituciones que atienden a múltiples pacientes de este tipo algunas veces utilizan criterios basados en la gammagrafía pulmonar con galio-67 y los resultados del lavado broncoalveolar para ayudar a definir si existe actividad. La tomografía computadorizada carece de utilidad en las decisiones terapéuticas. Se ha sugerido que el nivel de enzima convertidora de angiotensina podría ser un criterio de actividad de la enfermedad, pero no es específico para el pulmón. A menos que la alteración respiratoria sea devastadora, la sarcoidosis pulmonar activa suele mantenerse en observación sin tratamiento durante dos a tres meses; si la inflamación no cede espontáneamente tras este período, se instaura el tratamiento. En el caso de la afección ocular, las decisiones sobre la terapéutica dependen de la exploración con lámpara de hendidura y de las pruebas de agudeza visual. En cuanto al corazón y al sistema nervioso central, las decisiones se basan en un cálculo de la gravedad de la afección; los

pacientes con alteraciones funcionales leves suelen mantenerse en observación, en tanto que los que presentan alteraciones cardíacas o neurológicas importantes se someten a tratamiento. En general, no es necesario tratar los síntomas generales, pero a veces la magnitud de la fiebre, la fatiga o la pérdida de peso obligan a optar por el tratamiento.

El tratamiento habitual de la sarcoidosis es la prednisona en dosis de 1 mg/kg durante cuatro a seis semanas. A continuación, se inicia una disminución lenta y progresiva de la dosis a lo largo de dos a tres meses. Si la enfermedad entra de nuevo en actividad, se repite el ciclo. Algunos autores utilizan el tratamiento en días alternos, pero no se ha demostrado que su eficacia sea similar. A veces se opta por administrar glucocorticoides en dosis altas por vía intravenosa, pero es probable que su eficacia sea inferior a la de la administración oral. No existen datos que respalden la eficacia de los glucocorticoides inhalados. La enfermedad ocular leve suele responder al tratamiento local, pero para controlar la uveítis suele ser necesario administrar glucocorticoides por vía general. Cuando los glucocorticoides están contraindicados en los casos refractarios se recurre al metotrexato, a razón de 5 a 15 mg por semana en una sola dosis por vía oral; sin embargo, existe un riesgo acumulativo de efectos secundarios, en particular hepatotoxicosis. La mejoría que produce el metotrexato casi siempre se prolonga durante unos seis meses. El trasplante pulmonar, por lo general unilateral, se reserva para los casos terminales. La presencia de micetomas constituye una contraindicación para realizar el trasplante. La recurrencia de sarcoidosis en el pulmón trasplantado es de 30 a 80%, pero ésta rara vez tiene importancia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Thoracic Society: Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 160:736, 1999

Baughman RP et al: Sarcoidosis. Lancet 361, 1111, 2003

Crystal RG: Interstitial lung disease of unknown etiology: Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med 310:154, 235, 1984

Fanburg BL, Pitt EA: Sarcoidosis, in *Textbook of Respiratory Medicine*, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 1988, pp 1486–1500

James DG (ed): *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. New York, Marcel Dekker, 1994

Johns CJ, Michele TM: The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. Medicine 78:65, 1999 [PMID: 10195091]

Judson MA et al: Defining organ involvement in sarcoidosis: The ACCESS proposed instrument. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:75, 1999 [PMID: 10207945]

Moller DR: Treatment of sarcoidosis—from a basic science point of view. J Intern Med 253:31, 2003 [PMID: 12588536]

Nagai S, Izumi T: Pulmonary sarcoidosis: Population differences and pathophysiology. South Med J 88:1001, 1995 [PMID: 7481954]

Pinkston P et al: Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. N Engl J Med 208:793, 1983

Robinson BWS et al: Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T-lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. J Clin Invest 75:1488, 1985 [PMID: 3923038]

Robinson DS et al: Granulomatous processes, in *The Lung: Scientific Foundations*, 2d ed, RG Crystal et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 2395–2410

Sharma OP: Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. Am Rev Resp Dis 147:1598, 1993 [PMID: 8503575]

Ziegenhagen MW, Müller-Quernheim J: The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. J Intern Med 253:18, 2003 [PMID: 12588535]

du Bois RM: Corticosteroids in sarcoidosis: Friend or foe? Eur Respir J 7:1203, 1994

du Bois RM: Granulomatous processes, in *The Lung: Scientific Foundations*, 2d ed, RG Crystal et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 2395–2409

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición y clasificación

La *amiloidosis* es consecuencia de una serie de cambios en el plegamiento de las proteínas que provoca el depósito de fibrillas insolubles de amiloide, principalmente en los espacios extracelulares de diversos órganos y tejidos. Dependiendo de la naturaleza bioquímica del precursor amiloidógeno, las fibrillas de amiloide se depositan de manera circunscrita o bien se extienden hasta casi todos los aparatos y sistemas del organismo. Este depósito de fibrillas de amiloide no suele tener consecuencias clínicas evidentes, pero en ocasiones se acompaña de cambios fisiopatológicos graves. Bautizadas así por Virchow en 1854 a causa de su color tras la tinción con yodo y ácido sulfúrico, todas las proteínas amiloideas comparten una estructura secundaria idéntica, la lámina plegada beta y una ultraestructura fibrilar exclusiva. Todos los depósitos de amiloide contienen la pentraxina denominada amiloide P sérico (*serum amyloid P*, SAP) y glucosaminoglucanos. El plegamiento y ensamblaje anormales de las proteínas tienen también como consecuencia el depósito de proteína (p. ej., en cerebro o riñón) que carece de la estructura morfológica fibrilar clásica del amiloide y de la presencia de amiloide P sérico.

Las amiloidosis se clasifican según la naturaleza bioquímica de la proteína que forma las fibrillas (cuadro 310-1). Las *amiloidosis diseminadas* constituyen un grupo de formas bioquímicamente distintivas que pueden tener origen neoplásico, inflamatorio, genético o yatrógeno, mientras que las *amiloidosis localizadas* o *limitadas a un órgano* se observan en el proceso de envejecimiento y en la diabetes, y afectan órganos aislados, con frecuencia endocrinos, sin signos de afección generalizada.

Cuadro 310-1. Proteínas fibrilares amiloides y sus precursores

Proteína amiloide	Precursor	Diseminada (S) o circunscrita (C)	Síndrome o tejidos afectados
AL	Cadena ligera de inmunoglobulina	S,C	Primario
			Vinculado con mieloma
AH	Cadena pesada de inmunoglobulina	S,C	Primario
			Vinculado con mieloma
ATTR	Transtiretina	S	Familiar
			Generalizado senil
		¿C?	Tenosinovial

$A\beta_2M$	Microglobulina β_2	S	Hemodiálisis
		¿C?	Articulaciones
AA	(Apo)AA sérica	S	Secundario, reactivo
AApoAI	Apolipoproteína AI	S	Familiar
		C	Aórtico
AApoAII	Apolipoproteína AII	S	Familiar
AGel	Gelsolina	S	Familiar
ALys	Lisozima	S	Familiar
AFib	Cadena alfa de fibrinógeno	S	Familiar
ACys	Cistatina C	S	Familiar
ABri[a]	ABriPP	¿C,S?	Demencia familiar, británicos
ADan[a]	*ADanPP*	*C*	*Demencia familiar, daneses*
Aβ	Precursor proteínico Aβ (AβPP)	C	Enfermedad de Alzheimer, envejecimiento
APrP	Proteína priónica	C	Encefalopatías espongiformes
ACal	(Pro)calcitonina	C	Tumores tiroideos de células C
AIAPP	Polipéptido de amiloide de los islotes	C	Islotes de Langerhans
			Insulinomas
AANF	Factor natriurético auricular	C	Aurículas cardíacas
APro	Prolactina	C	Hipófisis senil
			Prolactinomas
AIns	Insulina	C	Yatrógeno
AMed	Lactadherina	C	Aórtico senil, capa media
AKer	Queratoepitelina	C	Córnea; familiar
A(tbn)[b]	*tbn*[b]	*C*	*Tumores de Pindborg*
ALac	*Lactoferrina*	*C*	*Córnea; familiar*

[a] ADan proviene del mismo gen que ABri y tiene una secuencia N terminal idéntica. Se discutirá si ADan debe incluirse en la nomenclatura como proteína distinta (véase el texto).

[b] Sin nombre.

***Nota*:** las proteínas en letras cursivas son preliminares.

***Fuente*:** reimpreso de P Westermark et al: Amyloid 9:197, 2002, con autorización.

A pesar de sus diferencias bioquímicas y clínicas, las diversas formas de amiloidosis comparten características comunes: 1) presencia de un precursor amiloidógeno en concentraciones apropiadas; 2) contexto genético apropiado del hospedador; 3) alteraciones en la proteólisis de los precursores de las fibrillas y en las propias fibrillas amiloideas iniciales, y 4) alteraciones en constituyentes de la matriz extracelular como los glucosaminoglucanos y la Apo E. Las normas para la nomenclatura y clasificación del amiloide y la amiloidosis fueron actualizadas en 2001 por el Nomenclature Committee of the International Society for Amyloidosis (cuadro 310-1). Los depósitos de amiloide se deben clasificar utilizando la letra A mayúscula como primera letra de designación seguida por la denominación de la proteína, sin espacio entre ambas; por ejemplo, AL para la amiloidosis relacionada con cadenas ligeras de las inmunoglobulinas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y patogenia de las amiloidosis diseminadas

Amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

La forma de amiloidosis diseminada que se observa con mayor frecuencia en la práctica clínica es la AL (amiloidosis idiopática primaria o asociada a mieloma múltiple), que se debe a la formación de fibrillas por fragmentos de cadenas ligeras de anticuerpo monoclonal en la amiloidosis primaria y en algunos casos de mieloma múltiple (cap. 98). Menos de 20% de los pacientes con amiloidosis AL padece mieloma. El resto presentan otras gammapatías monoclonales, enfermedad por depósito de cadenas ligeras o incluso agammaglobulinemia (con producción de cadenas ligeras pero no de inmunoglobulinas completas). Cerca de 15 a 20% de los pacientes con mieloma sufren una amiloidosis. Estos pacientes presentan una población monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea que produce de manera constante pequeños fragmentos de cadenas ligeras lambda o kappa, o bien inmunoglobulinas, que son procesadas (fragmentadas) de manera anómala por las enzimas de los macrófagos, originando las cadenas ligeras parcialmente degradadas responsables de la amiloidosis AL. En la amiloidosis AL predominan las cadenas lambda sobre las kappa en una proporción de 2:1, mientras que en el mieloma múltiple y en las situaciones de síntesis normal de inmunoglobulinas ocurre lo contrario. En efecto, casi todas las cadenas de la familia lambda VI se han asociado a material amiloide. La estructura primaria de cada cadena ligera que forma el amiloide es exclusiva, lo que refleja las características del clon de células B que la produjo. Además, también se han descrito enfermedades con depósito de amiloide no fibrilar; por tanto, en el ser humano existen tres formas de enfermedad renal y diseminada asociadas al depósito de cadenas ligeras: amiloidosis AL, nefropatía por cilindros y enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Por otra parte, se han observado algunos pocos casos de depósito de material amiloide constituido por cadenas pesadas (*heavy chain*, HC).

Amiloidosis por amiloide A (AA)

La amiloidosis AA (secundaria, reactiva o adquirida) se observa con mayor frecuencia como complicación de una enfermedad inflamatoria crónica. El tratamiento eficaz del proceso inflamatorio subyacente ha disminuido su incidencia en los países desarrollados. En épocas anteriores, las enfermedades desencadenantes más comunes en Estados Unidos eran tuberculosis (cap. 150), osteomielitis (cap. 111) y lepra (cap. 151); en la actualidad sigue siendo así en los países en vías de desarrollo. Durante el proceso inflamatorio, las citocinas proinflamatorias como las interleucinas

(IL) 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), estimulan la síntesis hepática de amiloide A sérico, el precursor de las fibrillas AA. Por tanto, el tratamiento eficaz del proceso inflamatorio subyacente bloquea el estímulo para la síntesis de precursores. El depósito familiar de proteína AA ocurre en pacientes con síndrome de fiebre periódica hereditaria, síndrome de fiebre familiar del Mediterráneo (*familial Mediterranean fever*, FMF), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (*TNF receptor-associated periodic syndrome*, TRAPS), síndrome de Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome*, MWS) y criourticaria familiar (*familial cold uticaria*, FCU) (cap. 279). El tratamiento con colchicina bloquea de manera eficaz las crisis de FMF y reduce la incidencia de amiloidosis AA asociada a FMF. La FMF es un trastorno de herencia autosómica recesiva que se subclasifica en un fenotipo I, con un cuadro irregular de fiebre y dolor abdominal, torácico o articular que acompaña o antecede al depósito de amiloide en el riñón, y un fenotipo II en el que la amiloidosis renal es la primera o única manifestación de la enfermedad (cap. 279). La causa de la FMF son mutaciones (hasta la fecha se han identificado 17) en el gen designado *MEFV* que codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada *pirina*, que parece ser un factor de transcripción. Existe una estrecha correlación entre la mutación M694V del MEFV y el desarrollo de amiloidosis. El TRAPS es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por mutaciones en el receptor de TNF que originan el desprendimiento anormal del receptor y por lo tanto un impedimento en la restitución de la homeostasis. Es importante señalar que no se observa amiloidosis AA como complicación del síndrome de fiebre periódica por hiperIgD (*hyper IgD periodic fever syndrome*, HIDS), ligado a mutaciones del gen de la cinasa de mevalonato.

Amiloidosis heredofamiliares

Existen varios tipos de amiloidosis familiar que se transmiten en forma dominante asociados a una mutación que favorece el plegamiento anormal de las proteínas y la formación de fibrillas. Los precursores proteínicos y las amiloidosis son: transtiretina (ATTR), apolipoproteína AI (AApoAI), apolipoproteína AII (AApoAII), cistatina (*cystatin*) C (ACys), gelsolina (AGel), cadena alfa de fibrinógeno (AFib) y lisozima (*lysozyme*) (ALys). Las proteínas mutantes, aunque existen desde el nacimiento, retrasan el comienzo de los síntomas, casi siempre hasta después de tres o incluso siete décadas de la vida. Las amiloidosis familiares se manifiestan en forma de neuropatía, nefropatía, cardiomiopatía, hepatomegalia, patología visceral, distrofia corneal en empalizada y demencia. Las amiloidosis familiares son menos frecuentes en la práctica médica que la amiloidosis AL, pero la superposición de los síntomas clínicos y las lesiones orgánicas subrayan la gran importancia de identificar desde el punto de vista químico la proteína formadora de fibrillas.

ATTR

La variedad más frecuente de amiloidosis familiar es aquélla en que participa la transtiretina (*transthyretin*, TTR), proteína de 14 kDa originalmente descrita como prealbúmina, que transporta tiroxina y proteína fijadora de retinol en la sangre. La primera mutación identificada en familias portuguesas y de origen sueco fue una sola sustitución de aminoácidos, metionina por valina en la posición 30 (V30M). Hasta la fecha se han definido más de 80 variedades de TTR, la mayor parte de

las cuales es amiloidógena. Los portadores del gen de TTR exhiben una amiloidosis heterogénea desde el punto de vista clínico conforme a la naturaleza de la sustitución de aminoácidos. Los pacientes con la mutación V30M manifiestan síntomas entre el tercero y quinto decenios de la vida con polineuropatía progresiva, hipotensión postural e infiltración miocárdica moderada. Los pacientes con la mutación T60A manifiestan síntomas más tarde que los pacientes con V30M y exhiben neuropatía periférica y autónoma periférica además de infiltración miocárdica progresiva. Alrededor de 4% de la población estadounidense posee el alelo V122I, vinculado con cardiomiopatía infiltrativa y síndrome de túnel del carpo. Esta enfermedad empieza en etapas avanzadas de la vida y para reconocerla es necesario tener un alto índice de sospecha.

AApoAI

El depósito de una variedad de apolipoproteínas AI (G26R, W50R, L60R, L75P, L90P, L174S y mutaciones por supresión) se acompaña en ocasiones de neuropatía periférica similar desde el punto de vista clínico a la variedad de amiloidosis familiar producida por variantes de TTR. En algunos familiares, el cuadro clínico corresponde a insuficiencia renal o hepática sin síntomas neurológicos.

Aapoaii

Existe una variedad de apolipoproteína AII con extensión de la región codificadora que origina una molécula 25% más grande que la proteína silvestre y que se acompaña de una amiloidosis familiar con lesión de los glomérulos renales.

AGel

Existen dos mutaciones, D187N y D187Y, dentro de la región fijadora de actina de la gelsolina que provocan el depósito de un fragmento de 71 aminoácidos, originando la mutación de los vasos sanguíneos y la membrana basal. La AGel se ha observado principalmente en Finlandia, pero también en Dinamarca, Japón, Países Bajos y Estados Unidos. Al principio se caracteriza por distrofia corneal en empalizada y neuropatía craneal, seguida de neuropatía periférica, cambios distróficos de la piel y lesiones de otros órganos.

ALys

La amiloidosis diseminada hereditaria no neuropática se ha descrito en familias de ingleses y franceses, donde la principal proteína fibrilar es la lisozima. Se han descrito tres mutaciones: I56T, W64R y D67H. El cuadro clínico comprende lesiones viscerales y, en algunos casos, nefropatía.

AFib

La amiloidosis renal hereditaria no neuropática se ha registrado en familias con una de las tres mutaciones siguientes de las cadenas alfa del fibrinógeno A: R524L, E526V o R554L.

A β_2 M

En la hemodiálisis a largo plazo la amiloidosis es una grave complicación ósea y articular bien conocida. La microglobulina β_2 es el componente principal de las fibrillas de amiloide, y la patogenia de la Aβ_2M se ha atribuido a la formación de productos finales de glucosilación avanzada de la microglobulina β_2.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y patogenia de las amiloidosis circunscritas

Amiloidosis derivadas de las hormonas polipeptídicas

En los tejidos y tumores productores de hormona polipeptídica es frecuente encontrar depósito de amiloide. En el síndrome de amiloidosis hereditaria y el carcinoma medular de tiroides (ACal) (cap. 320) se deposita calcitonina. En la hipófisis senil se deposita prolactina (APro). En la AIAPP un polipéptido de amiloide de los islotes, también llamado amilina, se deposita en forma de fibrillas de amiloide en 90% de las personas con diabetes tipo 2 (cap. 323), tumores endocrinos (cap. 329) e insulinoma (cap. 329). Se cree que la AIAPP participa en el fallo de las células beta que acompaña a la diabetes tipo 2. La insulina humana no forma de manera natural fibrillas de amiloide, aunque algunas veces se observan fibrillas de insulina de porcino (AIns) en forma de nódulos subcutáneos en los sitios donde se inyecta la insulina a las personas diabéticas. El tipo de amiloide que aparece en los tumores de Pindborg, tumores odontogénicos, se ha identificado como un fragmento de una proteína con función desconocida (FLJ20513) y, por lo tanto, se denomina amiloide sin nombre *A* (*tbn*) (*to be named*) (cuadro 310-1).

Amiloide corneal circunscrito

La AKer (queratoepitelina [*kerato-epithelin*]) se deposita en forma de fibrillas de amiloide corneal cuando existen mutaciones en el gen *BIGH3.* Al parecer, la lactoferrina, sin una escisión importante en el tamaño, se deposita en forma de amiloide corneal con la triquiasis.

Amiloide cardiovascular circunscrito

Al principio se pensaba que los depósitos circunscritos de AApo AI en las placas ateromatosas, de AMed (derivada de la medina, fragmento de la lactoadherina a su vez derivada de las células musculares lisas aórticas) en la capa media de la aorta y de AANF (amiloide derivado del factor natriurético auricular [*atrial natriuretic factor-derived amyloid*]) en las aurículas del corazón carecían de importancia desde el punto de vista clínico, pero ahora se consideran potencialmente patógenos.

Amiloidosis y enfermedad de Alzheimer

La proteína fibrilar principal en los depósitos de amiloide de las paredes vasculares cerebrales y los núcleos de las placas neuríticas en la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer disease*, AD) y en las personas con síndrome de Down (cap. 57) es una proteína novedosa, la proteína de amiloide beta

(Aβ). Los agregados intracelulares de neurofibrillas (ATau) están formados por varios pares de filamentos helicoidales dispuestos en una conformación trenzada; su principal componente es una proteína tau vinculada con los microtúbulos que ha sido fosforilada anormalmente. La Aβ varía en longitud entre 39 y 43 aminoácidos y se deriva de una gran glucoproteína transmembrana llamada proteína precursora de amiloide beta (*amyloid β -precursor protein*, AβPP). Las mutaciones en AβPP tienen relación con la enfermedad de Alzheimer familiar y también con un tipo diferente de amiloidosis, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés). Otras variedades de enfermedad de Alzheimer familiar están vinculadas con mutaciones en los genes que codifican las proteínas presenilina. También se ha encontrado que las demencias familiares están vinculadas con el depósito de una proteína fibrilar de amiloide recién caracterizada en familias de origen británico y danés (cuadro 310-1). Esta proteína fibrilar de 40 aminoácidos está formada por los 22 aminoácidos C terminales de la proteína tipo silvestre y una extensión de 12 amino-ácidos producida por mutación en el codón interruptor.

Enfermedades priónicas

Los priones son una clase especial de proteínas con capacidad infecciosa las cuales causan diversas enfermedades neurodegenerativas denominadas encefalopatías espongiformes transmisibles. En el ser humano, estas enfermedades son el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y el insomnio familiar letal (cap. 363); en animales, dos enfermedades producidas por estas proteínas son el escrapié y la encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas). La PrP^{Sc} es una forma patógena y transmisible de la proteína priónica (*prion protein*, PrP) codificada por el hospedador, y tiene capacidad para causar la encefalopatía espongiforme; la PrP^{Sc} difiere de la PrP en que contiene una gran proporción de estructura de lámina plegada beta y en que es insoluble y resistente a las enzimas proteolíticas. Los depósitos de PrP^{Sc} están formados por fibrillas de amiloide o bien se pueden convertir fácilmente en ellas. El amiloide APrP es similar al Aβ y al ATTR en el sentido de que puede haber formas familiares y esporádicas. Además, se han producido enfermedades priónicas infecciosas por la transmisión de PrP^{Sc} a través de canibalismo ritual, trasplante de córnea, tratamiento con hormona del crecimiento humana procedente de cadáveres y diversos procedimientos neuroquirúrgicos. Se ha sugerido que el inicio más precoz de las formas familiares de amiloidosis obedece a la formación acelerada de fibrillas a partir de los precursores mutantes, mientras que en los casos esporádicos las fibrillas de amiloide se forman más lentamente a partir de moléculas precursoras normales. Las moléculas mutantes de PrP están más cerca del umbral de transición hacia la forma PrP^{Sc} amiloidógena que las moléculas normales. La transición de las moléculas normales hasta la forma PrP^{Sc} amiloidógena es irreversible, pero ocurre de manera muy lenta. La enfermedad avanza debido a que, una vez que se forma, la PrP^{Sc} amiloidógena facilita la conversión de moléculas normales en moléculas de tipo amiloidógeno.

Depósito circunscrito de proteínas de amiloide diseminadas

Las variedades AL y ATTR de amiloidosis son casi siempre diseminadas, pero también se observan

en forma circunscrita. Por ejemplo, la AL se ha identificado en piel, pulmones y otras regiones del organismo. La amiloidosis cardíaca con TTR de tipo silvestre se considera circunscrita, pero en algunos casos tiene un componente generalizado con predominio cardíaco, la amiloidosis diseminada senil.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la amiloidosis es variable y está sujeto a la naturaleza bioquímica de la proteína fibrilar (cuadro 310-2). Casi siempre el primer síntoma de la amiloidosis diseminada es proteinuria, en especial cuando se trata de AA y AL; las amiloidosis familiares se acompañan de neuropatías periféricas, y los depósitos de amiloide en el cerebro se acompañan de demencia y disfunción cognitiva. En el caso de amiloidosis por AL y AA suele haber hipertrofia de ciertos órganos, especialmente de hígado, riñones, vaso y corazón; sin embargo, esto no sucece en amiloidosis familiares, enfermedad de Alzheimer y enfermedades por la proteína priónica.

Cuadro 310-2. Presentación clínica de la amiloidosis diseminada

Enfermedad	Síntomas
AL (primaria)	Inmunoglobulina monoclonal en orina o suero más cualquiera de los siguientes:
	Síndrome nefrótico de origen desconocido
	Hepatomegalia
	Síndrome de túnel carpiano
	Macroglosia
	Malabsorción, o diarrea o estreñimiento de origen desconocido
	Neuropatía periférica
	Miocardiopatía
AA (secundaria)	Infección crónica (osteomielitis, tuberculosis) o inflamación crónica (artritis reumatoide, ileítis granulomatosa) más aparición de cualquiera de las siguientes:
	Proteinuria
	Hepatomegalia
	Enfermedad gastrointestinal de origen desconocido
Amiloidosis hereditaria	Antecedentes familiares de neuropatía más cualquiera de los siguientes:
	Disociación sensitivomotora precoz
	Opacificación del humor vítreo
	Nefropatía
	Síntomas del sistema nervioso autónomo

	Enfermedad cardiovascular
	Enfermedad gastrointestinal
	Sin antecedentes familiares de neuropatía pero sí de:
	Miocardiopatía idiopática
	Nefropatía idiopática

Riñón

La afección renal puede consistir en una proteinuria de grado leve o en una nefrosis florida (caps. 40 y 261). En algunos casos, el sedimento urinario presenta cantidades moderadas de hematíes. La lesión renal suele ser irreversible y en ocasiones evoluciona hasta una hiperazoemia progresiva con fallecimiento del paciente. El pronóstico no parece guardar relación con el grado de proteinuria; cuando aparece finalmente hiperazoemia, el pronóstico tiene una gravedad máxima. El tratamiento mediante diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal mejora considerablemente el pronóstico (caps. 262 y 263). La hipertensión es infrecuente, excepto en los casos de amiloidosis de larga evolución. Se puede observar acidosis tubular renal o trombosis de la vena renal. En ocasiones hay acumulación de material amiloide en uréter, vejiga u otras zonas del aparato genitourinario.

Corazón

La amiloidosis cardíaca se puede presentar como una insuficiencia cardíaca que no responde al tratamiento (cap. 216). Las alteraciones electrocardiográficas son un complejo QRS de bajo voltaje y anomalías en la conducción auriculoventricular e intraventricular, lo que con frecuencia causa grados variables de bloqueo cardíaco (cap. 210). Debido a su propensión a presentar defectos de conducción y arritmias, los pacientes con amiloidosis cardíaca parecen tener una sensibilidad especial a los digitálicos, por lo que estos fármacos deben utilizarse con precaución.

Respecto a la amiloidosis diseminada, la amiloidosis cardíaca es bastante frecuente en los casos primarios (AL) y de tipo heredofamiliar, pero es muy rara en la variedad secundaria (AA). En cuanto a la amiloidosis circunscrita, la amiloidosis cardíaca de tipo silvestre o TTR no variable es común después de los 80 años de edad. Asimismo, puede haber AANF en las aurículas y AMed en la capa media de la aorta. En la amiloidosis diseminada, las manifestaciones cardíacas consisten principalmente en insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomegalia (con o sin soplos), así como diversos tipos de arritmia, y son comparables en la amiloidosis AL y la amiloidosis familiar, las formas predominantes con miocardiopatía (cap. 221). Aunque estas manifestaciones reflejan predominantemente el depósito miocárdico difuso de amiloide, también pueden estar afectados el endocardio, las válvulas y el pericardio. Es rara la pericarditis con derrame, si bien se plantea con frecuencia el diagnóstico diferencial de pericarditis constrictiva frente a miocardiopatía restrictiva. La ecocardiografía demuestra un engrosamiento simétrico de la pared ventricular izquierda, hipocinesia con decremento de la contracción sistólica y engrosamiento del tabique interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, y cavidad ventricular izquierda pequeña o normal (cap. 211). Con la ecocardiografía bidimensional se visualiza el dato característico de

engrosamiento ventricular derecho e izquierdo con tamaño normal de la cavidad ventricular izquierda y, especialmente, el aspecto difuso hiperrefráctil "con centelleo granular". El corazón intensamente infiltrado por material amiloide puede presentar una silueta cardíaca aumentada de tamaño o normal. En la radioscopia se suele observar disminución de la movilidad de la pared ventricular; los estudios angiográficos demuestran habitualmente engrosamiento de la pared ventricular, disminución de la movilidad ventricular y ausencia de llenado ventricular rápido en la fase inicial de la diástole.

Hígado

Aunque la afección hepática es frecuente, excepto en la amiloidosis heredofamiliar del tipo TTR, las alteraciones de la función hepática suelen ser mínimas y aparecen en estadios avanzados de la enfermedad (cap. 290). Se puede observar hipertensión portal, aunque es rara. Alrededor de 5% de los pacientes con amiloidosis AL (primaria) sufren colestasis intrahepática. La hepatomegalia es común, y el amiloide hepático AL suele acompañarse de síndrome nefrótico e insuficiencia cardíaca congestiva. La amiloidosis del bazo de manera característica no se acompaña de leucopenia o anemia.

Piel

La afección cutánea es una de las manifestaciones más características de la amiloidosis primaria (AL) (cap. 48). Se piensa que en otras formas de amiloidosis, como en el liquen amiloideo, participan diversas formas de queratina. En la amiloidosis AL, las lesiones consisten en pápulas o placas un poco elevadas y de carácter céreo que normalmente aparecen en grupos en los pliegues de las regiones axilar, anal o inguinal, la cara y el cuello, o zonas mucosas como el oído y la lengua. Se han observado casos de equimosis periorbitarias ("ojo morado" o "síndrome del mapache").

Aparato digestivo

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en todos los tipos diseminados de amiloidosis. Pueden deberse a afección directa del aparato digestivo en cualquier zona o a infiltración del sistema nervioso autónomo por el material amiloide (cap. 271). Los síntomas son obstrucción, ulceración, malabsorción, hemorragia, pérdida de proteínas y diarrea (cap. 275). La infiltración de la lengua es característica de la amiloidosis primaria (AL) y de la amiloidosis que acompaña al mieloma múltiple y, en ocasiones, causa macroglosia. En los casos en que no está aumentada de tamaño, la lengua puede encontrarse rígida y dura a la palpación. La hemorragia gastrointestinal puede originarse en diversas localizaciones, especialmente en esófago, estómago e intestino grueso, y ser grave. La infiltración amiloidea del esófago a veces produce insuficiencia y falta de relajación del esfínter esofágico inferior, alteraciones inespecíficas en la motilidad del cuerpo esofágico o, raramente, acalasia. Las lesiones del intestino delgado tal vez sean la causa de las alteraciones clínicas y radiológicas de la obstrucción. Es frecuente un síndrome de malabsorción. La amiloidosis (AA o secundaria) también ocurre en asociación con otras entidades que afectan el aparato digestivo, especialmente tuberculosis (cap. 150), enteritis granulomatosa (cap. 276),

linfoma (cap. 97) y enfermedad de Whipple (cap. 275); en ocasiones resulta difícil la diferenciación entre estos procesos (que pueden originar una amiloidosis secundaria) y la amiloidosis primaria difusa del intestino delgado. Asimismo, la amiloidosis del estómago puede simular un carcinoma gástrico con obstrucción, aclorhidria y presencia radiológica de masas tumorales.

Sistema nervioso

Entre las manifestaciones neurológicas, especialmente destacadas en las amiloidosis heredofamiliares, se incluyen neuropatía periférica, hipotensión postural, disminución de la sudación, pupila de Adie, ronquera e incompetencia de esfínteres (caps. 22 y 364). Los pares craneales suelen estar respetados, excepto en la amiloidosis hereditaria de tipo finlandés (AGel). El síndrome de túnel carpiano puede ser causado por varias amiloidosis, en especial la primaria (AL) y la asociada a hemodiálisis crónica ($A\beta_2M$). La neuropatía periférica es frecuente en la primera de ellas. El amiloide Aβ se observa en el sistema nervioso central como parte de las placas seniles y en las paredes vasculares ("angiopatía congófila") (cap. 351). La concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo puede estar incrementada. En los síndromes de amiloidosis hereditaria se pueden observar infiltrados en la córnea y el humor vítreo. Algunos de estos síndromes (amiloidosis hereditaria avanzada) se caracterizan por un aspecto festoneado bilateral de la pupila.

Sistema endocrino

El material amiloideo puede infiltrar el tiroides y otras glándulas endocrinas, aunque no suele ocasionar disfunción endocrina. El carcinoma medular de tiroides se acompaña casi siempre de depósitos locales de amiloide (cap. 320). Es frecuente observar amiloide en glándulas suprarrenales, hipófisis y páncreas. La amiloidosis de los islotes pancreáticos como complicación de la diabetes tipo 2 es especialmente prominente y es causada por el polipéptido amiloide de los islotes ([*islet amyloid polypeptide*, IAPP], amilina). Origina disfunción clínica cuando gran parte de la glándula es sustituida por amiloide (cap. 323).

Articulaciones y músculos

Aunque rara vez lo hace, el amiloide puede afectar las estructuras articulares al depositarse en la membrana sinovial, el líquido sinovial o el cartílago articular. En estos casos casi siempre es del tipo AL y acompaña al mieloma múltiple (cap. 98). La artritis amiloide puede simular diversos procesos reumáticos ya que a menudo evoluciona clínicamente como una artritis simétrica de pequeñas articulaciones con presencia de nódulos, rigidez matutina y fatiga (cap. 311). Habitualmente, el líquido sinovial presenta recuento leucocítico bajo, coágulo de mucina adecuado, predominio de células mononucleares y ausencia de cristales. Los estudios efectuados en muestras de resección quirúrgica sugieren que en la artrosis existe una incidencia significativa de depósito de amiloide en cartílago, capsular y sinovial (cap. 312). La infiltración amiloidea del músculo puede causar seudomiopatía. Cuando hay infiltración de los músculos del hombro, el paciente presenta a menudo el signo del "almohadillado del hombro". Se detecta amiloide en la miositis con cuerpos de inclusión, en la que se han identificado Aβ, PrP, o ambos.

El depósito de microglobulina β_2 en forma de fibrillas amiloides en el aparato locomotor es una complicación grave de la hemodiálisis a largo plazo. La Aβ_2M se presenta como síndrome de túnel carpiano, lesiones óseas quísticas e incluso espondiloartropatía destructiva. El síndrome del túnel del carpo también está vinculado con AL y ATTR (cap. 262).

Aparato respiratorio

Los senos paranasales, la laringe y la tráquea pueden estar afectados por la acumulación de amiloide AL, que bloquea los conductos (en el caso de los senos) o la vía respiratoria. La amiloidosis pulmonar afecta de manera difusa los bronquios y los tabiques alveolares. Las vías respiratorias inferiores son afectadas con mayor frecuencia en la amiloidosis primaria (AL) y la amiloidosis asociada a disproteinemia. En 30% de los casos se observan síntomas pulmonares atribuibles al amiloide. El material amiloideo también se puede localizar en los bronquios o el parénquima pulmonar, y simular un tumor. En estos casos, se debe intentar la extirpación local y, cuando ésta tiene éxito, son posibles las remisiones prolongadas.

Sistema hematopoyético

Las alteraciones hematológicas pueden ser fibrinogenopenia, aumento de la fibrinólisis y déficit selectivo de factores de la coagulación (cap. 53). El déficit de factor X parece obedecer a su fijación inespecífica y dependiente de calcio a las fibrillas amiloides polianiónicas. En los pacientes con déficit de factor X, la esplenectomía puede aliviar el propio déficit y reducir el trastorno hemorrágico asociado, dado que se ha demostrado que el factor X se une a las grandes masas de amiloide esplénico. La lesión endotelial, junto con las alteraciones de la coagulación, facilitan la propensión a la hemorragia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

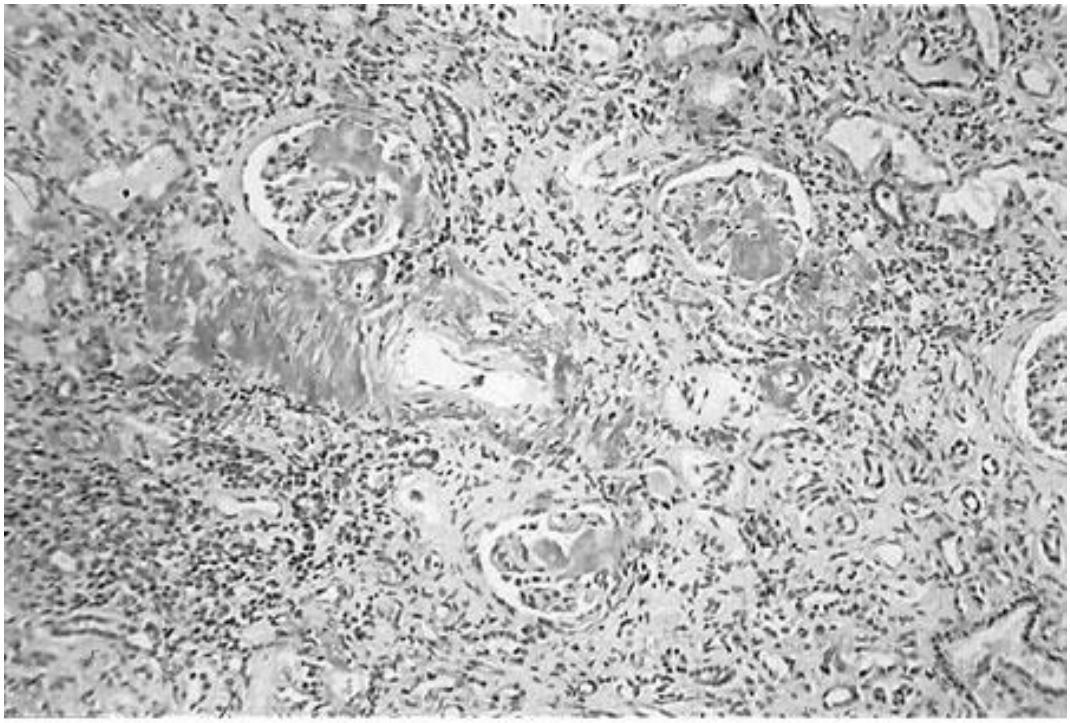
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

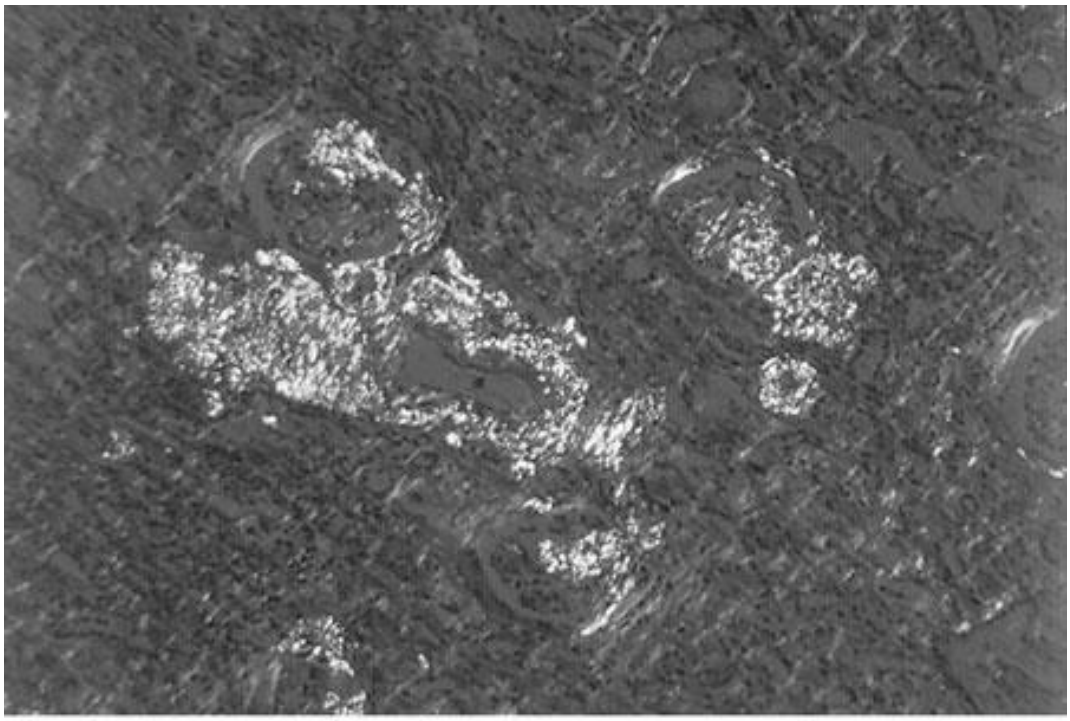
Las fibrillas de amiloide se identifican en los cortes hísticos (tisulares) de biopsia o necropsia (cuadro 310-3). En las amiloidosis diseminadas se puede hacer una biopsia en diferentes localizaciones; con frecuencia se realizan aspirados de grasa abdominal o biopsias de riñón o recto. Microscópicamente, los depósitos de amiloide se tiñen de color rosa en la tinción con hematoxilina-eosina y presentan metacromasia con la tinción de violeta de genciana. Con la tinción de rojo Congo, muy utilizada, los cortes hísticos teñidos presentan una birrefringencia verde muy característica al microscopio de luz polarizada (fig. 310-1). Los colorantes fluorescentes como la tioflavina son tinciones de gran sensibilidad para los depósitos de amiloide en el cerebro y otros tejidos; sin embargo, es necesario confirmar su especificidad. Después de que se ha identificado el amiloide con tinción, se puede clasificar químicamente por estudios del DNA del genoma y de proteínas y por inmunohistoquímica. En el caso de la amiloidosis heredofamiliar, la presencia de TTR mutante (o gelsolina, Apo AI, etc.) establece el diagnóstico específico de la enfermedad. Como procedimiento sencillo de detección de variantes de transtiretina asociadas a amiloidosis familiar TTR se puede emplear electroforesis. Para establecer la relación entre el amiloide asociado a inmunoglobulinas y el mieloma múltiple, se deben realizar estudios de electroforesis e inmunoelectroforesis sobre muestras de suero y orina en los casos en que la biopsia revela depósito de material amiloide. La mayoría de estos pacientes presentan sólo un componente relativamente pequeño de paraproteína, y sólo unos pocos de ellos padecen un mieloma múltiple florido. Una vez que se ha descartado la posibilidad de AL y amiloidosis familiar, se debe sospechar que existe amiloidosis AA en el paciente con amiloide renal y un problema inflamatorio crónico (cuadro 310-4).

FIGURA 310-1.

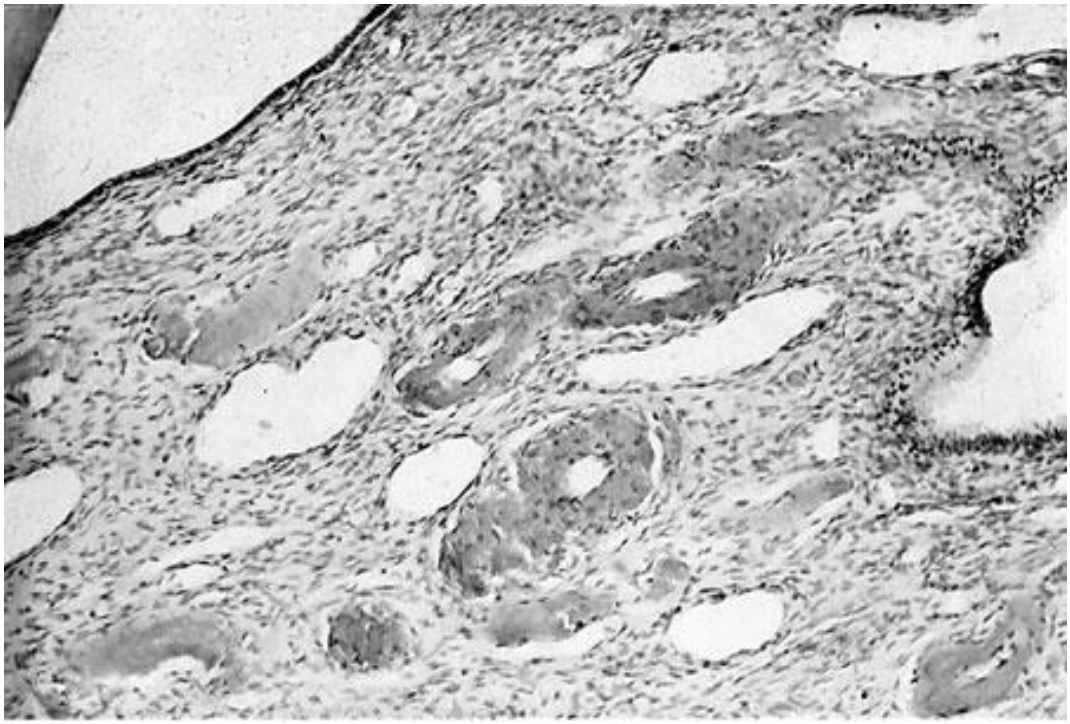




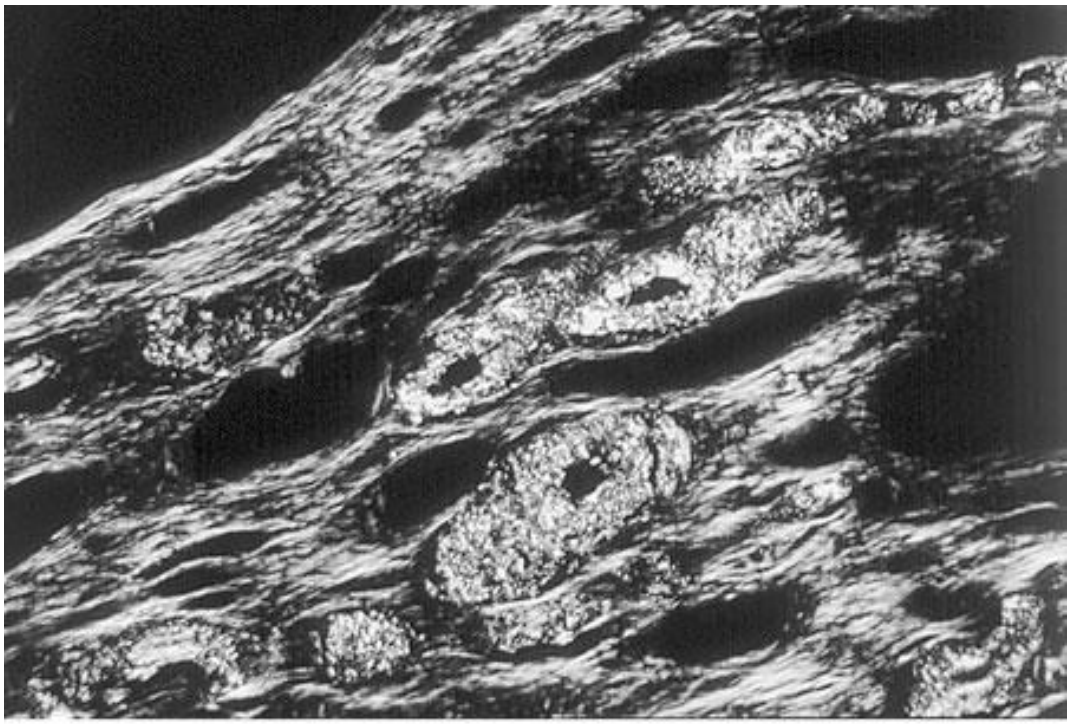
A



B



C



D

Aspecto microscópico del amiloide en los tejidos. *A.* Corte de riñón amiloidótico teñido con rojo Congo. *B.* Imagen microscópica con luz polarizada del corte A que muestra la birrefringencia verde de los glomérulos y vasos sanguíneos. *C.* Tinción con rojo Congo de un corte de útero. *D.* Imagen microscópica con luz polarizada del corte C, que muestra el amiloide vascular, así como en la pared del músculo.

Cuadro 310-3. Diagnóstico de la amiloidosis

BIOPSIA
Zonas frecuentes
Aspirado de grasa subcutánea abdominal
Recto
Piel
Encía
Zonas infrecuentes
Riñón
Hígado
Médula ósea
Sinovial
Bazo
Zonas ocasionales
Intestino delgado
Músculo
Nervio
TINCIONES APROPIADAS
Rojo Congo, visualizada con microscopio de polarización
Tioflavina (menos específica)
Pretratamiento con permanganato potásico, después tinción con rojo Congo
Otras:
Colorantes de algodón (comparables al rojo Congo)
Violeta de cresilo (menos sensible)
ESTUDIOS DE PROTEÍNAS O DE DNA
Identificación de proteínas mutantes
Inmunocitoquímica: tinciones de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa con antisueros específicos

Cuadro 310-4. Síntomas, diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis diseminada

AL (primaria)	AA (secundaria)	Amiloidosis familiar
SÍNTOMAS		
Nefropatía inexplicable, cardiomiopatía neuropatía	Proteinuria	Antecedentes familiares de neuropatía periférica, nefropatía *más* cualquiera de los siguientes:
Síndrome de hepatomegalia	Hepatomegalia y/o esplenomegalia	Síndrome de túnel del carpo
Macroglosia	*más*	Opacidades vítreas
Malabsorción, o diarrea o estreñimiento inexplicables	Infección crónica (osteomielitis, tuberculosis) o inflamación crónica (artritis reumatoide, ileítis granulomatosa)	Nefropatía
Cualquiera de los anteriores *más* inmunoglobulinas monoclonales en la orina		Síntomas del sistema nervioso autónomo
		Trastornos cardiovasculares
		Trastornos gastrointestinales
		Disociación sensorimotora
DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO		
Electroforesis con inmunofijación de suero y orina	Elevación de amiloide A sérico (SAA)	Identificación de una variante proteínica en el suero
Biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica de las cadenas ligeras kappa y lambda	Tinción inmunohistoquímica positiva para proteína AA en la muestra de tejido	Prueba de DNA para el gen mutante
OPCIONES TERAPÉUTICAS		
Según las lesiones cardíacas o la fase de la enfermedad	Tratamiento intensivo del problema inflamatorio de fondo (vigilar SAA)	Trasplante de órgano (hígado) (ATTR)
Melfalán oral cíclico y prednisolona	Escisión quirúrgica de la infección (resección ósea, colecistectomía)	
Dosis elevadas de melfalán por vía IV con rescate de células madre	Colquicina para prevención y tratamiento de la amiloidosis AA en FMF	

Nota: FMF, fiebre familiar del Mediterráneo; SAA, amiloide A sérico (*serum amyloid A*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

La amiloidosis generalizada suele ser una enfermedad lentamente progresiva que causa la muerte si no se trata. En la mayor parte de las series grandes, la supervivencia media en la amiloidosis AL es de alrededor de 12 meses, mientras que en la amiloidosis familiar es de casi siete a 15 años. Algunos pacientes con amiloidosis se han controlado durante cinco a 10 años o más. La evolución de la amiloidosis es difícil de comprobar debido a que casi nunca se conoce el momento de inicio de la enfermedad. Cuando la amiloidosis aparece en pacientes con artritis reumatoide, rara vez se manifiesta cuando la artritis tiene menos de dos años de duración. En los pacientes con mieloma múltiple, las manifestaciones clínicas que motivan la hospitalización inicial se relacionan más con la amiloidosis que con el mieloma. En estos casos, el pronóstico es muy desfavorable y la esperanza de vida suele ser de menos de seis meses.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento racional debe encaminarse a 1) reducir la producción de precursores, 2) inhibir la síntesis y el depósito extracelular de fibrillas de amiloide y 3) aumentar la lisis o movilización de los depósitos de amiloide existentes. Se cuenta con nuevos tratamientos específicos para las diferentes amiloidosis. En algunas amiloidosis heredofamiliares es importante el consejo genético como parte del tratamiento y la eliminación del órgano de síntesis de la proteína mutante por medio de trasplante hepático ha dado muy buenos resultados. El trasplante hepático se viene realizando desde 1990 en los pacientes con ATTR en Suecia, Estados Unidos, Portugal, España y otros países. Parece que con él se detiene el avance de la enfermedad y que se produce una cierta mejoría en la función del sistema nervioso autónomo. La hemodiálisis crónica y el trasplante renal han mejorado claramente el pronóstico del amiloide de riñón.

En el caso del amiloide AL, el hecho de que las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas sean sintetizadas por las células plasmáticas ha motivado el empleo de fármacos alquilantes. En la actualidad el método más eficaz de tratamiento es el trasplante de células madre hematopoyéticas combinado con inmunosupresores (melfalán). Se han descrito varias remisiones prolongadas, pero son posibles graves complicaciones, e incluso la muerte. Se ha demostrado que una nueva antraciclina, la yododoxorrubicina (*iododoxorubicin*, IDOX), se une al amiloide AL (de manera similar a lo que ocurre con el rojo Congo) *in vivo* y facilita la reabsorción del amiloide. Un subgrupo de pacientes con AL reaccionan de manera transitoria a este fármaco experimental y se cree que la IDOX puede resultar eficaz combinada con otras formas de tratamiento. El trasplante cardíaco en casos seleccionados de amiloidosis AL o heredofamiliar tiene sus defensores y ha tenido éxito.

Se ha demostrado que la colchicina es eficaz para prevenir las crisis agudas y la amiloidosis en los pacientes con FMF (cap. 279). Se están llevando a cabo varios estudios clínicos con la enfermedad de Alzheimer.

Las principales causas de muerte son cardiopatía e insuficiencia renal. Es frecuente la muerte súbita, tal vez por arritmias. En ocasiones, el proceso terminal consiste en hemorragia digestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca que no responde al tratamiento o infección intercurrente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ben-Chetrit E, Levy M: Colchicine: 1998 update. Semin Arthritis Rheum 28:48, 1998 [PMID: 9726336]

Benson MD: Amyloidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2000, pp 5345–5378.

Buxbaum JN: Abnormal immunoglobulin synthesis in monoclonal immunoglobulin light chain and light and heavy chain deposition disease. Amyloid 8:84, 2001 [PMID: 11409038]

Cohen AS, Jones LA: Advances in amyloidosis. Curr Opin Rheumatol 5:62, 1993 [PMID: 8435291]

Cohen AS, Sipe JD: Amyloidosis, in *Clinical Immunology*, 2d ed, RR Rich et al (eds). St. Louis, Mosby Year Book, 2001, Chap. 71, pp 1–8

Comenzo RL, Gertz MA: Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood 99:4276, 2002 [PMID: 12036853]

Falk RH et al: The systemic amyloidoses. N Engl J Med 337:898, 1997 [PMID: 9302305]

Hawkins PN, Aprile C, Capria G, Vigano L, Munzone E, Gianni L, Pepys MB, Merlini G: Scintigraphic imaging and turnover studies with iodine-131 labelled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. Eur J Nuclear Med 25:701, 1998 [PMID: 9662591]

Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 346:1786, 2002 [PMID: 12050338]

Martin JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N Engl J Med 340:1970, 1999 [PMID: 10379022]

Olsen KE, Sletten K, Westermark P: The use of subcutaneous fat tissue for amyloid typing by enzyme-linked immunosorbent assay. Am J Clin Pathol 111:355, 1999 [PMID: 10078111]

Picken MM: The changing concepts of amyloid. Arch Pathol Lab Med 125:38, 2001 [PMID: 11151053]

Prusiner SB: Shattack Lecture—Neurodegenerative diseases and prions. N Engl J Med 344:1516, 2001 [PMID: 11357156]

Rocken C, Shakespeare A: Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. Virchows Archiv 440:111, 2002 [PMID: 11964039]

Sanchorawala V et al: An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. Bone Marrow Transplant 28:637, 2001 [PMID: 11704785]

Simms RW, Prout MN, Cohen AS: The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol 8:627, 1994 [PMID: 7954866]

Sipe JD: Amyloidosis. Crit Rev Clin Lab Sci 31:325, 1994 [PMID: 7888076]

Suhr OB, Ericzon BG, Friman S: Long-term follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). Liver Transplant 8:787, 2002 [PMID: 12200779]

Westermark P et al: Amyloid fibril protein nomenclature. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis, Amyloid 9:197, 2002 [PMID: 12408684]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas: introducción

Los síntomas del aparato musculoesquelético causan más de 315 millones de consultas externas cada año. Encuestas recientes de los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos indican que 33% (69.9 millones) de la población estadounidense sufre de artritis o de algún otro trastorno articular. Muchos de éstos son problemas autolimitados que necesitan una evaluación mínima y tratamiento sintomático. Sin embargo, en algunos casos los síntomas musculoesqueléticos anuncian la presencia de otra enfermedad más grave que necesita una evaluación más detallada y una serie de análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico o demostrar el grado y la naturaleza del proceso patológico. El objetivo inicial del médico es formular un diagnóstico diferencial para establecer el diagnóstico preciso y el tratamiento oportuno, evitando los estudios excesivos y el tratamiento innecesario (cuadro 311-1). Existen varios trastornos urgentes que se deben diagnosticar con rapidez a fin de evitar secuelas importantes o la muerte. Estos diagnósticos de "alarma" son artritis séptica, artritis aguda inducida por cristales (p. ej., gota) y fracturas. Todas ellas se deben sospechar si existe una molestia monoarticular o focal de comienzo agudo (véase más adelante en este capítulo).

Cuadro 311-1. Estudio de los pacientes con molestias musculoesqueléticas

Objetivos
Diagnóstico exacto
Instauración del tratamiento en el momento adecuado
Evitar pruebas diagnósticas innecesarias
Estudio
Localización anatómica de las molestias (articular o no articular)
Determinación de la naturaleza del proceso patológico (inflamatorio o no inflamatorio)
Determinación de la amplitud de la afección (monoarticular, poliarticular, focal, diseminada)
Determinación de la cronología (aguda o crónica)
Formulación de un diagnóstico diferencial

Los pacientes con molestias musculoesqueléticas deben ser valorados de una manera lógica y

uniforme, mediante una historia clínica completa, una exploración física exhaustiva y, en los casos adecuados, estudios complementarios. Los objetivos de la primera visita consisten en determinar si las molestias musculoesqueléticas son: 1) de origen *articular* o *extraarticular*, 2) de naturaleza *inflamatoria* o *no inflamatoria*, 3) *agudas* o *crónicas* y 4) *localizadas* o *diseminadas* (*sistémicas*).

Con este enfoque y conociendo la fisiopatología de los procesos que determinan las molestias musculoesqueléticas, en la mayoría de los casos puede hacerse un diagnóstico adecuado. Sin embargo, algunos pacientes no encajan inmediatamente en una categoría diagnóstica concreta. Muchos trastornos musculoesqueléticos se parecen entre sí, y algunos tardan semanas o meses en evolucionar hacia una entidad diagnóstica fácilmente identificable. Esta consideración debe atemperar el deseo de establecer siempre un diagnóstico definitivo en la primera visita.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Localización primaria articular o no articular

La valoración musculoesquelética debe discriminar la localización anatómica donde se originan las molestias del paciente. Por ejemplo, el dolor de tobillo puede ser consecuencia de diversos cuadros patológicos que afectan estructuras anatómicas dispares, como artritis gonocócica, fractura del calcáneo, tendinitis del tendón de Aquiles, celulitis o neuropatía periférica. Para distinguir entre un trastorno articular y uno no articular es importante realizar una exploración física meticulosa. Las estructuras articulares comprenden a la membrana sinovial, el cartílago sinovial, el cartílago articular, los ligamentos intraarticulares, la cápsula articular y el hueso yuxtaarticular. La lesión en ocasiones se extiende hasta las estructuras no articulares (o periarticulares) como los ligamentos extraarticulares, tendones, bolsas, músculos, fascia, hueso, nervios y piel. Los trastornos articulares a menudo se caracterizan por dolor profundo o difuso, limitación del arco de movimiento tanto pasivo como activo, edema (por proliferación sinovial, derrame o hiperplasia ósea), crepitación, inestabilidad, "trabazón" o deformidad. Por el contrario, los trastornos que no son articulares tienden a ser dolorosos durante los movimientos activos mas no en los pasivos, se acompañan de hipersensibilidad focal en otras regiones fuera de las estructuras articulares y exhiben signos físicos lejos de la cápsula articular. Además, rara vez se acompañan de crepitación, inestabilidad o deformidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

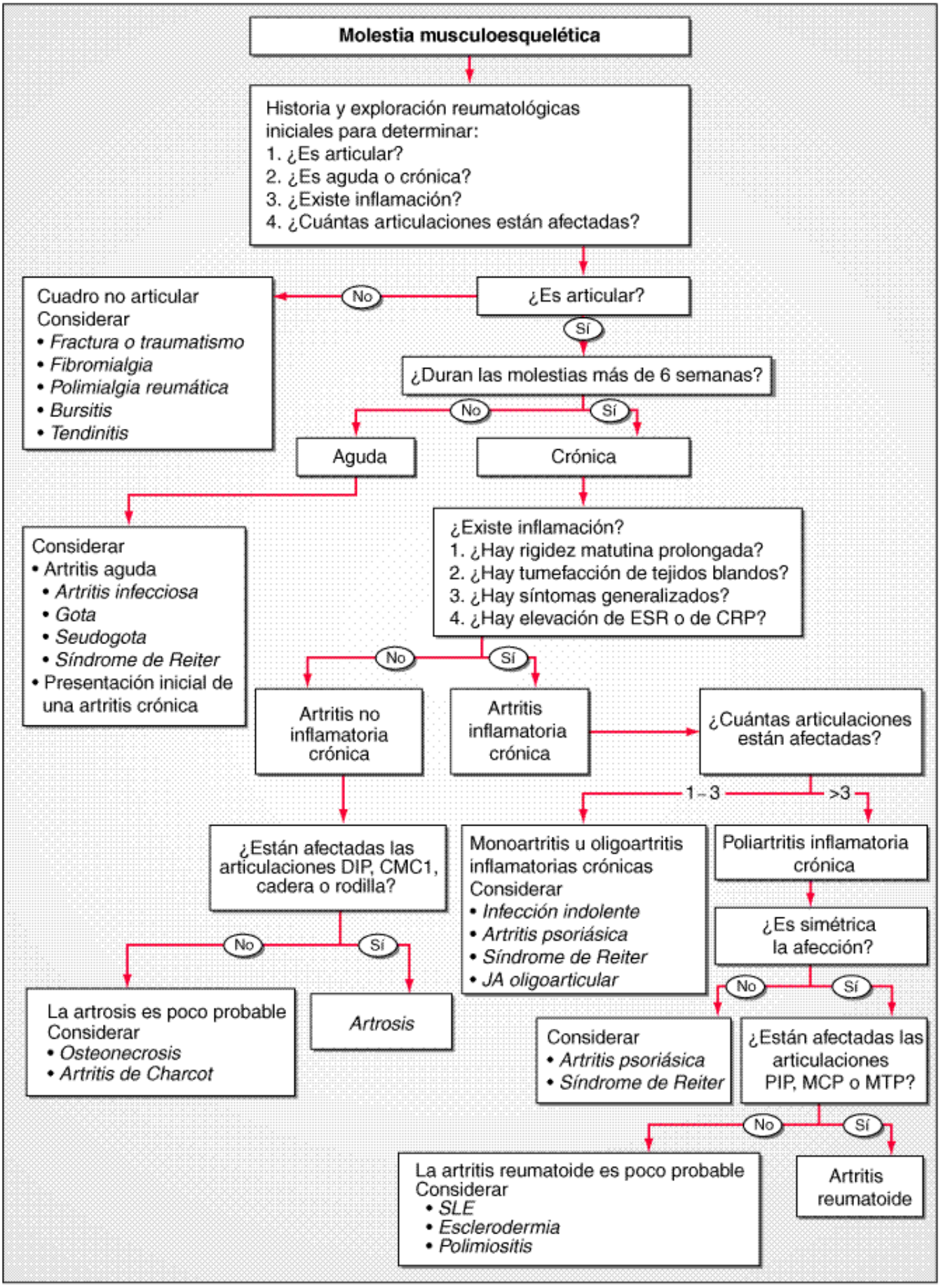
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades inflamatorias o no inflamatorias

En el estudio de las alteraciones musculoesqueléticas, el médico debe provocar los síntomas y los signos que le permitan estrechar el ámbito del diagnóstico o incluso establecer éste. Un objetivo fundamental consiste en identificar la naturaleza del proceso patológico subyacente. Los trastornos musculoesqueléticos suelen clasificarse como inflamatorios y no inflamatorios. Los primeros pueden ser infecciosos (infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Mycobacterium tuberculosis*), provocados por cristales (gota, seudogota), de tipo inmunitario [artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso generalizado (SLE)], reactivos (fiebre reumática, síndrome de Reiter) o idiopáticos. Los trastornos inflamatorios pueden identificarse por la existencia de algunos o todos los signos cardinales de la inflamación (rubor [eritema], calor, dolor, tumor), por síntomas generales (rigidez matutina prolongada, fatiga, fiebre, pérdida de peso) o por signos analíticos de inflamación (elevación de la tasa de eritrosedimentación [ESR] o de la proteína C reactiva, trombocitosis, anemia de los trastornos crónicos, hipoalbuminemia). En los trastornos musculoesqueléticos crónicos es frecuente la rigidez articular. Sin embargo, la cronología y la magnitud de esta rigidez pueden tener importancia para el diagnóstico. La rigidez matutina relacionada con trastornos inflamatorios (como la RA) es precipitada por reposo prolongado, a menudo persiste durante varias horas y tiende a mejorar con la actividad y la medicación antiinflamatoria. Por el contrario, la rigidez intermitente asociada a los cuadros no inflamatorios, como la artrosis, sucede a períodos de reposo breves, suele durar menos de 60 min y se exacerba con la actividad. Algunas veces la fiebre acompaña a la inflamación (como en la artritis reumatoide y la polimialgia reumática) y también puede ser una característica de fibromialgia (un trastorno no inflamatorio), anemia, insuficiencia cardíaca, endocrinopatías, nutrición deficiente, sueño anormal o alteraciones psiquiátricas. Los trastornos no inflamatorios son causados por traumatismos (laceración del manguito de los rotadores), reparación deficiente (artrosis), neoplasias (sinovitis villonodular pigmentada) o amplificación del dolor (fibromialgia). Los trastornos no inflamatorios a menudo se caracterizan por dolor sin tumefacción ni calor, ausencia de características inflamatorias o diseminadas, rigidez matutina mínima o ausente y análisis de laboratorio normales (para la edad) o negativos.

La identificación de la naturaleza del proceso subyacente y la localización de las molestias permitirán al médico reducir las posibilidades diagnósticas y valorar la necesidad de intervenciones diagnósticas o terapéuticas inmediatas, o de mantener la observación. En la figura 311-1 se muestra un enfoque lógico para el estudio de los pacientes con molestias musculoesqueléticas.

FIGURA 311-1.


Molestia musculoesquelética
Historia y exploración reumatológicas iniciales para determinar:
1. ¿Es articular?
2. ¿Es aguda o crónica?
3. ¿Existe inflamación?
4. ¿Cuántas articulaciones están afectadas?
¿Es articular?
No
Cuadro no articular
Considerar
• Fractura o traumatismo
• Fibromialgia
• Polimialgia reumática
• Bursitis
• Tendinitis
Sí
¿Duran las molestias más de 6 semanas?
No
Sí
Aguda
Crónica
Considerar
• Artritis aguda
• Artritis infecciosa
• Gota
• Seudogota
• Síndrome de Reiter
• Presentación inicial de una artritis crónica
¿Existe inflamación?
1. ¿Hay rigidez matutina prolongada?
2. ¿Hay tumefacción de tejidos blandos?
3. ¿Hay síntomas generalizados?
4. ¿Hay elevación de ESR o de CRP?
No
Sí
Artritis no inflamatoria crónica
Artritis inflamatoria crónica
¿Cuántas articulaciones están afectadas?
1–3
>3
¿Están afectadas las articulaciones DIP, CMC1, cadera o rodilla?
Monoartritis u oligoartritis inflamatorias crónicas
Considerar
• Infección indolente
• Artritis psoriásica
• Síndrome de Reiter
• JA oligoarticular
Poliartritis inflamatoria crónica
¿Es simétrica la afección?
No
Sí
La artrosis es poco probable
Considerar
• Osteonecrosis
• Artritis de Charcot
Artrosis
Considerar
• Artritis psoriásica
• Síndrome de Reiter
¿Están afectadas las articulaciones PIP, MCP o MTP?
No
Sí
La artritis reumatoide es poco probable
Considerar
• SLE
• Esclerodermia
• Polimiositis
Artritis reumatoide

Algoritmo para el diagnóstico de los trastornos musculoesqueléticos. Método para la formulación de un diagnóstico diferencial (*en cursivas*). (ESR, velocidad de eritrosedimentación; CRP, proteína C reactiva [*C-reactive protein*]; DIP, interfalángica distal; CMC, carpometacarpiana; PIP, interfalángica proximal; MCP, metacarpofalángica [*metacarpophalangeal*]; MTP, metatarsofalángica [*metatarsophalangeal*]; PMR, polimialgia reumática; SLE, lupus eritematoso diseminado; JA, artritis juvenil [*juvenile arthritis*].)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

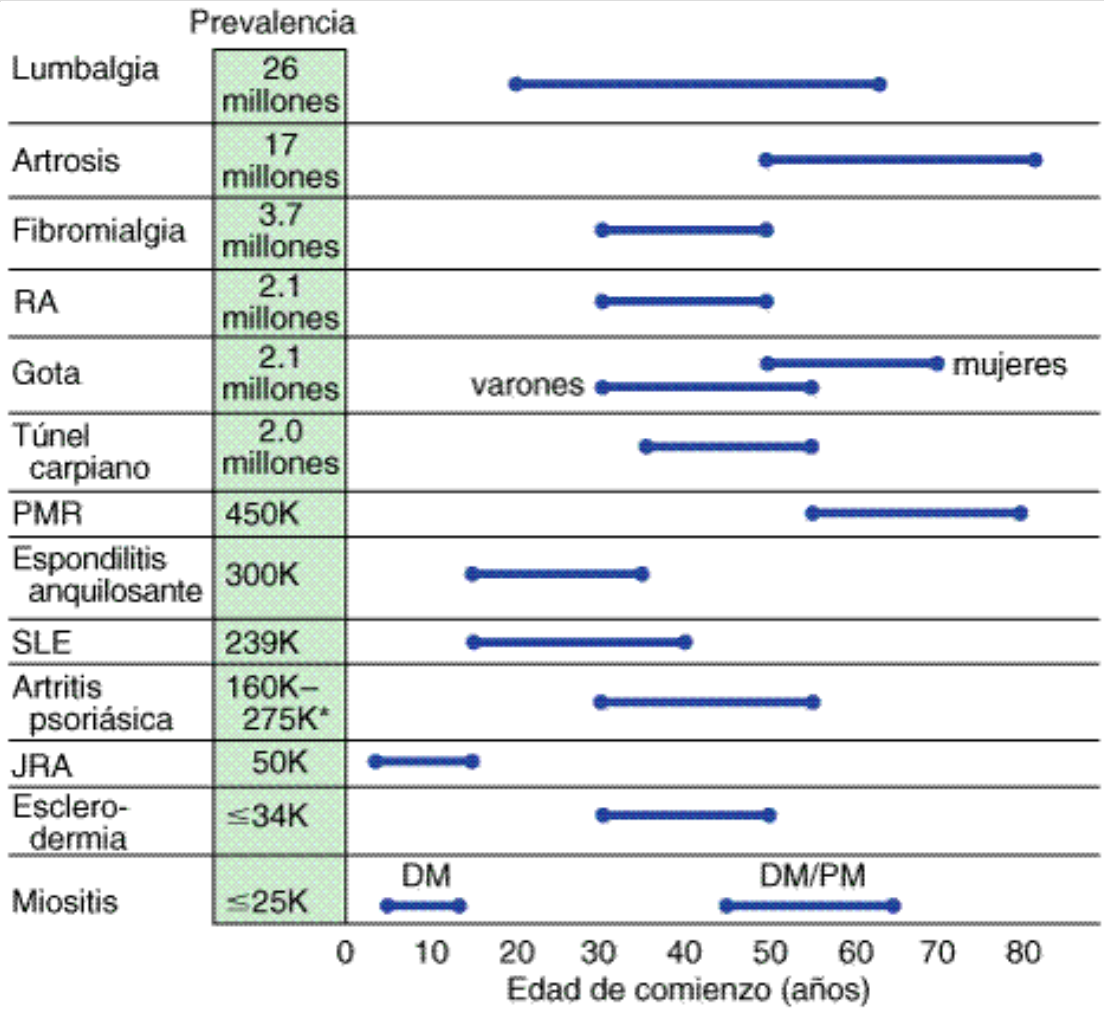
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Historia clínica

Otros aspectos de la historia clínica pueden ayudar a establecer la naturaleza y extensión del proceso patológico, proporcionando importantes pistas para el diagnóstico. El perfil del paciente y su edad, sexo, raza y antecedentes familiares pueden aportar información importante. Determinados diagnósticos son más frecuentes en algunos grupos de *edad* (fig. 311-2). El SLE, la fiebre reumática y el síndrome de Reiter se encuentran con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, mientras que la fibromialgia afecta más a personas maduras, y la polimialgia reumática es más típica de los ancianos. Si se toman en cuenta el *sexo* y la *raza* también predominan ciertos diagnósticos. Así, la gota y las espondiloartropatías (p. ej., espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter) son más comunes en varones, mientras que en las mujeres son más frecuentes la artritis reumatoide y las fibromialgias. Asimismo, algunas enfermedades exhiben cierta *predilección racial*. De esta manera, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes y la granulomatosis de Wegener son más frecuentes en los individuos de raza blanca, mientras que la sarcoidosis y el lupus eritematoso diseminado son más comunes entre los afroestadounidenses. Otras enfermedades muestran cierta *agregación familiar*, como espondilitis anquilosante, gota, artritis reumatoide y nódulos de Heberden de la artrosis.

FIGURA 311-2.



Edad de comienzo de trastornos reumáticos frecuentes; ordenados por prevalencia estimada en 1998 en Estados Unidos. *Las estimaciones varían. (RA, artritis reumatoide; PMR polimialgia reumática; SLE, lupus eritematoso diseminado; JRA, artritis reumatoide juvenil [*juvenile rheumatoid arthritis*]; DM, dermatomiositis; PM, polimiositis.)

La cronología de los síntomas es un rasgo importante para el diagnóstico que puede dividirse en *inicio, evolución* y *duración*. El inicio de ciertos trastornos como artritis séptica o gota tiende a ser repentino, mientras que artrosis, artritis reumatoide y fibromialgia comienzan en forma más insidiosa. La evolución de las molestias también ofrece información de gran utilidad. Estas enfermedades deben clasificarse como crónicas (artrosis), intermitentes (gota), migratorias (fiebre reumática, artritis gonocócica o vírica) o aditivas (artritis reumatoide, síndrome de Reiter). Los trastornos musculoesqueléticos se clasifican en agudos o crónicos según la duración de la enfermedad, ya sea menor o mayor de seis semanas, respectivamente. Las artropatías agudas tienden a ser infecciosas, inducidas por cristales o reactivas. Las artritis crónicas a menudo comprenden trastornos no inflamatorios e inmunitarios como artrosis o artritis reumatoide, respectivamente. La duración de las molestias del paciente puede alterar las consideraciones diagnósticas. Por ejemplo, en un principio, los signos y síntomas musculoesqueléticos de la infección por el virus de la hepatitis B pueden ser idénticos a los de la RA precoz, pero rara vez persisten más de tres semanas.

Es importante advertir el *número* y la *distribución* de las articulaciones afectadas. Los trastornos articulares se clasifican, según el número de articulaciones afectadas, en *monoarticulares* (una sola

articulación), *oligoarticulares* o *pauciarticulares* (de dos a cuatro articulaciones) o *poliarticulares* (más de cuatro). Los trastornos no articulares se clasifican en focales o diseminados. Las molestias secundarias a un traumatismo y a la gota son focales o monoarticulares, mientras que otras, como las de polimiositis, artritis reumatoide y fibromialgia son más difusas o poliarticulares. La lesión articular en la artritis reumatoide tiende a ser simétrica, y en espondiloartropatías y gota son asimétricas. La artritis reumatoide a menudo abarca las extremidades superiores, en tanto que la artritis de las extremidades inferiores es característica del síndrome de Reiter y la gota en sus etapas iniciales. Tanto la artrosis como la espondilitis anquilosante suelen extenderse hasta el esqueleto axil, lo que es raro en la artritis reumatoide con la excepción notable de la columna cervical.

La historia clínica también permite identificar los *eventos precipitantes* como traumatismos, medicamentos (cuadro 311-2) o enfermedades previas o concomitantes que contribuyen a las molestias del paciente. Por último, la revisión detallada de los aparatos y *sistemas desde el punto de vista reumático* revela características importantes fuera del sistema musculoesquelético y ofrece información de gran utilidad para el diagnóstico. Muchos trastornos musculoesqueléticos se acompañan de otras características generalizadas como fiebre (SLE, infección), eritema (SLE, síndrome de Reiter, dermatomiositis), mialgias, debilidad (polimiositis, polimialgia reumática) o rigidez matutina (artritis inflamatoria). Además, varias enfermedades se acompañan de lesiones en otros aparatos y sistemas como los ojos (enfermedad de Behçet, sarcoidosis, síndrome de Reiter), aparato digestivo (esclerodermia, enfermedad inflamatoria intestinal), aparato genitourinario (síndrome de Reiter, gonococemia) o sistema nervioso (enfermedad de Lyme, vasculitis).

Cuadro 311-2. Trastornos musculoesqueléticos inducidos por fármacos y drogas

Artralgias
Quinidina, anfotericina B, cimetidina, quinolonas, administración crónica de aciclovir, interferón, IL-2, nicardipina, vacunas, rifabutina
Mialgias / miopatía
Glucocorticoides, penicilamina, hidroxicloroquina, AZT, lovastatina, simvastatina, pravastatina, clofibrato, interferón, IL-2, alcohol, cocaína, taxol, docetaxel, colquicina, quinolonas
Gota
Diuréticos, ácido acetilsalicílico, citotóxicos, ciclosporina, alcohol, licores de destilación clandestina, etambutol
Lupus inducido por medicamentos
Hidralazina, procainamida, quinidina, fenitoína, metildopa, isoniazida, clorpromazina, litio, penicilamina, tetraciclina, infliximab
Osteonecrosis
Glucocorticoides, alcohol, radioterapia

Osteopenia
Glucocorticoides, tratamiento crónico con heparina, fenitoína, metotrexato
Esclerodermia
Cloruro de vinilo, bleomicina, pentazocina, disolventes orgánicos, carbidopa, triptófano, aceite de colza
Vasculitis
Alopurinol, anfetaminas, cocaína, tiazidas, penicilamina, propiltiouracilo

Nota: IL-2, interleucina 2.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Exploración física

El objetivo de la exploración física consiste en determinar cuáles son las estructuras afectadas, la naturaleza de la enfermedad subyacente, la magnitud y las consecuencias funcionales del proceso, así como la presencia de manifestaciones generalizadas o extraarticulares. Para identificar las localizaciones de afección primaria y diferenciar los trastornos articulares de los no articulares, es necesario conocer la anatomía topográfica. La exploración musculoesquelética depende en gran medida de una inspección y palpación cuidadosas y de distintas maniobras físicas específicas que ponen al descubierto signos diagnósticos (cuadro 311-3). Aunque la mayoría de las articulaciones del esqueleto apendicular pueden ser examinadas de esta forma, en muchas articulaciones axiles (p. ej. las interapofisarias) no es posible llevar a cabo una inspección y palpación adecuadas; además, existen articulaciones que son totalmente inaccesibles (sacroilíacas o caderas). En estos casos, las maniobras específicas y las técnicas de imagen proporcionarán una valoración mucho más fiable.

Cuadro 311-3. Glosario de términos

Crepitación
Sensación palpable (menos a menudo audible) de vibración o crujido desencadenada por el movimiento articular; es frecuente una crepitación suave y a menudo carece de importancia en grandes articulaciones; la crepitación fuerte indica alteraciones avanzadas del cartílago y degeneración (como sucede en la artrosis)
Subluxación
Alteración del alineamiento articular, de modo que la aproximación de las superficies articulares entre sí es incompleta
Luxación
Desplazamiento anormal de las superficies articulares, de modo que sus superficies no están en contacto
Arco de movimiento
En las articulaciones diartrodiales, el arco de movimientos mensurables a través del cual la articulación se desplaza en un solo plano
Contractura
Pérdida del movimiento completo debida a una resistencia fija por un espasmo tónico del músculo (reversible) o por fibrosis de las estructuras periarticulares (permanente)

Deformidad
Forma o tamaño anormales de una estructura; puede ser secundaria a hipertrofia ósea, a mala alineación de los componentes articulares o a lesión de las estructuras periarticulares de sostén
Entesitis
Inflamación de las inserciones tendinosas o ligamentosas en un hueso
Epicondilitis
Infección o inflamación que afecta al epicóndilo

La exploración de las articulaciones dañadas y sanas definirá si existe *dolor, calor, eritema* o *hinchazón*. También es importante establecer la ubicación y el grado de dolor que se provoca con la palpación o los movimientos. Por ejemplo, se anota el número de articulaciones dolorosas a la palpación o la intensidad que refiere el paciente (en una escala de uno a 10). Es importante distinguir entre un edema articular verdadero producido por un derrame sinovial y la proliferación sinovial de una lesión no articular o periarticular, que suele extenderse más allá de los bordes articulares normales o a lo largo de todo el espacio sinovial. El derrame sinovial se distingue de la hipertrofia sinovial o la hipertrofia ósea por medio de palpación o realizando ciertas maniobras. Por ejemplo, un derrame pequeño o moderado de la rodilla se identifica por medio del "signo del abultamiento" o "peloteo de la rótula". Los derrames bursales (esto es, derrames del olécranon o la bolsa prerrotuliana) se ubican sobre las prominencias óseas y son fluctuantes con bordes bien definidos. La *estabilidad* articular se valora por medio de la palpación y aplicando tensión manual. La *subluxación* o *luxación*, que puede ser secundaria a una fuerza traumática, mecánica o inflamatoria, se valora por medio de inspección y palpación. El *volumen* articular se define por medio de la palpación. La distensión de la cápsula articular produce dolor. El paciente intentará reducir el dolor manteniendo la articulación en la posición con la menor presión intrarticular y el mayor volumen, casi siempre en flexión parcial. Es por esta causa que los derrames inflamatorios pueden originar contracturas en flexión. Desde el punto de vista clínico, este problema se manifiesta por hinchazón evidente, deformidad voluntaria o fija en flexión o reducción del arco de movimiento, en especial en extensión, cuando los volúmenes articulares se reducen. Los *arcos de movimiento* tanto activos como pasivos se valoran en todos los planos, con comparación contralateral. La motilidad articular se evalúa en forma seriada con un goniómetro para medir el arco de movimiento. Cada articulación se examina a lo largo de todo su arco de movimiento (incluyendo, cuando corresponda, flexión, extensión, rotación, abducción, aducción, inclinación lateral, inversión, eversión, supinación, pronación, desviación medial o lateral o inclinación). Los movimientos suelen limitarse por derrames, dolor, deformidad o contractura. Cuando el movimiento pasivo excede al movimiento activo se debe pensar en la posibilidad de un trastorno periarticular (p. ej., rotura de un tendón o miopatía). Las *contracturas* reflejan a menudo inflamación o traumatismo sinovial previo. Durante la palpación algunas veces se percibe *crepitación* articular, que en la artrosis es prominente. Las *deformidades* articulares indican un proceso patológico agresivo o prolongado. Estas deformidades pueden ser causadas por destrucción ligamentosa,

contractura de tejidos blandos, hipertrofia ósea, anquilosis, trastornos erosivos o subluxación. Al explorar los músculos se evaluará su fuerza, atrofia, dolor o espasmo. La debilidad muscular se divide en proximal o distal. La fuerza muscular se califica en una escala de cinco puntos: cero para la ausencia de movimiento; uno para movimientos mínimos; dos para movimientos eliminando la gravedad; tres para movimientos únicamente en contra de la gravedad; cuatro para movimientos en contra de la gravedad y con resistencia; y cinco para la fuerza normal. El explorador debe buscar cuidadosamente la afección no articular o periarticular, sobre todo en ausencia de datos objetivos referidos a las cápsulas articulares que justifiquen las molestias. La identificación del dolor musculoesquelético que se origina en los tejidos blandos (dolor no articular) evitará estudios adicionales no justificados y, a menudo, costosos. Existen maniobras especiales que pueden poner de manifiesto anomalías no articulares, como un síndrome de túnel carpiano (que puede identificarse gracias a los signos de Tinel o de Phalen). Otros ejemplos de alteraciones de los tejidos blandos son bursitis del olécranon, epicondilitis (codo de tenista), entesitis (p. ej., del tendón de Aquiles) y puntos desencadenantes (o "puntos gatillo") asociados a la fibromialgia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas de laboratorio

La inmensa mayoría de los trastornos musculoesqueléticos pueden diagnosticarse fácilmente por medio de historia clínica y exploración física completas. Otro objetivo de la visita inicial consiste en determinar si son necesarios estudios adicionales o se requiere instaurar un tratamiento inmediato. Existen varias características que señalan la necesidad de proseguir el estudio. Los cuadros monoarticulares obligan a continuarlo, lo mismo que sucede con las lesiones traumáticas o inflamatorias y las que van acompañadas de cambios neurológicos o de manifestaciones generalizadas de enfermedad grave. Por último, los pacientes con síntomas crónicos (más de seis semanas de duración), sobre todo cuando no han respondido a las medidas sintomáticas, son candidatos a un estudio más profundo. La amplitud y naturaleza de las pruebas adicionales deben estar guiadas por las manifestaciones clínicas y por la sospecha diagnóstica inicial. Los resultados de los análisis de laboratorio se utilizan para confirmar un diagnóstico clínico específico y no como herramienta de detección ni para valorar a los pacientes con molestias reumáticas vagas. El uso indiscriminado de extensas baterías de pruebas diagnósticas y de procedimientos radiológicos rara vez es un medio útil y económicamente racional de establecer un diagnóstico.

Junto con un hemograma completo con fórmula leucocitaria, el estudio sistemático debe incluir la determinación de un indicador de fase aguda, como la tasa de sedimentación globular (ESR) o la proteína C reactiva, que puede ayudar a discriminar los trastornos musculoesqueléticos inflamatorios de los no inflamatorios. Las dos determinaciones son económicas y fáciles de hacer; sus valores suelen aumentar en infecciones, artritis inflamatorias, trastornos autoinmunitarios, neoplasias, embarazo y edad avanzada. Las determinaciones de ácido úrico en el suero sólo son útiles cuando se ha diagnosticado gota y se piensa en la posibilidad de instaurar un tratamiento.

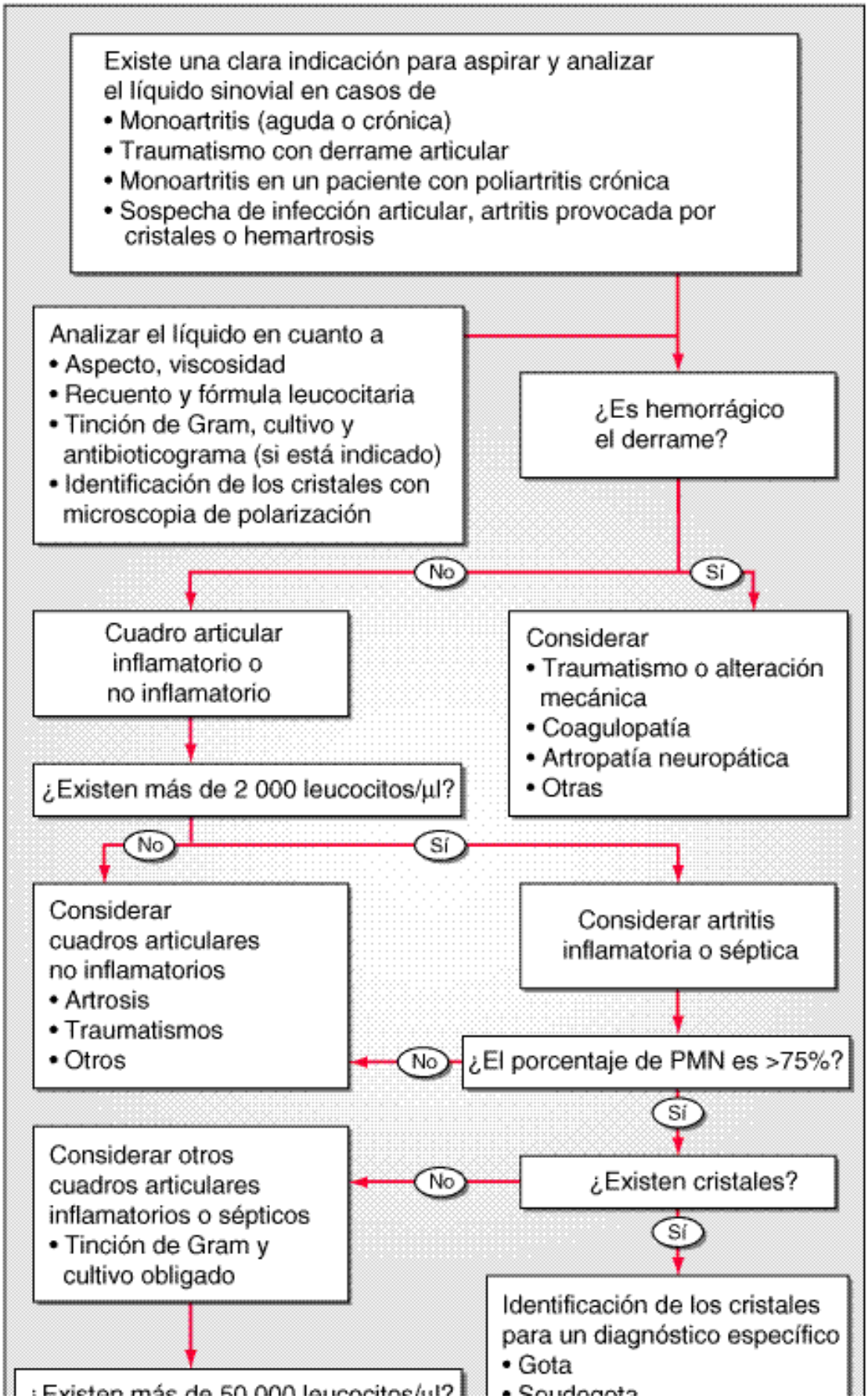
Las pruebas serológicas de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), concentración de complemento, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos o anti-Lyme y la concentración de antiestreptolisina O únicamente se realizan cuando existen datos clínicos que sugieren un diagnóstico pertinente, puesto que tienen un valor predictivo muy reducido cuando se utilizan con fines de detección, en especial cuando la probabilidad antes del estudio es baja. Si bien entre 4 y 5% de la población sana tendrá resultados positivos en las pruebas de factor reumatoide y ANA, sólo entre 1 y 0.4% de la población padecerá artritis reumatoide o lupus eritematoso diseminado, respectivamente. La IgM de factor reumatoide (autoanticuerpos contra la porción Fc de la IgG) se

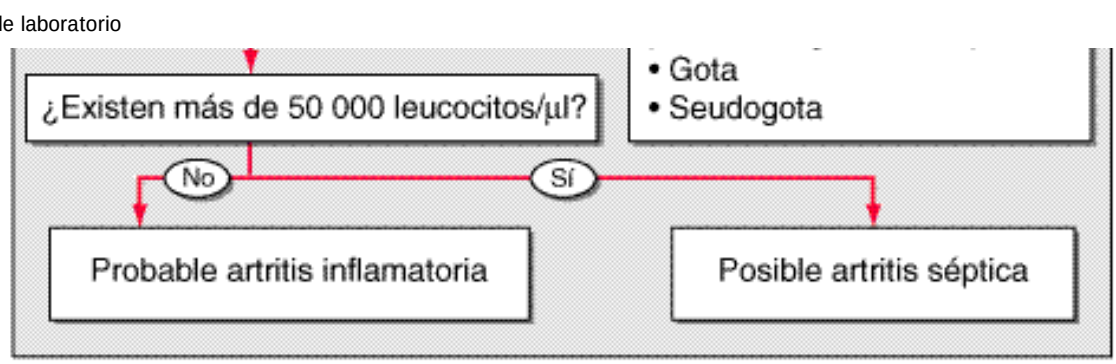
observa en 80% de los pacientes con artritis reumatoide y en concentración reducida también en los pacientes con infecciones crónicas (*tuberculosis*, lepra); otras enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren); y enfermedades crónicas pulmonares, hepáticas o renales. Los ANA se detectan casi en todos los pacientes con lupus eritematoso diseminado y se observan en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias (polimiositis, esclerodermia, síndrome antifosfolípido), lupus medicamentoso (por hidralacina, procainamida o quinidina), hepatitis crónica o trastornos renales. La interpretación de los ANA positivos depende de la magnitud de la concentración y del patrón observado al microscopio de inmunofluorescencia. El patrón difuso y punteado es el menos específico, mientras que un patrón periférico o de reborde es altamente específico y sugerente de autoanticuerpos contra DNA de doble cadena (nativo). Este patrón se observa únicamente en los pacientes con lupus eritematoso diseminado.

En las monoartritis agudas o cuando se sospecha una artropatía infecciosa o provocada por cristales, hay que aspirar y analizar siempre el líquido sinovial. Este análisis puede ser esencial para distinguir entre los procesos inflamatorios y los no inflamatorios, distinción que se basa en aspecto, viscosidad y recuento celular. No se recomienda pedir determinaciones de glucosa, proteínas, deshidrogenasa láctica, ácido láctico o autoanticuerpos en el líquido sinovial, ya que son pruebas poco sensibles y de escaso valor discriminatorio. El líquido sinovial normal es claro, de color pajizo pálido y viscoso, fundamentalmente por los altos valores de hialuronato. El líquido sinovial no inflamatorio es claro, viscoso y de color ámbar, con recuento leucocítico <2 000/μl en el que predominan células mononucleares. La viscosidad del líquido sinovial se valora haciendo que mane de la jeringa gota a gota; normalmente se observa un efecto de filancia, ya que la gota deja una larga cola tras de sí. Los derrames debidos a artrosis o a traumatismos suelen tener esta viscosidad típica. Por el contrario, el líquido inflamatorio es turbio y amarillento, con aumento del número de leucocitos (2 000 a 50 000 células/μl) y predominio de polimorfonucleares; su viscosidad es menor y no forma cola o ésta es muy pequeña cuando se deja caer una gota. Los derrames de este tipo se encuentran en RA, gota, otras lesiones articulares de tipo inflamatorio y en la artritis séptica. El líquido infeccioso es turbio y opaco, con recuentos leucocíticos generalmente superiores a 50 000/μl, predominio de polimorfonucleares (>75%) y viscosidad baja. Estos derrames son típicos de la artritis séptica, pero también se producen en algunos casos de enfermedades articulares inflamatorias estériles como RA y gota. Además, en hemartrosis, traumatismos y artritis neuropáticas puede encontrarse un líquido sinovial hemorrágico. En la figura 311-3 se muestra un algoritmo para la aspiración y el análisis del líquido sinovial. El análisis de este líquido en cuanto a su aspecto, viscosidad y recuento celular debe hacerse inmediatamente después de su extracción. La celularidad y la presencia de cristales pueden valorarse al microscopio óptico y de polarización, respectivamente. Los cristales de urato monosódico de los derrames gotosos son alargados, en forma de aguja, con birrefringencia negativa y suelen ser intracelulares, mientras que los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado de la condrocalcinosis y la seudogota suelen ser cortos, de forma romboidea y con birrefringencia positiva. Siempre que se sospeche una infección, deberán hacerse una tinción de Gram y un cultivo del líquido sinovial. Si la sospecha es de artritis gonocócica, lo

indicado es sembrar inmediatamente el líquido en un medio de cultivo adecuado. En el líquido de las monoartritis crónicas deben hacerse cultivos para *M. tuberculosis* y hongos. Por último, hay que señalar que a veces una misma articulación puede sufrir a la vez una artritis inducida por cristales e infecciosa.

FIGURA 311-3.





Algoritmo para el uso y la interpretación de la aspiración y el análisis del líquido sinovial. [PMN, leucocitos polimorfonucleares.]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

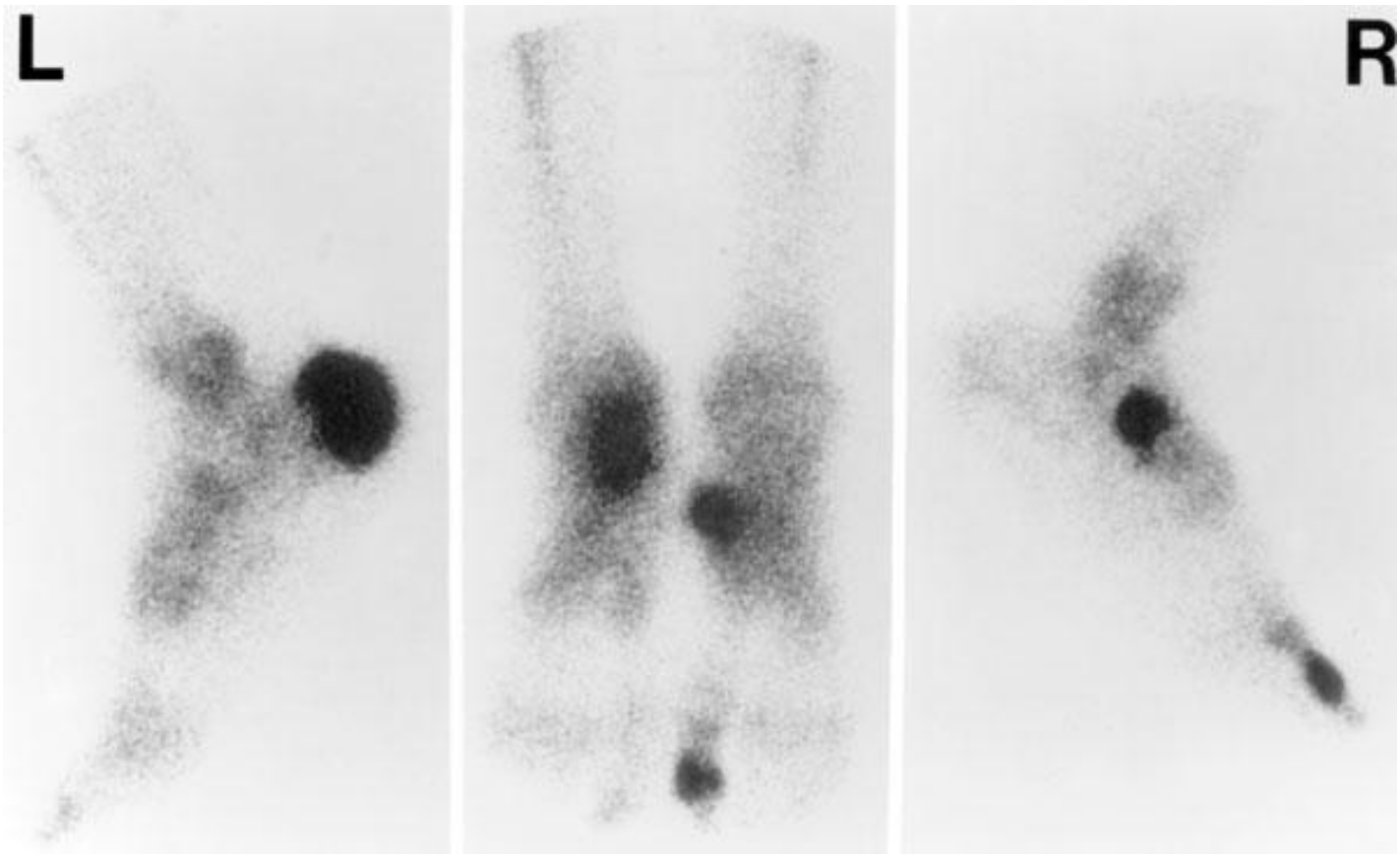
Diagnóstico por imagen en las enfermedades articulares

Las radiografías simples son una herramienta valiosa para el diagnóstico y la estadificación de los trastornos articulares. Cuando existen antecedentes de traumatismos, sospecha de infección crónica, incapacidad progresiva o afección monoarticular, si se considera la posibilidad de alteraciones terapéuticas o cuando se desea una valoración inicial de lo que parece un proceso crónico, las radiografías simples son de gran utilidad. Sin embargo, en la mayor parte de las enfermedades inflamatorias, las radiografías iniciales rara vez ayudan a establecer el diagnóstico y pueden mostrar únicamente tumefacción de las partes blandas o desmineralización yuxtaarticular. A medida que la enfermedad avanza pueden desarrollarse calcificaciones (de tejidos blandos, cartílago o hueso), reducción del espacio articular, erosiones, anquilosis ósea, neoformación ósea (esclerosis, formación de osteofitos o periostitis) o quistes subcondrales, que pueden sugerir entidades específicas. La consulta al radiólogo ayudará a determinar la técnica y posición adecuadas y evitará la necesidad de estudios ulteriores.

Las nuevas técnicas de imagen mejoran la sensibilidad diagnóstica y facilitan el diagnóstico precoz en un número limitado de trastornos articulares, por lo que están indicadas en circunstancias concretas en que las radiografías ordinarias no resultan suficientes (cuadro 311-4). La *ecografía* es útil para detectar alteraciones de los tejidos blandos que no pueden apreciarse bien en la exploración clínica. Aunque la ecografía es económica y fácil de realizar, sólo es el método de elección en un número limitado de situaciones. La aplicación fundamental de la ecografía es en el diagnóstico de los quistes sinoviales (de Baker), aunque también los desgarros del manguito de los rotadores y diversas lesiones tendinosas pueden estudiarse con ella, siempre que sea realizada por una persona con experiencia. La *gammagrafía con radioisótopos* proporciona información útil relativa al estado metabólico del hueso y, junto con la radiografía, resulta adecuada para la valoración corporal total de la amplitud y distribución de las alteraciones musculoesqueléticas; es muy sensible, aunque escasamente específica, en el diagnóstico de las alteraciones inflamatorias y metabólicas del hueso y de las estructuras periarticulares formadas por tejidos blandos. La limitada resolución hística de la gammagrafía puede dificultar la distinción entre los procesos óseos y periarticulares, lo que obliga a recurrir a otras técnicas de imagen. La gammagrafía con ^{99m}Tc, ^{67}Ga, o leucocitos marcados con ^{111}In se ha utilizado para estudiar diversos procesos articulares, con resultados variables (cuadro 311-4). Los estudios con pertecnectato de ^{99m}Tc o con difosfonato

de ^{99m}Tc pueden ayudar a identificar infecciones, neoplasias, inflamaciones, aumento del flujo sanguíneo, remodelado óseo, formación heterotópica de hueso o necrosis avascular (fig. 311-4). Sin embargo, la escasa especificidad del estudio con ^{99m}Tc ha limitado su uso a valoraciones seriadas o protocolos de investigación de alteraciones articulares u óseas, a la valoración de procesos inflamatorios o infecciosos, y a la detección de metástasis óseas. El ^{67}Ga se fija a transferrina y lactoferrina séricas y celulares y es captado de preferencia por neutrófilos, macrófagos, bacterias y tejido tumoral (p. ej., linfoma); es útil para identificar infección y cáncer. El estudio con leucocitos marcados con ^{111}In se ha utilizado para detectar artritis tanto infecciosas como inflamatorias. Aunque los resultados obtenidos con los dos métodos han sido buenos, los leucocitos marcados con ^{111}In son superiores al ^{67}Ga en el diagnóstico precoz de la osteomielitis y de las infecciones de prótesis articulares. El tratamiento previo con antibióticos puede reducir la sensibilidad diagnóstica tanto de la gammagrafía con ^{67}Ga como aquella que utiliza leucocitos marcados con indio-111.

FIGURA 311-4.



Gammagrafía con difosfonato marcado con [^{99m}Tc] de los pies de un varón negro de 33 años con síndrome de Reiter caracterizado por sacroileítis, uretritis, uveítis, oligoartritis asimétrica y entesitis. Esta gammagrafía ósea demuestra un aumento de captación indicativo de entesitis de las inserciones del tendón de Aquiles izquierdo, la aponeurosis plantar y el tendón del tibial posterior derecho, así como artritis de la primera articulación interfalángica derecha.

Cuadro 311-4. Técnicas de diagnóstico por imagen de los trastornos musculoesqueléticos

Método	Tiempo de estudio, horas	Coste[a]	Indicaciones actuales
Ecografía[b]	<1	+	Quistes sinoviales
			Desgarro del manguito de los rotadores
			Lesiones tendinosas
Gammagrafía con radioisótopos			
^{99m}Tc	1-4	++	Estudio de metástasis óseas
			Evaluación de la enfermedad de Paget
			Evaluación articular cuantitativa
			Infecciones agudas
			Osteomielitis aguda y crónica
^{111}In-leucocitos	24	+++	Infecciones agudas
			Infecciones de prótesis
			Osteomielitis aguda
^{67}Ga	24-48	++++	Infección aguda y crónica
			Osteomielitis aguda
Tomografía computadorizada	<1	+++	Hernia de disco
			Sacroileítis
			Estenosis raquídea
			Traumatismos vertebrales
			Osteoma osteoide
			Coalición del tarso
Resonancia magnética	1/2-2	+++++	Necrosis avascular
			Osteomielitis
			Alteración intraarticular y lesión de tejidos blandos
			Alteración de esqueleto axil y médula espinal
			Disco intervertebral herniado
			Sinovitis vellonodular pigmentada
			Patología muscular inflamatoria y metabólica

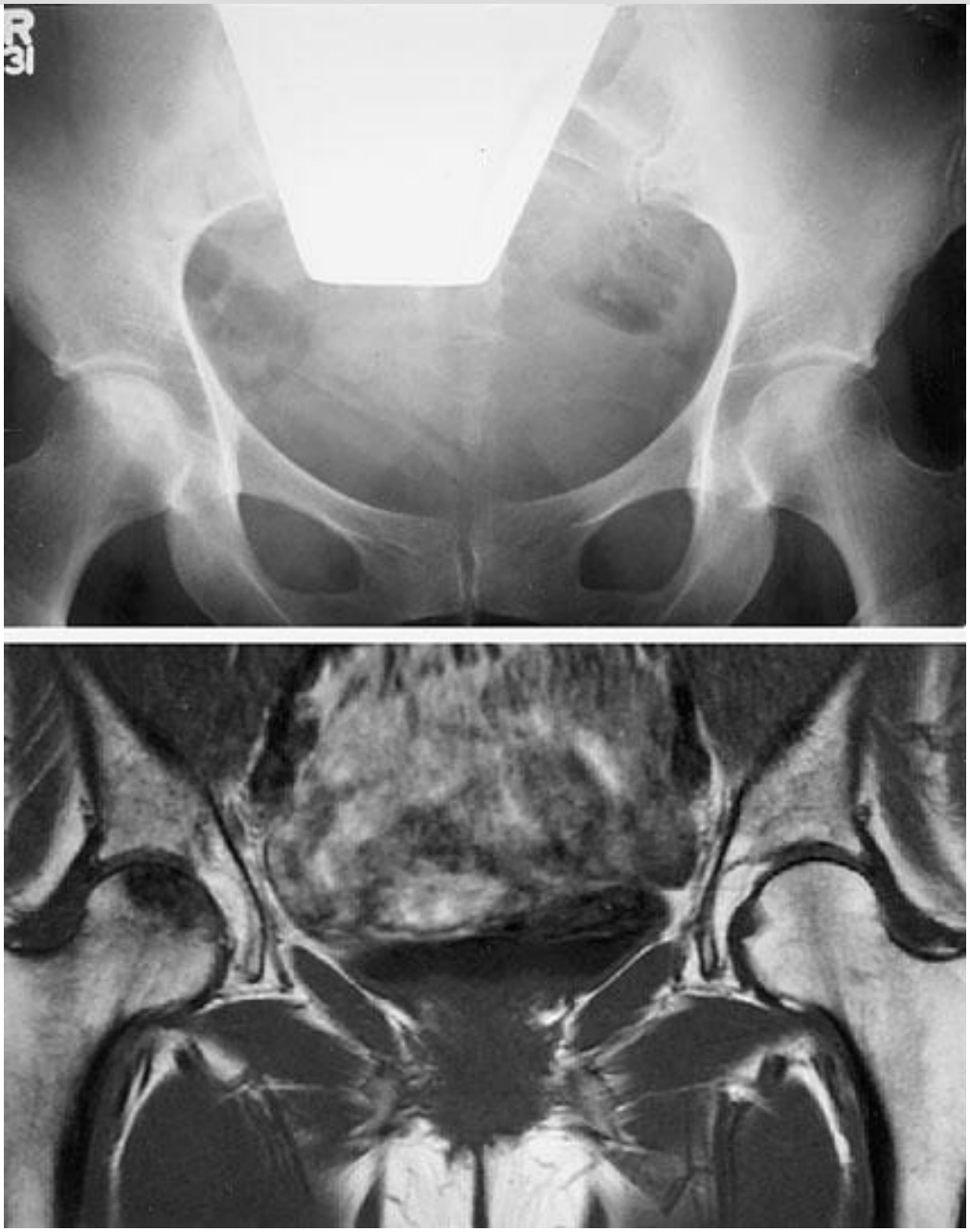
[a] Coste relativo por estudio de imagen.

[b] Los resultados dependen del operador.

La *tomografía computadorizada* (CT) proporciona una reconstrucción rápida de imágenes sagitales, coronales y axiles y, por tanto, de las relaciones espaciales entre las estructuras anatómicas. Se ha mostrado más útil en la valoración del esqueleto axil, gracias a su capacidad de visualización en el plano axil. Articulaciones difícilmente visibles en las radiografías ordinarias, como las interapofisarias, sacroilíacas, esternoclavicular y de las caderas pueden valorarse eficazmente con CT. Se ha demostrado que esta técnica es útil para el diagnóstico de síndromes de dolor lumbar, sacroileítis, osteoma osteoide, fusión del tarso, osteomielitis, presencia de fragmentos osteocondrales intraarticulares y osteonecrosis avanzada. La tomografía computadorizada helicoidal o espiral (con o sin angiografía con medio de contraste) es una técnica moderna que constituye un método rápido, económico y sensible para diagnosticar embolias pulmonares o fracturas ocultas, a menudo en los casos en que existen datos clínicos contradictorios. Cuando se estudia una posible enfermedad pulmonar infiltrativa (p. ej., esclerodermia o pulmón reumatoide) también se puede pedir una tomografía computadorizada de alta resolución.

Las *imágenes por resonancia magnética* (*magnetic resonance imaging*, MRI) han ampliado considerablemente la capacidad de obtener imágenes de las estructuras musculoesqueléticas. Una de las principales ventajas de la resonancia magnética es que proporciona imágenes de planos múltiples con gran detalle anatómico y excelente resolución (fig. 311-5). Otras ventajas son ausencia de radiación ionizante con sus efectos adversos, y capacidad de observar la médula ósea y las estructuras periarticulares, lo que ha fomentado su aplicación cada vez más frecuente. Las desventajas son su coste elevado y la duración del estudio, lo que ha limitado su empleo en la evaluación de los trastornos musculoesqueléticos. La resonancia magnética se debe utilizar sólo cuando proporcionará información necesaria que no se puede obtener por otros medios no invasores más económicos.

FIGURA 311-5.



Sensibilidad superior de la resonancia magnética en el diagnóstico de osteoporosis de la cabeza femoral. Una mujer de 45 años tratada con glucocorticoides en dosis altas experimentó dolor en la cadera derecha. Las radiografías ordinarias (*arriba*) mostraron sólo una esclerosis leve de la cadera femoral derecha. La MRI ponderada en T1 (*abajo*) reveló una señal de baja densidad en la cadera femoral derecha, diagnóstica de osteonecrosis.

La resonancia magnética permite visualizar fascia, vasos sanguíneos, nervios, músculos, cartílago, ligamentos, tendones, panículo adiposo, derrames sinoviales y médula ósea. También es posible mejorar la imagen de ciertas estructuras modificando la secuencia de los pulsos para producir un eco ponderado para T1 o T2, eco con gradiente o inversión de la recuperacíon [incluyendo inversión de la recuperación corta de tau (*short tau inversion recovery*, STIR)]. Gracias a su sensibilidad a los cambios en la grasa medular, la resonancia magnética es un método muy sensible pero inespecífico para identificar osteonecrosis y osteomielitis (fig. 311-5). Gracias a su mejor resolución de los tejidos blandos, es mucho más sensible que la artrografía o la tomografía computadorizada para diagnosticar lesiones de los tejidos blandos (p. ej., laceraciones de los meniscos o del manguito de los rotadores); alteraciones intrarticulares; y lesión medular, subluxación o sinovitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación reumatológica del anciano

La frecuencia de las enfermedades reumáticas aumenta con la edad, de tal forma que casi 58% de los individuos mayores de 65 años tiene alguna molestia articular. Los trastornos musculoesqueléticos con frecuencia no se diagnostican en el anciano, puesto que los signos y síntomas son insidiosos, crónicos o enmascarados por otras enfermedades concomitantes. A estas dificultades se suman la menor fiabilidad de las pruebas de laboratorio en este grupo de edad, debido a la mayor variabilidad no patológica. Por ejemplo, la velocidad de sedimentación globular puede ser engañosamente elevada, mientras que se pueden ver títulos bajos de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares hasta en 15% de los ancianos. Aunque los ancianos pueden sufrir casi todos los trastornos reumáticos, algunas enfermedades o alteraciones provocadas por fármacos son especialmente comunes en ellos (cuadro 311-2). El estudio del anciano debe ser similar al de otros pacientes que presentan molestias musculoesqueléticas, aunque con una búsqueda adicional de trastornos musculoesqueléticos frecuentes en geriatría. Es en extremo importante hacer hincapié en la identificación de las consecuencias reumáticas de otras enfermedades y tratamientos concurrentes. Artrosis, osteoporosis, gota, seudogota, polimialgia reumática, vasculitis, lupus eritematoso inducido por fármacos y toxicosis crónica por salicilatos son más frecuentes en los ancianos que en los demás grupos de edad. La exploración física debe identificar la naturaleza de las manifestaciones musculoesqueléticas así como las enfermedades coexistentes que puedan influir en el diagnóstico y en la elección del tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

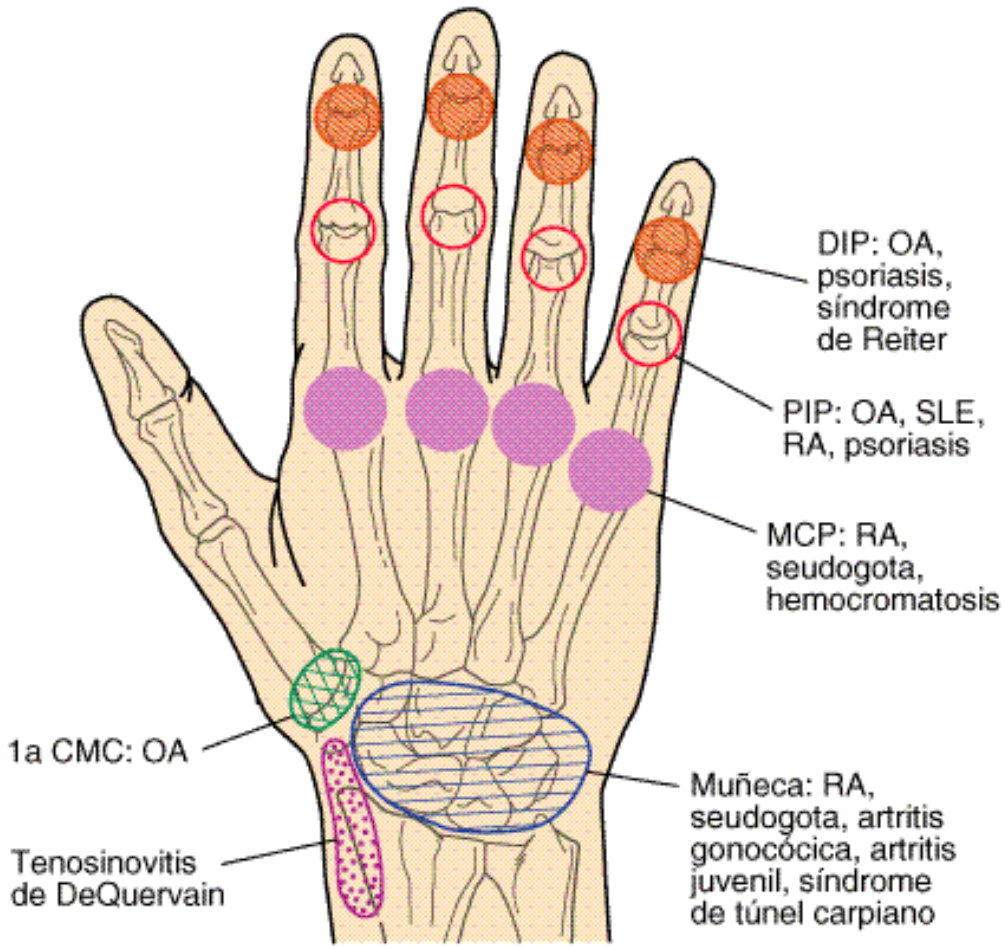
Estudio del paciente con molestias reumáticas regionales

Aunque la valoración de todos los pacientes ha de hacerse de manera lógica y completa, muchos casos de molestias musculoesqueléticas locales se deben a trastornos frecuentes que muestran un patrón previsible en cuanto a su aparición, evolución y localización, y que permite establecer el diagnóstico de manera inmediata a partir de información anamnésica limitada y de maniobras o pruebas seleccionadas. Aunque este tipo de enfoque puede aplicarse a casi todas las articulaciones, se revisa aquí la valoración de cuatro regiones anatómicas frecuentemente afectadas: mano, hombro, cadera y rodilla.

Dolor de mano

El dolor focal o unilateral de una mano puede ser consecuencia de traumatismo, sobreuso, infección o artritis reactiva o por cristales. Por el contrario, el dolor bilateral sugiere un trastorno degenerativo (p. ej., artrosis), generalizado o inflamatorio-inmunitario (p. ej., artritis reumatoide). La distribución o el patrón del daño articular sugieren fuertemente ciertas enfermedades (fig. 311-6). Así, la artrosis (o artritis degenerativa) puede manifestarse como dolor articular interfalángico distal (*distal interphalangeal*, DIP) o interfalángico proximal (*proximal interphalangeal*, PIP) con una hipertrofia ósea suficiente para producir, respectivamente, nódulos de Heberden o de Bouchard. El dolor (con o sin tumefacción ósea) que afecta la base del pulgar (primera articulación carpometacarpiana) es también muy típico de la artrosis. Por el contrario, la RA tiende a afectar las articulaciones interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, las intercarpianas y las carpometacarpianas (muñeca), con dolor, rigidez prolongada e hipertrofia palpable del tejido sinovial. La artritis psoriásica también puede afectar las articulaciones DIP y PIP y el carpo, con dolor inflamatorio, rigidez y sinovitis. Además, las depresiones puntiformes en las uñas o la onicólisis pueden indicar una artritis psoriásica. Es posible que la tumefacción del tejido blando afecte el dorso de la mano y la muñeca, e indique una tenosinovitis del tendón extensor causada, posiblemente, por infección gonocócica, gota o artritis inflamatoria. El calor y el edema locales sugieren el diagnóstico de tenosinovitis, que se confirma provocando dolor cuando se mantiene la muñeca en una posición neutra fija y se flexionan los dedos por las articulaciones distales a las metacarpofalángicas, de modo que se distiendan las vainas de los tendones extensores.

FIGURA 311-6.



Lugares de afección de la mano o la muñeca y sus posibles asociaciones con enfermedades. (DIP, interfalángica distal; OA, artrosis [*osteoarthritis*]; PIP, interfalángica proximal; SLE, lupus eritematoso diseminado; RA, artritis reumatoide; MCP, metacarpofalángica; CMC, carpometacarpiana). (De *JJ Cush, AF Kavanaugh: Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1999,* con autorización.)

El dolor focal en la muñeca localizado en la cara radial puede deberse a una tenosinovitis de DeQuervain secundaria a la inflamación de las vainas de los tendones y que afecta el abductor largo y el extensor corto del pulgar (fig. 311-6). Este cuadro suele ser consecuencia de uso excesivo o se desarrolla después de un embarazo, y puede diagnosticarse con la prueba de Finkelstein. Dicha prueba es positiva cuando el dolor local de la muñeca aparece tras flexionar el pulgar sobre la palma de la mano y colocarlo dentro del puño cerrado mientras el paciente mueve la mano hacia abajo con la muñeca en desviación cubital. El síndrome de túnel carpiano es otro trastorno frecuente de la extremidad superior y se debe a la compresión del nervio mediano en el interior del túnel carpiano, lo que se traduce en parestesias del pulgar, de los dedos segundo y tercero, y de la mitad radial del cuarto, así como, a veces, atrofia de la musculatura tenar. El síndrome de túnel carpiano suele asociarse a embarazo, edema, traumatismos, artrosis, artritis inflamatoria y trastornos infiltrativos (p. ej., amiloidosis). La positividad de los signos de Tinel o Phalen indica este diagnóstico. En ambas pruebas, el golpeteo repetido con el pulgar de la cara palmar de la muñeca (signo de Tinel) o la presión sobre las superficies extensoras de las dos muñecas flexionadas una

contra otra (signo de Phalen) provoca o aumenta las parestesias de distribución mediana.

Dolor de hombro

Durante el estudio de los trastornos del hombro, el médico debe buscar cuidadosamente antecedentes de traumatismos, infecciones, enfermedades inflamatorias, riesgos laborales o enfermedades cervicales previas. Además, hay que preguntar al paciente sobre las actividades o movimientos que despiertan el dolor. Es frecuente que el dolor de hombro proceda de la columna cervical, aunque también puede hacerlo desde lesiones intratorácicas (p. ej., un tumor de Pancoast) o de enfermedades que afectan vesícula biliar, hígado o diafragma. Hay que desplazar el hombro por todo su arco de movimiento, tanto de manera activa como pasiva (con ayuda del explorador): flexión hacia delante, extensión, abducción, aducción y rotación. La inspección manual de las estructuras periarticulares suele proporcionar información diagnóstica útil. El médico debe aplicar presión manual directa sobre la bolsa subacromial, que se encuentra por fuera e inmediatamente debajo del acromion. La bursitis subacromial es una causa frecuente de dolor en el hombro. Por delante de la bolsa subacromial, el tendón bicipital sigue su trayecto en el surco bicipital. La mejor forma de identificarlo es por palpación en el surco haciendo que el paciente rote el húmero hacia dentro y fuera. La presión directa sobre el tendón puede inducir un dolor indicativo de tendinitis bicipital. La palpación de la articulación acromioclavicular puede desencadenar dolor local o revelar hipertrofia ósea o tumefacción sinovial. Aunque la artrosis y la RA suelen afectar la articulación acromioclavicular, es poco frecuente que la artrosis afecte la glenohumeral, a menos que se deba a una causa traumática o laboral. La mejor forma de palpar la articulación glenohumeral es por delante, colocando el pulgar sobre la cabeza del húmero (inmediatamente por dentro y por debajo de la apófisis coracoides) y haciendo que el paciente rote el húmero hacia dentro y afuera. El dolor localizado en esta región indica la presencia de una afección glenohumeral. Raramente puede palparse un derrame articular o tejido, pero en tal caso debe pensarse en infección, RA o desgarro agudo del manguito de los rotadores.

La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores son causas muy frecuentes de dolor en el hombro. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespinoso, infraespinoso, redondo menor y subescapular. El dolor con la abducción activa (pero no con abducción pasiva), el dolor sobre la parte lateral del músculo deltoides, el dolor nocturno y la aparición de un signo de pinzamiento indican tendinitis del manguito de los rotadores. El signo de pinzamiento consiste en que el médico eleve el brazo del paciente en flexión forzada al mismo tiempo que estabiliza la escápula, evitando que rote. Si el dolor aparece antes de llegar a los 180 de flexión hacia delante, el signo es positivo. Un desgarro completo del manguito de los rotadores, frecuente consecuencia de traumatismos, puede manifestarse de la misma forma, aunque es menos común que la tendinitis. La prueba del brazo caído, que consiste en pedir al paciente que mantenga el brazo extendido mientras se lleva a cabo su abducción pasiva, sugiere este diagnóstico. Si el paciente no puede mantener el brazo en esta posición cuando alcanza una abducción de 90, la prueba será positiva. La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores puede confirmarse

con MRI o mediante artrografía.

Dolor de rodilla

La historia clínica detallada permitirá establecer la cronología del dolor de rodilla y la presencia de algún factor predisponente, traumatismo o medicamento que pudiera ser la causa de la molestia. Así, un trastorno rotuliano femoral (p. ej., artrosis) puede originar dolor en la cara anterior de la rodilla que aumenta al subir escaleras. También es importante observar la marcha del paciente. Hay que inspeccionar de manera cuidadosa la rodilla en bipedismo (cargando) y en decúbito prono, y descartar tumefacción, eritema, contusiones, heridas o alteraciones de la alineación. Las formas más frecuentes de alineación viciosa de la rodilla son el *genu varo* (piernas en paréntesis) y el *genu valgo* (piernas en X). La tumefacción ósea de la articulación de la rodilla suele ser secundaria a alteraciones óseas hipertróficas, comunes en trastornos como artrosis y artropatía neuropática. La tumefacción causada por la hipertrofia de las estructuras intrasinoviales (aumento del tamaño de la sinovial o derrame articular) puede manifestarse con fluctuación, peloteo o como un aumento del tejido blando en la bolsa suprarrotuliana (reflexión superior de la cavidad sinovial) o en las zonas interna o externa de la rodilla. Los derrames articulares pueden detectarse también por el peloteo de la rótula hacia abajo por el surco femoral, o explorando el "signo del bulto". Con la rodilla extendida, el examinador comprime manualmente, u "ordeña", el líquido sinovial en sentido inferior desde la bolsa suprarrotuliana a un lado de la rótula. Al aplicar presión manual lateral a la rótula se puede observar la desviación de líquido sinovial (abultamiento) hacia la cara medial. Es importante tener en cuenta que esta maniobra sólo es eficaz para detectar un derrame pequeño o moderado (<100 ml). Muchos trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, gota y síndrome de Reiter se extienden hasta la articulación de la rodilla originando dolor, rigidez, tumefacción o calor. La mejor forma de palpar un *quiste poplíteo de Baker* es con la rodilla parcialmente flexionada; dicho quiste se observa mejor con el paciente de pie y las rodillas completamente extendidas para observar la presencia de hinchazón poplítea desde la proyección posterior.

La bursitis anserina es un trastorno que frecuentemente se pasa por alto y que puede causar dolor de rodilla en los adultos. La bolsa anserina se encuentra por debajo del tendón semimembranoso y a veces se inflama después de traumatismo, sobreuso o inflamación. En los pacientes con fibromialgia casi siempre es dolorosa. La bursitis anserina se manifiesta sobre todo como un punto de sensibilidad a la palpación situado por debajo y por dentro de la rótula, sobre la parte interna de la meseta tibial. Es posible que no existan tumefacción ni eritema. Otras bursitis se pueden presentar también con dolor de rodilla. La bolsa prerrotuliana es superficial y se encuentra sobre la parte inferior de la rótula. La bolsa infrarrotuliana es más profunda; se halla por debajo del ligamento rotuliano, antes de su inserción en la tuberosidad anterior de la tibia.

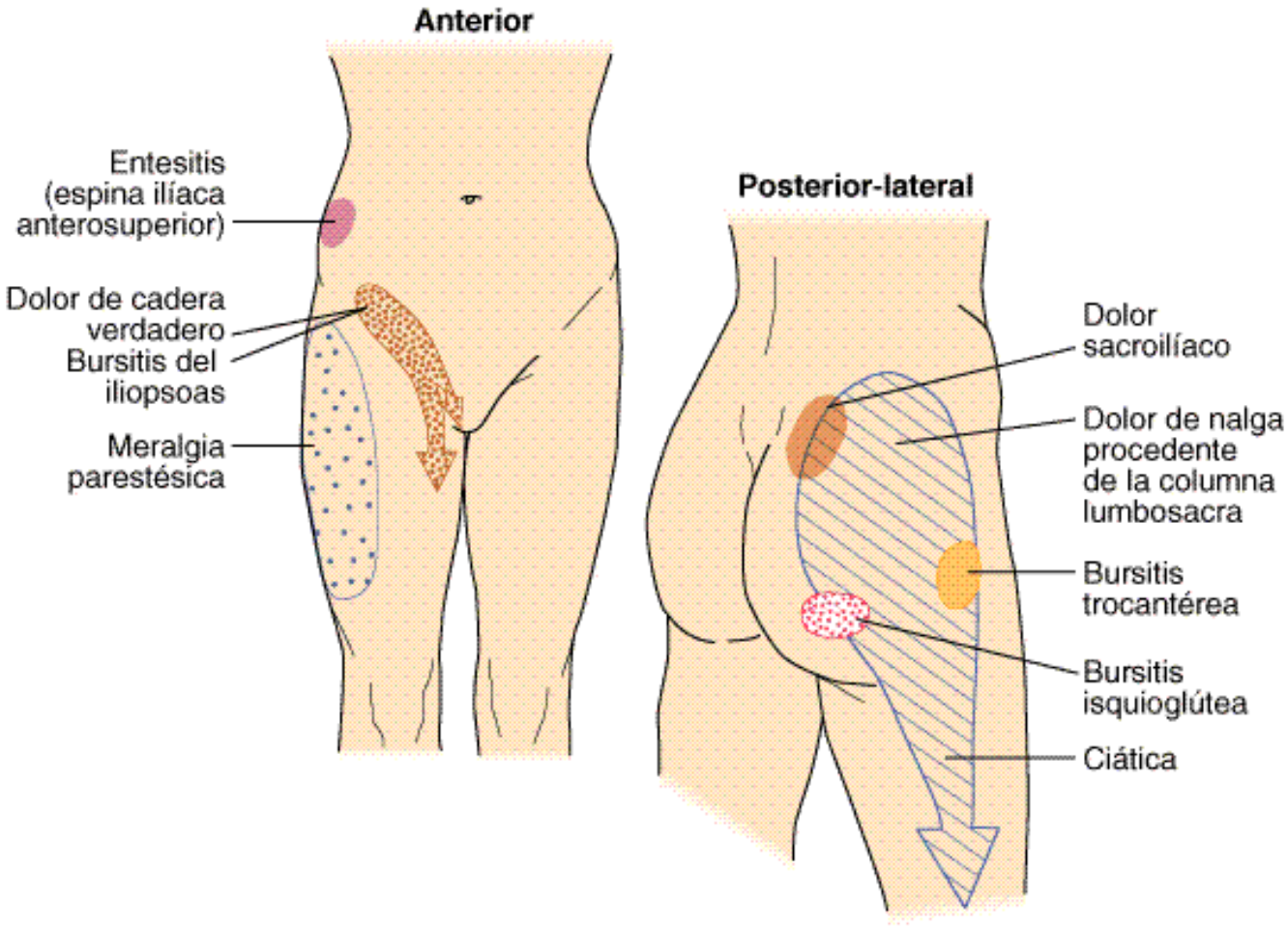
Las alteraciones internas de la rodilla pueden ser debidas a traumatismos o a procesos degenerativos. La lesión del cartílago del menisco (interno o externo) suele manifestarse con dolor crónico o intermitente en la rodilla. Debe pensarse en esta lesión en caso de un antecedente traumático o de actividad deportiva y cuando el paciente relata síntomas de bloqueo, chasquidos o

sensación de que la articulación "cede". El dolor puede detectarse durante la palpación directa sobre la línea articular interna o externa. Asimismo, debe pensarse en este diagnóstico cuando el dolor aparece sobre la línea articular homolateral al someter a tensión interna o externa la articulación. La prueba de McMurray positiva puede indicar un desgarro del menisco. Para realizarla, se fija la rodilla en flexión de 90 y entonces se extiende la pierna, al mismo tiempo que se rota hacia dentro o afuera. Un chasquido doloroso durante la rotación interna puede indicar rotura del menisco externo, y el dolor durante la rotación externa, rotura del menisco interno. Por último, si el paciente tiene un dolor de aparición brusca, posiblemente con tumefacción, antecedentes de traumatismo o un aspirado de líquido sinovial macroscópicamente hemático, deberá sospecharse una lesión de los ligamentos cruzados. La mejor manera de explorar estos ligamentos consiste en provocar el signo del cajón. Con el paciente en decúbito supino, se flexiona parcialmente la rodilla y se estabiliza el pie sobre una superficie. El médico debe intentar desplazar manualmente la tibia hacia delante o atrás en relación con el fémur. Si se detecta un movimiento anterior, es probable que la lesión afecte el ligamento cruzado anterior. Por el contrario, un movimiento significativo hacia atrás indica lesión del ligamento cruzado posterior. La comparación con el lado opuesto ayuda a valorar el significado del desplazamiento anterior o posterior.

Dolor de cadera

La mejor forma de valorar la cadera es observando la marcha del paciente y explorando la amplitud de sus movimientos. La inmensa mayoría de enfermos que se quejan de "dolor de cadera" lo localizan en un solo lado y en la parte posterior, o en la musculatura glútea (fig. 311-7). Dicho dolor puede asociarse o no a dolor lumbar y tiende a irradiar hacia abajo, por la cara posterolateral del muslo. Además, puede haber limitación del arco de movimiento. Esta presentación suele ser secundaria a una artritis degenerativa de la columna lumbosacra y habitualmente sigue una distribución por dermatomas, con afección de las raíces nerviosas que nacen entre L5 y S1. Otros pacientes localizan el "dolor de cadera" lateralmente al área que cubre la bolsa trocantérea. Debido a la profundidad de esta bolsa, no suelen encontrarse tumefacción ni calor. El diagnóstico de bursitis trocantérea puede confirmarse comprobando la sensibilidad al dolor en un punto sobre aquélla. Es posible que el dolor limite el arco de movimiento. El dolor en la articulación de la cadera es menos frecuente y tiende a localizarse por delante, sobre el ligamento inguinal; puede irradiarse hacia dentro, en dirección a la ingle, o a lo largo de la cara anteromedial del muslo. En raras ocasiones, la bursitis del iliopsoas simula un verdadero dolor de cadera. Una historia de traumatismo o de artritis inflamatoria permite sugerir el diagnóstico de bursitis del iliopsoas. El dolor asociado a este tipo de bursitis tiende a empeorar con la hiperextensión de la cadera, y muchos pacientes prefieren flexionar y rotar externamente la cadera para reducir el dolor provocado por una bolsa distendida.

FIGURA 311-7.



Origen del dolor de cadera. (Tomada de *JJ Cush, AF Kavanaugh: Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1999,* con autorización.)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Brower AC: Imaging techniques and modalities, in *Arthritis in Black and White*, AC Brower (ed). Philadelphia, Saunders, 1998, p 1

Kavanaugh A: The utility of immunologic laboratory tests in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 44:2221, 2001 [PMID: 11665961]

Puttick MP: Rheumatology: 11. Evaluation of the patient with pain all over. Can Med Assoc J 164:223, 2001 [PMID: 11332320]

Schumacher HR Jr: Arthritis of recent onset: A guide to evaluation and initial therapy for primary care physicians. Postgrad Med 97:52, 1995 [PMID: 7716092]

Shmerling RH et al: Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA 264:1009, 1990 [PMID: 2198352]

Wernick R: Avoiding laboratory test misinterpretation in geriatric rheumatology. Geriatrics 44:61, 1989 [PMID: 2644158]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artrosis: introducción

La artrosis, denominada también erróneamente enfermedad articular degenerativa, consiste en la insuficiencia de las articulaciones diartrodiales (móviles, tapizadas por la sinovial). En la artrosis idiopática (primaria), la forma más frecuente de esta enfermedad, no existen factores predisponentes obvios. La artrosis secundaria es anatomopatológicamente indistinguible de la idiopática, pero se puede atribuir a una causa subyacente (cuadro 312-1).

Cuadro 312-1. Trastornos musculoesqueléticos inducidos por fármacos y drogas

I. Idiopática
A. Artrosis localizada
1. Manos: nodular (con nódulos de Heberden y de Bouchard), artrosis interfalángica erosiva (sin nódulos), de la primera articulación carpometacarpiana
2. Pies: deformidad en valgo del dedo gordo (*hallux valgus*), rigidez del dedo gordo (*hallux rigidus*), dedos contraídos (dedos en martillo, alzados/ladeados), articulación astragalonavicular
3. Rodilla:
a. Compartimiento interno
b. Compartimiento externo
c. Compartimiento femororrotuliano
4. Cadera:
a. Excéntrica (superior)
b. Concéntrica (axil, interna)
c. Difusa (*coxae senilis*)
5. Columna vertebral:
a. Articulaciones apofisarias
b. Articulaciones intervertebrales (discos)
c. Espondilosis (osteofitos)
d. Ligamentosa (hiperostosis, enfermedad de Forestier, hiperostosis esquelética idiopática difusa idiopática)

6. Otras localizaciones únicas: p. ej., glenohumeral, acromioclavicular, tibioastragalina, sacroilíaca, temporomandibular
B. La artrosis generalizada comprende tres o más áreas consignadas hasta aquí (Kellgren-Moore)
II. Secundaria
A. Traumatismos
1. Agudos
2. Crónicos (laborales, del deporte)
B. Congénita o del desarrollo
1. Enfermedades localizadas: Legg-Calvé-Perthes, luxación congénita de la cadera, desprendimiento epifisario
2. Factores mecánicos: piernas de longitud desigual, deformidades en varo/valgo, síndromes de hipermovilidad
3. Displasias óseas: displasia epifisaria, displasia espondiloepifisaria, osteonicondistrofia
C. Metabólicas
1. Ocronosis (alcaptonuria)
2. Hemocromatosis
3. Enfermedad de Wilson
4. Enfermedad de Gaucher
D. Endocrinas
1. Acromegalia
2. Hiperparatiroidismo
3. Diabetes mellitus
4. Obesidad
5. Hipotiroidismo
E. Enfermedades por depósito de calcio
1. Depósito de pirofosfato cálcico dihidratado
2. Artropatía por depósito de apatita
F. Otras enfermedades óseas y articulares
1. Localizadas: fracturas, necrosis avascular, infecciones, gota
2. Difusas: artritis reumatoide (inflamatoria), enfermedad de Paget, osteopetrosis, osteocondritis
G. Neuropática (articulaciones de Charcot)
H. Endémica
1. Kashin-Beck
2. Mseleni
I. Otras

1. Congelación
2. Enfermedad de Caisson
3. Hemoglobinopatías

Fuente: De HJ Mankin et al: J Rheumatol 13:1127, 1986, con autorización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología y factores de riesgo

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente del ser humano. En los ancianos, la artrosis de rodilla es la primera causa de incapacidad crónica en los países desarrollados; en Estados Unidos hay unas 100 000 personas que no pueden ir sin ayuda de la cama al cuarto de baño a causa de una artrosis de rodilla o de la cadera.

Por debajo de los 55 años, la artrosis se distribuye por igual en ambos sexos; en los mayores de esa edad, la artrosis de la cadera es más frecuente en varones, mientras que la artrosis de las articulaciones interfalángicas y de la base del pulgar afecta más a las mujeres. Asimismo, los signos radiográficos de la artrosis de rodilla y, especialmente cuando hay *síntomas*, es más frecuente en las mujeres que en los varones (cuadro 312-2).

Cuadro 312-2. Factores de riesgo de la artrosis

Edad
Sexo femenino
Raza
Factores genéticos
Traumatismos articulares importantes[a]
Esfuerzo repetitivo, por ejemplo profesionales[a]
Obesidad[a]
Defectos congénitos o del desarrollo[a]
Enfermedad articular inflamatoria previa
Trastornos metabólicos o endocrinos

[a] Potencialmente modificable.

Fuente: Adaptado de M Hochberg: J Rheumatol 18:1438, 1991, con autorización.

Existen diferencias raciales tanto en la prevalencia de la artrosis como en la predilección de la

enfermedad por ciertas articulaciones. En los chinos de Hong Kong, la incidencia de la artrosis de cadera es menor que en las personas de raza blanca de ese mismo país; en Estados Unidos la artrosis es más frecuente en los amerindios que en las personas de raza blanca, y en Sudáfrica, la artrosis de cadera es mucho más frecuente en los negros que en los blancos. Se ignora si estas diferencias son genéticas o se deben al distinto uso que se hace de las articulaciones según el trabajo o los hábitos de la vida.

En algunos casos, la relación entre la herencia y la artrosis es menos ambigua. Así, la madre y la hermana de una mujer con artrosis de las articulaciones interfalángicas distales (*distal interphalangeal*, DIP) (con nódulos de Heberden) tienen de dos o tres veces más probabilidades de padecer artrosis en esas articulaciones que la madre y la hermana de una mujer no afectada. Los análisis de asociación han permitido identificar varios genes potenciales que codifican proteínas estructurales de la matriz extracelular del cartílago y hueso y que participan en la regulación de la densidad ósea. Sin embargo, no se han identificado mutaciones en la variedad primaria (esto es, idiopática) de artrosis. La mayor parte de las mutaciones identificadas se acompañan de síndromes relativamente raros, característica que se puede clasificar como artrosis secundaria. Las mutaciones de los genes COL2A1, por ejemplo, se acompañan de fenotipos clínicos que van desde una displasia espondiloepifisaria leve hasta una artrosis generalizada agresiva que comienza desde etapas tempranas de la vida. Quizá finalmente surgirá una clasificación de "artrosis común" con base en el defecto genético causal en lugar de los fenotipos clínicos tan variables. Esto permitiría la creación de pruebas para diagnosticar los defectos moleculares e, idealmente, de un tratamiento profiláctico.

La edad es el factor de riesgo más importante en la artrosis. En una investigación radiográfica realizada con mujeres menores de 45 años, sólo 2% tenían artrosis, mientras que entre los 45 y 64 años, la prevalencia fue de 30%, y en las mayores de 65 años fue de 68%. En los varones, las cifras son casi las mismas, sólo algo menores en los grupos de edad más avanzada.

También son factores de riesgo importantes los traumatismos y el uso repetido de la articulación. La insuficiencia del ligamento cruzado anterior o las lesiones del menisco (y la meniscectomía) puede producir artrosis de la rodilla. Aunque la lesión del cartílago articular puede ocurrir en el momento de la lesión o más adelante (con el uso de la articulación afectada), incluso el cartílago normal puede degenerar si hay inestabilidad o incongruencia articular. Es casi seguro que una persona con fractura trimaleolar acabará padeciendo artrosis del tobillo. En la artrosis, el tipo de afección articular depende de las sobrecargas previas, sean o no de origen profesional. Por eso, aunque la artrosis del tobillo es frecuente en los bailarines de ballet, la del codo en los lanzadores de béisbol y la de las articulaciones metacarpofalángicas en los boxeadores, la artrosis de esas articulaciones no es nada frecuente en la población general.

Como en Estados Unidos la población participa cada vez más en las campañas de prevención de las enfermedades cardiovasculares, conviene advertir que si se excluye a los traumatismos graves, no hay datos convincentes que permitan establecer una asociación entre ciertas actividades deportivas y la artrosis. No se ha demostrado que las carreras de fondo ni el trote produzcan artrosis. Sin

embargo, esta evidente falta de asociación quizá se deba a la ausencia de buenos estudios a largo plazo, a las dificultades para realizar una evaluación retrospectiva de esas actividades y a los sesgos de selección, es decir, al abandono de esos ejercicios por quienes sufren lesiones articulares. En cambio, las actividades profesionales, como las que llevan a cabo los operarios de martillos neumáticos y de molinos de algodón, los estibadores y los mineros del carbón, pueden causar artrosis de las articulaciones que se utilizan más repetidamente en estas labores. Los varones cuyas tareas obligan a flexionar las rodillas y cuyas demandas físicas son al menos de mediana intensidad tienen más signos radiográficos y lesiones más intensas de artrosis de las rodillas que las personas cuyas ocupaciones no exigen esos movimientos.

La obesidad es un factor de riesgo para la artrosis de rodillas y de manos. Las personas que en la exploración física básica llegan al quintil máximo del índice de masa corporal corren un riesgo relativo de sufrir artrosis de la rodilla en los siguientes 36 años de 1.5 en los varones y de 2.1 en las mujeres; esas cifras se elevan a 1.9 y 3.2, respectivamente en el caso de la artrosis *grave* de la rodilla, lo cual sugiere que la obesidad desempeña un papel todavía más importante en la etiología de las formas graves de artrosis de la rodilla. Además, los obesos que todavía no tienen artrosis pueden disminuir ese riesgo, pues se ha observado que si pierden 5 kg de peso, las probabilidades de padecer artrosis de rodilla con sus síntomas disminuye en 50 por ciento.

Hay poca correlación entre los síntomas y la gravedad de las lesiones de la artrosis. Muchas personas que tienen lesiones radiográficas de artrosis avanzada no padecen ningún síntoma. Se conocen mal los factores de riesgo que influyen en la aparición del *dolor* y la *incapacidad* en las personas afectadas. En la artrosis de la rodilla, la incapacidad depende mucho más de la debilidad del cuadríceps que del dolor articular o de la intensidad de los cambios radiográficos. Con un mismo grado de lesión anatomopatológica, las mujeres tienen más probabilidades de padecer síntomas que los varones, los pensionados que los que siguen trabajando y los divorciados que los casados. Los dolores articulares de las personas con artrosis que carecen de apoyo social se alivian igualmente con las llamadas telefónicas de un entrevistador experto no médico que con los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), lo que subraya la importancia de los factores psicosociales como determinantes del dolor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

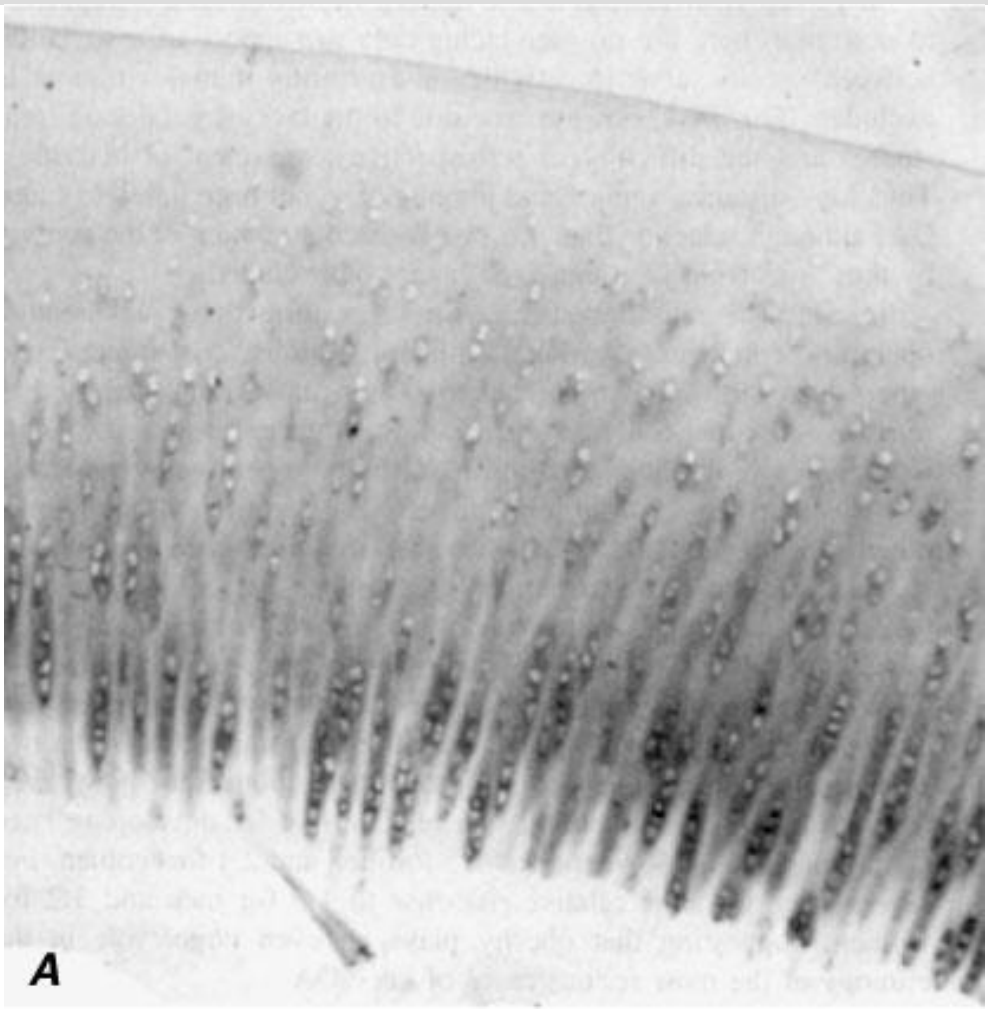
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

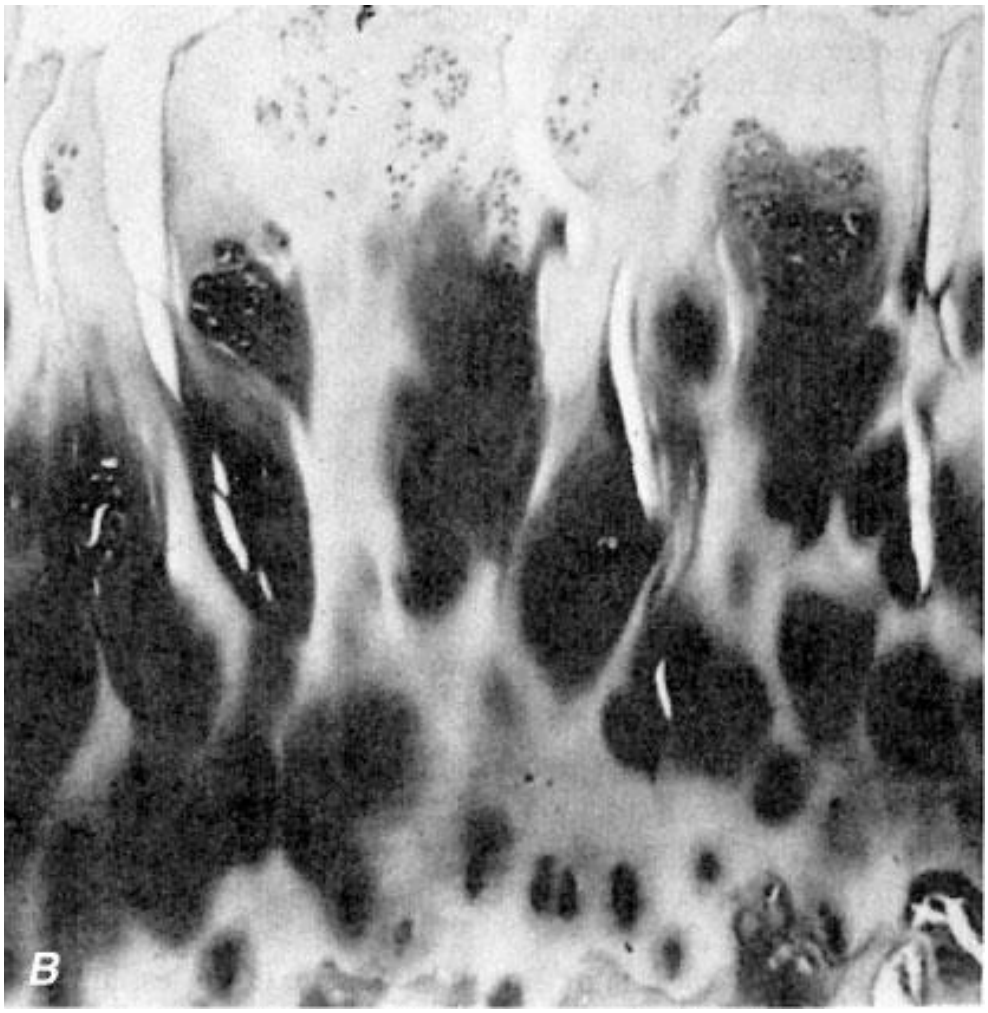
Anatomía patológica

Aunque el dato anatomopatológico primordial de la artrosis es una pérdida progresiva del cartílago articular, la artrosis no es una enfermedad de un solo tejido sino de un *órgano*, la sinovial articular, en la que todos los tejidos, además del cartílago, están lesionados: el hueso subcondral, la sinovial, los meniscos, ligamentos y el dispositivo de apoyo neuromuscular.

Las lesiones anatomopatológicas más llamativas de la artrosis suelen verse en las áreas del cartílago articular que soportan las cargas. En las primeras fases, el cartílago es más grueso de lo normal, pero al avanzar el proceso, la superficie articular se adelgaza, el cartílago se reblandece, la superficie se agrieta y aparecen hendiduras verticales (fibrilación) (fig. 312-1). En el cartílago profundo aparecen úlceras que se extienden al hueso. También pueden verse áreas de reparación fibrocartilaginosa, pero esa reparación tisular (hística) es de calidad inferior y no alcanza la resistencia a las sobrecargas mecánicas que posee el cartílago hialino original. Todo el cartílago mantiene activamente su recambio metabólico, y los condrocitos se multiplican formando grupos apiñados o racimos (clones). Sin embargo, más tarde el cartílago pierde células.

FIGURA 312-1.


A


B

A. Cartílago articular normal. Obsérvense la superficie íntegra y la distribución uniforme de los condrocitos. No hay figuras mitóticas en el cartílago articular del adulto normal. *B.* Cartílago con artrosis. Obsérvese la pérdida de integridad de la superficie del cartílago, con aparición de fisuras verticales (fibrilación) y distribución irregular de las células. Hay muchos condrocitos en fase de multiplicación y formando racimos. Tinción con safranina-O que se fija a las cadenas glucosaminoglucansulfatadas de los proteoglucanos. Véanse también las áreas débilmente teñidas (matriz extracelular pálida) debidas a la pérdida de los proteoglucanos.

Otros datos característicos de la artrosis son la remodelación y la hipertrofia óseas. En la región subcondral hay crecimiento del hueso por aposición, lo que produce una imagen radiográfica de "esclerosis" ósea. El hueso situado por debajo del cartílago ulcerado se erosiona y puede adquirir un aspecto marfileño o ebúrneo. El crecimiento del hueso y el cartílago en los bordes de la articulación da lugar a la formación de osteofitos (rebabas), que alteran el contorno articular y pueden causar limitación de los movimientos. La sinovitis crónica parcelaria y el engrosamiento de la cápsula articular pueden restringir aún más los movimientos. La atrofia de los músculos periarticulares es frecuente y puede tener un cometido importante en los síntomas y, como antes se señaló, en la incapacidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La principal carga que soporta el cartílago articular (el tejido que más sufre las consecuencias de la artrosis) está representada por la contracción de los músculos que fijan o mueven la articulación. Aunque el cartílago, dada su masa, absorbe muy bien los impactos, su espesor sólo es mayor de 1 a 2 mm en algunos sitios, demasiado delgado para ser la única estructura capaz de absorber los choques que ha de sufrir la articulación. Los otros mecanismos de protección corresponden al hueso subcondral y los músculos periarticulares.

El cartílago articular cumple dos funciones de índole mecánica que son esenciales para la articulación. En primer lugar, proporciona una superficie de contacto sumamente lisa, de modo que cuando la articulación se mueve, los huesos resbalan uno sobre otro apenas sin esfuerzo. Además, gracias a la acción lubricante del líquido sinovial, el coeficiente de fricción que corresponde al roce de los dos cartílagos articulares, incluso en condiciones de sobrecarga articular normal, es 15 veces menor que el de dos cubos de hielo al frotarlos entre sí. En segundo lugar, el cartílago articular impide que los impactos se concentren y evita por tanto que el hueso se resquebraje por acción de esos choques.

La artrosis aparece en cualquiera de estas dos situaciones: 1) por pérdida de integridad de los tejidos articulares que han de soportar sobrecargas excesivas, aunque las propiedades biomecánicas del cartílago se conserven normalmente, o 2) por deterioro de las propiedades físicas del cartílago y del hueso aunque las sobrecargas sean moderadas.

Aunque el cartílago articular resiste muy bien los desgastes que producen las oscilaciones o vaivenes reiterados, la sobrecarga que producen los impactos repetidos pronto conduce a insuficiencia articular. Esto explica la elevada prevalencia de la artrosis en ciertas localizaciones relacionadas con las sobrecargas que se soportan, sean o no de origen profesional. Las lesiones más precoces aparecen en general en los sitios de la articulación que están sometidos a fuerzas de compresión más intensas. Algunos casos de artrosis "idiopática" de la cadera pueden deberse a defectos sutiles congénitos o del desarrollo, como subluxación-luxación congénita de la cadera, displasia del acetábulo, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, o deslizamiento epifisario de la cabeza femoral, que aumentan la congruencia articular y concentran las cargas dinámicas.

Los procesos morbosos que disminuyen la capacidad del cartílago o del hueso subcondral para deformarse favorecen el desarrollo de la artrosis. En la ocronosis, por ejemplo, la acumulación de

polímeros del ácido homogentísico produce rigidez del cartílago, y en la osteopetrosis hay rigidez de las trabéculas óseas subcondrales. En ambos procesos, suele observarse artrosis generalizada e intensa a los 40años de edad. Experimentalmente, si el hueso subcondral se vuelve rígido, las cargas debidas a los impactos repetidos producen en seguida roturas del cartílago suprayacente. A la inversa, la osteoporosis, donde el hueso es anormalmente débil, puede proteger contra la artrosis.

Matriz extracelular del cartílago articular normal

El cartílago articular está formado por dos clases principales de macromoléculas: los proteoglucanos (PG), de los que dependen la rigidez o resistencia a la compresión del tejido y su capacidad para soportar las cargas, y el colágeno, que proporciona resistencia a la distensión y al cizallamiento (esfuerzo cortante). Aunque se ha demostrado que las células y la matriz del cartílago articular normal contienen proteasas lisosómicas (catepsinas), es probable que, dado el pH bajo del medio, la actividad de proteoglucanasa de estas enzimas se circunscriba al interior de las células o al área pericelular inmediata. Sin embargo, el cartílago posee también una serie de metaloproteinasas de la matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP), como estromelisina, colagenasa y gelatinasa, que pueden descomponer todos los componentes de la matriz extracelular a pH neutro. Cada una de esas enzimas es secretada por los condrocitos en forma de proenzimas latentes, y su activación exige la escisión proteolítica de su secuencia N-terminal. El grado de actividad de las MMP en el cartílago en un determinado momento depende de un equilibrio entre la activación de la proenzima y la inhibición de la enzima activa por acción de los inhibidores hísticos. Gran parte del conjunto hístico total de agrecano, principal proteoglucano del cartílago articular, es degradado por una proteinasa, que separa el núcleo de la proteína de la molécula en un sitio distinto del sitio de separación de las metaloproteinasas de la matriz. La enzima que ejecuta esta separación es llamada *agrecanasa*.

El recambio de cartílago sano es afectado por una secuencia de degradación; al parecer, la fuerza incitante es la interleucina (IL) 1, citocina producida por los mononucleares (incluyendo las células que revisten la membrana sinovial) y sintetizada por los condrocitos. La IL-1 estimula la síntesis y secreción de las MMP latentes y del activador hístico del plasminógeno. El plasminógeno, que es el sustrato de esta última enzima, puede ser sintetizado por los condrocitos o bien penetrar en el cartílago desde el líquido sinovial. Tanto el plasminógeno como la estromelisina pueden intervenir en la activación de las MMP latentes. La IL-1, además de su acción catabólica sobre el cartílago, inhibe la síntesis de los PG por los condrocitos y la reparación de la matriz (véase más adelante en este capítulo). Las principales proteinasas que intervienen en la degradación de la matriz del cartílago articular de ser humano son la colagenasa-3 (MMP-13) y la agrecanasa-1 (ADAMTS4). Al parecer, la actividad de MMP-13 es regulada a través de la activación transcripcional por las citocinas y la activacion de las pro-formas en la superficie celular. La actividad transcripcional es gobernada principalmente por la vía de las cinasas de proteína activada por el mitógeno p38, pero también participa el factor nuclear kappa B. En la actualidad existe gran interés por la posibilidad de inhibir la degradación de la matriz de cartílago con fármacos que bloqueen la actividad transcripcional dependiente de p38 de la expresión de MMP-13 o que controlen la activación

extracelular de la forma secretada de agrecanasa-1 (ADAMTS4).

El equilibrio del sistema yace en los inhibidores de las enzimas que degradan a la matriz, por ejemplo inhibidor hístico de metaloproteinasa (*tissue inhibitor of metalloproteinase*, TIMP) e inhibidor 1 del activador de plaminógeno (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), que son sintetizados por el condrocito y limitan la actividad degradante de las MMP y el activador de plasminógeno, respectivamente. Si el TIMP o el PAI-1 se destruyen o sus cantidades son insuficientes con respecto a las enzimas activas, la estromelisina y la plasmina actúan libremente sobre los sustratos de la matriz. La estromelisina puede descomponer el núcleo de proteínas de los PG y activar la colagenasa latente. La conversión de la estromelisina latente en una proteasa muy destructiva por acción de la plasmina es otro mecanismo capaz de provocar la degradación de la matriz.

Los mediadores polipeptídicos, como el factor del crecimiento similar a la insulina 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) y el factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta estimulan la síntesis de los PG. Regulan el metabolismo de la matriz del cartílago normal y pueden influir en la reparación de la matriz en la artrosis. Estos factores del crecimiento modulan las vías catabólica y anabólica del metabolismo del condrocito; al atenuar a los receptores de IL-1 en el condrocito, disminuyen la degradación de PG. Además de su respuesta a las citocinas y a una gran variedad de mediadores biológicos, el metabolismo de los condrocitos en el cartílago sano puede regularse directamente a través de la carga mecánica. La carga estática inhibe la síntesis de PG y proteínas, mientras que las cargas relativamente breves estimulan la biosíntesis de la matriz.

Fisiopatología de las alteraciones del cartílago en la artrosis

La mayoría de los autores creen que los principales cambios de la artrosis se producen en el cartílago. Es evidente que ocurren alteraciones en el tamaño y la disposición de las fibras de colágeno. Los datos bioquímicos son congruentes con la existencia de un defecto en la red del colágeno de la matriz, debido quizá a la pérdida o disgregación del "pegamento" que mantiene unidas las fibras adyacentes. Éste es uno de los primeros cambios que se han observado en la matriz y que parece ser irreversible.

El "desgaste" puede ser uno de los factores responsables de la pérdida del cartílago, pero también hay pruebas sólidas que apoyan el cometido de las enzimas lisosómicas y las MMP en la pérdida de gran parte de la matriz del cartílago que se produce en la artrosis. Si la síntesis y la secreción de esa matriz son estimuladas por la IL-1 u otros factores (p. ej., estímulos mecánicos), es posible que MMP, la plasmina y las catepsinas intervengan en la degradación del cartílago articular. El TIMP y el PAI-1 pueden actuar estabilizando todo este sistema, al menos temporalmente, mientras que factores del crecimiento como IGF-1 y TGF-β intervienen en procesos de reparación capaces de curar la lesión o, al menos, de estabilizar el proceso. Existe un desequilibrio estequiométrico entre la concentración de las enzimas activas y la del TIMP, que quizá esté sólo un poco elevado.

Probablemente el óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) participa en la lesión del cartílago articular en la

artosis, puesto que estimula la síntesis de MMP en los condrocitos. Los condrocitos constituyen una fuente importante de NO, cuya síntesis es estimulada por IL-1 y factor de necrosis tumoral y por las fuerzas cortantes. En un modelo experimental de artrosis, el tratamiento con un inhibidor selectivo de la sintasa de NO inducible redujo la gravedad de la lesión cartilaginosa.

En el cartílago afectado por la artrosis, los condrocitos se multiplican y mantienen una actividad metabólica intensa, produciendo mayores cantidades de DNA, RNA, colágeno, PG y proteínas ajenas al colágeno. Por esta razón no es exacto considerar a la artrosis una enfermedad articular *degenerativa*. Antes de que se descomponga el cartílago y se agoten los PG, esta gran actividad biosintética puede elevar la concentración de los PG, lo cual es posible que se asocie a un engrosamiento del cartílago y a una fase de la homeostasis conocida como *artrosis compensada*. Estos mecanismos pueden mantener la articulación en un estado funcional aceptable durante años. Sin embargo, el tejido reparado no resiste las sobrecargas mecánicas con la misma eficacia que el cartílago hialino normal y finalmente, al menos en algunos casos, disminuye la síntesis de PG y aparece el "estadio terminal" de la artrosis, en que se pierde todo el espesor del cartílago.

Las lesiones traumáticas constituyen un factor de riesgo de artrosis secundaria (cuadro 312-1). Las lesiones mecánicas del cartílago articular *in vitro* originan edema, alteraciones de las propiedades bioquímicas, muerte celular, cambios en la biosíntesis de las macromoléculas de la matriz, pérdida de los PG, degradación del colágeno y aumento en la expresión de los genes de las metaloproteinasas de la matriz.

Aún no se conoce la magnitud en que los cambios antes mencionados son producidos por la lesión mecánica directa más que por degradación mediada por células. La lesión también puede aumentar la respuesta de los condrocitos a los estímulos producidos por las citocinas. Por otro lado, tal vez facilite la difusión de citocinas en la matriz. A diferencia de lo que ocurre en el caso del cartílago rotuliano, la pérdida de glucosaminoglicano del cartílago del tobillo no aumenta después de una lesión mecánica del tejido y de su contacto con las citocinas. Los condrocitos del cartílago articular de algunas articulaciones reaccionan de manera distinta a citocinas, fuerzas mecánicas y factores del crecimiento que los de otras articulaciones, lo que probablemente explica la menor frecuencia de artrosis en determinadas articulaciones, por ejemplo tobillo y rodilla.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

En la artrosis, el dolor articular suele calificarse como sordo, profundo y localizado en la articulación enferma. Normalmente, el dolor de la artrosis se acentúa con el uso de la articulación y se alivia con el reposo, pero a medida que la enfermedad avanza, se vuelve más persistente. El dolor nocturno que dificulta el sueño se observa de manera especial en la artrosis avanzada de la cadera y puede ser enervante. La rigidez de la articulación afectada al levantarse por la mañana o tras un período de inactividad (p. ej., un viaje en automóvil) puede ser intensa, pero suele durar menos de 20 min. En la artrosis primaria no suele haber manifestaciones generales.

Como el cartílago articular carece de inervación, el dolor articular de la artrosis debe tener su origen en otras estructuras (cuadro 312-3). En algunos casos, el dolor se debe a la distensión de las terminaciones nerviosas del periostio que recubre los osteofitos; en otros, a las microfracturas del hueso subcondral o a la hipertensión medular causada por la distorsión del flujo sanguíneo consecutiva al engrosamiento de las trabéculas subcondrales. También pueden producir dolor la inestabilidad articular seguida de distensión de la cápsula articular y el espasmo muscular.

Cuadro 312-3. Causas de dolor articular en pacientes con artrosis

Origen	Mecanismo
Sinovial	Inflamación
Hueso subcondral	Hipertensión medular, microfracturas
Osteofitos	Distensión de las terminaciones nerviosas periósticas
Ligamentos	Estiramiento
Cápsula	Inflamación, distensión
Músculo	Espasmo

En algunos pacientes con artrosis, la sinovitis es la causa del dolor articular. En la artrosis avanzada, los signos histológicos de inflamación pueden ser tan notorios como en la sinovial de un paciente con artritis reumatoide (cap. 301). En la artrosis, la sinovitis puede deberse a la fagocitosis que experimentan los fragmentos del cartílago y del hueso que se han desprendido de la superficie articular erosionada (partículas de desgaste), a la liberación por el cartílago de macromoléculas solubles de la matriz o a los cristales de pirofosfato cálcico o de hidroxiapatita. En otros casos puede ocurrir que los inmunocomplejos que contienen antígenos procedentes de la matriz del

cartílago queden secuestrados en el tejido colagenoso de la articulación y den lugar a una sinovitis crónica con actividad inflamatoria poco intensa. En cambio, en las primeras fases de la artrosis puede que no exista inflamación sinovial ni siquiera en los pacientes con dolores crónicos, lo que sugiere que el dolor articular se debe entonces a alguno de los demás factores antes mencionados.

La exploración física de las articulaciones artrósicas puede revelar la existencia de hipersensibilidad localizada al contacto, e hinchazón ósea o de los tejidos blandos. Son características las crepitaciones óseas (sensación de roce de los huesos desencadenada por los movimientos articulares). Si hay derrame articular, no suele ser importante. Con la palpación puede percibirse cierto grado de calor en la articulación. La atrofia de los músculos periarticulares puede deberse a la falta de uso o a la inhibición refleja de las contracciones musculares. En las fases avanzadas del proceso puede haber deformidades visibles, hipertrofia ósea, subluxaciones e intensa limitación de la movilidad articular. Pero la idea de que la artrosis es inexorablemente progresiva no es exacta. En muchos pacientes, la enfermedad se detiene y en algunos se observa regresión del dolor articular e incluso de las alteraciones radiográficas.

Aunque el diagnóstico de artrosis suele ser sencillo dada la elevada prevalencia de las alteraciones radiográficas propias de la artrosis en individuos asintomáticos, es importante asegurarse de que el dolor articular de un paciente con signos radiográficos de artrosis no se deba a otras causas, como reumatismo de los tejidos blandos (p. ej., bursitis anserina de la rodilla, bursitis trocantérea de la cadera), radiculopatías, dolor referido desde otra articulación (p. ej., 25% de los pacientes con una lesión de la cadera tienen dolor referido a la rodilla), neuropatía de atrapamiento, enfermedad vascular (claudicación) o alguna forma de artritis (p. ej., sinovitis inducida por microcristales, artritis séptica). Por lo común no es difícil distinguir la artrosis de una enfermedad reumática generalizada, como la artritis reumatoide, porque en esos casos la afección articular suele ser bilateral, simétrica y poliarticular, con participación de las muñecas y de las articulaciones metacarpofalángicas (que generalmente no están afectadas en la artrosis) y hay también síntomas generales, como rigidez matutina prolongada, cansancio, pérdida de peso o fiebre.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos de laboratorio y signos radiográficos

El diagnóstico de artrosis suele basarse en los datos clínicos y radiográficos. En las primeras fases, la radiografía puede ser normal, pero el estrechamiento del espacio articular se vuelve más evidente a medida que desaparece el cartílago articular. Otros signos radiográficos característicos son esclerosis del hueso subcondral, quistes subcondrales y osteofitos. También pueden verse alteraciones del contorno articular debidas a la remodelación ósea y subluxaciones. La pérdida del espacio articular tibiofemoral se considera un sustituto radiográfico del adelgazamiento del cartílago articular, pero esta falta de espacio no indica con precisión el estado del cartílago articular en los pacientes con artrosis incipiente sin datos radiográficos de cambios óseos (p. ej., esclerosis subcondral o quistes, osteofitos). De igual modo, la presencia exclusiva de osteofitos, si no hay otros signos radiográficos de artrosis, puede deberse al envejecimiento más que a la artrosis. Como ya se dijo, en la artrosis suele haber mucha discordancia entre la intensidad de los datos radiográficos, la importancia de los síntomas y el grado de incapacidad funcional. Por eso, aunque >90% de las personas de más de 40 años tienen algunas alteraciones radiográficas propias de artrosis en las articulaciones que soportan peso, sólo 30% de esas personas padecen síntomas.

No existen análisis de laboratorio que establezcan el diagnóstico de artrosis, pero algunas pruebas ayudan a identificar las causas de la artrosis secundaria. La artrosis primaria no es de tipo diseminado, de manera que la velocidad de eritrosedimentación, la química sanguínea, la biometría hemática y el examen general de orina son normales. El análisis del líquido sinovial revela leucocitosis discreta (<2 000 leucocitos/μl) con predominio de mononucleares. Este estudio es especialmente útil para excluir otras enfermedades, como depósito de pirofosfato cálcico dihidratado (cap. 313), gota (cap. 313) o artritis séptica (cap. 314).

Antes de que aparezcan los cambios radiográficos, la posibilidad de diagnosticar artrosis por medio de la química sin recurrir a un procedimiento invasor (p. ej., artroscopia) es muy limitada. La resonancia magnética y la ecografía no se han acreditado lo suficiente para recomendarlas de manera sistemática para diagnosticar artrosis o vigilar la evolución de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

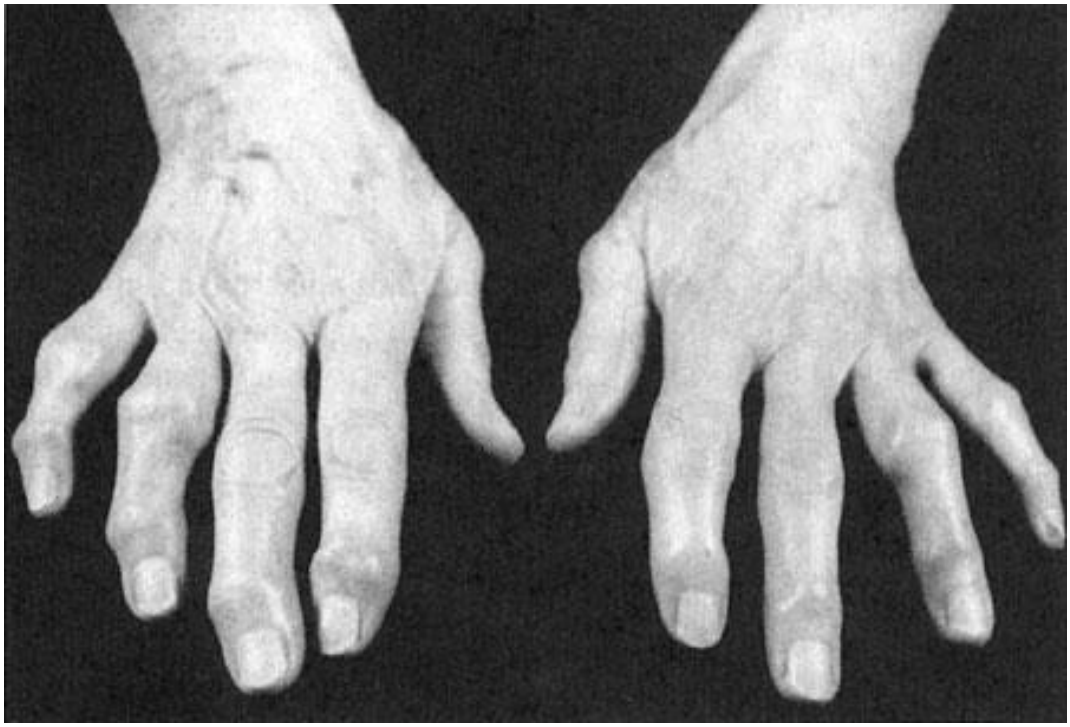
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artrosis en articulaciones específicas

Articulaciones interfalángicas

La variedad más común de artrosis idiopática corresponde a los nódulos de Heberden (hiperplasia ósea de las articulaciones interfalángicas distales) (fig. 312-2). También existe una transformación similar en las articulaciones interfalángicas proximales denominada nódulos de Bouchard. Con frecuencia estos nódulos aparecen de manera gradual, originan muy pocas molestias y no suelen interferir en la función. Sin embargo, en ocasiones se acompañan de dolor, enrojecimiento y edema, que pueden ser desencadenados por un traumatismo leve. En la inserción del tendón extensor de los dedos en la base de la falange distal se forman quistes dorsales gelatinosos.

FIGURA 312-2.



Artrosis nodular. Obsérvese el aumento de tamaño del hueso en las articulaciones interfalángicas distales y proximales (nódulos de Heberden y de Bouchard, respectivamente). (Reproducido de *Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, 1991, 1995.* Con autorización del *American College of Rheumatology.*)

Artrosis erosiva

La artrosis erosiva se ubica principalmente en las articulaciones interfalángicas proximales o distales. Este tipo de artrosis es más destructiva que la artrosis típica; se acompaña de datos radiográficos de colapso de la placa subcondral y algunas veces de anquilosis ósea. La deformidad y las deficiencias funcionales son en ocasiones pronunciadas. La membrana sinovial exhibe una infiltración más extensa de mononucleares que en otros tipos de artrosis.

Artrosis generalizada

La artrosis generalizada se caracteriza por lesiones en tres o más articulaciones o grupos de ellas (las articulaciones interfalángicas proximales y distales se consideran como un solo grupo cada una). Se acompaña de grandes nódulos de Heberden y Bouchard. Los brotes de inflamación se caracterizan por edema de los tejidos blandos, enrojecimiento y calor. La velocidad de eritrosedimentación se acelera, pero el factor reumatoide sérico es negativo.

Base del pulgar

La segunda región que se lesiona con más frecuencia por la artrosis es la base del pulgar. Frecuentemente se acompaña de edema, hipersensibilidad y crepitación al mover la articulación, con pérdida del movimiento y la fuerza. La formación de osteofitos origina un aspecto "cuadrado" (fig. 312-3). El dolor por pellizcamiento provoca la aducción del pulgar y la contractura del primer espacio interdigital, que con frecuencia origina hiperextensión compensadora de la primera articulación metacarpofalángica y deformidad del pulgar en cuello de cisne.

FIGURA 312-3.



Artrosis de la primera articulación carpometacarpiana. Obsérvese la forma cuadrangular de la base del pulgar, debida al aumento de tamaño del hueso y a la remodelación articular.

Cadera

Los defectos congénitos o del desarrollo (p. ej., displasia del acetábulo, enfermedad de Legg-Calvé-

Perthes, deslizamiento epifisario de la cabeza femoral) pueden explicar ciertos casos de artrosis de la cadera. El dolor de esta afección se percibe generalmente en la región inguinal, pero puede referirse a las nalgas o a la parte proximal del muslo. Con menos frecuencia, la artrosis de la cadera produce dolor en la rodilla. El dolor se puede desencadenar moviendo la cadera afectada en toda su amplitud. Al principio, la flexión puede ser indolora, pero la rotación interna exacerba el dolor. Pronto hay limitación y pérdida de la rotación interna, seguida de pérdida de la extensión, de la aducción y de la flexión como consecuencia de la fibrosis de la cápsula articular, de los osteofitos expansivos, o de ambas cosas.

Rodilla

La artrosis de la rodilla puede afectar el compartimiento femorotibial interno o externo, el compartimiento femororrotuliano, o ambos. Con la palpación se descubre hipertrofia ósea (osteofitos) y dolor provocado con el contacto y la presión. Si existe derrame, suele ser escaso. Al movilizar la articulación es común oír crepitaciones. La artrosis del compartimiento interno puede producir una deformidad en varo (piernas en paréntesis), mientras que la del compartimiento externo puede causar una deformidad en valgo (piernas en X). El signo de "retirada" positivo (dolor al comprimir manualmente la rótula contra el fémur durante la contracción del cuadríceps) puede ser una manifestación de la artrosis femororrotuliana.

La *condromalacia rotuliana*, que se caracteriza también por dolor en la parte anterior de la rótula y por un signo de retirada positivo, es un síndrome de dolor femororrotuliano, muchas veces bilateral, que afecta a adolescentes y adultos jóvenes. Es más frecuente en mujeres que en varones. Sus causas son diversas (p. ej., angulación anormal del cuadríceps, rótula alta, traumatismos). Aunque al explorar la rodilla puede observarse reblandecimiento y fibrilación del cartílago situado en la cara posterior de la rótula, esta lesión no suele ser progresiva; la condromalacia rotuliana tampoco suele ser precursora de la artrosis. En la mayoría de los casos son eficaces los analgésicos o los NSAID y la fisioterapia; en otros, el dolor puede aliviarse corrigiendo quirúrgicamente el defecto de alineamiento de la rótula.

Columna vertebral

La artrosis de la columna vertebral se extiende hasta las articulaciones apofisarias, los discos intervertebrales y los ligamentos paraespinosos. La *espondilosis* es un proceso degenerativo de los discos. El diagnóstico de artrosis vertebral debe reservarse para los pacientes que tienen afección de las articulaciones interapofisarias y no sólo degeneración de los discos. Los síntomas de la artrosis vertebral son dolor y rigidez localizadas, pero, además pueden ocurrir dolores radiculares y debilidad motora cuando la artrosis se complica con la compresión de las raíces nerviosas por un osteofito que bloquea un agujero nervioso, con el prolapso de un disco degenerado, o con la subluxación de una articulación interapofisaria.

En la hiperostosis esquelética idiopática difusa (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*, DISH) los ligamentos paraespinosos se calcifican y osifican exageradamente; esta enfermedad debe

distinguirse de la artrosis. Si bien la DISH suele clasificarse como una variedad de artrosis, no se extiende hasta las diartrosis. En las radiografías, la calcificación y osificación de los ligamentos espinales anteriores confieren a los cuerpos vertebrales anteriores el aspecto de "cera flotante". Sin embargo, puede verse una zona radiolúcida entre el hueso recién depositado y el cuerpo vertebral, lo que distingue a la DISH de los osteofitos marginales de la espondilosis. Los espacios discales intervertebrales están bien conservados, y las articulaciones sacroilíacas e interapofisarias son de aspecto normal, lo que ayuda a diferenciar la DISH de la espondilosis y de la espondilitis anquilosante, respectivamente. La DISH ocurre en personas de mediana edad y en los ancianos, y afecta más a los varones que a las mujeres. Es frecuente que los pacientes no tengan síntomas, pero a veces hay rigidez musculoesquelética. Las alteraciones radiográficas suelen ser mucho más intensas de lo que podría suponerse por la levedad de los síntomas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento de la artrosis tiene como objetivos el alivio del dolor, la conservación de la movilidad y la reducción al mínimo de la incapacidad. Las medidas terapéuticas deben ser tanto más enérgicas cuanto mayor es la gravedad del proceso en cada paciente. Si la afección es mínima, todo lo que quizá se necesite es tranquilizar al enfermo, enseñarle a proteger sus articulaciones y un analgésico de vez en vez; cuando la artrosis es más intensa, en especial si afecta la cadera o la rodilla, está indicado un programa completo de varias medidas no farmacológicas complementado con el uso de analgésicos, NSAID o ambos.

Medidas no farmacológicas

Disminución de la carga articular

Una mecánica corporal inadecuada puede causar o agravar la artrosis. Es útil corregir las posturas defectuosas o colocar apoyos para la lordosis lumbar excesiva. Es preciso evitar la sobrecarga de las articulaciones afectadas. Los pacientes con artrosis de la cadera o la rodilla deben evitar la permanencia prolongada en pie, en cuclillas y de rodillas. A los obesos hay que aconsejarles que pierdan peso. En los pacientes con artrosis del compartimiento interno de la rodilla, los dolores articulares pueden aliviarse usando una plantilla en forma de cuña.

Durante el día es saludable que el paciente tenga períodos de reposo, pero rara vez está indicado inmovilizar totalmente la articulación dolorosa, excepto en casos de artrosis de mano. En las articulaciones interfalángicas distales la artrosis es tan dolorosa que interfiere en la función de la mano; en estos casos se coloca una férula termoplástica que impide la flexión y de esta manera el dolor disminuye, la función global de la mano mejora y los espasmos musculares se reducen. Las férulas también son eficaces en la artrosis de la articulación trapecio-metacarpiana y pantrapecial. La inmovilización rígida no constituye una opción aceptable a largo plazo para el dolor de las articulaciones interfalángicas proximales, ya que limita la función de la mano y puede provocar acortamiento de los ligamentos colaterales. En los pacientes con artrosis unilateral de cadera o rodilla, el uso de un bastón que se sostiene con la mano contralateral reduce el

dolor articular al disminuir las fuerzas del contacto articular. La artrosis bilateral obliga a utilizar muletas o una andadera.

Vendaje rotuliano

La artrosis del compartimiento femororrotuliano produce en ocasiones dolor intenso, en especial al colocarse de rodillas o en cuclillas o al subir escaleras. En estos casos, el vendaje medial de la rodilla reduce considerablemente el dolor. La técnica del vendaje es sencilla, económica y el paciente puede aprender a vendarse con instrucciones mínimas. El alivio sintomático que se logra con el vendaje puede mantenerse con ejercicios isométricos para reforzar el vasto interno del cuadríceps, lo que facilita la realineación de la rótula durante un tiempo prolongado.

Plantillas ortopédicas y ortosis

En los pacientes con artrosis del compartimiento medial de la rodilla se ha demostrado que el dolor es directamente proporcional a la magnitud del momento de aducción externa (que es una medida del giro en varo de la rodilla durante la marcha). Las plantillas ortopédicas son de gran utilidad en el tratamiento conservador de la artrosis del compartimiento tibiofemoral medial. Su uso cambia la posición espacial de la extremidad inferior de manera que el eje mecánico queda casi vertical y el eje calcáneo cambia a una posición en valgo con respecto a la articulación tibiotalar, reduciendo la carga excesiva del compartimiento medial de la rodilla y el esfuerzo sobre el ligamento colateral lateral. Las plantillas ortopédidas laterales reducen considerablemente el uso de antiinflamatorios no esteroideos en los pacientes con artrosis de rodilla. Las plantillas elaboradas a base de una malla de propileno son prácticas, económicas y lavables y pueden durar hasta dos años, esto es, casi el doble que las plantillas de cuero.

Métodos térmicos

La aplicación de calor en la articulación con artrosis reduce tanto el dolor como la rigidez. Existen varias técnicas, pero la más económica y cómoda es un baño de tina caliente. Algunas veces se obtiene un mejor efecto analgésico con frío que con calor.

Ejercicio

Las personas que realizan ejercicio de manera regular viven más y son más sanas que las sedentarias. La artrosis de las articulaciones de apoyo limita la actividad física y el ejercicio que la persona puede realizar, de manera que estos individuos tienen mayor riesgo de sufrir hipertensión, obesidad, diabetes y trastornos cardiovasculares, esto es, enfermedades relacionadas con su falta de actividad. Sólo 24% de los individuos

con artritis informan realizar algún grado de actividad física suficiente para mantenerse saludables; 75% son sedentarios o realizan muy poca actividad. La artritis constituye *la* razón principal de que los ancianos sean inactivos o limiten su actividad, y limita más la realización de ejercicio que cardiopatía, hipertensión, ceguera o diabetes. Los estudios sobre salud cardiovascular han demostrado que la capacidad aeróbica (acondicionamiento cardiovascular) de los hombres con artrosis pronunciada de rodilla es >30% menor que la de los testigos sin artrosis. Incluso a una velocidad lenta, las personas con artrosis de rodilla gastan más energía (que se mide por el consumo de oxígeno) al caminar que los testigos de edad y sexo similares.

Probablemente la discapacidad de los pacientes con artrosis se relaciona más con su capacidad de permanecer activos, mantener su condición física y conservar un peso corporal normal que con los cambios patológicos de la articulación enferma. Aunque no se puede curar la artrosis, sí es posible corregir la falta de actividad. Los hombres cuarentones que no realizan suficiente actividad física y que obtuvieron una calificación baja en la prueba de esfuerzo con banda sin fin mostraron un índice de mortalidad mayor que sus contrapartes con buena condición física. Sin embargo, de los que no tenían condición física pero que se *sometieron* a un programa de acondicionamiento, el riesgo de mortalidad disminuyó 44 por ciento.

La magnitud del *acondicionamiento aeróbico* (esto es, caminata, ciclismo, ejercicio acuático) necesario para lograr el acondicionamiento cardiovascular no es tan extraordinaria para que las personas con artrosis no lo puedan realizar. Los individuos con artrosis de las articulaciones de las extremidades inferiores que pueden realizar ejercicio moderado o vigoroso cuando menos tres veces por semana (esto es, alcanzando de 70 a 85% de su frecuencia cardíaca máxima), intensidad que permite a una persona conversar mientras realiza ejercicio continuamente durante 20 a 60 min, mejora su condición física y su salud sin exacerbar el dolor articular ni aumentar la necesidad de consumir analgésicos. Las personas con artrosis que realizan este tipo de ejercicio manifiestan que tanto el dolor articular como la discapacidad disminuyen mientras mejora su acondicionamiento muscular y cardiovascular (fuerza y rendimiento). También manifiestan que tanto la función como la calidad de la vida mejoran, y lo mismo ocurre con la mecánica de su marcha y la velocidad con que caminan. Las personas con artrosis de cadera o rodilla pueden participar en ciertos ejercicios de acondicionamiento para mejorar su condición física y su salud sin aumentar el dolor articular y la necesidad de consumir analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos.

La inmovilidad por dolor de una articulación con artrosis origina atrofia muscular. Los músculos periarticulares son muy importantes para proteger al cartílago articular de la tensión, de manera que los ejercicios de fortalecimiento son muy importantes. En los pacientes con artrosis de rodilla, el fortalecimiento de los

músculos periarticulares reduce el dolor articular tanto como los antiinflamatorios no esteroideos en un lapso de semanas. La mayor parte de la información disponible sobre los beneficios de los ejercicios terapéuticos se refiere a los ejercicios de resistencia. No obstante, los beneficios de los *ejercicios terapéuticos* van más allá del fortalecimiento muscular. En estudios en que se realizaron de cuatro a 10 sesiones con instructor seguidas de ejercicios en casa, donde los pacientes al principio se ejercitaban cinco veces a la semana y reducían la frecuencia en los siguientes seis meses a dos días por semana, la aceptación fue excelente. Los resultados mostraron que tanto el dolor como la ansiedad y la depresión disminuyeron, mientras que la fuerza, la resistencia, la propiocepción y el estado funcional de las extremidades inferiores mejoraron, reduciendo la discapacidad. Los pacientes con artrosis pueden lograr y mantener una gran mejoría con intervención mínima y con ejercicios autónomos.

Instrucción de los pacientes

En el caso de muchos pacientes con artrosis lo único que se necesita para lograr un resultado positivo es animarlos, tranquilizarlos, aconsejarlos sobre el ejercicio y recomendarles las medidas necesarias para reducir la carga de la articulación enferma (como el uso de bastón y zapatos adecuados). Los programas de educación del paciente ofrecen más beneficios de los que se pueden lograr con antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento sintomático de las artrosis. De hecho, estos programas aportan entre 20 y 30% más beneficios que los NSAID. La instrucción más importante para el paciente con artrosis no son los conocimientos sobre la anatomía de las articulaciones ni la definición de un osteofito, sino la educación para *cuidarse a sí mismo*, subrayando la participación del propio paciente en el tratamiento de su enfermedad; además, se le enseñan las habilidades necesarias para sobrellevar su problema desde el punto de vista médico, emocional y social.

Se ha diseñado una gran variedad de programas de autoayuda para los pacientes con artrosis, como el Arthritis Self-Management Program patrocinado en Estados Unidos por la Arthritis Foundation. La participación de estos pacientes en un programa estructurado y comunitario, dirigido por personas comunes, reduce mucho el dolor, la discapacidad y la depresión. Los pacientes que participan en estos programas manifiestan un mayor provecho de las conductas de autoayuda, esto es, toman sus medicamentos como se les indica y se comunican regularmente con los encargados de su tratamiento médico. Además, sus beneficios pueden prolongarse durante varios años, incluso sin necesidad de reforzar el programa.

Irrigación de la rodilla

La irrigación abundante de la rodilla con artrosis a través de una aguja grande para lavar la fibrina, los restos de cartílago y otros materiales ofrece varios meses de alivio en algunos pacientes cuyo dolor articular ha

sido refractario a analgésicos, NSAID y glucocorticoides intrarticulares. No obstante, en un estudio aleatorizado controlado de pacientes con artrosis de rodilla en el que se aplicó una irrigación falsa, se concluyó que la mayor parte de los beneficios obtenidos con esta técnica pueden atribuirse a su efecto de placebo.

Desbridación y lavado artroscópico

La cirugía artroscópica es útil para aliviar el dolor de rodilla y mejorar la función en el subgrupo de pacientes con artrosis de rodilla en quienes algunos cuerpos sueltos, colgajos de cartílago o meniscos separados (esto es, una laceración en forma de asa de cubeta) originan una serie de síntomas mecánicos como trabazón o una articulación vencida. La desbridación artroscópica, esto es, el acto de emparejar la superficie del cartílago articular o el menisco, desbastar los osteofitos y eliminar la membrana sinovial inflamada, se utiliza de manera extensa en los pacientes con artrosis sintomática de rodilla que carecen de síntomas mecánicos y que no han mejorado con el tratamiento farmacológico, pero este método terapéutico no tiene mayores beneficios sintomáticos que el placebo en estos enfermos.

Tratamiento farmacológico

NSAID y paracetamol (N-acetil-p-aminofenol, APAP)

Actualmente la farmacoterapia en la artrosis es de tipo paliativo; no se ha demostrado que ningún medicamento prevenga la enfermedad, retrase su avance o revierta los cambios patológicos de la artrosis en el ser humano. Se dice que algunos antiinflamatorios no esteroideos reducen la velocidad del daño del cartílago, pero todavía no existen estudios clínicos controlados en seres humanos con artrosis que apoyen esta afirmación.

En el tratamiento del dolor por artrosis, los medicamentos se deben utilizar como auxiliares de las medidas no farmacológicas, como las que ya se describieron. Estas últimas constituyen la *piedra angular* del tratamiento de esta enfermedad. Si bien los antiinflamatorios no esteroideos casi siempre reducen el dolor articular y mejoran la motilidad en este trastorno, la magnitud de la mejoría es modesta: en promedio, el dolor disminuye 30% y la función mejora 15%. Muchos pacientes que toman dosis terapéuticas completas de NSAID siguen experimentando dolor articular residual considerable. Por otro lado, las dosis reducidas (analgésicas) de NSAID algunas veces son tan eficaces como las dosis antiinflamatorias; entre 30 y 40% de los pacientes con artrosis consideran que el N-acetil-p-aminofenol (APAP) (analgésico recomendado para el tratamiento del dolor leve o moderado) es tan eficaz como un NSAID. Incluso en los pacientes con signos clínicos de inflamación articular (derrame sinovial, hipersensibilidad), el alivio del dolor articular con APAP suele ser similar al que se logra con los NSAID. Sin embargo, cuando los analgésicos simples no bastan, se recomienda prescribir algún NSAID en el paciente con artrosis.

Sin embargo, en los últimos años el empleo de NSAID en la artrosis ha causado inquietud por sus efectos adversos, en especial sobre el aparato digestivo. Las personas con mayor riesgo de padecer artrosis, los ancianos, también tienen mayor riesgo de sufrir síntomas digestivos, úlceras, hemorragia y la muerte al usar NSAID. La tasa anual de hospitalización por úlcera péptica entre los ancianos usuarios de NSAID fue de 16 por 1 000, esto es, cuatro veces mayor que para los individuos que no consumen NSAID. Entre las personas ≥65 años de edad, hasta 30% de las hospitalizaciones y muertes por úlcera péptica se han atribuido al uso de NSAID. Los factores de riesgo hemorrágico y de otras complicaciones de las úlceras ligadas al uso de NSAID comprenden, además de la edad, el antecedente de úlcera péptica o de hemorragia digestiva alta, el uso concomitante de glucocorticoides o anticoagulantes y, quizá, el consumo de alcohol y tabaco (cuadro 312-4).

Cuadro 312-4. Factores de riesgo de las complicaciones del tubo digestivo alto en los pacientes que toman NSAID

Edad avanzada
Comorbilidad (estado general de salud deficiente o regular)
Glucocorticoides por vía oral
Antecedente de úlcera péptica
Antecedente de hemorragia digestiva alta
Tratamiento con anticoagulantes
Tratamiento combinado con NSAID
Dosis crecientes de NSAID

Nota: NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Inhibidores selectivos de cox-2

En los pacientes con factores de riesgo de sufrir un problema digestivo por NSAID se prefiere utilizar un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) incluso sobre una dosis reducida de un inhibidor no selectivo de COX. Todos los NSAID no selectivos inhiben COX-1 y COX-2, pero ya se encuentran en el mercado inhibidores selectivos de COX-2, como celecoxib, rofecoxib y valdecoxib. Estos medicamentos no son más eficaces que los NSAID no selectivos, pero los estudios endoscópicos han demostrado que conllevan menor frecuencia de úlceras gastroduodenales que sus contrapartes no selectivas. Otra ventaja en cuanto a la hemorragia digestiva alta de los inhibidores selectivos de COX-2 es que éstos no tienen efectos

clínicamente significativos sobre la agregación plaquetaria o el tiempo de sangrado.

Recientemente se publicaron los resultados de dos grandes estudios sobre la seguridad de estos medicamentos para el aparato digestivo, el estudio CLASS y el estudio VIGOR (cuadro 312-5). Ambos fueron diseñados para definir si el tratamiento con celecoxib o rofecoxib, respectivamente, produce una menor frecuencia de úlceras y complicaciones ulcerosas por NSAID que las que se observan con los NSAID no selectivos. En el estudio VIGOR se observó una gran reducción en la frecuencia de eventos del aparato digestivo alto con rofecoxib, comparado con naproxén. El riesgo de eventos del aparato digestivo alto se redujo alrededor de 54% (p <0.01), los eventos complicados de esta misma zona se redujeron 57% (p = 0.005) y las hemorragias digestivas disminuyeron 62% (p <0.01). En el estudio CLASS, la frecuencia anualizada de complicaciones ulcerosas (que fue la primera medida del resultado) con celecoxib fue muy similar a la que se obtuvo con NSAID no selectivos después de seis meses de tratamiento, aunque la diferencia de complicaciones ulcerosas combinadas con úlceras sintomáticas fue considerable (2.08 y 3.54%, respectivamente, p = 0.02). Si bien se observó reducción considerable en las complicaciones ulcerosas con celecoxib, las dosis bajas de aspirina como profilaxis cardiovascular mitigaron el efecto gastroprotector del celecoxib. (Aunque solo 22% de los individuos en el estudio CLASS consumían una dosis reducida de aspirina, hasta 60% de los pacientes con artrosis mayores de 60 años de edad lo hacen en la práctica.) Además, la superioridad del celecoxib entre las personas que no utilizaban aspirina durante los primeros seis meses de edad no se observó en los pacientes que recibieron tratamiento durante 12 meses.

Cuadro 312-5. Comparación de los estudios clínicos sobre los efectos digestivos de rofecoxib (VIGOR) y celecoxib (CLASS)

	Estudio clínico	
Parámetros	**VIGOR**	**CLASS**
Número de personas	8 076	7 982
Edad promedio	Aproximadamente 58 años	Alrededor de 60 años; aproximadamente 38% >65 años
Enfermedad subyacente	Artritis reumatoide	Osteoartritis 73%, artritis reumatoide 27%
	Mediana 9 meses	Mediana 9 meses
Duración del seguimiento	Máximo 13 meses	Máximo 13 meses
Tipo de análisis	Intención de tratar (incluye eventos dentro de los primeros 14 días después de administrar la última dosis del medicamento en estudio)	Excluye los eventos de los días 0-2 y >6 meses

Dosis de Coxib	Rofecoxib, 50 mg/día	Celecoxib, 400 mg/día
NSAID comparado	Naproxén, 1 000 mg/día	Ibuprofén, 2 400 mg/día o diclofenaco, 150 mg/día
Dosis reducida de aspirina	No permitido	22%
Uso concurrente de esteroide	56%	30%
Criterio de valoración primario	Eventos clínicos del aparato digestivo alto	Úlceras complicadas
Criterio de valoración secundario	Eventos complicados del aparato digestivo alto	Sintomático más úlceras complicadas

Nota: NSAID, antiinflamatorio no esteroideo.

Fuente: Tomado de VIGOR; Bombardier C et al: N Engl J Med 343:1520, 2000, con autorización; CLASS: Silverstein F et al: JAMA 284:1247, 2000.

Inesperadamente, la frecuencia de infarto de miocardio (*myocardial infarction*, MI) en el estudio VIGOR fue cuatro veces mayor entre los pacientes que recibieron rofecoxib que entre los que usaron naproxén. Sin embargo, 1) el número absoluto de infartos del miocardio fue reducido; 2) el estudio no tuvo la potencia estadística para comprobar los efectos de ambos tratamientos sobre el infarto del miocardio; 3) no se sabía si eran comparables los grupos terapéuticos en relación con la prevalencia de los factores de riesgo de un infarto del miocardio (p. ej., obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus); 4) la dosis de rofecoxib fue entre dos y cuatro veces mayor que la utilizada en el tratamiento de la artrosis, y 5) el estudio clínico se realizó en pacientes con artritis reumatoide, cuya frecuencia de infarto del miocardio es aproximadamente del doble de la de los pacientes con artrosis. La etiqueta del rofecoxib incluye una advertencia sobre el empleo de este fármaco en los pacientes con predisposición a padecer cardiopatía isquémica.

Inyección intraarticular de glucocorticoides

Los glucocorticoiodes por vía diseminada no tienen utilidad en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, la inyección intraarticular o periarticular de un preparado de glucocorticoides de absorción prolongada proporciona alivio sintomático durante varias semanas o meses. Los estudios en modelos animales sugieren que los corticoides dañan el cartílago y las inyecciones frecuentes de grandes cantidades de esteroides han originado degradación articular en el ser humano, de manera que la inyección no se debe repetir en una articulación dada con frecuencia mayor de cada cuatro a seis meses.

Inyección intraarticular de ácido hialurónico

La inyección intraarticular de ácido hialurónico ha sido aprobada para el tratamiento de los pacientes con artrosis de rodilla en quienes fracasan el programa de tratamiento no farmacológico y los analgésicos simples. La duración

de los beneficios después del tratamiento excede varios meses la vida media sinovial del ácido hialurónico exógeno, de manera que su mecanismo de acción se desconoce. Sin embargo, la respuesta de placebo a la inyección intrarticular de ácido hialurónico a menudo es intensa y sostenida. Por ejemplo, en el estudio clínico fundamental sobre Hyalgan no fue posible demostrar que el naproxén por vía oral, 500 mg cada 12 h, fuera superior a las inyecciones intrarticulares de solución salina. Además, la inyección intraarticular de un preparado de ácido hialurónico de alto peso molecular (Synvisc), que se había desnaturalizado para eliminar su viscoelasticidad, tampoco fue más eficaz que la inyección de ácido hialurónico íntegro ni la del de bajo peso molecular. De manera consistente con esta observación, en un estudio clínico aleatorizado controlado en el que se compararon Synvisc, una fórmula de ácido hialurónico de bajo peso molecular, y placebo, no se observaron diferencias en eficacia.

Opioides

Tanto los profesionales sanitarios como los pacientes se pre-ocupan por la tolerancia y la dependencia física y psicológica, y muchos médicos dudan acerca de prescribir opioides a los pacientes con dolor crónico no maligno por el temor a las acciones legales que pudieran tomar las autoridades. Sin embargo, la prevalencia de abuso de narcóticos entre los ancianos es reducida: <1% de los pacientes que acuden a los programas de mantenimiento de metadona tienen ≥60 años de edad.

En los episodios agudos de dolor por artrosis, cuando el APAP o un NSAID no lo alivian lo suficiente o no son bien tolerados, se puede administrar algún opioide suave, por ejemplo codeína por vía oral. La codeína, sola a dosis de 60 mg, no es más eficaz que 650 mg de aspirina o APAP, de manera que se debe combinar con alguno de estos fármacos en el tratamiento del dolor moderado o intenso por artrosis.

Los opioides también son de utilidad en el dolor crónico por artrosis. El problema principal de su uso prolongado en el dolor de la artrosis son sus efectos colaterales, como náuseas, vómitos, estreñimiento, retención urinaria, confusión mental, somnolencia y depresión respiratoria. En el anciano, sus efectos sobre el sistema nervioso central (p. ej., mareos) pueden tener consecuencias graves. La prescripción de codeína o propoxifeno aumenta 60% el riesgo de padecer una fractura de cadera. El uso concomitante de estos opioides y algún psicotrópico (p. ej., sedante, antidepresivo, antipsicótico) conlleva un riesgo de fractura 2.6 veces mayor que en los pacientes que no utilizan ninguno de estos medicamentos.

El clorhidrato de tramadol es un analgésico de acción central con mecanismo de acción doble: la molécula es un agonista opioide mu (μ) y además inhibe la captación de noradrenalina y serotonina. Si bien la afinidad de unión al esquema con opioides mu es 6 000 veces inferior que el de la morfina, sus actividades opioide y no

opioide son sinérgicas. A diferencia de los NSAID, el tramadol no inhibe la síntesis de prostaglandinas ni tiene efectos adversos sobre la mucosa gástrica, los riñones o las plaquetas. Es un auxiliar de gran utilidad en los pacientes con artrosis cuando no bastan el APAP ni los NSAID o cuando existen contraindicaciones para utilizarlos. La mejoría que se obtiene con el tramadol, en dosis de 200 a 400 mg/día, es similar a la del ibuprofén, a dosis de 1 200 a 2 400 mg/día, en los pacientes con dolor articular crónico. La tolerancia y la dependencia a largo plazo son raras, y por esta razón el tramadol no es una sustancia controlada. En general, su eficacia y su perfil de eventos adversos son similares a los de APAP/codeína. Sin embargo, esta última combinación es mucho menos costosa.

La frecuencia y gravedad de los efectos colaterales del tramadol se pueden reducir en grado considerable si el tratamiento se inicia a una dosis muy baja (p. ej., 25 mg/día), que se aumentan de manera gradual en un lapso de varios días. Sin embargo, este método limita su utilidad en el caso del dolor agudo. Puesto que inhibe la captación de serotonina y noradrenalina, no se debe administrar a pacientes que reciben antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la captación de serotonina o inhibidores de la monoaminaoxidasa. Se ha publicado que estas combinaciones originan convulsiones. Sin embargo, incluso en ausencia de un tratamiento concomitante con estos fármacos, algunos pacientes que consumen tramadol presentan convulsiones.

Hace poco salió al mercado una combinación de tramadol y APAP en forma de tabletas de 37.5 mg/325 mg (ULTRACET). Empieza a actuar con mayor rapidez que el tramadol solo y actúa durante un tiempo más prolongado que el APAP solo. En los individuos con un episodio agudo de artrosis de rodilla o cadera, que recibieron una o dos tabletas de tramadol/APAP cada 6 h durante 10 días además de su tratamiento habitual a base de antiinflamatorios no esteroideos, el tramadol/APAP resultó ser mucho mejor que el placebo en cuanto al dolor articular y la evaluación global realizada por los pacientes y los médicos. Sin embargo, el índice de eventos adversos (p. ej. náuseas, mareos, vómitos) fue de casi 25% del grupo que recibió tramadol/APAP, comparado con 8% del grupo que recibió placebo. Además, quizá estas cifras minimizan la frecuencia real de eventos adversos con esta fórmula, puesto que se excluyó del estudio a los individuos en que antes había fallado el tramadol o en quienes se había suspendido por algún evento adverso.

Rubefacientes/capsaicina

Los analgésicos y NSAID por vía diseminada a menudo se acompañan de efectos adversos y los ancianos con artrosis con frecuencia necesitan medicamentos para otros trastornos concomitantes (p. ej., hipertensión, cardiopatía, diabetes mellitus) y tienen mayor riesgo de padecer interacciones medicamentosas con los NSAID; por lo tanto se ha invocado el tratamiento tópico de la artrosis.

Algunas veces la aplicación de irritantes tópicos en articulaciones y músculos dolorosos y el calor local que proporcionan los rubefacientes ofrecen alivio. Sin embargo, pese a que los medicamentos tópicos se utilizan de manera extensa en Estados Unidos sin receta médica, no suelen prescribirse para la artrosis, debido principalmente a que su eficacia es muy limitada. Con excepción de las fórmulas a base de salicilato, los NSAID tópicos no han sido aprobados en Estados Unidos. No se sabe si los beneficios que se les atribuyen funcionan a través de su acción farmacológica, por un efecto de placebo o alguna otra acción distinta de la rubefaciente. La crema de capsaicina, que desaloja la sustancia P de las terminaciones nerviosas sensitivas locales, reduce el dolor articular y la hipersensibilidad de los pacientes con artrosis de manos o rodillas, incluso en forma de monoterapia, esto es, sin NSAID ni analgésicos por vía diseminada.

Glucosamina y sulfato de condroitina

La glucosamina y el sulfato de condroitina han recibido gran atención recientemente para el tratamiento de la artrosis. Se venden de manera extensa en farmacias, supermercados y tiendas naturistas, pero su uso no ha sido aprobado en la artrosis por la U.S. Food and Drug Administration. En varios estudios se ha demostrado que la glucosamina es mejor que el placebo y similar a los NSAID en cuanto a su eficacia en los pacientes con artrosis de rodilla y que tiene un mayor perfil de seguridad que los NSAID. Sin embargo, no se ha examinado la eficacia de la glucosamina ni del sulfato de condroitina en estudios grandes, bien diseñados y comparativos con testigos. En un metaanálisis de varios estudios aleatorizados controlados, doble ciego y comparativos de glucosamina y sulfato de condroitina, se encontraron ciertos beneficios de ambos fármacos comparados con el placebo. En los estudios sobre sulfato de condroitina, los pacientes mostraron mejoría sintomática hasta 12 meses después de iniciado el tratamiento. Sin embargo, al examinar únicamente los estudios clínicos de gran calidad o muy grandes, el efecto de la glucosamina y el sulfato de condroitina se redujo, esto es, cuanto mejor el diseño del estudio, tanto menor el beneficio terapéutico. En tres estudios recientes aleatorizados doble ciego en los que el fabricante no tuvo acceso a los datos ni participó en el análisis de los resultados, la glucosamina no resultó ser más eficaz que el placebo.

No se sabe si la glucosamina es "condroprotectora". Los resultados de dos estudios clínicos aleatorizados recientes indican que la glucosamina no sólo mejora el dolor articular en los pacientes con artrosis de rodilla sino que también protege contra el daño del cartílago articular, con base en el análisis de los cambios que se suscitan en el espacio articular en la radiografía anteroposterior (AP) de rodilla. Sin embargo, han surgido inquietudes sobre la interpretación de los resultados de estos estudios por la limitación de los métodos radiográficos utilizados. En un estudio multicéntrico patrocinado por los National Institutes of Health, el Glucosamine Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT), se comparan la glucosamina, el sulfato de condroitina, la combinación de ambos

y el celecoxib con placebo en pacientes con artrosis de rodilla. La medida principal del resultado es el dolor articular después de seis meses de tratamiento, pero 50% de los pacientes permanecerán bajo tratamiento durante dos años y se les tomarán radiografías de referencia que se compararán con las que se tomen luego de uno y dos años de tratamiento.

Cirugía ortopédica

La sustitución articular quirúrgica debe reservarse para los pacientes con artrosis avanzada en quienes ha fracasado el tratamiento médico intensivo. En dichos casos, la artroplastia total puede tener resultados excelentes en cuanto al dolor y la motilidad. La osteotomía, que es más conservadora desde el punto de vista quirúrgico que la artroplastia, elimina la concentración de las cargas dinámicas máximas y alivia el dolor en los pacientes con artrosis de cadera o rodilla. Tiene excelentes resultados cuando la enfermedad ha avanzado en grado moderado.

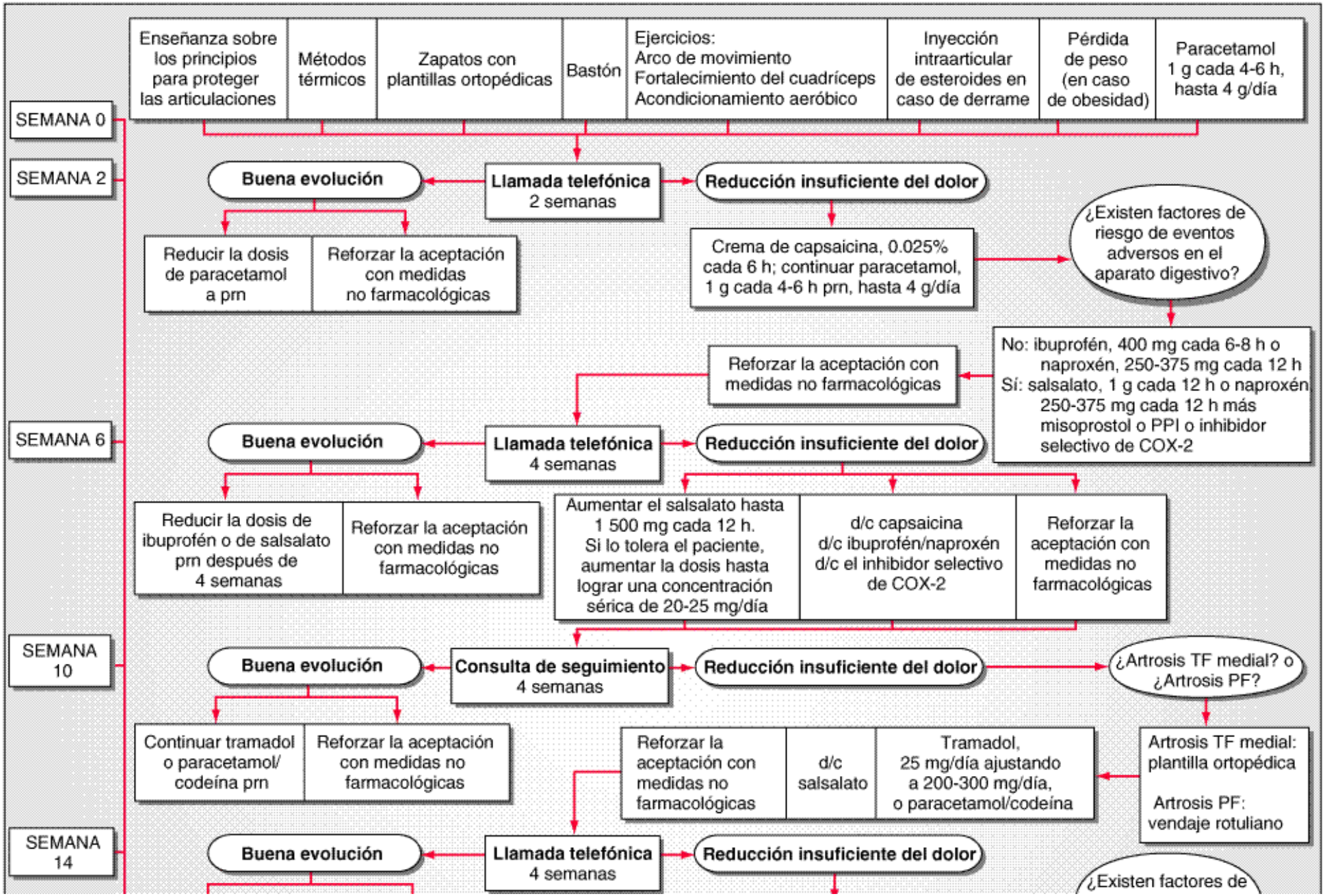
Regeneración de cartílago

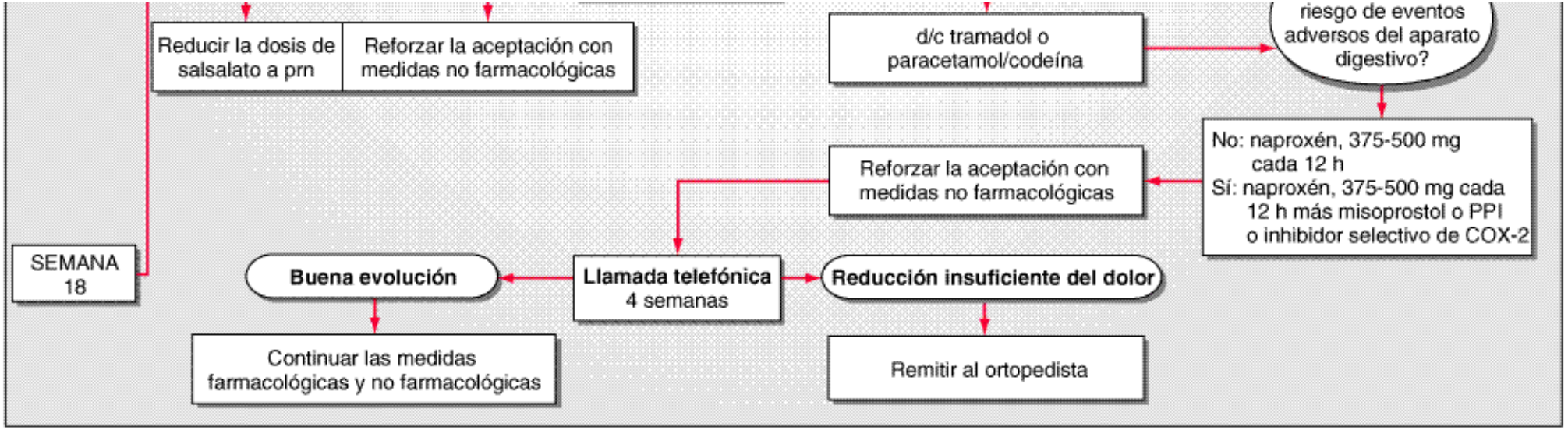
La condroplastia (artroplastia por abrasión) ha gozado de cierta popularidad como tratamiento de la artrosis, pero todavía no existen estudios comparativos adecuados y el fibrocartílago que cubre al hueso sometido a la abrasión es inferior al cartílago hialino normal en cuanto a su potencial para soportar las cargas mecánicas. En un estudio, el dolor de rodilla y su funcionamiento no tuvieron relación con el grado de regeneración cartilaginosa dos años después en pacientes sometidos a una osteotomía tibial por artrosis del compartimiento medial de la rodilla. En la actualidad se están realizando experimentos con trasplante autólogo de condrocitos e intentos para reparar el cartílago con células germinativas mesenquimatosas y tapones osteocondrales autólogos para reparar los defectos condrales focales, pero no se ha comprobado que sean eficaces como tratamiento de la artrosis.

Estrategia para el tratamiento no quirúrgico de la artrosis

El tratamiento no farmacológico, como ya se describió, constituye la base terapéutica para el dolor de la artrosis y es tan importante, o incluso más, que el tratamiento medicamentoso, que en realidad tiene una función auxiliar o complementaria en el tratamiento de esta enfermedad. En la figura 312-4 se muestra un algoritmo que puede aplicarse al tratamiento de un paciente recién diagnosticado con artrosis de rodilla. Los niveles progresivos de tratamiento se acompañan de mayor coste, menor conveniencia para el paciente y mayor riesgo de producir efectos colaterales. Este esquema no se debe interpretar en forma dogmática como una serie de pasos fijos. El tratamiento de la artrosis debe ser individualizado y el programa terapéutico ha de ser flexible. Por ejemplo, en algunos pacientes será conveniente prescribir un vendaje rotuliano o una plantilla ortopédica en la primera consulta y después aplicar una inyección intrarticular de glucocorticoides. La comunicación regular con el paciente, por ejemplo a través del teléfono, permitirá reducir el dolor articular mucho más que los NSAID solos y ésta, o alguna otra medida, deberá incorporarse al programa terapéutico.

FIGURA 312-4.


Enseñanza sobre los principios para proteger las articulaciones
Métodos térmicos
Zapatos con plantillas ortopédicas
Bastón
Ejercicios: Arco de movimiento Fortalecimiento del cuadríceps Acondicionamiento aeróbico
Inyección intraarticular de esteroides en caso de derrame
Pérdida de peso (en caso de obesidad)
Paracetamol 1 g cada 4-6 h, hasta 4 g/día
SEMANA 0
SEMANA 2
Buena evolución
Llamada telefónica 2 semanas
Reducción insuficiente del dolor
Reducir la dosis de paracetamol a prn
Reforzar la aceptación con medidas no farmacológicas
Crema de capsaicina, 0.025% cada 6 h; continuar paracetamol, 1 g cada 4-6 h prn, hasta 4 g/día
¿Existen factores de riesgo de eventos adversos en el aparato digestivo?
No: ibuprofén, 400 mg cada 6-8 h o naproxén, 250-375 mg cada 12 h
Sí: salsalato, 1 g cada 12 h o naproxén 250-375 mg cada 12 h más misoprostol o PPI o inhibidor selectivo de COX-2
Reforzar la aceptación con medidas no farmacológicas
SEMANA 6
Buena evolución
Llamada telefónica 4 semanas
Reducción insuficiente del dolor
Reducir la dosis de ibuprofén o de salsalato prn después de 4 semanas
Reforzar la aceptación con medidas no farmacológicas
Aumentar el salsalato hasta 1 500 mg cada 12 h. Si lo tolera el paciente, aumentar la dosis hasta lograr una concentración sérica de 20-25 mg/día
d/c capsaicina d/c ibuprofén/naproxén d/c el inhibidor selectivo de COX-2
Reforzar la aceptación con medidas no farmacológicas
SEMANA 10
Buena evolución
Consulta de seguimiento 4 semanas
Reducción insuficiente del dolor
¿Artrosis TF medial? o ¿Artrosis PF?
Continuar tramadol o paracetamol/ codeína prn
Reforzar la aceptación con medidas no farmacológicas
Reforzar la aceptación con medidas no farmacológicas
d/c salsalato
Tramadol, 25 mg/día ajustando a 200-300 mg/día, o paracetamol/codeína
Artrosis TF medial: plantilla ortopédica
Artrosis PF: vendaje rotuliano
SEMANA 14
Buena evolución
Llamada telefónica 4 semanas
Reducción insuficiente del dolor
¿Existen factores de



Algoritmo para el tratamiento de un paciente recién diagnósticado con artrosis de rodilla. TF, tibiofemoral; PF, femororrotuliano (*patellofemoral*); PPI, inhibidor de la bomba de protones (*proton pump inhibitor*); d/c, descontinuar; prn, por razón necesaria (*pro re nata*). (Modificado de *KD Brandt: Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis, 2d ed, Professional Communications, Inc., Caddo, OK, 2000, pp 1-304.*)

Al principio se recomienda prescribir APAP en dosis hasta de 4 g/día por su bajo coste, excelente perfil de seguridad y el hecho de que es tan eficaz como los NSAID en muchos pacientes con artrosis cuando se necesita un analgésico para reducir el dolor. Si esto no logra reducir los síntomas articulares en un período razonable, se sustituyen por una *dosis reducida* de NSAID (p. ej., ibuprofén, 1 200 mg/día; naproxén, 500 mg/ día). En los pacientes con factores de riesgo de padecer un evento adverso del aparato digestivo alto, si se utiliza un NSAID no selectivo, incluso en dosis reducida, conviene recomendar la administración simultánea de algún gastroprotector como misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones, que se ha demostrado por medio de endoscopia que son eficaces en el tratamiento y la prevención de la gastropatía por NSAID. Puesto que el riesgo de los problemas gastrointestinales por NSAID depende de la dosis, se debe utilizar la dosis menor que sea eficaz de estos medicamentos. El salsalato y otros salicilatos no acetilados, que tienen efectos mínimos sobre la sintasa de prostaglandinas, son tan eficaces como otros NSAID y tienen menor índice de efectos colaterales sobre el aparato digestivo. Sin embargo, la ototoxicidad y su toxicidad para el sistema nervioso central limitan su aplicación.

Cuando se necesitan NSAID, hay que darlos "según se necesite", y no en dosis fijas diarias, pues está comprobado que los dolores se alivian de forma equiparable y en cambio es menor el riesgo de efectos

secundarios. Una vez iniciada la administración de un NSAID o de un analgésico puro, es preciso valorar sobre la marcha la necesidad de mantener ese tratamiento. En muchos pacientes con artrosis se podrá reducir en último término la dosis del fármaco utilizado o emplearlo sólo de modo intermitente cuando hay exacerbaciones del dolor articular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Blair SN et al: Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. JAMA 273:3123, 1995

Bombardier C et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 343:1520, 2000 [PMID: 11087881]

Bradley JD et al: Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 325:87, 1991 [PMID: 2052056]

Bradley JD et al: Tidal irrigation as treatment for knee osteoarthritis. A sham-controlled, randomized, double-blinded evaluation. Arthritis Rheum 46:100, 2002 [PMID: 11817581]

Brandt KD et al: Intraarticular injection of hyaluronic acid as treatment for knee osteoarthritis. What is the evidence? Arthritis Rheum 43:1192, 2000 [PMID: 10857778]

Brandt KD, Bradley JD: Should the initial drug used to treat osteoarthritis pain be a nonsteroidal antiinflammatory drug? J Rheumatol 28:467, 2001 [PMID: 11296943]

Eger W et al: Human knee and ankle cartilage explants: Catabolic differences. J Orthop Res 20:526, 2002 [PMID: 12038627]

Felson DT: Epidemiology of osteoarthritis, in *Osteoarthritis*, 2nd ed, KD Brandt et al (eds). Oxford, Oxford University Press, 2003, pp 9–16

Ingvarsson T, Stefanssan S: Specific gene defects associated with osteoarthritis, in *Osteoarthritis*, 2nd ed, KD Brandt et al (eds). Oxford, Oxford University Press, 2003, pp 33–39

Jüni P et al: Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. BMJ 324:1287, 2002 [PMID: 12039807]

Karlsson J et al: Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multi-center study. Rheumatology 41:1240, 2002 [PMID: 12421996]

Lorig K, Holman HR: Arthritis self-management studies: A twelve-year review. Health Educ Q 20:17, 1993 [PMID: 8444622]

McAlindon T: An evaluation of glucosamine for the treatment of OA, in KD Brandt et al (eds): Proceedings of Symposium: Controversies and Practical Issues in the Management of Osteoarthritis. J Clin Rheum, 95(Suppl):S27, 2003

Minor MA. The utility and importance of non-pharmacologic therapy for the patient with OA, in KD Brandt et al (eds): Proceedings of Symposium: Controversies and Practical Issues in the Management of Osteoarthritis. J Clin Rheum, 9(Suppl):S19, 2003

Moseley JB et al: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 347:81, 2002 [PMID: 12110735]

Raffa RB et al: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 260:275, 1992 [PMID: 1309873]

Ries MD et al: Relationship between severity of gonarthrosis and cardiovascular fitness. Clin Orthop Rel Res 313:169, 1995 [PMID: 7641476]

Sandy JD: Proteolytic degradation of normal and osteoarthritis cartilage matrix, in *Osteoarthritis*, 2nd ed, KD Brandt et al (eds). Oxford, Oxford University Press, 2003, pp 82–92

Shorr RI et al: Opioid analgesics and the risk of hip fracture in the elderly: Codeine and propoxyphene. J Gerontol 47:M111, 1992

Silverfield JC et al: for the CAPSS-105 Study Group: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: A multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. Clin Ther 24:282, 2002 [PMID: 11911558]

Silverstein FE et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: A randomized controlled trial. JAMA 284:1247, 2000 [PMID: 10979111]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cristalografía de la "gota" y artritis

La aplicación del microscopio de luz polarizada al análisis del líquido sinovial, y el uso de otras técnicas cristalográficas como la microscopia electrónica, el análisis de los elementos químicos por dispersión de energía y la difracción de rayos X, han confirmado la participación de las distintas clases de microcristales, como urato monosódico (*monosodium urate*, MSU), pirofosfato cálcico dihidratado (*calcium pyrophosphate dihydrate*, CPPD), hidroxiapatita cálcica (*calcium hydroxyapatite*, HA) y oxalato cálcico (*calcium oxalate*, CaOx) en las artritis o las periartritis agudas y crónicas. A pesar de las diferencias de los cristales en su morfología, su composición química y sus propiedades físicas, las manifestaciones clínicas consecutivas al depósito de MSU, CPPD, HA y CaOx pueden resultar indistinguibles (cuadro 313-1). Antes de que las técnicas cristalográficas se emplearan en reumatología, gran parte de lo que se consideraba artritis gotosa debida a MSU no lo era realmente. Simkin ha sugerido que el término genérico *gota* se utilice para referirse a todas las artritis inducidas por cristales (gota por MSU, gota por CPPD, gota por HA y gota por CaOx). Esta idea subraya una vez más la identidad de las manifestaciones clínicas de estas entidades (cuadro 313-1) y la necesidad de analizar el líquido sinovial para poder distinguir la clase de cristal que está realmente implicado. En el caso de la inflamación articular o periarticular aguda, la aspiración del derrame y el análisis del líquido extraído tienen la máxima importancia para evaluar la posibilidad de una infección y para identificar la clase de cristales existentes. Usando sólo el microscopio de polarización se pueden identificar gran parte de los cristales típicos y obtener el diagnóstico. Sin embargo, la HA es una excepción. Aparte de la identificación de los microorganismos o de los distintos microcristales según cada caso, las propiedades del líquido sinovial son inespecíficas, y sólo es posible separar los líquidos inflamatorios de los no inflamatorios.

Cuadro 313-1. Manifestaciones musculoesqueléticas de la artritis inducida por cristales

Monoartritis o poliartritis aguda	Artropatías destructivas
Bursitis	Seudoartritis reumatoide
Tendinitis	Seudoespondilitis anquilosante
Entesitis	Estenosis raquídea
Depósitos tofáceos	Síndrome de apófisis coronoides
Formas peculiares de artrosis	Síndrome de túnel del carpo
Osteocondromatosis sinovial	Rotura de tendones

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Gota por cristales de urato monosódico

La gota por MSU es una enfermedad metabólica que afecta más a menudo a varones de mediana edad y ancianos y a mujeres posmenopáusicas. Suele asociarse a un aumento del fondo común de ácido úrico, a hiperuricemia, a una artritis episódica aguda y crónica y al depósito de cristales de MSU en los tofos del tejido conjuntivo y en los riñones (cap. 338).

Artritis aguda y crónica

La primera manifestación clínica que suele aparecer en la gota por MSU es la artritis aguda. Al principio, lo más frecuente es que se afecte una sola articulación, pero también se observa gota poliarticular aguda en los varones hipertensos que abusan del alcohol, así como en las mujeres posmenopáusicas. A menudo está implicada la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie, pero también es frecuente que lo estén la articulación astragalina, los tobillos y las rodillas. En los ancianos se pueden inflamar los dedos de las manos. La primera manifestación de una artritis gotosa puede ser la inflamación de los nódulos de Heberden y de Bouchard. Con frecuencia, el primer episodio de artritis gotosa aguda comienza por la noche con dolor e hinchazón articulares intensísimos. Rápidamente, las articulaciones afectadas se tornan calientes, rojas y dolorosas, y este aspecto clínico es del todo comparable al de una celulitis. Los primeros ataques tienden a remitir de manera espontánea en tres a 10 días y la mayoría de los pacientes no vuelven a tener síntomas residuales sino hasta el siguiente episodio. Algunas circunstancias pueden desencadenar el ataque de artritis gotosa aguda, como exceso en las comidas, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, exceso de alcohol, interrupción de un tratamiento con corticotropina (hormona adrenocorticotrópica) (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) o con glucocorticoides, abandono de los fármacos que producen hipouricemia y algunas enfermedades graves como infarto de miocardio y apoplejía.

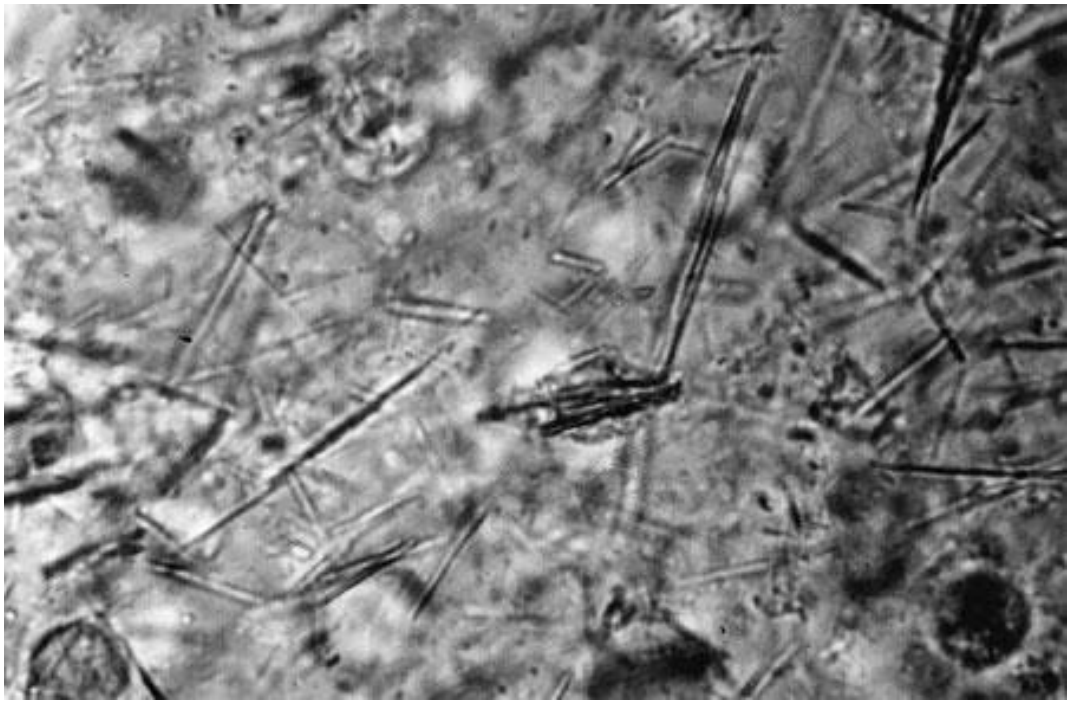
Después de muchos ataques de una o más articulaciones, cierto número de pacientes gotosos presentan una sinovitis asimétrica que puede confundirse con artritis reumatoide (cap. 301). Con menos frecuencia, la artritis gotosa crónica va a ser la única manifestación del proceso, y más raramente aún, la enfermedad se manifestará exclusivamente por la aparición de depósitos tofáceos periarticulares acompañados o no de inflamación, pero sin manifestaciones de sinovitis crónica (cuadro 313-1). Las mujeres constituyen apenas 5 a 17% de todos los pacientes de gota. La gota premenopáusica es rara y sólo da cuenta de alrededor de 17% de todas las mujeres con gota;

se observa principalmente en personas que tienen muchos antecedentes familiares de gota. Se han descrito algunas familias en que las mujeres jóvenes han padecido gota precozmente debido a una escasa depuración de los uratos por el riñón y a insuficiencia renal. La mayoría de las mujeres con artritis gotosa ya han pasado la menopausia o son ancianas, tienen hipertensión arterial causante de una insuficiencia renal leve y suelen estar tomando diuréticos. Además, la mayoría de estas pacientes padecen una artropatía degenerativa subyacente y tienen nódulos de Heberden o de Bouchard evidentes sobre los que han aparecido depósitos tofáceos inflamados.

Diagnóstico de laboratorio

Aunque las manifestaciones clínicas sugieran claramente la gota, el diagnóstico debe confirmarse por punción-aspiración de las articulaciones afectadas por una inflamación aguda o crónica, o de los depósitos tofáceos. Hay otros procesos articulares, como la artritis séptica aguda, algunas de las demás artropatías asociadas al depósito de microcristales, el reumatismo palindrómico y la artritis psoriásica, que pueden tener manifestaciones clínicas parecidas. Durante los ataques de gota aguda, los cristales de MSU (en forma de agujas intensamente birrefringentes y con elongación negativa) son en su mayoría intracelulares (fig. 313-1). El líquido sinovial es rico en células, con cifras que oscilan entre 2 000 y 60 000/μl. Los derrames son de aspecto turbio debido a los leucocitos, y el gran número de cristales produce en ocasiones un líquido articular espeso o con aspecto de pasta de tiza. Junto a los cristales de uratos puede coexistir una infección bacteriana del líquido sinovial; por escasa que sea la sospecha de una artritis séptica, conviene cultivar también dicho líquido. Con frecuencia, entre los ataques de gota aguda, se pueden encontrar cristales de MSU en la primera articulación metatarsofalángica y en las rodillas. La artrocentesis de estas articulaciones es una técnica útil para consolidar el diagnóstico de gota en los intervalos entre ataques gotosos. Las concentraciones séricas de ácido úrico pueden ser normales en el momento de la crisis gotosa aguda, pues su descenso con los fármacos hipouricémicos y otros medicamentos disminuye el valor de la determinación en suero del ácido úrico para diagnosticar la gota. A pesar de estas limitaciones, casi siempre hay momentos en que la uricemia está elevada y sus valores se pueden utilizar para seguir el curso del tratamiento hipouricémico. La cifra de ácido úrico en una muestra de orina de 24 h es útil para valorar el riesgo de cálculos, para saber si existe sobreproducción o hipoexcreción de ácido úrico, y para decidir la clase de tratamiento hipouricémico que conviene aplicar (cap. 338). La excreción de más de 800 mg/24 h de ácido úrico con una dieta normal sugiere que la causa de la gota es sobreproducción de purinas. Es conveniente vigilar los análisis de orina, el nitrógeno ureico, la creatinina sérica, el recuento de leucocitos y los lípidos séricos dadas las posibles secuelas patológicas de la gota y de otras enfermedades asociadas que también deben ser tratadas.

FIGURA 313-1.



Cristales extracelulares e intracelulares de urato monosódico en una preparación en fresco del líquido sinovial; se observan cristales en forma de agujas y bastones con birrefringencia intensamente negativa (microscopia de polarización compensada; 400x).

Signos radiográficos

Los datos radiográficos característicos de la gota tofácea crónica son los cambios quísticos, erosiones bien delimitadas que se describen como lesiones líticas en sacabocado y con bordes óseos sobresalientes (signo de Martel o signo G, de gota), junto con la presencia de masas calcificadas en los tejidos blandos. Sin embargo, también pueden encontrarse imágenes radiográficas parecidas en la artrosis erosiva, en las artropatías destructivas por apatita y en la artritis reumatoide.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Artritis gotosa aguda

La base del tratamiento de un ataque agudo es la administración de un antiinflamatorio, como colquicina, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o glucocorticoides, dependiendo de la edad del paciente y de la existencia de otras enfermedades. La colquicina y los NSAID pueden tener bastantes efectos secundarios en los ancianos, en especial si padecen insuficiencia renal o si tienen lesiones gastrointestinales. En estos pacientes cabe inclinarse por los glucocorticoides intraarticulares cuando los ataques afectan una o dos articulaciones, o por la aplicación de frío más dosis bajas de colquicina cuando la sinovitis gotosa afecta pequeñas articulaciones. La colquicina oral es un tratamiento tradicional y eficaz hasta en 85% de los pacientes si se aplica desde los primeros momentos del ataque. Se administra un comprimido (0.6 mg) cada hora hasta que se alivian los síntomas o aparecen efectos secundarios gastrointestinales, o hasta un total de cuatro a ocho comprimidos, según la edad del paciente. Hay que interrumpir rápidamente el fármaco al primer indicio de heces blandas o diarrea, y es preciso administrar sintomáticamente algún antidiarreico. Algunas veces se ha usado la colquicina por vía intravenosa, lo que puede disminuir, aunque no suprimir, los efectos secundarios en el aparato digestivo. La colquicina intravenosa es más adecuada para la profilaxis preoperatoria o posoperatoria en dosis de 1 a 2 mg cuando los pacientes no pueden tomar medicamentos por vía oral. Se han descrito efectos secundarios que ponen en peligro la vida, e incluso defunciones, al administrar más de 4 mg/día de colquicina por vía intravenosa. En la artritis gotosa aguda, la dosis de colquicina intravenosa es de 1 a 2 mg en inyección lenta durante 10 min a través de una vena canalizada, y dos dosis más de 1 mg cada una, a intervalos de 6 h, pero la dosis total nunca debe superar los 4 mg. Los NSAID son eficaces en alrededor de 90% de los pacientes, haciendo desaparecer los signos y síntomas en cinco a siete días casi siempre. Los medicamentos más útiles son los que tienen vida media breve, como indometacina, 25 a 50 mg cada 8 h; ibuprofén, 800 mg cada 8 h; o diclofenaco, 50 mg cada 8 h. Es probable que los inhibidores altamente específicos de la ciclooxigenasa 2 tengan la misma eficacia, pero con menos efectos secundarios a corto plazo en el tubo digestivo. Son igualmente eficaces los glucocorticoides por vía oral como la prednisona, 30 a 50 mg/día como dosis inicial, que se reduce paulatinamente a lo largo de cinco a siete días, o la metilprednisolona en dosis intravenosa única, o la betametasona en dosis de 7 mg, o el acetónido de triamcinolona intraarticular en dosis de 20 a 40 mg. La inyección intramuscular de 40 a 80 UI de ACTH, en dosis única o cada 12 h, durante uno

a dos días, es eficaz en los pacientes con gota poliarticular aguda resistente o cuando están contraindicadas la colquicina o los antiinflamatorios no esteroideos.

Fármacos hipouricémicos

Con el fin de normalizar la uricemia a <300 µmol/L (5 mg/100 ml) para evitar la repetición de las crisis gotosas y eliminar los tofos es necesario que el paciente se comprometa a largo plazo a cumplir las medidas generales y el tratamiento con fármacos hipouricémicos, a menudo durante toda la vida. El tratamiento hipouricémico está indicado cuando la hiperuricemia no se corrige con medidas sencillas (reducción del peso corporal, dieta baja en purinas, ingestión abundante de líquidos, reducción del consumo de alcohol y supresión de los diuréticos). En general, para iniciar el tratamiento hipouricémico hay que tener en cuenta el número de ataques agudos, los antecedentes familiares de gota, la presencia de tofos de MSU, la excreción de ácido úrico >800 mg/24 h, la existencia de cálculos de ácido úrico y el riesgo de nefropatía aguda por ácido úrico durante la quimioterapia antineoplásica de procesos mieloproliferativos. Los uricosúricos, como probenecid, pueden usarse en los pacientes con buena función renal que excretan poco ácido úrico (<600 mg en una muestra de orina de 24 h), siempre que se mantenga una buena diuresis con la ingestión diaria de 1 500 ml de agua como mínimo. Probenecid puede darse al principio en dosis de 200 mg dos veces al día, para aumentarla gradualmente según se necesite hasta 2 g, con el fin de mantener un valor de ácido úrico en suero <300 µmol/L (5 mg/100 ml). Probenecid es el fármaco más útil para tratar a los ancianos con hipertensión arterial y dependencia de tiazidas; sin embargo, es ineficaz si la depuración de creatinina es <1 ml/s. En esos pacientes puede ser necesario utilizar alopurinol o benzbromarona (no comercializada en Estados Unidos), que es otro fármaco uricosúrico eficaz en los pacientes con insuficiencia renal y que están tomando diuréticos. El alopurinol es el mejor fármaco para reducir el urato sódico del suero en los gotosos con sobreproducción de ácido úrico o que forman cálculos, y en los pacientes que tienen insuficiencia renal avanzada. Se puede administrar por la mañana en dosis única de 300 mg al principio y aumentarla hasta 800 mg si es necesario. En la mayoría de los pacientes no es preciso comenzar con una dosis menor, pero cuando existe insuficiencia renal, la dosis debe corregirse con base en la concentración sérica de creatinina con el fin de reducir al mínimo sus efectos secundarios. Los pacientes que tienen ataques agudos frecuentes deben tomar dosis iniciales menores para evitar las exacerbaciones. Cada vez se observan más efectos tóxicos del alopurinol en los pacientes con insuficiencia renal que toman tiazidas y en los que tienen alergia a la penicilina y la ampicilina. Los efectos secundarios más graves son: erupciones cutáneas que evolucionan progresivamente hacia la necrólisis tóxica epidérmica potencialmente letal, vasculitis generalizada, depresión medular, hepatitis granulomatosa e insuficiencia renal. Los fármacos que disminuyen los uratos no deben empezar a tomarse en el curso de un ataque agudo. Esto es especialmente importante en los pacientes con artritis aguda resistente o que tuvieron antes una exacerbación de los síntomas al tomar fármacos hipouricémicos. Lo habitual es seguir realizando la profilaxis de ulteriores brotes de gota tomando colquicina en dosis de 0.6 mg una o dos veces al día, además del tratamiento hipouricémico hasta que se normaliza la uricemia y el paciente deja de tener ataques gotosos durante tres meses. Sin

embargo, a veces es necesario mantener la profilaxis con colquicina mientras existen tofos. En los pacientes con trastornos linfoproliferativos y mieloproliferativos con hiperuricemia por quimioterapia se puede utilizar la oxidasa recombinante de urato uricasa como profilaxis y tratamiento de corto plazo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad por depósito de CPPD

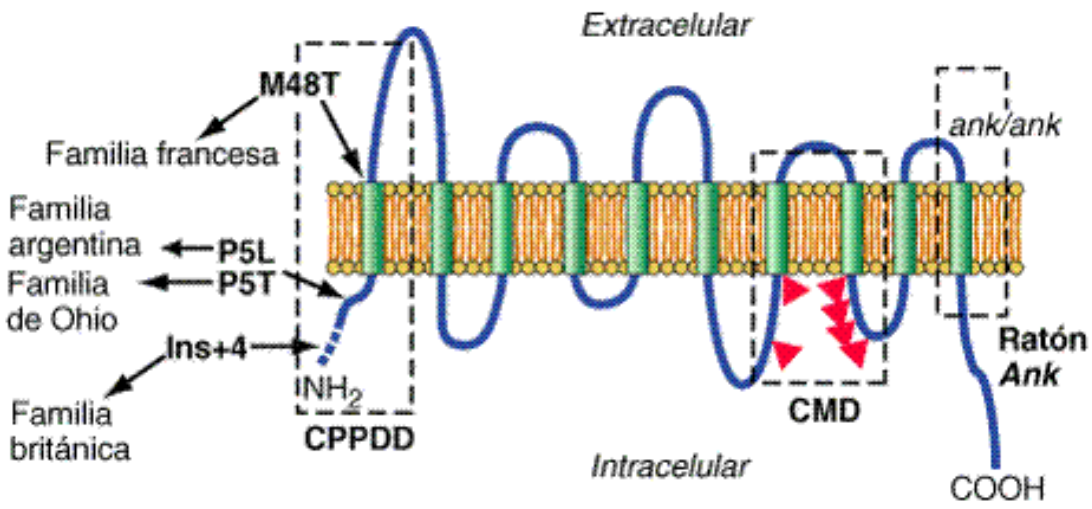
Patogenia

El depósito de cristales de CPPD en los tejidos articulares es más frecuente en los ancianos: afecta entre 10 y 15% de las personas de 65 a 75 años y entre 30 y 60% de las que tienen más de 85 años. En la mayoría de los casos, este proceso es asintomático y se ignora la causa del depósito de CPPD. Como más de 80% de los pacientes tienen más de 60 años, y 70% han tenido lesiones articulares previas debidas a otros procesos, es probable que las alteraciones bioquímicas del cartílago durante el envejecimiento favorezcan la nucleación de los cristales. Como ejemplos de esas alteraciones químicas pueden citarse los siguientes. En los extractos del cartílago de los pacientes con artritis por CPPD se observa aumento de la producción de pirofosfatos inorgánicos y los valores de pirofosfatasas están disminuidos. Esta situación, que eleva el pirofosfato inorgánico y fomenta la formación de cristales de CPPD, también inhibe la formación de hidroxiapatita. La mayor producción de pirofosfatos parece estar relacionada con el aumento de actividad de la pirofosfohidrolasa de ATP y la 5'-nucleotidasa, que catalizan la reacción del ATP con la adenosina y el pirofosfato. Este pirofosfato, al combinarse con el calcio, formaría cristales de CPPD en las vesículas de la matriz o en las fibras colágenas. Hay disminución de los glucosaminoglucanos del cartílago, los cuales inhiben y regulan normalmente la nucleación de los cristales. Estas deficiencias son capaces de incrementar el depósito de los cristales. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el factor transformador del crecimiento β_1 y el factor del crecimiento epidérmico estimulan la producción de pirofosfatos por el cartílago articular y contribuyen de ese modo al depósito de los cristales de CPPD. Cuando estos cristales se desprenden en el espacio articular son fagocitados por los neutrófilos, y éstos responden liberando sustancias inflamatorias. Además, los neutrófilos liberan un glucopéptido que favorece la quimiotaxis de otros neutrófilos, y con ello se potencian los fenómenos inflamatorios. Esa misma sustancia se encuentra en la gota por urato monosódico.

Hay una minoría de pacientes con artropatía por CPPD que tienen alteraciones metabólicas o una forma hereditaria de la enfermedad por CPPD (cuadro 313-2). Estas asociaciones indican que hay distintos productos metabólicos que pueden favorecer el depósito de CPPD. Entre esos procesos están las "cuatro H": hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatasia e hipomagnesemia. La hemocromatosis y el hiperparatiroidismo son dos buenos ejemplos. Los iones ferrosos y la hipercalcemia pueden alterar directamente el cartílago o inhibir las pirofosfatasas inorgánicas,

aumentando la tendencia al depósito de CPPD. La detección de artritis por CPPD en personas menores de 50 años debe hacer pensar en estos procesos metabólicos y en las formas hereditarias de la enfermedad, incluidas las que padecen diversos grupos étnicos (cuadro 313-2). Los estudios del DNA genómico de cinco familias diferentes indicaron que los defectos genéticos posiblemente se localizaban en el cromosoma 8q en una y en el cromosoma 5q en las otras cuatro, en una región que expresa el gen de un canal de pirofosfato de la membrana (gen *ANK*). Un gen defectuoso descrito en los ratones *ank/ank* causa aumento del pirofosfato intracelular y disminución del extracelular, además de promover el depósito de apatita. Las mutaciones descritas en el gen *ANK* en cuatro familias con artritis por CPPD podrían incrementar el pirofosfato extracelular e inducir la formación de cristales de CPPD (fig. 313-2). Cuando se identifiquen estos genes se aclarará la patogenia de las formas familiar y esporádica (más frecuente) de la enfermedad. En los estudios habrá que buscar indicios de agregación familiar y evaluar calcio sérico, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, ferritina sérica y saturación de transferrina.

FIGURA 313-2.



Mutaciones en el gen ANKH vinculadas a la gota familiar por CPPD. CMD, displasia metafisaria craneal (*cranial metaphyseal dysplasia*).

Cuadro 313-2. Procesos asociados a la enfermedad por pirofosfato cálcico dihidratado

Envejecimiento
Enfermedades asociadas
Hiperparatiroidismo primario
Hemocromatosis
Hipofosfatasia
Hipomagnesemia
Gota tofácea crónica
Posmeniscectomía

Displasias epifisarias
Formas hereditarias: esloveno-húngara, española, hispanoamericana (argentina,[a] colombiana y chilena), francesa,[a] sueca, holandesa, canadiense, mexicoestadounidense, italoestadounidense,[a] germanoestadounidense, japonesa, tunecina, judía, inglesa[a]

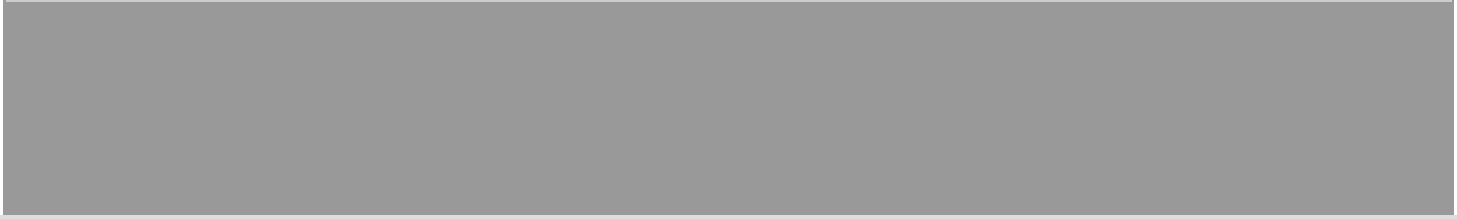
[a] Mutaciones en el gen ANKH.

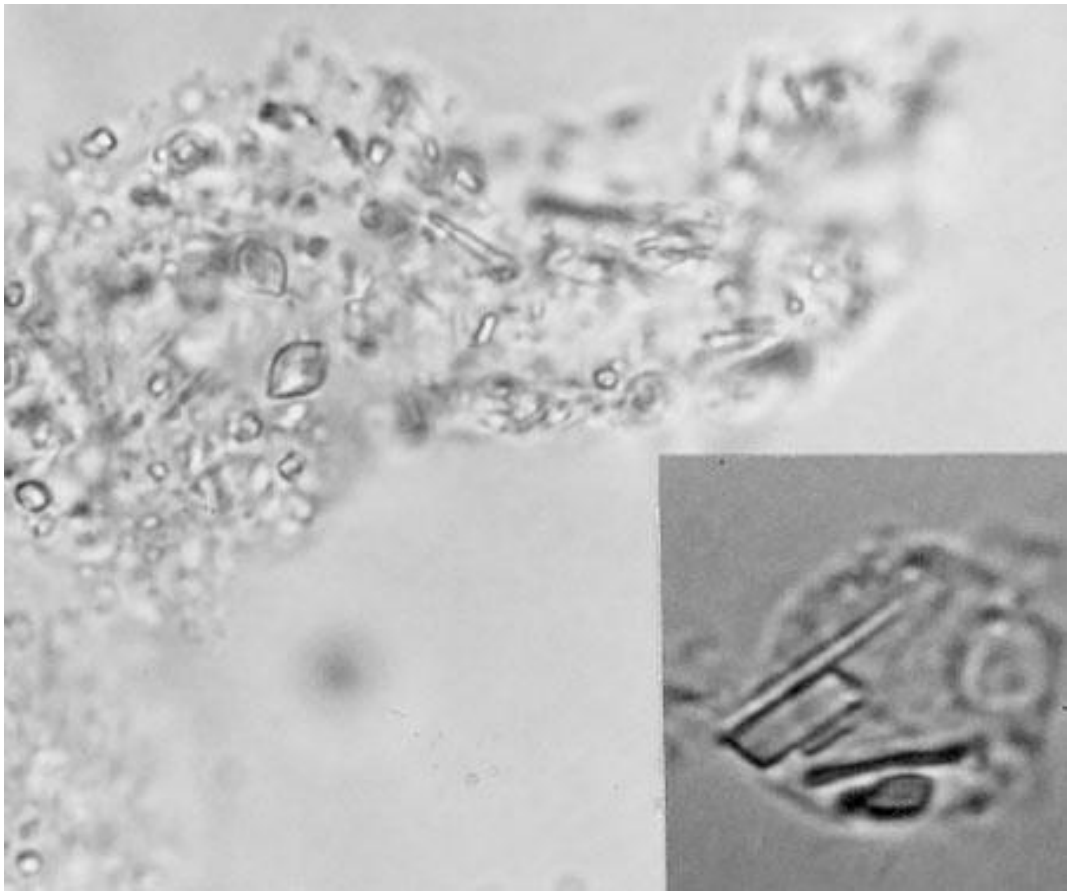
Manifestaciones clínicas

La artropatía por CPPD puede ser asintomática, aguda, subaguda o crónica, o bien puede causar sinovitis aguda sobreañadida a lesiones crónicas de las articulaciones. La artritis aguda por CPPD fue denominada inicialmente por McCarty et al., *seudogota*, debido a su clara semejanza con la gota por MSU. Otras manifestaciones clínicas debidas al depósito de CPPD son: 1) inducción o intensificación de formas peculiares de la artrosis; 2) inducción de formas destructivas graves de la enfermedad que radiográficamente simulan una artropatía neuropática; 3) producción de una sinovitis proliferativa simétrica, parecida clínicamente a la artritis reumatoide y que suele adoptar formas familiares de comienzo precoz; 4) calcificación de los discos y ligamentos intervertebrales con limitación de la movilidad de la columna, a semejanza de lo observado en la espondilitis anquilosante (de la que también existen formas hereditarias), y 5) raras veces, estenosis raquídea (que se observa principalmente en ancianos) (cuadro 313-1).

La rodilla es la articulación más frecuentemente afectada en la artropatía por CPPD. Otras localizaciones son muñecas, hombros, tobillos, codos y manos. Raras veces se lesionan la articulación temporomandibular y el ligamento amarillo. Los datos clínicos y radiográficos indican que el depósito de CPPD es poliarticular al menos en dos tercios de los pacientes. Cuando el cuadro clínico se parece al de la artrosis lentamente progresiva, es posible que el diagnóstico resulte más difícil. En tales casos, la distribución de las lesiones articulares puede ser una buena pista para identificar la enfermedad por CPPD. Por ejemplo, la artrosis primaria rara vez afecta articulaciones metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros o tobillos. Si en la radiografía se observan depósitos densos, puntiformes o lineales en los meniscos de las articulaciones fibrocartilaginosas o en el cartílago hialino articular (condrocalcinosis), aún se consolida más el diagnóstico de artropatía por CPPD. Para obtener el *diagnóstico seguro* es necesario demostrar los cristales típicos en el líquido sinovial o en el tejido articular (fig. 313-3). Si no hay derrame articular ni está indicada la biopsia sinovial, la condrocalcinosis es un dato muy sugerente del depósito de CPPD. Una excepción a esto es la condrocalcinosis por CaOx en algunos pacientes con insuficiencia renal crónica.

FIGURA 313-3.





Cristales intracelulares y extracelulares de pirofosfato cálcico dihidratado en una preparación en fresco del líquido sinovial; se aprecian cristales rectangulares, romboidales y en forma de bastón con birrefringencia débilmente positiva (microscopia de polarización compensada; 400x).

Los ataques agudos de la artritis por CPPD pueden ser precipitados por traumatismos, artroscopia o inyecciones de hialuronato. También pueden ocurrir ataques de seudogota al disminuir rápidamente la concentración sérica del calcio, como ocurre en algunas enfermedades graves o después de intervenciones quirúrgicas, especialmente la paratiroidectomía.

Hasta en 50% de los casos, la gota por CPPD se acompaña de fiebre que a veces llega hasta los 40° C. Haya o no signos radiográficos de condrocalcinosis en las articulaciones afectadas, es esencial el análisis del líquido sinovial y su cultivo para descartar la posibilidad de una infección. En efecto, la infección de una articulación afectada por el depósito de cualquier clase de microcristales puede desencadenar la precipitación de esos cristales y la consiguiente sinovitis debida tanto a los cristales como a los microorganismos. El líquido sinovial de la gota aguda por CPPD tiene caracteres inflamatorios: el recuento de leucocitos oscila desde unos miles hasta 100 000/μl, con media de alrededor de 24 000/μl y con predominio de neutrófilos. Al microscopio de polarización suelen verse cristales romboidales con birrefringencia débilmente positiva dentro de la fibrina y de los neutrófilos (fig. 313-3).

Tratamiento

Los ataques agudos sin tratar duran desde unos días hasta un mes incluso. El tratamiento basado en la aspiración del líquido articular y el uso de NSAID, de colquicina o de glucocorticoides intraarticulares permite recuperar la situación articular previa en 10 días o menos. Cuando hay

ataques repetidos de gota por CPPD, la administración diaria de colquicina en dosis bajas con fines profilácticos puede disminuir la frecuencia de los ataques. Los brotes poliarticulares intensos suelen necesitar ciclos cortos de glucocorticoides. Por desgracia, no hay métodos eficaces para eliminar los depósitos de CPPD del cartílago y de la sinovial. Algunos estudios sin grupo testigo sugieren que la sinovectomía radiactiva (con itrio-90) o la administración de antipalúdicos pueden ser útiles para aliviar la sinovitis persistente. Los pacientes con artropatía destructiva y progresiva de las grandes articulaciones suelen requerir la sustitución articular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad por depósito de hidroxiapatita cálcica

Patogenia

La HA es el principal mineral del hueso y de los dientes. Es posible la acumulación anormal de esta sustancia en zonas que han sufrido lesiones hísticas (calcificaciones distróficas), en los estados de hipercalcemia o en el hiperparatiroidismo (calcificaciones metastásicas), y en algunos procesos de causa desconocida (cuadro 313-3). En la insuficiencia renal crónica, la hiperfosfatemia aumenta el depósito de HA en las articulaciones y a su alrededor. En casos raros se observa agregación familiar, pero a la fecha no se ha descrito asociación con mutaciones del gen *ANK* en el ser humano.

Cuadro 313-3. Procesos asociados a la enfermedad por depósito de hidroxiapatita

Envejecimiento
Artrosis
Derrames hemorrágicos de hombro en ancianos (hombro de Milwaukee)
Artropatía destructiva
Tendinitis, bursitis
Calcinosis tumoral (casos esporádicos)
Enfermedades asociadas
Hiperparatiroidismo
Síndrome de leche y alcalinos
Insuficiencia renal, diálisis prolongadas
Enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., esclerosis diseminada progresiva, síndrome CREST, miositis idiopáticas, SLE)
Calcificaciones heterotópicas consecutivas a catástrofes neurológicas (p. ej., apoplejía, lesiones de la médula espinal)
Formas hereditarias
Bursitis, artritis
Calcinosis tumoral
Fibrodisplasia osificante progresiva

Nota: CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad del esófago, esclerodactilia (*sclerodactyly*), telangiectasias; SLE, lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*).

La HA puede desprenderse del hueso que queda al descubierto y producir entonces la sinovitis aguda que en ocasiones se observa en la artrosis estable crónica (p. ej., los nódulos de Heberden "calientes"). El depósito de HA es además un elemento importante de una artropatía crónica extremadamente destructiva que sufren los ancianos en rodillas y hombros (hombro de Milwaukee). Esta destrucción articular se acompaña de debilidad o rotura de las estructuras de sostén, que ocasionan inestabilidad y deformidad. La evolución suele ser gradual y en el líquido sinovial es común encontrar menos de 2 000 leucocitos/μl. Los síntomas, el dolor y la incapacidad varían desde una intensidad mínima hasta una gravedad tal que puede obligar a una intervención quirúrgica para sustituir la articulación. No se sabe si los pacientes afectados por las formas más graves representan una respuesta extrema del tejido sinovial al depósito de los cristales de HA que son tan frecuentes en la artrosis. Cuando se cultiva la membrana sinovial que ha estado en contacto con los cristales de HA (o de CPPD) aumenta mucho la liberación de colagenasas y de proteasas neutras, lo que resalta el poder destructivo de las células del revestimiento sinovial anormalmente estimuladas.

Manifestaciones clínicas

Los depósitos articulares y periarticulares de HA pueden coexistir y asociarse a lesiones agudas o crónicas de la cápsula articular, los tendones, las bolsas o las superficies articulares. El depósito de HA predomina sobre todo en las bolsas y los tendones y dentro o alrededor de rodillas, hombros, caderas y dedos de las manos. Las manifestaciones clínicas consisten en alteraciones radiográficas asintomáticas, sinovitis aguda, bursitis, tendinitis y artropatía destructiva crónica. La mayoría de los pacientes con artropatía por HA son ancianos y se desconoce su verdadera incidencia, pero de 30 a 50% de los pacientes con artrosis tienen microcristales de HA en el líquido sinovial. Con frecuencia, esos cristales se pueden identificar en las articulaciones con artrosis clínicamente estable, pero es más probable encontrarlos en las personas que han sufrido un empeoramiento agudo o subagudo del dolor y la hinchazón articular. El número de leucocitos en el líquido sinovial de la artropatía por HA suele ser escaso (<2 000/μl), pero a veces llega a 50 000/μl. El análisis del líquido sinovial revela gran parte de las veces predominio de las células mononucleares; sólo en ocasiones predominan los neutrófilos.

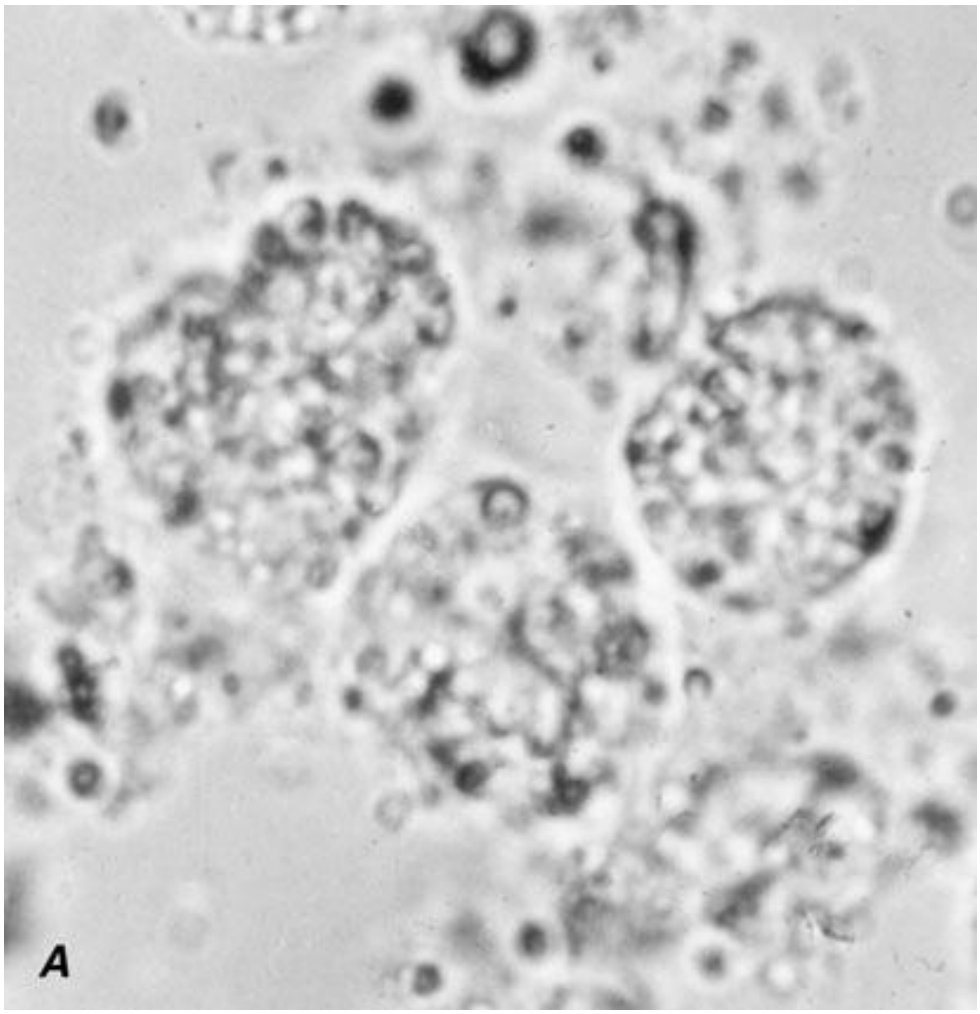
Diagnóstico

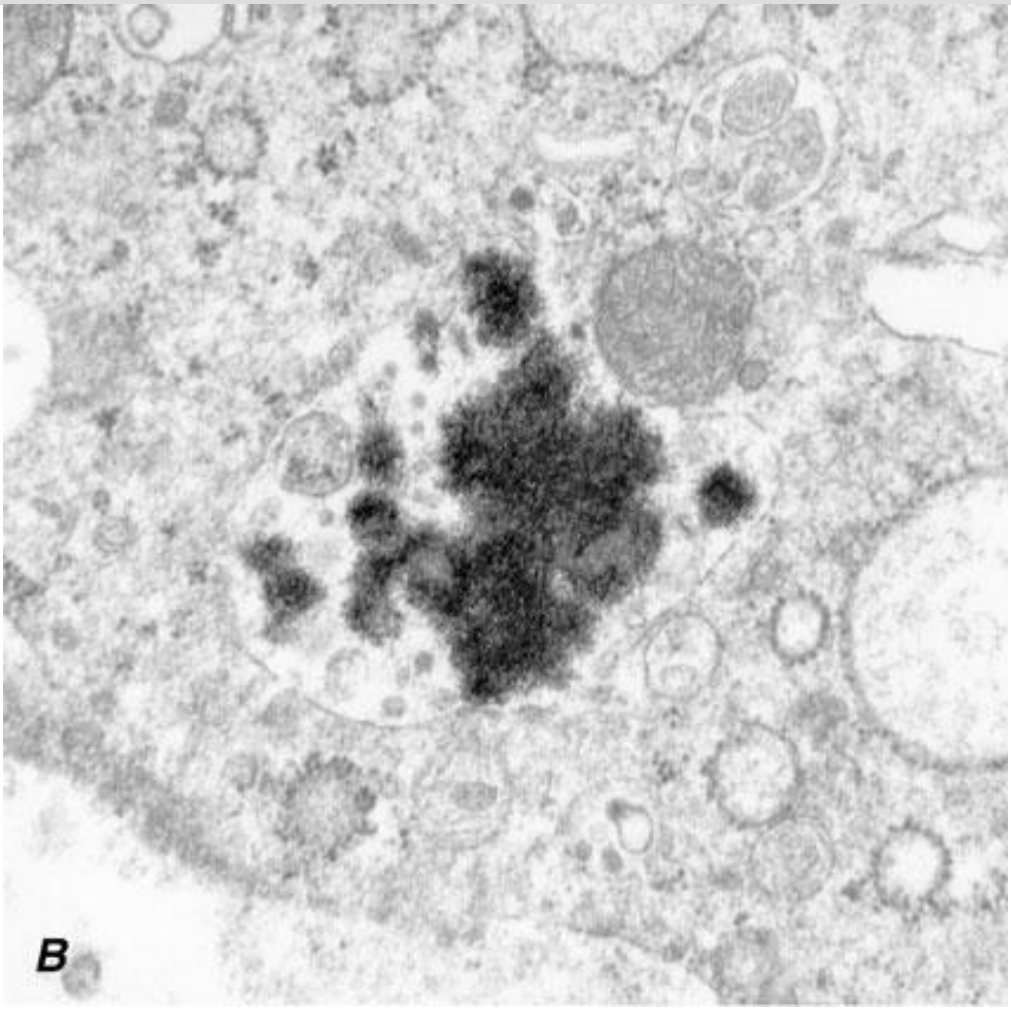
Los signos radiográficos de la artropatía por HA no tienen valor diagnóstico. Puede haber calcificaciones intraarticulares o periarticulares, con o sin lesiones erosivas, destructivas o hipertróficas.

El diagnóstico seguro de la artropatía por HA depende de la identificación de los cristales en el líquido sinovial o los tejidos (fig. 313-4). Los cristales son de muy pequeño tamaño, sin birrefringencia, y sólo son visibles al microscopio electrónico. Pueden encontrarse masas de

cristales que tienen el aspecto de glóbulos intracelulares o extracelulares brillantes de 1 a 20 µm de tamaño que adquieren un color púrpura con la tinción de Wright y un color rojo vivo con el rojo de alizarina S. La identificación segura se consigue por microscopia electrónica con análisis elemental de dispersión de energía, por difracción de rayos X o por espectrometría de infrarrojo.

FIGURA 313-4.





A. Inclusiones citoplásmicas redondas en el interior de las células del líquido sinovial, que corresponden a masas de cristales de apatita (preparación en fresco, microscopio óptico ordinario; 288x). *B.* Micrografía electrónica donde se observa una masa oscura de cristales de apatita situada dentro de una célula mononuclear del líquido sinovial (21 600x).

Tratamiento

El tratamiento de la artropatía por HA es inespecífico. Los brotes agudos de bursitis o sinovitis pueden curar de manera espontánea y resolverse en días o semanas. Al parecer, la intensidad de los síntomas se alivia y su duración se abrevia extrayendo el líquido de los derrames y administrando NSAID o colquicina durante dos semanas, o bien con una inyección intraarticular o periarticular de sales de glucocorticoides. La respuesta al tratamiento médico es menos satisfactoria cuando existen lesiones articulares subyacentes graves y destructivas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad por depósito de CaOx

Patogenia

La *oxalosis primaria* es un trastorno metabólico hereditario raro (cap. 343). La formación excesiva de ácido oxálico se debe al menos a dos defectos enzimáticos distintos que acarrean hiperoxalemia y depósito de cristales de oxalato cálcico en los tejidos. Este proceso produce nefrocalcinosis, insuficiencia renal y la muerte, casi siempre antes de los 20 años de edad. En los últimos años de la enfermedad, la oxalosis primaria puede complicarse con artritis y periartritis aguda o crónica por cristales de oxalato de calcio.

La *oxalosis secundaria* es más frecuente que la primaria y constituye una de las muchas alteraciones metabólicas que ocurren como complicación de las nefropatías en fase terminal (*end-stage renal disease*, ESRD). Desde hace mucho se sabe que en las ESRD el oxalato cálcico se deposita en órganos viscerales, vasos sanguíneos, huesos, e incluso en el cartílago. Sin embargo, hasta 1982 no se demostró que esos depósitos eran una de las causas de la artritis que padecían los pacientes con insuficiencia renal crónica. Hasta la fecha, los casos afectados por este proceso eran pacientes dependientes de hemodiálisis o de diálisis peritoneal durante largos períodos (cap. 262), y muchos habían recibido suplementos de ácido ascórbico. Éste, al metabolizarse, produce oxalatos que no se excretan en cuantía suficiente cuando hay hiperazoemia ni tampoco a través de la diálisis. En la actualidad suele evitarse la administración de esos suplementos durante las sesiones de diálisis, dado el riesgo de incrementar la hiperoxalosis y sus secuelas.

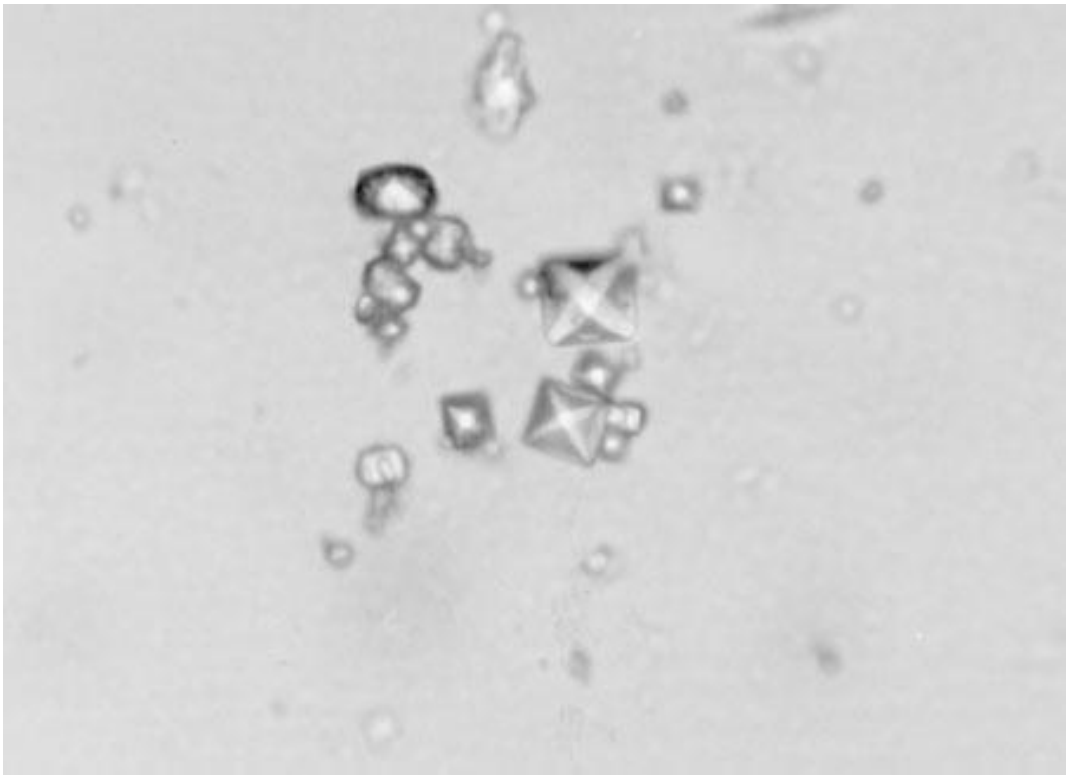
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Como se observó en el caso de las otras sales de calcio, se pueden encontrar masas de CaOx en hueso, cartílago articular, sinovial y tejidos periarticulares. Los cristales pueden desprenderse de esos sitios y producir sinovitis aguda. Las masas persistentes de CaOx, lo mismo que las de HA y de CPPD, pueden estimular la proliferación sinovial y la liberación de enzimas, causando la destrucción progresiva de la articulación. Se han demostrado depósitos de CaOx en dedos de las manos, muñecas, codos, rodillas, tobillos y pies.

Cualquiera de las artropatías microcristalinas conocidas puede ser una complicación de las ESRD y son raros los pacientes que tienen más de una clase de cristales en los derrames de una articulación. El advenimiento de las técnicas cristalográficas ha permitido aclarar que la mayoría de

los problemas que plantean las artropatías de las ESRD no son, como antes se creía, debidas a la gota por MSU. Las manifestaciones clínicas de la artritis aguda por CaOx pueden ser indistinguibles de las producidas por urato sódico, CPPD o HA. En las radiografías pueden observarse imágenes de condrocalcinosis, que también se encuentra cuando hay depósito de CPPD. Los derrames sinoviales inducidos por el CaOx no suelen ser de carácter inflamatorio, tienen menos de 2 000 leucocitos/μl y muestran predominio de neutrófilos o de células mononucleares. Los cristales de CaOx son de forma variable y también es variable su birrefringencia a la luz polarizada. La morfología más fácil de identificar es la bipiramidal con birrefringencia intensamente positiva (fig. 313-5).

FIGURA 313-5.



Cristales de oxalato cálcico bipiramidales y polimorfos pequeños (microscopio óptico ordinario, 400x).

Tratamiento

El tratamiento de la artropatía por CaOx a base de NSAID, colquicina, glucocorticoides intraarticulares y mayor frecuencia de las sesiones de diálisis no ha conseguido más que una ligera mejoría. En la oxalosis primaria, el trasplante de hígado ha logrado una disminución importante del depósito de los cristales (cap. 343).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bomalski JS et al: Uricase formulated with polyethylene glycol (uricase-PEG 20): Biochemical rationale and preclinical studies. Arthritis Rheum 46:141, 2002

Emerson BE: The management of gout. N Engl J Med 334:445, 1996

Fam AG: Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. Curr Rheumatol Rep 3:29, 2001 [PMID: 11177768]

George T, Mandel B: Gout in the transplant patients. J Clin Rheumatol 1:328, 1995

Maldonado I et al: Familial calcium crystal diseases: What have we learned? Curr Opin Rheumatol 13:225, 2001 [PMID: 11333354]

Maldonado I et al: Oxalate crystal deposition disease. Curr Rheumatol Rep 4:253, 2002

Masuda I et al: Inorganic pyrophosphate metabolism, in *Gout, Hyperuricemia and Other Crystal-Associated Arthropathies*, Ch J Smyth, VM Holers (eds). New York, Marcel Dekker, pp 359–367, 1999

Pendleton A et al: Mutations in ANKH cause chondrocalcinosis. Am J Hum Genet 11:933, 2002

Reginato AJ et al: Familial and clinical aspects of calcium pyrophosphate deposition disease. Curr Rheumatol Rep 1:112, 1999 [PMID: 11123024]

Schlesinger N, Schumacher HR Jr: Gout: Can management be improved? Curr Opin Rheumatol 13:240, 2001 [PMID: 11333356]

Schumacher HR Jr et al: Randomized double-blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 324:458, 2002

Williams CJ et al: Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dehydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH. Am J Hum Genet 71:985, 2002 [PMID: 12297989]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Introducción y estudio del paciente

Así como *Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias son los agentes que más a menudo producen artritis infecciosas, hay también diversas micobacterias, espiroquetas, hongos y virus que pueden infectar las articulaciones. Dado que las infecciones bacterianas agudas pueden destruir rápidamente el cartílago articular, es indispensable evaluar sin demora todas las articulaciones inflamadas para descartar los procesos no infecciosos y para determinar el tratamiento antimicrobiano y las técnicas de drenaje que tendrán que aplicarse. El lector debe consultar los capítulos que tratan de estos microorganismos para obtener información más detallada sobre las artritis infecciosas causadas por ellos.

La infección bacteriana aguda suele afectar una sola o unas pocas articulaciones. En caso de monoartritis u oligoartritis subaguda o crónica se debe sospechar infección micobacteriana o fúngica; la evolución en forma de brotes de inflamación articular se observa en sífilis, enfermedad de Lyme y artritis reactiva que sigue a infecciones intestinales y a uretritis por clamidias (cuadro 314-1). La inflamación poliarticular aguda ocurre como una reacción inmunitaria en el curso de endocarditis, fiebre reumática, infección gonocócica generalizada y hepatitis B aguda. En ocasiones, las bacterias y los virus infectan muchas articulaciones, y las primeras atacan sobre todo a personas con artritis reumatoide.

Cuadro 314-1. Diagnóstico diferencial de la artritis

Artritis monoarticular aguda	Artritis monoarticular crónica	Artritis poliarticular
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptococcus pneumoniae	Micobacterias no tuberculosas	*N. gonorrhoeae*
Estreptococos hemolíticos beta	*Borrelia burgdorferi*	Artritis bacteriana no gonocócica
Bacilos gramnegativos	*Treponema pallidum*	Endocarditis bacteriana
Neisseria gonorrhoeae	Especies de *Candida*	Especies de *Candida*
Especies de *Candida*	*Sporothrix schenckii*	Enfermedad de Poncet (reumatismo tuberculoso)
Artritis inducida por cristales	*Coccidioides immitis*	Virus de la hepatitis B

Fracturas	*Blastomyces dermatitidis*	Parvovirus B19
Hemartrosis	Especies de *Aspergillus*	VIH
Cuerpos extraños	*Cryptococcus neoformans*	Virus linfotrópico T humano de tipo I
Artrosis	Especies de *Norcardia*	Virus de la rubéola
Necrosis isquémica	Especies de *Brucella*	Virus transmitidos por artrópodos
Artritis reumatoide monoarticular	Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Brotes de drepanocitosis
	Artrosis	Artritis reactivas
		Enfermedad del suero
		Fiebre reumática aguda
		Enfermedad inflamatoria intestinal
		Lupus eritematoso diseminado
		Artritis reumatoide-enfermedad de Still
		Otras vasculitis
		Sarcoidosis

La aspiración del líquido sinovial, un elemento esencial para el estudio de las articulaciones potencialmente infectadas, se puede realizar sin problemas en gran parte de los casos introduciendo una aguja de grueso calibre en el punto donde se percibe la máxima fluctuación o dolor con el contacto y la presión, o siguiendo la vía de más fácil acceso. Se puede recurrir a la ecografía o a la fluoroscopia para dirigir la punción-aspiración en los derrames de difícil acceso, como los de la cadera y, en ocasiones, los del hombro y de otras articulaciones. El líquido sinovial normal contiene <180 células/μl (mononucleares predominantemente). En las infecciones bacterianas agudas, el número de células en el líquido sinovial es, por término medio, de 100 000/μl (intervalo de 25 000 a 250 000/μl) con >90% de neutrófilos. La artritis reumatoide, las artropatías inducidas por cristales y otras artritis inflamatorias no infecciosas suelen cursar con <30 000 a 50 000 células/μl; los recuentos de 10 000 a 30 000/μl con 50 a 70% de neutrófilos y el resto de linfocitos son frecuentes en las infecciones por micobacterias y por hongos. El diagnóstico seguro de un proceso infeccioso se basa en la identificación del patógeno causal en los frotis teñidos del líquido sinovial, en su aislamiento en los cultivos de sangre o líquido sinovial, o en la detección de los ácidos nucleicos y proteínas microbianos mediante análisis basados en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y técnicas inmunológicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis bacteriana aguda

Patogenia

Las bacterias llegan a la articulación llevadas por la corriente sanguínea; desde un foco contiguo de infección situado en el hueso o los tejidos blandos; o por inoculación directa durante intervención quirúrgica, inyección o traumatismo. En la infección hematógena, las bacterias atraviesan fácilmente los capilares sinoviales, que carecen de membrana basal, y en cuestión de horas provocan infiltración neutrófila de la membrana sinovial. Los neutrófilos y las bacterias penetran en el espacio articular y, luego, las bacterias se adhieren al cartílago articular. La degradación del cartílago comienza en las 48 h siguientes como consecuencia del aumento de la presión intraarticular, la liberación de proteasas y citocinas por los condrocitos y macrófagos sinoviales, y la invasión del cartílago por las bacterias y las células inflamatorias. En el estudio histológico se observa la presencia de bacterias que recubren la sinovial y el cartílago, y de abscesos que se extienden por la sinovial, por el cartílago y, en casos graves, por el hueso subcondral. La proliferación de la sinovial da lugar a la formación del paño sinovial que recubre al cartílago y a esto se suma la trombosis de los vasos sinoviales inflamados. Los factores bacterianos que parecen ser importantes en la patogenia de la artritis infecciosa son varias adhesinas de superficie elaboradas por *S. aureus* que favorecen su adherencia al cartílago, y las endotoxinas que contribuyen a la destrucción del cartílago mediada por los condrocitos.

Microbiología

La infección hematógena es la vía más frecuente en todos los grupos de edad y casi cualquier bacteria patógena es capaz de causar artritis séptica. En los lactantes, los patógenos habituales son estreptococos del grupo B, bacilos intestinales gramnegativos y *S. aureus*. Desde que se obtuvo la vacuna contra *Haemophilus influenzae*, las bacterias que han predominado en niños menores de cinco años son *S. aureus, Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A) y en algunos centros *Kingella kingae*. En adultos jóvenes y adolescentes, *N. gonorrhoeae* es el microorganismo causal más frecuente. *S. aureus* es responsable de la mayoría de las infecciones que sufren los adultos de cualquier edad cuando no se aíslan gonococos; por su parte, bacilos gramnegativos, neumococos y estreptococos hemolíticos beta (especialmente de los grupos A y B, pero también de los grupos C, G y F) están implicados hasta en un tercio de los casos observados en adultos de edad avanzada, en particular los que padecen otras enfermedades subyacentes.

Las infecciones secundarias a una intervención quirúrgica o a lesiones penetrantes se deben principalmente a *S. aureus* y, en ocasiones, a otras bacterias grampositivas o a bacilos gramnegativos. Las infecciones por estafilococos coagulasa negativos son poco frecuentes salvo después de artroscopia o de colocar una prótesis articular. Los agentes anaerobios, a menudo asociados a bacterias aerobias o facultativas, se observan después de mordeduras humanas y cuando una úlcera por decúbito o un absceso intraabdominal se extienden a una articulación adyacente. Las infecciones polimicrobianas complican lesiones traumáticas muy contaminadas. Las mordeduras y arañazos de gatos y otros animales pueden inocular *Pasteurella multocida* en las articulaciones.

Artritis bacteriana no gonocócica

Epidemiología

Aunque en personas sanas se observan infecciones hematógenas por microorganismos virulentos como *S. aureus, H. influenzae* y los estreptococos piógenos, en la mayoría de los casos de artritis séptica existe una predisposición subyacente en el hospedador. La artritis infecciosa, debida casi siempre a *S. aureus*, alcanza su máxima incidencia en los pacientes con artritis reumatoide como resultado de inflamación articular crónica, tratamiento con glucocorticoides, rotura frecuente de nódulos reumatoides, úlceras secundarias a vasculitis y deformidad de la piel que cubre las articulaciones. Igual ocurre con diabetes mellitus, administración de glucocorticoides, neoplasias malignas y hemodiálisis, factores todos que aumentan el riesgo de infecciones por *S. aureus* y por bacilos gramnegativos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (etanercept e infliximab), cada vez más utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, predisponen a las infecciones micobacterianas y quizá a otras infecciones bacterianas piógenas, además de que posiblemente facilitan la artritis séptica en esta población. Las infecciones neumocócicas complican alcoholismo, déficit de la inmunidad humoral y hemoglobinopatías. Los neumococos, *Salmonella* y *H. influenzae* producen artritis sépticas en personas infectadas por el VIH. Los pacientes con déficit primario de inmunoglobulinas están expuestos a padecer una artritis por micoplasmas que provoca una lesión articular permanente si no se instaura un tratamiento inmediato con tetraciclina y se repone la inmunoglobulina por vía intravenosa (IV). Quienes usan drogas inyectadas adquieren infecciones por estafilococos y estreptococos de su propia microflora, y se infectan por pseudomonas y otros agentes gramnegativos que contaminan las drogas y el equipo de inyección.

Manifestaciones clínicas

En alrededor de 90% de los pacientes está afectada una sola articulación, sobre todo la rodilla, y con menos frecuencia la cadera, y todavía menos el hombro, la muñeca o el codo. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies son afectadas más a menudo después de una mordedura o por inoculación directa. Las personas que se inyectan drogas por vía intravenosa presentan infecciones de columna, articulaciones sacroilíacas o esternoclaviculares con más frecuencia que en las articulaciones de los miembros. La infección poliarticular predomina en los pacientes con artritis

reumatoide y puede confundirse con un brote de la enfermedad subyacente.

Las manifestaciones habituales consisten en dolor moderado o intenso que es homogéneo alrededor de toda la articulación, con derrame, espasmo muscular y limitación de los movimientos. Suele haber fiebre de 38.3 a 38.9°C y a veces más alta, pero puede faltar, en particular en pacientes con artritis reumatoide, insuficiencia hepática o renal, o en los procesos que requieren tratamiento con inmunodepresores. En la exploración se observa una clara inflamación e hinchazón articular salvo en el caso de las articulaciones profundas, como la cadera, el hombro o las articulaciones sacroilíacas. La artritis séptica debe distinguirse de celulitis, bursitis y osteomielitis aguda, procesos que pueden dar un cuadro clínico parecido, pero donde la limitación de los movimientos es menor y la hinchazón no se extiende a toda la circunferencia articular. Hay que buscar siempre un foco infeccioso extraarticular, como un forúnculo o una neumonía. En la sangre periférica suele haber leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de la velocidad de eritrosedimentación o de la proteína C reactiva.

En las radiografías simples se encuentran signos de hinchazón de los tejidos blandos, ensanchamiento del espacio articular y desplazamiento de los planos hísticos (tisulares) debido a la distensión de la cápsula articular. El estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas son signos de infección avanzada y de mal pronóstico. La ecografía es útil para detectar derrames de la cadera, y la tomografía computadorizada o la resonancia magnética pueden descubrir las infecciones de las articulaciones sacroilíacas, esternoclaviculares y de la columna vertebral.

Datos de laboratorio

Es necesario obtener muestras de la sangre periférica y del líquido sinovial antes de iniciar la administración de antibióticos. Los hemocultivos son positivos hasta en 50% de las infecciones por *S. aureus*, pero bastante menos en las debidas a otros microorganismos. El líquido sinovial es turbio, serosanguinolento o francamente purulento. Los frotis teñidos con técnica de Gram demuestran la presencia de abundantes neutrófilos. Las concentraciones de proteínas totales y de deshidrogenasa láctica en el líquido sinovial están elevadas, y la glucosa está disminuida; sin embargo, estos datos no son específicos de infección, ni tampoco se necesitan para establecer el diagnóstico. En el líquido sinovial deben buscarse cristales, porque la gota y la seudogota pueden producir un cuadro clínico parecido al de la artritis séptica, y en ocasiones coexisten infección y enfermedad articular inducida por cristales. Se descubren microorganismos en los frotis de líquido sinovial en alrededor de 75% de las infecciones por *S. aureus* y por estreptococos, y en 30 a 50% de los casos debidos a agentes gramnegativos o a otras bacterias. El cultivo del líquido sinovial es positivo en >90% de los casos. Cuando el líquido sinovial se siembra en un frasco que contiene el medio líquido utilizado para los hemocultivos se incrementa el porcentaje de resultados positivos, en especial si el patógeno es un microorganismo difícil de cultivar ("trofoespecífico") o si el paciente está tomando antibióticos. Los análisis del DNA bacteriano mediante la PCR no son ampliamente disponibles todavía, pero servirán para diagnosticar a los pacientes parcialmente tratados o con cultivos bacterianos negativos.

Tratamiento

La administración inmediata de antibióticos por vía general y el drenaje de la articulación enferma pueden evitar la destrucción del cartílago, la artropatía degenerativa posinfecciosa, la inestabilidad y la deformidad articular. Una vez obtenidas las muestras de sangre y de líquido sinovial para realizar los cultivos, deben administrarse los antibióticos presuntamente eficaces contra las bacterias detectadas en los frotis o contra los patógenos probables, teniendo en cuenta la edad del paciente y los factores de riesgo. Al principio se utilizarán bactericidas por vía intravenosa; no es preciso instilar antibióticos directamente en la articulación para obtener concentraciones suficientes en el tejido y el líquido sinovial. En la mayoría de las infecciones extrahospitalarias de los adultos en que los frotis no han descubierto los microorganismos responsables, se consigue una cobertura suficiente con una cefalosporina de tercera generación por vía intravenosa, como cefotaxima (1 g cada 8 h) o ceftriaxona (1 a 2 g cada 24 h) por vía intravenosa. Si en los frotis se encuentran cocos grampositivos se emplean oxacilina o nafcilina (2 g cada 4 h). Si el posible patógeno es *S. aureus* resistente a meticilina, como ocurre en los pacientes hospitalizados, debe darse vancomicina intravenosa (1 g cada 12 h). Además, en los usuarios de drogas por vía intravenosa o en los casos en que el agente responsable puede ser *Pseudomonas aeruginosa* se debe añadir un aminoglucósido o cefalosporina de tercera generación.

El tratamiento definitivo se basa en la identidad y la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas en los cultivos. Las infecciones por estafilococos se tratan con oxacilina, nafcilina o vancomicina durante cuatro semanas. Las infecciones neumocócicas y estreptocócicas por cepas sensibles a la penicilina responden a la administración durante dos semanas de bencilpenicilina (penicilina G) (2 millones de U cada 4 h por vía intravenosa); las infecciones causadas por *H. influenzae* o por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina se tratan con ceftriaxona o cefotaxima durante dos semanas. Una gran parte de las infecciones por agentes intestinales gramnegativos se cura en tres a cuatro semanas con una cefalosporina de segunda o tercera generación inyectada por vía intravenosa o con una fluoroquinolona, como la levofloxacina (500 mg por vía intravenosa o por vía oral cada 24 h). Las infecciones por *P. aeruginosa* deben tratarse al menos durante dos semanas con un aminoglucósido combinado con una penicilina de amplio espectro como la mezlocilina (3 g por vía intravenosa cada 4 h) o con una cefalosporina antiseudomonas, como la ceftazidima (1 g por vía intravenosa cada 8 h). Si se tolera bien, esta pauta se mantiene durante dos semanas más; otra posibilidad es dar una fluoroquinolona, como ciprofloxacina (750 mg por vía oral cada 12 h), sola o junto con la penicilina o la cefalosporina en lugar del aminoglucósido.

Para obtener un pronóstico favorable es necesario drenar el pus y los restos necróticos en el momento oportuno. En las articulaciones de fácil acceso, como la rodilla, puede bastar la punción-aspiración con aguja si no hay loculaciones ni partículas sólidas en la articulación que impidan el vaciamiento y la descompresión completas. También se puede realizar drenaje y lavado por artroscopia desde el primer momento o días después de advertir que, incluso repitiendo las

aspiraciones con aguja, los síntomas no se alivian, que el volumen del derrame y el número de leucocitos en el líquido sinovial no disminuyen y que las bacterias no desaparecen de los frotis ni de los cultivos. En algunos casos es necesaria la artrotomía para suprimir las loculaciones y desbridar la sinovial, el cartílago o el hueso infectados. La artrotomía es el mejor recurso para tratar la artritis séptica de la cadera, en especial en los niños pequeños, donde la infección amenaza la viabilidad de la cabeza femoral. En las artritis sépticas no es necesaria la inmovilización, salvo para aliviar el dolor antes de que el tratamiento consiga atenuar los síntomas. Hay que evitar la carga o el apoyo sobre la articulación enferma hasta que remitan los signos de la inflamación, pero está indicado realizar precozmente movimientos pasivos para conservar la máxima movilidad. En las artritis por *S. aureus* de animales de experimentación, el pronóstico mejora añadiendo glucocorticoides al tratamiento citado, pero en los seres humanos no se han realizado ensayos clínicos para valorar ese tratamiento.

Artritis gonocócica

Epidemiología

Si bien su incidencia ha descendido en los últimos años, la artritis gonocócica (cap. 128) provoca hasta 70% de los episodios de artritis infecciosa en individuos menores de 40 años de edad en Estados Unidos. La artritis por *N. gonorrhoeae* es el resultado de la bacteremia por la infección gonocócica o, con más frecuencia, de la colonización gonocócica asintomática de las mucosas de uretra, cuello uterino o faringe. Las mujeres están más expuestas durante la menstruación o en el embarazo y tienen dos a tres veces más probabilidades de padecer infecciones diseminadas gonocócicas (*disseminated gonococcal infection*, DGI) y artritis gonocócicas que los varones. Los pacientes con déficit del complemento, en especial de los últimos factores, tienden a sufrir episodios repetidos de gonococemia. Las cepas de gonococos que causan infecciones diseminadas con mayor frecuencia son las que producen colonias transparentes en los cultivos, las que tienen la proteína de tipo IA en la membrana externa o las del tipo auxótrofo AUH.

Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio

Las manifestaciones más frecuentes de infección gonocócica diseminada son fiebre, escalofríos, erupción cutánea y síntomas articulares. En el tronco y la superficie de extensión de la parte distal de los miembros aparece un pequeño número de pápulas que se convierten en pústulas hemorrágicas. Destaca mucho una artritis migratoria con tenosinovitis de rodillas, manos, muñecas, pies y tobillos. Se supone que las lesiones cutáneas y las manifestaciones articulares se deben a una reacción inmunitaria dirigida contra los gonococos circulantes y al depósito de inmunocomplejos en los tejidos. Por eso, los cultivos del líquido sinovial son constantemente negativos, y los hemocultivos son positivos en <45% de los pacientes. A veces es difícil extraer el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, que habitualmente sólo contiene de 10 000 a 20 000 leucocitos por microlitro.

La artritis séptica gonocócica genuina es menos frecuente que el síndrome de infección diseminada

descrito previamente, y siempre sigue a una infección generalizada que no se diagnostica en un tercio de los pacientes. Por lo común sólo está afectada una articulación, como la cadera, la rodilla, el tobillo o la muñeca. El líquido sinovial, que contiene >50 000 leucocitos/μl, es fácil de obtener; el gonococo sólo se descubre alguna que otra vez en los frotis teñidos con técnica de Gram, y el cultivo del líquido sinovial es positivo en <40% de los casos. Los hemocultivos son casi siempre negativos.

Dada la dificultad de aislar los gonococos en el líquido sinovial y la sangre, las muestras para el cultivo deben obtenerse de los puntos de las mucosas posiblemente infectados. De cuando en cuando, los cultivos y los frotis de las lesiones cutáneas teñidas con técnica de Gram dan resultados positivos. Todas las muestras destinadas al cultivo y tomadas a la cabecera de la cama deben sembrarse directamente en una placa con agar de Thayer-Martin o en un medio especial de transporte para llevarlas de inmediato al laboratorio de microbiología en una atmósfera de CO_2 al 5%, como la que produce una vela dentro de una vasija. Los análisis basados en la PCR tienen mucha sensibilidad para detectar el DNA gonocócico en el líquido sinovial. Si los cultivos son negativos, el diagnóstico clínico del síndrome de infección gonocócica diseminada se consolida mucho más cuando 12 a 24 h después de iniciar un tratamiento antibiótico correcto se observa alivio impresionante de los síntomas.

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en administrar ceftriaxona (1 g IV o intramuscular [IM] cada 24 h) para abarcar los microorganismos resistentes a la penicilina. Una vez que los signos locales y generalizados empiezan a mejorar y si lo permite la sensibilidad de la cepa aislada, el esquema de siete días se completa por vía oral, por ejemplo con ciprofloxacina (500 mg cada 12 h). También se puede utilizar ciprofloxacina (500 mg por vía oral/400 mg IV cada 12 h) como terapéutica inicial en las regiones donde no se ha extendido la resistencia; en caso de aislar microorganismos sensibles a la penicilina, se puede administrar amoxicilina (500 mg cada 8 h). La artritis supurativa casi siempre responde a la aspiración con aguja combinada con un esquema de antimicrobianos con duración de siete a 14 días. Rara vez es necesario recurrir al lavado artroscópico o la artrotomía. Los pacientes con infección gonocócica diseminada deben recibir tratamiento contra *Chlamydia trachomatis* a menos que se descarte esta infección por medio de las pruebas correspondientes.

Vale la pena señalar que la meningococemia se acompaña de síntomas de artritis similares a los de la gonococia diseminada. Se han descrito varios cuadros clínicos: síndrome de dermatitis-artritis, monoartritis purulenta y poliartritis reactiva. Todas responden al tratamiento con penicilina intravenosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis por espiroquetas

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme (cap. 157), debida a infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, produce artritis hasta en 70% de las personas no tratadas. Días a semanas después de la inoculación de esta espiroqueta por la garrapata *Ixodes* aparecen artralgias y mialgias intermitentes, pero no una verdadera artritis. Más tarde se configuran tres clases de afección articular: 1) el 50% de las personas no tratadas sufren brotes intermitentes de monoartritis u oligoartritis que afectan la rodilla y otras articulaciones grandes. Los síntomas aparecen y desaparecen sin tratamiento en un período de meses, y cada año hay 10 a 20% de pacientes que refieren la desaparición de los síntomas articulares. 2) El 20% de los casos no tratados presentan un cuadro de artralgias que se acentúan y atenúan a intervalos. 3) El 10% de los pacientes padecen una sinovitis inflamatoria crónica consecutiva a las lesiones erosivas y a la destrucción de la articulación. En más de 90% de las personas con artritis de Lyme son positivas las pruebas serológicas que detectan los anticuerpos IgG dirigidos contra *B. burgdorferi* y en 85% de los casos los análisis basados en la PCR detectan el DNA de *Borrelia*.

Tratamiento

En general, la artritis de Lyme responde bien al tratamiento. Se aconseja un régimen a base de doxiciclina oral (100 mg cada 12 h durante 30 días), amoxicilina oral (500 mg cada 6 h durante 30 días), o ceftriaxona parenteral (2 g/día durante dos a cuatro semanas). Los pacientes que no mejoran después de dos meses de tratamiento oral o de un mes de tratamiento parenteral es poco probable que se alivien con más antibióticos y deben tratarse con antiinflamatorios o someterse a sinovectomía. Los fracasos terapéuticos se asocian a ciertas características del hospedador, como genotipo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR4, reactividad persistente a la OspA (proteína A de la superficie externa [*outer-surface protein A*]) y presencia de hLFA-1 (antígeno asociado a la función leucocitaria humana 1 [*human leukocyte function-associated antigen 1*]), que muestra reacción cruzada con la proteína A de la superficie externa.

Artritis sifilítica

En los distintos períodos de la sífilis se observan manifestaciones articulares (cap. 153). En la sífilis congénita precoz hay hinchazón periarticular e inmovilidad de los miembros afectados

(seudoparálisis de Parrot) que complican la osteocondritis de los huesos largos. Entre los ocho y 15 años de edad aparece la articulación de Clutton, una manifestación tardía de la sífilis congénita que consiste en sinovitis crónica indolora con derrames en las articulaciones grandes, especialmente las rodillas y los codos. La sífilis secundaria puede asociarse con artralgias, con artritis simétrica de rodillas y tobillos y en ocasiones de hombros y muñecas, y con sacroileítis. La artritis sigue una evolución subaguda o crónica, con pleocitosis mixta en el líquido sinovial por mononucleares y neutrófilos (en general con cifras de 5 000 a 15 000/μl). Es posible que mecanismos inmunitarios contribuyan a la artritis y los síntomas suelen mejorar en seguida con la penicilina. En la sífilis terciaria, las articulaciones de Charcot son secundarias a la pérdida de la sensibilidad producida por la tabes dorsal. En estos casos no es útil la penicilina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis por micobacterias

La artritis tuberculosa (cap. 150) representa aproximadamente 1% de todos los casos de tuberculosis y 10% de las formas extrapulmonares de esta enfermedad. La manifestación más frecuente es una monoartritis granulomatosa crónica. La enfermedad de Poncet es un cuadro bastante raro de poliartritis reactiva simétrica que afecta a los pacientes con formas viscerales o diseminadas de la tuberculosis. En las articulaciones no se encuentran micobacterias y los síntomas desaparecen con los fármacos antituberculosos.

A diferencia de la osteomielitis tuberculosa (cap. 111), que suele afectar las columnas dorsal y lumbar (50% de los casos), la artritis tuberculosa ataca principalmente articulaciones grandes que soportan peso, sobre todo caderas, rodillas y tobillos, y sólo de cuando en cuando articulaciones pequeñas que no soportan cargas. En el curso de meses a años se observan dolor e hinchazón progresivos de una sola articulación, y los síntomas generales aparecen sólo en la mitad de los casos. La artritis tuberculosa ocurre durante la diseminación que sigue a la infección primaria o en una reactivación posterior, sobre todo en las personas infectadas por el VIH o portadoras de alguna otra inmunodepresión. Es raro que coexista una tuberculosis pulmonar activa.

En la punción-aspiración de la articulación enferma se obtiene líquido con 20 000 células/μl por término medio y casi 50% de neutrófilos. La tinción de los bacilos acidorresistentes en el líquido es positiva en menos de un tercio de los casos y los cultivos son positivos en el 80%. En las muestras del tejido sinovial tomado por biopsia, el cultivo es positivo en alrededor de 90% de los casos y en la mayoría se encuentra una inflamación granulomatosa. Los métodos de amplificación de DNA, como la PCR, pueden reducir a uno o dos días el plazo de espera del diagnóstico. En las radiografías se observan erosiones periféricas en los puntos de fijación de la sinovial, osteopenia periarticular y, al final, estrechamiento del espacio articular. El tratamiento de la artritis tuberculosa es igual al de la tuberculosis pulmonar y exige la administración de varios fármacos durante seis a nueve meses. En los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, hay que prolongar más el tratamiento.

Hay varias micobacterias atípicas (cap. 152) que residen en el agua y en el suelo y que pueden producir una artritis insidiosa crónica. Este proceso es secundario a un traumatismo y a la inoculación directa que ocurre al practicar tareas agrícolas, jardinería o actividades acuáticas. Las articulaciones más afectadas suelen ser las pequeñas de los dedos, muñecas y rodillas. Es típica la

participación de las bolsas sinoviales y las vainas tendinosas. Las especies de micobacterias que intervienen son *Mycobacterium marinum*, *M. avium-intracellulare, M. terrae, M. kansasii, M. fortuitum* y *M. chelonae*. En las personas infectadas por el VIH o que toman fármacos inmunodepresores se han descrito infecciones articulares después de la diseminación hematógena de *M. kansasii,M. avium-intracellulare* y *M. haemophilum*. El diagnóstico exige habitualmente biopsias y cultivos, y el tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad a los antimicobacterianos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis micótica

Raras veces, los hongos producen una artritis monoarticular crónica. Los hongos dimórficos endémicos *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* (menos a menudo) producen una infección articular granulomatosa secundaria a siembra hematógena o a propagación directa desde las lesiones óseas que presentan las personas con formas diseminadas de la enfermedad. También se observan lesiones articulares con muy poca frecuencia como complicación de la esporotricosis (infección por *Sporothrix schenckii*) en los jardineros y otras personas que trabajan con tierra o musgos esfagnaleso. La esporotricosis articular es seis veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y los alcohólicos y otros sujetos debilitados están expuestos a padecer una infección poliarticular.

Las infecciones por *Candida* que afectan una sola articulación, en especial rodilla, cadera u hombro, son secundarias a intervenciones quirúrgicas, inyecciones intraarticulares o a diseminación hematógena (en pacientes muy graves con enfermedades debilitantes, como diabetes mellitus, o con insuficiencia hepática o renal, y en los pacientes que siguen un tratamiento inmunodepresor). En quienes usan drogas por vía intravenosa, las infecciones por *Candida* suelen afectar columna vertebral, articulaciones sacroilíacas u otras articulaciones fibrocartilaginosas. En los pacientes inmunodeprimidos, los casos infrecuentes de artritis debidas a especies de *Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii* y a hongos dermatiáceos se producen por inoculación directa o por infección hematógena diseminada.

El líquido sinovial de las artritis fúngicas suele contener de 10 000 a 40 000 células/μl, con casi 70% de neutrófilos. Las muestras del tejido sinovial teñidas y cultivadas confirman con frecuencia el diagnóstico de artritis fúngica cuando los análisis del líquido sinovial resultan negativos. El tratamiento consta de drenaje y lavado de la articulación combinados con la administración de algún antimicótico específico. La dosis y duración del tratamiento son iguales que en los casos diseminados (véase la Parte VI, Sección 16). La anfotericina B se ha aplicado por medio de goteo intraarticular además de la vía intravenosa clásica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis vírica

Los virus producen artritis al infectar el tejido sinovial en el curso de la infección generalizada o provocan una reacción inmunitaria que ataca las articulaciones. En los tres días de la erupción que sigue a la infección espontánea por el virus de la rubéola y en las dos a seis semanas siguientes a la aplicación de la vacuna con virus vivos de la rubéola, hasta 50% de las mujeres afectadas experimentan artralgias persistentes y 10% presentan una artritis manifiesta. Es raro que los episodios de inflamación simétrica de dedos de las manos, muñecas y rodillas reaparezcan tras un período superior a un año, pero existe un síndrome de fatiga crónica, febrícula, cefaleas y mialgias que puede persistir durante meses o años. En casos seleccionados puede ser beneficiosa la administración intravenosa de inmunoglobulinas. En las dos semanas que dura una parotiditis puede observarse una monoartritis o poliartritis migratoria que desaparece espontáneamente; esta secuela es más frecuente en los varones que en las mujeres. Alrededor de 10% de los niños y 60% de las mujeres presentan artritis después de la infección por el parvovirus B19. En los adultos, la artropatía cursa a veces sin fiebre ni erupción. Se observa dolor y rigidez, además de hinchazón menos notoria (principalmente en las manos, pero también en rodillas, muñecas, y tobillo), síntomas que suelen desaparecer en semanas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes sufren una artropatía crónica.

Hasta 10% de los pacientes con hepatitis B aguda presentan, unas dos semanas antes de que aparezca la ictericia, una reacción mediada por inmunocomplejos que se parece a la enfermedad del suero y que se manifiesta por una erupción maculopapulosa, urticaria, fiebre y artralgias. Menos a menudo se observa artritis simétrica de manos, muñecas, codos o tobillos con rigidez matutina que se confunde con un brote de artritis reumatoide. Los síntomas se resuelven al aparecer la ictericia. Muchas personas con hepatitis C crónica se quejan de artralgias o artritis persistentes, tengan o no crioglobulinemia. También hay artritis, con dolor de las articulaciones grandes y a menudo acompañada de fiebre y de una erupción, en varias infecciones debidas a virus transmitidos por artrópodos, como los virus chikunguña, O'nyong-nyong, Ross River, Mayaro y Barmah Forest. Durante la convalecencia de la infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria puede aparecer una artritis simétrica de manos y muñecas. Los pacientes infectados por enterovirus se quejan con frecuencia de artralgias y se han aislado virus ECHO en los pacientes con poliartritis aguda.

Algunos cuadros de artritis se asocian a la infección por el VIH. El síndrome de Reiter, con oligoartritis dolorosa de los miembros inferiores, suele seguir a un episodio de uretritis en personas

infectadas por el VIH. El síndrome de Reiter asociado al VIH parece ser sumamente frecuente en las personas que tienen el haplotipo HLA-B27, pero es rara la afección de las articulaciones sacroiliacas y en la mayoría de los casos se observa principalmente en ausencia del HLA-B27. Hasta un tercio de las personas con psoriasis que están infectadas por el VIH presentan artritis psoriásica. En ocasiones, la infección por el VIH se complica con monoartropatía indolora y con poliartropatía simétrica persistente. En las mujeres infectadas por el virus linfotrópico de células T humanas de tipo I ocurre oligoartritis crónica persistente de hombros, muñecas, manos y rodillas. Se caracteriza por engrosamiento sinovial, destrucción del cartílago articular y presencia de linfocitos atípicos de aspecto leucémico en el líquido sinovial, pero es rara la evolución hacia una leucemia de células T.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis parasitaria

Las artritis debidas a infección parasitaria son raras. El gusano *Dracunculus medinensis* puede provocar lesiones articulares destructivas en los miembros inferiores cuando las hembras grávidas de esta filaria emigran e invaden las articulaciones o causan úlceras en los tejidos blandos adyacentes que se infectan secundariamente. Los quistes hidatídicos se localizan en los huesos en 1 a 2% de los casos de infección por *Echinococcus granulosus*. Las lesiones quísticas, que son expansivas y destructivas, pueden destruir las articulaciones vecinas, en especial cadera y pelvis. En casos raros se ha observado sinovitis crónica asociada a la presencia de huevos de esquistosomas en la biopsia sinovial. En niños con filariasis linfática se observa artritis monoarticular que responde al tratamiento con dietilcarbamazina incluso en ausencia de microfilarias en el líquido sinovial. Se han descrito casos de artritis reactiva atribuidos a la infección por uncinarias, *Strongyloides, Cryptosporidium* y *Giardia*, pero es necesario confirmar esta asociación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis posinfecciosa o reactiva

El síndrome de Reiter es una poliartritis reactiva que ocurre en alrededor de 1% de los pacientes unas semanas después de haber padecido una uretritis no gonocócica y en 2% de los pacientes que han contraído infecciones intestinales, en especial las producidas por *Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni* y especies de *Salmonella*. Sólo una minoría de estos pacientes presentan los demás datos del síndrome de Reiter clásico, a saber uretritis, conjuntivitis, uveítis, úlceras de la boca y erupción cutánea. En los estudios se ha detectado la presencia de antígenos o del DNA microbiano en el líquido sinovial o en la sangre, a pesar de lo cual no se conoce bien la patogenia de este proceso.

El síndrome de Reiter es más frecuente en varones jóvenes (salvo después de infecciones por *Yersinia*) y se ha relacionado con el locus HLA-B27 como posible factor genético predisponente. Los pacientes presentan oligoartritis dolorosa y asimétrica que afecta principalmente rodillas, tobillos y pies. Es frecuente el dolor lumbar y cuando la enfermedad es prolongada aparecen signos radiográficos de sacroileítis. La mayoría de los pacientes se recuperan en seis meses, pero hay formas recidivantes prolongadas de la enfermedad que son más frecuentes en los casos que siguen a una uretritis por clamidias. Los antiinflamatorios ayudan a aliviar los síntomas, pero hay controversia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico prolongado para eliminar al antígeno microbiano de la sinovial.

En los adultos, las manifestaciones habituales de la fiebre reumática aguda consisten en poliartritis migratoria acompañada de fiebre (cap. 302). Esta forma de presentación es distinta de la propia de la artritis reactiva posestreptocócica, que también ocurre después de una infección por *Streptococcus* del grupo A, pero no es migratoria, dura más de las tres semanas del lapso máximo típico de la fiebre reumática aguda, y apenas responde al ácido acetilsalicílico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones de prótesis articulares

Estas infecciones se observan como complicación de 1 a 4% de todas las prótesis articulares. La mayoría de esas infecciones se adquieren en el acto operatorio o inmediatamente después, debido a infección o a dehiscencia de la herida; menos a menudo, afectan más tardíamente la prótesis articular y son secundarias a siembra hematógena o a inoculación directa. Las manifestaciones pueden ser agudas, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, en especial en las infecciones por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos intestinales. Otras veces, cuando intervienen microorganismos menos virulentos como estafilococos coagulasa negativos o difteroides, la infección persiste meses o años sin provocar síntomas generales. Por lo común estas infecciones insidiosas se adquieren al realizar el implante articular y se descubren al evaluar un dolor crónico inexplicable o después de tomar una radiografía donde se demuestra la laxitud de la prótesis; la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen estar elevadas en esos casos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16421790]

El diagnóstico se establece por punción-aspiración de la articulación; hay que evitar a toda costa introducir microorganismos de manera accidental al aspirar. La infección se sospecha cuando en el líquido sinovial se encuentra pleocitosis y predominio de los polimorfonucleares neutrófilos, puesto que otros procesos inflamatorios rara vez afectan las prótesis articulares. El cultivo y la tinción de Gram suelen permitir aislar el patógeno responsable. A veces, cuando los cultivos sistemáticos y los dirigidos al aislamiento de anaerobios son negativos, es necesario emplear medios especiales para cultivar patógenos poco frecuentes, como hongos, micobacterias atípicas y *Mycoplasma*.

Tratamiento

El tratamiento incluye intervención quirúrgica y dosis elevadas de antibióticos por vía parenteral, que se administran durante cuatro a seis semanas porque el hueso suele estar afectado. Casi siempre hay que sustituir la prótesis por otra para curar la infección. Lo mejor es implantar la nueva prótesis con unas semanas o meses de retraso, porque durante ese plazo son más frecuentes las recidivas de la infección. En algunos casos es imposible el reimplante, y el paciente pierde esa articulación o queda con una fusión articular, o se necesita incluso amputar. En ocasiones, la infección se puede curar sin eliminar la prótesis cuando los microorganismos infecciosos son estreptococos o neumococos y no hay signos radiológicos de laxitud o desprendimiento de la prótesis. En esos casos, se debe emprender el tratamiento antibiótico unos

días después de comenzar la infección, y hay que efectuar un drenaje articular enérgico por artrotomía o por artroscopia. En ciertos casos, cuando el paciente prefiere evitar la morbilidad vinculada con la extracción y el reimplante de la articulación, una meta razonable es suprimir la infección con antimicrobianos. Se ha descrito una elevada tasa de conservación de la prótesis cuando se emplea un tratamiento combinado de rifampicina y ciprofloxacina por vía oral durante tres a seis meses en las personas con infecciones estafilocócicas de la prótesis de breve duración. Se necesitan ensayos prospectivos que confirmen la eficacia de esta pauta, que se basa en la fase de crecimiento estacionario y en la capacidad de la rifampicina de destruir los microorganismos que se adhieren al material extraño de la prótesis.

Prevención

Para evitar las consecuencias desastrosas de la infección, los candidatos a una prótesis articular deben ser seleccionados de manera meticulosa. Las infecciones son especialmente frecuentes en los pacientes con artritis reumatoide, en los sometidos a una intervención previa de esa misma articulación y en las personas con procesos patológicos que exigen tratamiento con inmunodepresores. La profilaxis perioperatoria con antibióticos (generalmente con cefazolina) y las medidas para reducir las contaminaciones intraoperatorias, como el empleo de un flujo laminar, han disminuido las tasas de infección perioperatoria a <1% en muchos centros. Después del implante, hay que tomar medidas para prevenir o tratar con rapidez las infecciones extraarticulares capaces de generar siembras hematógenas que pueden llegar hasta la prótesis. No está demostrada la eficacia de los antibióticos profilácticos en la prevención de las infecciones hematógenas después de someterse a manipulaciones dentales; en realidad, los estreptococos viridans y otros agentes de la microflora bucal son causas en extremo raras de infección de una prótesis articular. Por ello, la American Dental Association y la American Academy of Orthopaedic Surgeons no aconsejan la profilaxis antibiótica en la mayoría de los pacientes con problemas dentales que se someten a sustituciones articulares completas. En cambio, recomiendan esa profilaxis a los pacientes muy expuestos a sufrir una infección hematógena, como en caso de artropatías inflamatorias, inmunodepresión, diabetes mellitus de tipo 1, sustitución articular en plazo de dos años, infección previa de una prótesis articular, desnutrición o hemofilia. El régimen aconsejado es a base de amoxicilina (2 g por vía oral) 1 h antes de efectuar las manipulaciones dentales asociadas a elevada incidencia de bacteriemia. La clindamicina (600 mg) por vía oral está indicada en los pacientes con alergia a la penicilina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Dental Association; American Academy of Orthopaedic Surgeons: Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. J Am Dent Assoc 134:895, 2003

Arlievsky N et al: Septic arthritis with osteomyelitis due to *Streptococcus pneumoniae* in human immunodeficiency virus–infected children. Clin Infect Dis 27:898, 1998 [PMID: 9798054]

Atkins BL et al: Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. J Clin Microbiol 36:2932, 1998 [PMID: 9738046]

Aviles RJ et al: Poststreptococcal reactive arthritis in adults: A case series. Mayo Clin Proc 75:144, 2000 [PMID: 10683652]

Baker DG, Schumacher HR Jr: Acute monoarthritis. N Engl J Med 329:1013, 1993 [PMID: 8366902]

Bardin T: Gonococcal arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:201, 2003 [PMID: 12787521]

Bas S, Vischer TL: *Chlamydia trachomatis* antibody detection and diagnosis of reactive arthritis. Br J Rheumatol 37:1054, 1998 [PMID: 9825743]

Berbari EF et al: Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: A case series and review of the literature. Am J Orthop 27:219, 1998 [PMID: 9544364]

Berbari EF et al: Risk factors for prosthetic joint infection: Case-control study. Clin Infect Dis 27:1247, 1998 [PMID: 9827278]

Berman A et al: Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: Clinical characteristics. J Rheumatol 26:1158, 1999 [PMID: 10332983]

Blevins FT et al: Septic arthritis following arthroscopic meniscus repair: A cluster of three cases. Arthroscopy 15:35, 1999 [PMID: 10024031]

Brandt CM et al: *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. Clin Infect Dis 24:914, 1997 [PMID: 9142792]

Brandt CM et al: *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. Mayo Clin Proc 74:553, 1999 [PMID: 10377928]

Brower AC: Septic arthritis. Radiol Clin North Am 34:293, 1996 [PMID: 8633117]

Cimmino MA: Recognition and management of bacterial arthritis. Drugs 54:50, 1997 [PMID: 9211079]

Crockarell JR et al: Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 80:1306, 1998 [PMID: 9759815]

Cuckler JM et al: Diagnosis and management of the infected total joint arthroplasty. Orthop Clin North Am 22:523, 1991 [PMID: 1852428]

Cucurull E, Espinoza LR: Gonococcal arthritis. Rheum Dis Clin North Am 24:305, 1998 [PMID: 9606761]

Cuellar ML: HIV infection–associated inflammatory musculoskeletal disorders. Rheum Dis Clin North Am 24:403, 1998 [PMID: 9606765]

Cunningham R et al: Clinical and molecular aspects of the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bone and joint infections. J Med Microbiol 44:157, 1996 [PMID: 8636931]

Donatto KC: Orthopedic management of septic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 24:275, 1998 [PMID: 9606759]

Drangsholt MT: Current concepts review. Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. J Bone Joint Surg Am 80:1394, 1998 [PMID: 9759825]

Eustace SJ et al: Lyme arthropathy. Radiol Clin North Am 34:454, 1996 [PMID: 8633128]

Fisman DN et al: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. Clin Infect Dis 32:419, 2001 [PMID: 11170950]

Franz A et al: Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: Clinical features and outcome in 18 patients. Br J Rheumatol 36:661, 1997 [PMID: 9236676]

Gardner GC, Weisman MH: Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: A report of 13 cases and a review of the literature from the past 40 years. Am J Med 88:503, 1990 [PMID: 2186625]

Gillespie WJ: Prevention and management of infection after total joint replacement. Clin Infect Dis 25:1310, 1997 [PMID: 9431369]

Goldenberg DL: Septic arthritis. Lancet 351:197, 1998 [PMID: 9449882]

Gross DM et al: Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. Science 281:703, 1998 [PMID: 9685265]

Hanssen AD, Osmon DR: The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. Clin Orthop 369:124, 1999 [PMID: 10611867]

Harrington JT: Mycobacterial and fungal arthritis. Curr Opin Rheumatol 10:335, 1998 [PMID: 9725095]

Hoeffel DP et al: Molecular diagnostics for the detection of musculoskeletal infection. Clin Orthop 360:37, 1999 [PMID: 10101309]

Hughes RA, Keat AC: Reiter's syndrome and reactive arthritis: A current view. Semin Arthritis Rheum 24:190, 1994 [PMID: 7534942]

Ike RW: Bacterial arthritis. Curr Opin Rheumatol 10:330, 1998 [PMID: 9725094]

Keat A: Reactive arthritis. Adv Exp Med Biol 455:201, 1999 [PMID: 10599344]

Keating MR, Steckelberg JM: Editorial response: Orthopedic prosthesis salvage. Clin Infect Dis 29:296, 1999 [PMID: 10476730]

Kocar IH et al: *Clostridium difficile* infection in patients with reactive arthritis of undetermined etiology. Scand J Rheumatol 27:357, 1998 [PMID: 9808399]

LaPorte DM et al: Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 81:56, 1999 [PMID: 10068004]

Lane SMP: Intra-articular corticosteroids in septic arthritis: Beneficial or barmy? Ann Rheum Dis 59:240, 2000 [PMID: 10777422]

Lee YH et al: Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. Ann Rheum Dis 57:728, 1998 [PMID: 10070272]

Lentino JR: Prosthetic joint infections: Bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. Clin Infect Dis 36:1157, 2003 [PMID: 12715311]

Liebling MR et al: Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. Arthritis Rheum 37:702, 1994 [PMID: 8185697]

Lossos IS et al: Septic arthritis of the glenohumeral joint. A report of 11 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 77:177, 1998 [PMID: 9653429]

Louie JS, Liebling MR: The polymerase chain reaction in infectious and post-infectious arthritis. A review. Rheum Dis Clin North Am 24:227, 1998 [PMID: 9606756]

Mariani BD, Tuan RS: Advances in the diagnosis of infection in prosthetic joint implants. Mol Med Today 4:207, 1998 [PMID: 9612800]

McCallum RM et al: Arthritis syndromes associated with human T cell lymphotropic virus type I infection. Med Clin North Am 81:261, 1997 [PMID: 9012764]

Medina Rodriguez F: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Rheum Dis Clin North Am 29:145, 2003

Meehan AM et al: Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. Clin Infect Dis 36:845, 2003 [PMID: 12652384]

Mitchell LA et al: Chronic rubella vaccine-associated arthropathy. Arch Intern Med 153:2268, 1993 [PMID: 8215730]

Nilsson IM et al: Alpha-toxin and gamma-toxin jointly promote *Staphylococcus aureus* virulence in murine septic arthritis. Infect Immun 67:1045, 1999 [PMID: 10024541]

Nolla JM et al: Group B *Streptococcus* (*Streptococcusagalactiae*) pyogenic arthritis in nonpregnant adults. Medicine 82:119, 2003 [PMID: 12640188]

Pandey R et al: An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. J Clin Pathol 52:118, 1999 [PMID: 10396239]

Pinals RS: Polyarthritis and fever. N Engl J Med 330:769, 1994 [PMID: 8107744]

Purvis RS et al: Sporotrichosis presenting as arthritis and subcutaneous nodules. J Am Acad Dermatol 28:879, 1993 [PMID: 8491886]

Reginato AJ: Syphilitic arthritis and osteitis. Rheum Dis Clin North Am 19:379, 1993 [PMID: 8502778]

Rodriguez JA et al: Incisional cellulitis after total hip replacement. J Bone Joint Surg Br 80:876, 1998 [PMID: 9768902]

Ross JJ et al: Pneumococcal septic arthritis: Review of 190 cases. Clin Infect Dis 36:319, 2003 [PMID: 12539074]

Sack K: Monarthritis: Differential diagnosis. Am J Med 102:30S, 1997

Schattner A, Vosti KL: Bacterial arthritis due to beta-hemolytic streptococci of serogroups A, B, C, F, and G. Analysis of 23 cases and a review of the literature. Medicine 77:122, 1998 [PMID: 9556703]

Segreti J et al: Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. Clin Infect Dis 27:711, 1998 [PMID: 9798021]

Shirtliff ME, Mader JT: Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 15:527, 2002 [PMID: 12364368]

Shmerling RH et al: Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA 264:1009, 1990 [PMID: 2198352]

Sieper J et al: No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: A three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 42:1386, 1999 [PMID: 10403266]

Silveira LH et al: *Candida* arthritis. Rheum Dis Clin North Am 19:427, 1993 [PMID: 8502780]

Spangehl MJ et al: Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. J Bone Joint Surg Am 81:672, 1999 [PMID: 10360695]

Stengel D et al: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 1:175, 2001 [PMID: 11871494]

Tattevin P et al: Prosthetic joint infection: When can prosthesis salvage be considered? Clin Infect Dis 29:292, 1999 [PMID: 10476729]

Thomas MG et al: Adhesion of *Staphylococcus aureus* to collagen is not a major virulence determinant for septic arthritis, osteomyelitis, or endocarditis. J Infect Dis 179:291, 1999 [PMID: 9843360]

Tobin EH: Prosthetic joint infections: Controversies and clues. Lancet 353:770, 1999 [PMID: 10459955]

Tsukayama DT et al: Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. J Bone Joint Surg Am 78:512, 1996 [PMID: 8609130]

Tunney MM et al: Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. J Bone Joint Surg Br 80:568, 1998 [PMID: 9699813]

Vassilopoulos D et al: Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. Medicine 76:284, 1997 [PMID: 9279334]

Wahl MJ: Myths of dental-induced prosthetic joint infections. Clin Infect Dis 20:1420, 1995 [PMID: 7620036]

Waldman BJ et al: Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. Clin Orthop 343:164, 1997 [PMID: 9345222]

Wise CM et al: Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance. Presentations and outcomes in 41 recent cases (1985–1991). Arch Intern Med 154:2690, 1994 [PMID: 7993152]

Wuorela M, Granfors K: Infectious agents as triggers of reactive arthritis. Am J Med Sci 316:264, 1998 [PMID: 9766488]

Wysenbeek AJ et al: Treatment of staphylococcal septic arthritis in rabbits by systemic antibiotics and intra-articular corticosteroids. Ann Rheum Dis 57:687, 1998 [PMID: 9924212]

Ytterberg SR: Viral arthritis. Curr Opin Rheumatol 11:275, 1999 [PMID: 10411381]

Zabriskie JB et al: The arthritogenic properties of microbial antigens. Their implications in disease states. Rheum Dis Clin North Am 24:211, 1998 [PMID: 9606755]

Zavasky DM, Sande MA: Reconsideration of rifampin: A unique drug for a unique infection. JAMA 279:1575, 1998 [PMID: 9605905]

Zimmerli W et al: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant–related staphylococcal infections: A randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 279:1537, 1998 [PMID: 9605897]

van Elsacker-Niele AM, Kroes AC: Human parvovirus B19: Relevance in internal medicine. Neth J Med 54:221, 1999

van der Heijden IM et al: Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. Arthritis Rheum 42:2198, 1999

von Essen R: Culture of joint specimens in bacterial arthritis. Impact of blood culture bottle utilization. Scand J Rheumatol 26:293, 1997

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fibromialgia

La fibromialgia es una enfermedad común que se caracteriza por dolor musculoesquelético diseminado, rigidez, parestesias, alteraciones del sueño y fatiga además de numerosos puntos dolorosos de distribución extensa y simétrica. Es más frecuente en mujeres que en varones, con una proporción de nueve a uno. Esta enfermedad existe en casi todos los países, la mayor parte de los grupos étnicos y en cualquier tipo de clima. Su prevalencia en la población general de una comunidad estadounidense según los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) (véase más adelante en este capítulo) es de 3.4% en mujeres y de 0.5% en varones. Al contrario de lo que se afirmaba antes, ahora se sabe que predomina en mujeres ≥50 años de edad, no en jóvenes. Su prevalencia aumenta con la edad y alcanza 7.4% en las mujeres de 70 a 79 años. Aunque no es lo común, se han observado algunos casos en niños. La prevalencia de la fibromialgia en algunas clínicas de reumatología es hasta de 20%. La mayoría de los pacientes tiene entre 30 y 50 años de edad.

Patogenia

Se han postulado varios mecanismos causales para explicar la percepción anormal del dolor y se han sugerido diversas anormalidades del sistema nervioso central. Uno de los factores que supuestamente participa en la patogenia son las alteraciones del sueño. La mayoría de los pacientes con fibromialgia se quejan de un sueño poco reparador o de despertar cansados. Los estudios electroencefalográficos en estos individuos exhiben interrupción de la fase 4 de sueño normal [sueño de movimientos no rápidos (*non-rapid eye movement*, NREM)] por la intromisión de varias ondas alfa. La idea de que la privación de la fase 4 del sueño participa en la patogenia de esta enfermedad se ratificó al observar síntomas de fibromialgia en personas sanas con interrupción artificial de la fase 4 del sueño interponiendo ondas alfa inducidas. No obstante, se ha demostrado que esta alteración de sueño se produce en individuos sanos; en personas con trastornos emocionales; y en pacientes con apnea del sueño, fiebre, osteoartritis o artritis reumatoide. También se ha informado que existe una concentración reducida de metabolitos de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con fibromialgia, lo que sugiere la posible participación de la deficiencia de serotonina, neurotransmisor que regula el dolor y el sueño NREM, en la patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, los medicamentos que modifican el metabolismo de la serotonina no han mostrado efectos importantes sobre la fibromialgia. Algunos investigadores

han publicado que los pacientes con fibromialgia, como grupo, tienen una concentración reducida de hormona del crecimiento, que es importante para la reparación muscular y la fuerza. Normalmente la hormona del crecimiento se secreta durante la fase 4 del sueño, que es anormal en los pacientes con fibromialgia. Esta reducción de la hormona del crecimiento explicaría los períodos prolongados de dolor muscular que padecen estos pacientes después de hacer ejercicio. También se ha dicho que la concentración del neurotransmisor llamado sustancia P se eleva en el LCR de los pacientes con fibromialgia y que este fenómeno quizá ayuda a diseminar el dolor muscular. Además, estos pacientes tienen una respuesta amortiguada del cortisol al estrés. El cortisol urinario reducido y la respuesta amortiguada del cortisol a la hormona liberadora de corticotropina sugieren alguna anormalidad en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. También se ha expresado que la disfunción autónoma interviene en la patogenia de la fibromialgia. Algunos pacientes exhiben hipotensión ortostática en la prueba de inclinación y aumento de la frecuencia cardíaca de reposo en posición supina. De igual forma, ciertas alteraciones del sistema nervioso autónomo y periférico quizá explican la xeroftalmía, la xerostomía, la sensibilidad al frío y los síntomas similares al fenómeno de Raynaud en los pacientes con fibromialgia. La tomografía computadorizada con emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography*, SPECT) ha demostrado reducción de la irrigación en tálamo, núcleo caudado y techo protuberancial, que son áreas que participan en las formación de señales dolorosas, su integración y modulación. Hay pruebas de que los pacientes con fibromialgia perciben como dolorosos ciertos estímulos, como calor o presión, con un menor grado de estimulación que las personas sanas. El umbral real para percibir estímulos es similar en los enfermos y los individuos sanos.

Muchos pacientes con fibromialgia sufren anormalidades psicológicas; todavía no se sabe si estas anomalías representan reacciones al dolor crónico o si los síntomas de la fibromialgia reflejan una alteración psiquiátrica. Cerca de 30% de los pacientes se ajustan a un diagnóstico psiquiátrico, principalmente depresión, ansiedad, somatización e hipocondriasis. Los estudios también muestran una gran prevalencia de abuso sexual y físico y de trastornos de la alimentación. No obstante, la fibromialgia también afecta a pacientes sin problemas psiquiátricos importantes.

Puesto que los pacientes perciben dolor proveniente de los músculos y las uniones musculotendinosas, se han realizado numerosos estudios de los músculos, tanto desde el punto de vista estructural como fisiológico. No se ha encontrado inflamación ni anormalidades específicas del músculo. Los datos indican desacondicionamiento muscular y los pacientes sienten dolor mucho más intenso después del ejercicio que las personas sanas. Se necesitan más estudios para comprender mejor esta enfermedad.

Cuadro clínico

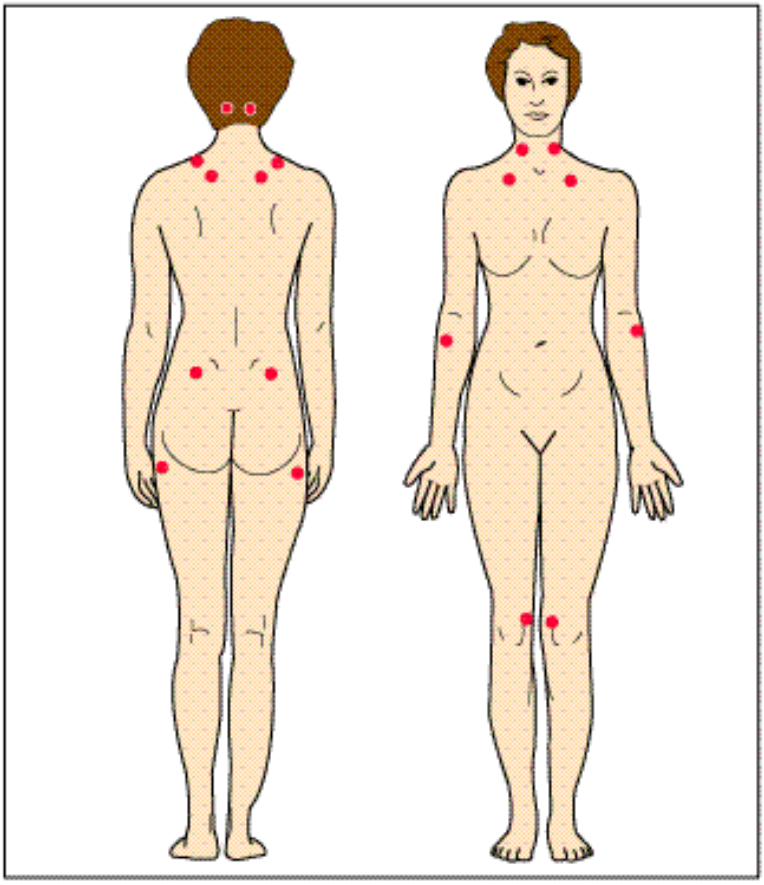
Los síntomas se caracterizan por dolor musculoesquelético generalizado, rigidez y fatiga. Estos pacientes se quejan de lumbalgia, que en ocasiones se radia hacia nalgas y piernas. Otros refieren dolor y rigidez de cuello y hombros. También se quejan de dolor muscular después de realizar incluso un ejercicio muy leve y constantemente sienten algún grado de dolor. Algunos describen el

dolor como tipo urente o lacerante; otros, como dolor sordo, rigidez o dolor persistente. En ocasiones comienza en una región, como hombros, cuello y región lumbar (véase en "Síndrome del dolor miofascial", más adelante en este capítulo), para finalmente extenderse. Otras veces el paciente se queja de dolor articular y percibe edema de las articulaciones, pero en la exploración física no se observan anormalidades. La rigidez casi siempre es mayor por la mañana al levantarse y mejora con el transcurso de las horas, pero en algunos casos persiste todo el día. Muchos pacientes manifiestan adormecimiento de manos y pies, y algunos incluso sienten más frío que las demás personas que habitan en la misma casa; algunos presentan un fenómeno similar al de Raynaud o bien el fenómeno real de Raynaud. Muchos de ellos se sienten cansados y exhaustos desde que despiertan. Con frecuencia despiertan en medio de la noche y tienen dificultad para conciliar de nuevo el sueño. Algunas veces padecen deterioro cognitivo, con dificultad para el pensamiento y pérdida de la memoria de hechos recientes. Otro síntoma común es la cefalea, pero también puede haber mareo, ansiedad o depresión. Los síntomas empeoran con el estrés o la ansiedad, el frío, la humedad y el ejercicio excesivo. Estos pacientes mejoran durante el clima cálido y las vacaciones.

La característica principal en la exploración física es la presencia de sitios o puntos específicos que son más dolorosos que en las personas sanas. Los criterios de fibromialgia del ACR definen 18 puntos dolorosos (fig. 315-1). La ubicación de estos puntos dolorosos es sumamente constante. Al palparlos con los dedos, se debe utilizar un grado constante y moderado de presión. Como principio para reducir las variaciones en la interpretación de la hipersensibilidad en estos puntos, la fuerza aplicada debe ser de 4 kg (casi 9 lb), que corresponde a la fuerza necesaria para palidecer la uña del dedo gordo de la persona que realiza el examen. Esta presión no produce dolor o hipersensibilidad significativos en las personas sanas. Algunos investigadores recomiendan palpar el punto doloroso utilizando un movimiento de rodillo, que en ocasiones es más eficaz para despertar dolor. Los sitios dolorosos también pueden examinarse con un dolorímetro, que es un calibrador de presión con un resorte; empero, la presión digital al parecer es igual de eficaz y precisa. Varios investigadores han medido el grado de hipersensibilidad o dolor, pero el número de puntos dolorosos tiene más valor diagnóstico. Algunos pacientes sienten dolor en todo el cuerpo, aunque de cualquier forma manifiestan hipersensibilidad o más dolor en ciertos puntos específicos.

FIGURA 315-1.





Puntos dolorosos en la fibromialgia. Inserción del músculo suboccipital en la base del cráneo; cara anterior de los espacios entre las apófisis transversas de C5-C7; punto medio del borde superior del músculo trapecio; por encima de la espina escapular junto al borde interno de la escápula; segunda unión condrocostal; epicóndilo externo; cuadrante superoexterno de las nalgas; cara posterior de la prominencia trocantérea; almohadilla adiposa interna de la rodilla (todos bilateralmente). (Tomado del *folleto "Fibromialgia", Arthritis Information, Advise and Guidance, Disease Series.* Utilizado con autorización de la *Arthritis Foundation.*)

Puede haber dolor al pellizcar la piel, especialmente en la región escapular alta. En los puntos dolorosos pueden palparse nódulos subcutáneos. Las personas normales tienen también nódulos en esos sitios, pero no son dolorosos.

La fibromialgia puede ser inducida por una serie de factores, como tensión emocional, infecciones y otras enfermedades, cirugía, hipotiroidismo y traumatismos. Se ha observado en algunos pacientes con hepatitis C, VIH, parvovirus B19 o enfermedad de Lyme. En esta última circunstancia, la fibromialgia suele persistir pese al tratamiento de la enfermedad de Lyme con antimicrobianos y es posible que los pacientes especialmente aprensivos crean que todavía sufren la infección. Algunos trastornos que se acompañan a menudo de fibromialgia son colon irritable, vejiga irritable, cefalea (incluyendo la jaqueca), dismenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de piernas inquietas, dolor de la articulación temporomandibular, precordialgia que no es de origen cardíaco, fenómeno de Raynaud y síndrome de Sjögren.

La evolución de la fibromialgia es variable. En algunos pacientes, los síntomas aparecen y desaparecen a intervalos, pero otros tienen dolores y fatiga continuas independientemente del tratamiento. Estudios realizados en centros de tercer nivel indican que el pronóstico es desfavorable

en la mayoría de los pacientes. Pero puede ser algo mejor en los casos tratados en el medio extrahospitalario. En un estudio extrahospitalario se publicó que después de dos años de tratamiento, 24% de los pacientes estaban en remisión y 47% ya no cumplían los criterios de la fibromialgia exigidos por el American College of Rheumatology.

Diagnóstico

La fibromialgia se diagnostica por el antecedente de dolor musculoesquelético generalizado cuando menos durante tres meses y la demostración de hipersensibilidad o dolor cuando menos en 11 de los 18 puntos clásicos durante la palpación digital (fig. 315-1). Los criterios del ACR son de utilidad para estandarizar el diagnóstico, pero no todos los pacientes con fibromialgia satisfacen estos criterios (cuadro 315-1). Algunos pacientes tienen menos puntos dolorosos y más dolor regional pero se considera que padecen de fibromialgia.

Cuadro 315-1. Criterios de 1990 del American College of Rheumatology para la clasificación de la fibromialgia[a]

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

[a] A efectos de la clasificación, se dice que los pacientes tienen fibromialgia si se cumplen ambos criterios. El dolor difuso o generalizado debe existir al menos durante tres meses. La presencia de algún otro proceso patológico no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

Fuente: Modificado de F Wolfe et al: Arthritis Rheum 33:171, 1990.

En estos pacientes las exploraciones musculoesquelética y neurológica son normales y no existen anormalidades en los resultados de laboratorio. Puede haber fibromialgia en los pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), otras colagenopatías y diferentes enfermedades. En la actualidad ya no se distigue entre fibromialgia primaria y secundaria (la que coincide con otra enfermedad), puesto que los signos y síntomas son similares. La fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica comparten varias similitudes (cap. 370). Ambos se acompañan de fatiga, sueño anormal, dolor musculoesquelético, memoria y concentración deficientes y alteraciones psiquiátricas como depresión y ansiedad leves. No obstante, los pacientes con síndrome de fatiga crónica tienden a padecer otros síntomas sugerentes de infección vírica como febrícula, odinofagia y dolor en los ganglios linfáticos axilares y cervicales anteriores y posteriores. Este síndrome casi siempre comienza repentinamente; de hecho, los pacientes suelen ser capaces de señalar la fecha. Si bien muchos individuos con síndrome de fatiga crónica tienen puntos hipersensibles o dolorosos, el diagnóstico no requiere de su presencia. El diagnóstico de fibromialgia puede confundirse con SLE o síndrome de Sjögren, puesto que estos trastornos se acompañan de dolor musculoesquelético, xeroftalmía, manos frías y fatiga. La prueba de anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*, ANA) puede ser positiva. Sin embargo, la frecuencia de una prueba de ANA positiva en los pacientes con fibromialgia es similar a la de los testigos sanos de iguales edad y sexo, de manera que su valor predictivo en ausencia de síntomas y datos objetivos característicos es muy reducido. Por consiguiente, se recomienda cautela antes de

solicitar una prueba de ANA. Algunos pacientes con fibromialgia se quejan de debilidad muscular, pero en la prueba de fuerza muscular exhiben debilidad "por capitulación" a causa del dolor. La debilidad muscular proximal y las enzimas musculares elevadas la distinguen de la polimiositis. La polimialgia reumática se distingue de la fibromialgia en el anciano por la presencia de rigidez y dolor muscular más proximal y por la elevada velocidad de eritrosedimentación. Es importante buscar hipotiroidismo, que puede acompañar a la fibromialgia o bien simularla. Los pacientes con apnea del sueño y síndrome de piernas inquietas manifiestan también alteraciones del sueño, dolor musculoesquelético y fatiga. Un rasgo distintivo de la apnea del sueño es la considerable somnolencia diurna. Estos pacientes deben ser remitidos a un laboratorio del sueño para su evaluación y tratamiento. El síndrome de dolor miofascial, ubicado en los hombros o el cuello, quizá representa una variedad circunscrita de fibromialgia (véase bajo "Síndrome del dolor miofascial" más adelante en este capítulo). Algunos pacientes con este síndrome evolucionan hasta padecer fibromialgia.

El diagnóstico de fibromialgia ha adquirido una dimensión más compleja por sus repercusiones en el ámbito laboral e industrial. El tema se ha vuelto importante al publicarse que de 10 a 25% de estos pacientes no pueden trabajar a ningún nivel, mientras que otros necesitan alguna modificación de sus tareas. La evaluación de la incapacidad en la fibromialgia es un asunto polémico. No todos aceptan el diagnóstico de fibromialgia. Es difícil evaluar las percepciones del paciente sobre su propia incapacidad para desenvolverse. La detección de los puntos dolorosos también puede adolecer de subjetividad tanto del médico como del paciente, en especial cuando se trata de obtener una indemnización. A los pacientes también les resulta difícil conseguir que su enfermedad sea reconocida como una incapacidad. Los médicos han tenido que asumir indebidamente la tarea de valorar la incapacidad del paciente en su puesto de trabajo, cuando realmente no están calificados para cuantificarla; sería mejor que esa tarea la realizara un especialista en peritaje laboral. Es evidente que se necesitan mejores instrumentos para determinar la incapacidad, en particular en los pacientes con fibromialgia.

Tratamiento

Es importante explicar al paciente que su enfermedad no es incapacitante, deformante o degenerativa y que existe tratamiento. El primer paso es mejorar la calidad del sueño. Los tricíclicos del tipo de amitriptilina (10 a 50 mg), nortriptilina (10 a 75 mg) y doxepina (10 a 25 mg) o una sustancia farmacológicamente similar, la ciclobenzaprina (10 a 40 mg), 1 o 2 h antes de acostarse, inducen un sueño reparador (fase 4 del sueño), con lo que el paciente mejora desde el punto de vista clínico. La dosis inicial debe ser reducida, e incrementarse de manera gradual conforme sea necesario. Su empleo es limitado por los efectos colaterales de los tricíclicos y la ciclobenzaprina, como estreñimiento, xerostosis, aumento de peso, somnolencia y dificultad para pensar. La trazodona y el zolpidem también mejoran la calidad del sueño. La depresión y la ansiedad se corrigen con los medicamentos apropiados y, cuando está indicado, con consulta psiquiátrica. Fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y otros inhibidores selectivos de la captación de

serotonina se utilizan como antidepresivos. Trazodona y venlafaxina también son antidepresivos eficaces. Alprazolam y lorazepam son excelentes ansiolíticos. Muchos pacientes se sienten mejor realizando ejercicios aeróbicos con regularidad, que se inician una vez que han mejorado el sueño, el dolor y la fatiga. El ejercicio debe ser de bajo impacto comenzado con un nivel moderado. Con el tiempo el paciente deberá realizar 20 o 30 min de ejercicio tres o cuatro veces por semana. También es importante que realice ejercicios de estiramiento de manera regular. Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) mejoran los síntomas sólo parcialmente. Los glucocorticoides tampoco producen una mejoría notable y no se deben utilizar en estos enfermos. Los analgésicos opiáceos se deben evitar. Para reducir el dolor se utiliza paracetamol o tramadol. La gabapentina (300 a 1 200 mg/día divididos en varias dosis) también disminuye el dolor. Las medidas locales como calor, masaje, inyección de esteroides o lidocaína en los puntos dolorosos y acupuntura proporcionan alivio temporal de los síntomas. Existen otros métodos terapéuticos que ayudan en grado variable, como biorretroalimentación, modificación de la conducta, hipnoterapia, manejo del estrés y técnicas de relajación. Hay que detectar los factores de estrés que influyen en la vida del paciente y comentarlos con él, para ayudarle a afrontarlos. Los pacientes pueden mejorar con los servicios de un equipo interdisciplinario formado por un profesional de la salud mental, un fisioterapeuta y un especialista en rehabilitación. La terapia de grupo puede ser beneficiosa. Los pacientes deben estar bien informados sobre su trastorno y hay que enseñarles la importancia de la autoayuda. En muchas poblaciones existen grupos de apoyo para estos pacientes. Aunque el tratamiento de la fibromialgia es eficaz en algunos casos, otros continúan con un proceso crónico que sólo se alivia en parte, y no siempre.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Artritis asociada a enfermedad diseminada

Artropatía de la acromegalia

La acromegalia se debe a la producción excesiva de hormona del crecimiento por un adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis (cap. 318). Afecta sobre todo a personas de mediana edad. La secreción excesiva de hormona del crecimiento y del factor del crecimiento afín a la insulina de tipo I estimula la proliferación del cartílago, del tejido conjuntivo periarticular y del hueso, causando varias alteraciones musculoesqueléticas como artrosis, dolores de espalda, debilidad muscular y síndrome de túnel del carpo.

Un signo frecuente es una artropatía parecida a la artrosis que afecta sobre todo rodillas, hombros, caderas y manos. Puede dañar una sola o muchas articulaciones. Al principio, el crecimiento excesivo del cartílago produce ensanchamiento del espacio articular. El cartílago recién sintetizado no está bien estructurado y es más propenso a sufrir fisuras, úlceras y cambios destructivos. La laxitud ligamentosa articular consecutiva al crecimiento del tejido conjuntivo favorece también el desarrollo de la artrosis. Con la destrucción y la pérdida del cartílago, el espacio articular se estrecha y en las radiografías aparecen esclerosis subcondral y osteofitos. Al explorar la articulación se observan crepitaciones intensas y aumento de la movilidad. El líquido articular no es inflamatorio. En algunos casos de artropatía acromegálica, el cartílago contiene cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y cuando esos cristales se extienden por la articulación pueden producir ataques de seudogota. La condrocalcinosis también es visible en las radiografías. Alrededor de la mitad de los pacientes con acromegalia padecen dolores de espalda de predominio lumbosacro. La movilidad excesiva de la columna puede favorecer el dolor de espalda. En las radiografías se observan espacios intervertebrales normales o aumentados, osteofitos anteriores y calcificación de los ligamentos. Estos cambios se parecen a los observados en los pacientes con hiperostosis esquelética idiopática difusa. La cifosis dorsal unida a la elongación de las costillas favorece el desarrollo del tórax toneliforme que presentan los pacientes con acromegalia. Las manos y los pies se agrandan debido a la proliferación de los tejidos blandos. Los dedos de las manos están engrosados y sus extremos tienen forma de pala. En un tercio de los pacientes hay engrosamiento de la almohadilla del talón y alrededor de 25% tienen fenómeno de Raynaud.

El síndrome de túnel del carpo ocurre en la mitad de los pacientes. El nervio mediano también está aumentado de tamaño y queda comprimido en el túnel del carpo por el crecimiento excesivo del

tejido conjuntivo. Además, los pacientes con acromegalia presentan debilidad muscular proximal que se supone debida a la acción de la hormona del crecimiento sobre el músculo. La electromiografía y el análisis de las enzimas musculares dan resultados normales. En la biopsia muscular se aprecian fibras musculares de tamaño variable sin cambios inflamatorios.

Artropatía de la hemocromatosis

La hemocromatosis es un trastorno del depósito de hierro. En el intestino se absorben cantidades excesivas de éste, y ello va seguido del depósito de hierro en las células parenquimatosas con la consiguiente lesión hística y deterioro de la función de los órganos afectados (cap. 336). Los síntomas de la hemocromatosis suelen comenzar entre los 40 y 60 años, pero pueden surgir antes. Hay artritis en 20 a 40% de los pacientes, suele comenzar pasados los 50 años y puede ser el primer signo clínico de la hemocromatosis. La artropatía es un trastorno inflamatorio que se parece a la artrosis y afecta primero las pequeñas articulaciones de las manos, y después articulaciones más grandes como rodillas, tobillos, hombros y caderas. Las primeras articulaciones afectadas son muchas veces las metacarpofalángicas segunda y tercera de ambas manos, y esto puede ser una pista importante para sospechar la hemocromatosis. Los pacientes se quejan de dolor y rigidez; la rigidez matutina suele durar menos de media hora. Las articulaciones enfermas están agrandadas y algo dolorosas; no se aprecia aumento del tejido sinovial. En las radiografías aparece estrechamiento irregular del espacio articular, esclerosis subcondral y quistes subcondrales. Hay proliferación yuxtaarticular de hueso y frecuentes osteofitos en forma de gancho. El líquido sinovial no es inflamatorio, y en la membrana sinovial hay proliferación leve o moderada de las células de revestimiento, fibrosis y un escaso número de células inflamatorias que son mononucleares. En casi 50% de los pacientes hay indicios de enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (*calcium pyrophosphate deposition disease*, CPDD) y muchos de ellos padecen episodios de seudogota. Se puede observar hierro en las células que revisten la membrana sinovial y en los condrocitos.

El hierro daña el cartílago articular de varias maneras. Cataliza la peroxidación de lípidos dependiente de superóxido, lo que probablemente participa en el daño articular. En modelos animales se ha demostrado que el hierro férrico interfiere en la formación de colágeno. También se ha comprobado que el hierro incrementa la liberación de enzimas lisosómicas por las células en la membrana sinovial. Es posible que participe asimismo en el desarrollo de la condrocalcinosis. El hierro inhibe la pirofosfatasa del tejido sinovial *in vitro* y, por tanto, puede inhibirla *in vivo*, con la consiguiente condrocalcinosis. En las células sinoviales, el hierro puede inhibir también la liberación de pirofosfato cálcico por la articulación.

Tratamiento

La hemocromatosis se trata con sangrías repetidas. Por desgracia, este tratamiento influye poco en la artritis, la cual junto con la condrocalcinosis, suele seguir evolucionando. El tratamiento de esta artritis se basa en administrar paracetamol y NSAID. Los episodios de seudogota aguda se tratan con dosis superiores de NSAID o con un esquema breve de glucocorticoides. En los casos avanzados

se han obtenido buenos resultados sustituyendo la cadera o rodilla con una prótesis.

Artropatía hemofílica

La hemofilia es un proceso genético recesivo ligado al cromosoma X caracterizado por ausencia o déficit de factor VIII (hemofilia A o clásica) o factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas) (cap. 102). La hemofilia A es mucho más frecuente, pues representa 85% de los casos. Las hemartrosis espontáneas son el problema habitual de ambos tipos de hemofilia y pueden ir seguidas de artritis deformante crónica. La frecuencia y gravedad de las hemartrosis dependen del grado de déficit de los factores procoagulantes. Las hemartrosis no son frecuentes en otros trastornos hereditarios de la coagulación, como la enfermedad de von Willebrand o el déficit de factor V.

Las hemartrosis se manifiestan pasado el primer año de edad, cuando el niño comienza a caminar y a correr. Las articulaciones más afectadas son, en orden de frecuencia, rodillas, tobillos, codos, hombros y caderas. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies son atacadas también de cuando en cuando.

En la primera fase de la artropatía, la hemartrosis produce calor, hinchazón tensa y dolor articular. El paciente mantiene la articulación enferma en flexión y evita cualquier movimiento. La sangre derramada en la articulación permanece en estado líquido dada la falta de factores intrínsecos de la coagulación y la ausencia de tromboplastina hística en la sinovial. Esta sangre se reabsorbe a lo largo de una semana o más, según su volumen. La función articular suele recuperarse en unas dos semanas.

Con la repetición de las hemartrosis se desarrolla una artritis crónica, donde las articulaciones enfermas permanecen hinchadas y quedan deformadas en flexión. En las fases tardías de la artropatía hay limitación de los movimientos y restricción intensa del funcionamiento articular. Anquilosis, subluxación y laxitud articular son signos del estadio final de la enfermedad.

Las hemorragias en los músculos y tejidos blandos también provocan trastornos musculoesqueléticos. En la hemorragia del músculo psoas ilíaco, la cadera permanece en flexión a causa del dolor, dando lugar a una contractura en flexión de ésta. La rotación de la cadera se conserva, lo cual distingue este problema de la hemorragia intraarticular. Si el hematoma aumenta puede haber compresión del nervio femoral, con la consiguiente neuropatía. Otro problema es el acortamiento del tendón de Aquiles secundario a una hemorragia del músculo gemelo. El derrame de sangre en un espacio cerrado como el compartimiento de la cara palmar del antebrazo puede causar necrosis muscular, neuropatía y deformidades en flexión de la muñeca y los dedos. Cuando la hemorragia afecta periostio o hueso, se forma una masa seudotumoral. En los niños estas masas se forman distalmente a los codos o las rodillas y mejoran al tratar la hemofilia. La intervención quirúrgica está indicada si el seudotumor sigue aumentando de tamaño. En los adultos, estos hematomas aparecen en el fémur y en la pelvis y suelen ser rebeldes al tratamiento. En las hemorragias musculares pueden formarse quistes dentro de la masa muscular y la aspiración de

esos quistes con aguja está contraindicada porque puede provocar una nueva hemorragia.

La hemofilia se acompaña a veces de artritis séptica, que es difícil de distinguir de una hemartrosis aguda en la exploración física. Cuando se sospecha que se trata de una articulación infectada, ésta se debe aspirar de inmediato para cultivar el material extraído y administrar antimicrobianos de amplio espectro mientras se tiene el resultado del estudio. Antes de pinchar la articulación es importante administrar el factor deficiente de la coagulación para reducir el peligro de una hemorragia ulterior.

Los signos radiográficos varían según el estadio de la enfermedad. En las primeras fases se encuentra solamente distensión de la cápsula; después aparecen osteopenia yuxtaarticular, erosiones marginales y quistes subcondrales. Al final se estrecha el espacio articular y hay proliferación ósea. Estas alteraciones se parecen a las observadas en la artrosis. Los signos característicos de la artropatía hemofílica son ensanchamiento de la muesca intercondílea femoral, aumento de tamaño de la parte proximal del radio y forma cuadrangular del extremo distal de la rótula.

La hemartrosis recidivante produce hipertrofia e hiperplasia sinovial. El cartílago queda cubierto por el paño sinovial y sufre lesiones debidas a la acción de la colagenasa y otras enzimas de degradación liberadas por las células mononucleares de la sinovial suprayacente. En las células del revestimiento sinovial, en la subsinovial y en los condrocitos se encuentra hemosiderina que, posiblemente, interviene también en la destrucción del cartílago.

Tratamiento

El tratamiento de la hemartrosis consiste en administrar los factores VIII o IX en goteo ante el primer signo de hemorragia articular o muscular. Se coloca al paciente en la cama, con la mayor extensión posible de la articulación enferma que el paciente sea capaz de tolerar. Dosis analgésicas de NSAID y hielo local pueden aliviar el dolor. Los NSAID se pueden usar sin riesgo durante breves períodos a pesar de su efecto estabilizador de las plaquetas. Se ha demostrado la ausencia de alteraciones importantes de la función plaquetaria o del tiempo de hemorragia en los hemofílicos tratados con ibuprofén. Los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 celecoxib, rofecoxib y kaldecoxib no interfieren en la función plaquetaria y pueden utilizarse sin peligro para tratar el dolor. La sinovectomía artroscópica o abierta puede estar indicada en los pacientes con proliferación sinovial crónica y hemartrosis recidivantes. La sinovial hipertrófica está muy vascularizada y es propensa a sangrar. Las dos técnicas de la sinovectomía reducen la frecuencia de las hemartrosis y retrasan el empeoramiento de las lesiones radiográficas de la artropatía hemofílica. Sin embargo, la sinovectomía quirúrgica abierta produce cierta limitación de los movimientos. También ha sido eficaz la radiosinovectomía con silicato de itrio-90 o con un coloide de fósforo-31, y puede ser otra alternativa cuando la sinovectomía quirúrgica no es una solución práctica. Si existe destrucción articular grave y dolor incapacitante está indicada la sustitución completa de la articulación. Dada la corta edad de los pacientes hemofílicos, puede ser necesario sustituir las prótesis articulares totales

más de una vez a lo largo de su vida.

Artropatías asociadas a las hemoglobinopatías

Drepanocitosis

La drepanocitosis (cap. 91) se asocia a varias alteraciones musculoesqueléticas (cuadro 315-2). Los niños menores de cinco años pueden sufrir hinchazón difusa, hipersensibilidad y calor en las manos y los pies durante una a tres semanas. Este proceso, llamado *dactilitis drepanocítica* o *síndrome mano-pie*, se ha observado en la drepanocitosis y en la drepanotalasemia. Se supone que la dactilitis se debe al infarto de la médula ósea y del hueso cortical, que ocasiona periostitis e hinchazón de los tejidos blandos. En las radiografías se observa elevación del periostio, formación de neohueso subperióstico y zonas radiotransparentes y de densidad aumentada dispersas en metacarpianos, metatarsianos y falanges proximales. Estos cambios óseos desaparecen al cabo de unos meses. El proceso deja pocas o ninguna lesión residual. Como la hematopoyesis desaparece de estos pequeños huesos de manos y pies con la edad, este síndrome se observa rara vez pasados los cuatro o cinco años de edad y nunca en adultos.

Cuadro 315-2. Alteraciones musculoesqueléticas en la drepanocitosis

Dactilitis drepanocítica
Derrames articulares durante las crisis drepanocíticas
Osteomielitis
Infartos óseos
Infartos de la médula ósea
Necrosis avascular
Lesiones óseas secundarias a hiperplasia de la médula ósea
Artritis séptica
Artritis gotosa

Las crisis drepanocíticas suelen asociarse a derrames articulares y dolor periarticular. La articulación y los tejidos periarticulares están calientes y dolorosos. Rodillas y codos son los más frecuentemente afectados, pero pueden serlo otras articulaciones. Los derrames no son inflamatorios y contienen <1 000 leucocitos/μl, con predominio de mononucleares. Se han descrito casos de derrame inflamatorio estéril con recuentos celulares elevados formados principalmente por leucocitos polimorfonucleares. En la biopsia de sinovial se comprueba una ligera proliferación de las células de revestimiento y trombosis de la microcirculación. En la gammagrafía se observa menor captación en la médula ósea adyacente a la articulación enferma. Se supone que el derrame articular y el dolor periarticular son secundarios a la isquemia y al infarto de la sinovial y del hueso y la médula ósea adyacentes. El tratamiento es el de toda crisis drepanocítica (cap. 91).

Los pacientes con drepanocitosis pueden padecer también osteomielitis, que suele afectar los huesos largos (cap. 111). Estos pacientes tienen especial susceptibilidad a las infecciones

bacterianas, en particular las causadas por *Salmonella*, que se detecta en más de la mitad de los casos. El microorganismo que se aísla con más frecuencia es *S. typhimurium* (cap. 137). Las radiografías del sitio afectado muestran al principio elevación del periostio, seguida de rotura de la cortical ósea. Al combatir la infección, la lesión ósea se cura. La drepanocitosis se asocia también a infartos óseos consecutivos a las trombosis debidas a la falciformación de los hematíes. También puede haber infartos óseos en la enfermedad de hemoglobina S-C (*sickle cell*) y en la drepanotalasemia (cap. 91). El dolor óseo de las crisis drepanocíticas se debe a los infartos óseos y de la médula ósea. En los niños, el infarto del cartílago epifisario altera el crecimiento normal del miembro afectado. Radiográficamente, el infarto de la cortical ósea produce elevación del periostio y engrosamiento irregular de la corteza ósea. Los infartos de la médula ósea producen osteólisis, fibrosis y formación de hueso nuevo.

La necrosis avascular de la cabeza femoral se observa en casi 5% de los pacientes. También afecta la cabeza del húmero y con menos frecuencia fémur distal, cóndilos tibiales, radio distal, cuerpos vertebrales y otros sitios extraarticulares. El mecanismo de la necrosis avascular probablemente es el mismo que el del infarto óseo. La hemorragia subcondral puede influir en el deterioro del cartílago articular. La irregularidad de la cabeza femoral o de otras superficies óseas dañadas por la necrosis avascular produce finalmente una artropatía degenerativa. En las radiografías de la articulación afectada pueden verse áreas transparentes alternando con zonas de densidad aumentada seguidas de aplanamiento del hueso. La resonancia magnética (MRI) es una técnica sensible para detectar precozmente la necrosis avascular o los infartos. La sustitución total de la cadera o la colocación de prótesis en otras articulaciones puede mejorar la función y aliviar el dolor de los pacientes que tienen destrucciones articulares importantes.

En ocasiones, la drepanocitosis se complica con artritis séptica (cap. 314). Se pueden infectar muchas articulaciones, por siembra hematógena o a partir de una osteomielitis contigua. Entre los microorganismos aislados están *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus, Escherichia coli* y *Salmonella*. Este último no se encuentra tan a menudo como en las osteomielitis. La artritis gotosa aguda es rara en la drepanocitosis, aunque 40% de los pacientes tienen hiperuricemia. La hiperuricemia se debe a la sobreproducción de ácido úrico secundaria al mayor recambio del metabolismo de las purinas. Los ataques, cuando ocurren, suelen ser poliarticulares.

En la drepanocitosis, la hiperplasia de la médula ósea se debe a ensanchamiento de las cavidades medulares, adelgazamiento de la corteza, engrosamiento de las trabéculas y excavación central de los cuerpos vertebrales. Estas alteraciones se observan también aunque con menor intensidad en la enfermedad de la hemoglobina S-C y en la drepanotalasemia. En las personas normales, la médula ósea asienta principalmente en el esqueleto axial, pero en la drepanocitosis se encuentra médula ósea en los huesos de los miembros e incluso en los huesos del tarso y del carpo. La compresión de las vértebras puede producir cifosis dorsal y el reblandecimiento óseo del acetábulo puede causar prominencia acetabular.

Talasemia

La talasemia beta es un trastorno congénito de la síntesis de hemoglobina que se caracteriza por síntesis insuficiente de las cadenas beta de la hemoglobina (cap. 91). La talasemia beta produce alteraciones óseas y articulares que son más frecuentes en las formas mayor e intermedia. En un estudio, casi 50% de los pacientes con talasemia tenían signos de artropatía simétrica de los tobillos que se manifestó por dolor sordo y profundo de intensidad variable, agravado con el apoyo, y que apareció principalmente en los decenios segundo y tercero de la vida. En algunos casos, el dolor de los tobillos se resolvía espontáneamente, y sólo ocurría después de realizar ejercicio intenso pero persistía varios días o semanas. Otros pacientes tenían dolores crónicos que empeoraban al caminar; finalmente, los síntomas desaparecieron con el tiempo en algunos casos. A veces, la compresión del tobillo, del calcáneo o del antepié provocaba el dolor en algunos pacientes. El líquido sinovial no tuvo caracteres inflamatorios en dos. En las radiografías de los tobillos se advirtió osteopenia, ensanchamiento de los espacios medulares, delgadez de la cortical ósea y trabéculas toscas. Estas alteraciones se debieron en gran parte a la expansión de la médula ósea. El espacio articular estaba conservado. Las muestras de hueso de tres pacientes mostraron osteopenia, osteomalacia y microfracturas. En la superficie del hueso se encontró aumento de los osteoblastos y de los focos de reabsorción ósea. Con las tinciones para hierro se detectó este metal en las trabéculas óseas, en la matriz osteoide y en las líneas de cemento. En la sinovial se observó hiperplasia de las células de revestimiento, que contenían depósitos de hemosiderina. Se consideró que la artropatía estaba relacionada con la afección ósea subyacente. Se desconoce la participación de la sobrecarga de hierro o el trastorno del metabolismo óseo en la patogenia de esta artropatía. El tratamiento consistió en el empleo de férulas y analgésicos. También se transfundió sangre a los pacientes para disminuir la hematopoyesis y la expansión de la médula ósea.

En los pacientes con talasemia beta mayor e intermedia son afectadas también otras articulaciones, como rodillas, caderas y hombros. En los pacientes con talasemia se ha descrito hemocromatosis adquirida acompañada de la correspondiente artropatía. También pueden aparecer artritis gotosa y artritis séptica. La necrosis avascular no es un dato propio de la talasemia porque no existe falciformación capaz de provocar trombosis e infartos.

La talasemia beta menor (rasgo talasémico) se asocia también a manifestaciones articulares. Se ha descrito una oligoartritis crónica seronegativa que afecta predominantemente tobillos, muñecas y codos. Estos pacientes tienen sinovitis persistente leve sin grandes derrames y, al parecer, sin erosiones articulares. También se ha informado de una artritis aguda asimétrica con episodios recidivantes que duran menos de una semana y que pueden afectar rodillas, tobillos, hombros, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas. Se desconoce la patogenia de esta artropatía. El tratamiento con fármacos no esteroideos no fue particularmente eficaz.

Trastornos musculoesqueléticos acompañados de hiperlipidemia

(véase también cap. 335) Algunas veces la primera indicación de una enfermedad hereditaria del metabolismo de las lipoproteínas son ciertas manifestaciones musculoesqueléticas. Muchos

pacientes con hipercolesterolemia familar (antiguamente llamada hiperlipoproteinemia tipo II) sufren poliartritis migratoria recurrente de las rodillas y otras articulaciones periféricas grandes y, en menor grado, de las articulaciones pequeñas. En unos cuantos, la artritis es monoarticular. En ocasiones la artritis se acompaña de fiebre. El dolor puede ser moderado, muy intenso o incluso incapacitante. Las articulaciones afectadas se encuentran calientes, eritematosas, edematizadas e hipersensibles. La artritis casi siempre comienza de manera repentina, tiene duración de unos cuantos días a dos semanas y no provoca daño articular. Los episodios sugieren una crisis de gota aguda y ocurren varios ataques al año. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas no es inflamatorio, contiene leucocitos escasos y carece de cristales. La lesión articular a menudo representa una periartritis o peritendinitis inflamatoria y no un problema intraarticular. La naturaleza transitoria y recurrente de la artritis sugiere la posibilidad de fiebre reumática, en especial en vista de que en los pacientes con hiperlipoproteinemia la velocidad de eritrosedimentación es elevada y existe elevación falsa de la antiestreptolisina O. Algunos pacientes manifiestan además tendinitis de Aquiles, que suele ser muy dolorosa. Los episodios de tendinitis son graduales y duran unos cuantos días. No se acompañan de fiebre y los pacientes a menudo se encuentran asintomáticos entre los episodios. Durante la crisis, el tendón de Aquiles se encuentra caliente, eritematoso, edematoso y doloroso a la palpación. La tendinitis de Aquiles y otras manifestaciones articulares suelen preceder a los xantomas y en ocasiones constituyen la primera indicación clínica de una hiperlipoproteinemia. Algunas crisis de tendinitis ocurren después del tratamiento con un fármaco hipolipidemiante. Este trastorno se acompaña también de xantomas en los tendones de Aquiles, rotuliano y extensores de las manos (sobre los nudillos) y los pies. Asimismo, se han observado xantomas en el tendón peroneal, la aponeurosis plantar y el periostio que cubre el tercio distal de la tibia. Estos xantomas se ubican dentro de las fibras tendinosas. Los xantomas tuberosos son tumores subcutáneos situados en las superficies extensoras de codos, rodillas y manos, así como en las nalgas. Aparecen durante la infancia en los pacientes homocigotos y después de los 30 años en los heterocigotos. Algunos pacientes con elevación de lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL) y triglicéridos (antiguamente llamada hiperlipoproteinemia tipo IV) también exhiben a veces artritis inflamatoria leve de las articulaciones grandes y pequeñas, casi siempre con un patrón asimétrico que abarca unas cuantas articulaciones a la vez. La artritis suele empezar durante la madurez y puede ser persistente o recurrente; los episodios duran de unos cuantos días a varias semanas. En algunos pacientes el dolor articular es intenso, en otros existe rigidez matutina y en otros más hay hipersensibilidad articular, hiperestesia periarticular y engrosamiento sinovial. El líquido sinovial no suele ser inflamatorio y carece de cristales, pero puede contener leucocitos abundantes con predominio de mononucleares. Su aspecto en ocasiones es lechoso. Las radiografías muestran osteopenia yuxtaarticular y lesiones quísticas. En unos cuantos casos se han observado grandes quistes óseos, pero tanto los xantomas como los quistes óseos aparecen también en otros trastornos de las lipoproteínas. La patogenia de la artritis en los pacientes con hipercolesterolemia familiar o elevación de VLDL y triglicéridos no se conoce muy bien. Los salicilatos, otros NSAID o analgésicos por lo general alivian los síntomas. Algunos

pacientes mejoran con el tratamiento hipolipidemiante; sin embargo, los que reciben una reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril/coenzima A (HMG-CoA) experimentan mialgias y unos cuantos desarrollan polimiositis o incluso rabdomiólisis. Asimismo, se han publicado casos de miositis con el uso de niacina (cap. 370).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras artropatías

Artropatía neuropática

La artropatía neuropática (articulación de Charcot) es una artritis destructiva progresiva que se asocia a la pérdida de la sensibilidad dolorosa, propioceptiva, o ambas. Además, están atenuados los reflejos musculares normales que regulan los movimientos articulares. Cuando se pierden estos mecanismos defensivos, las articulaciones quedan sometidas a la acción repetida de los traumatismos y sufren lesiones progresivas del cartílago y el hueso. En 1868, Jean-Martin Charcot fue el primero en describir la artropatía neuropática en los pacientes de tabes dorsal. El término *articulación de Charcot* suele utilizarse como sinónimo de *articulación neuropática*. En la actualidad, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de artropatía neuropática. Otros procesos que se asocian a esta artropatía son lepra, pian, siringomielia, mielomeningocele, indiferencia congénita al dolor, atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y amiloidosis. Se ha observado una artritis parecida a la articulación neuropática en los pacientes que se tratan con inyecciones repetidas de glucocorticoides en las articulaciones que soportan pesos y en los pacientes con enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico. Las lesiones se distribuyen en las distintas articulaciones dependiendo del proceso neurológico subyacente (cuadro 315-3). En la tabes dorsal, son afectadas sobre todo rodillas, caderas y tobillos; en la siringomielia, lo son articulación glenohumeral, codos y muñecas; y en la diabetes mellitus, las articulaciones tarsales y tarsometatarsianas.

Cuadro 315-3. Procesos asociados a la artropatía neuropática

Diabetes mellitus
Tabes dorsal
Mielomeningocele
Siringomielia
Amiloidosis
Lepra
Indiferencia congénita al dolor
Atrofia muscular peronea

Anatomía patológica y fisiopatología

Las lesiones de la artropatía neuropática se parecen a las observadas en la artrosis grave. El cartílago articular se fragmenta y al final desaparece, mientras que el hueso subyacente sufre una condensación ebúrnea. En los bordes de la articulación se forman osteofitos. En las fases avanzadas aparecen erosiones en la superficie articular. También puede haber fracturas, hueso desvitalizado y cuerpos libres intraarticulares. En el tejido sinovial se encuentran fragmentos microscópicos de cartílago y de hueso.

Se supone que hay al menos dos mecanismos principales que intervienen en la patogenia de la artritis neuropática. Una alteración del sistema nervioso vegetativo podría aumentar el riego sanguíneo articular que seguidamente produciría reabsorción del hueso. La pérdida de hueso puede ser la primera manifestación, en especial en el pie diabético. Al perderse la sensibilidad profunda propioceptiva y los reflejos neuromusculares defensivos, la articulación sufre repetidas lesiones, como desgarros ligamentosos y fracturas óseas. Se supone que la patogenia de las lesiones consecutivas a las inyecciones intraarticulares frecuentes de glucocorticoides estriba en la acción analgésica de los esteroides la cual lleva al uso excesivo de una articulación ya dañada, lo cual induce lesión acelerada del cartílago. No se sabe por qué la artritis neuropática ocurre sólo en algunos pacientes afectados por neuropatías.

Manifestaciones clínicas

La artropatía neuropática suele comenzar en una sola articulación y al empeorar ataca otras, dependiendo del proceso neurológico subyacente. La articulación enferma aumenta progresivamente de tamaño debido al crecimiento óseo excesivo y al derrame sinovial. En la cavidad articular se pueden palpar cuerpos libres; después ocurren inestabilidad articular, subluxación y crepitaciones conforme el proceso empeora. Las lesiones de la artropatía neuropática pueden producirse rápidamente, y en cuestión de semanas o meses se puede encontrar una articulación totalmente desorganizada con numerosos fragmentos óseos. La intensidad del dolor que experimenta el paciente es menor de lo que podría suponerse por el grado de afección articular. Los pacientes pueden sufrir dolores articulares bruscos debidos a las fracturas intraarticulares de los osteofitos o de los cóndilos.

La artritis neuropática se observa más a menudo en la diabetes mellitus, donde su incidencia es del orden de 0.5%. Suele atacar a pacientes ≥50 años de edad, después de varios años de diabetes, pero hay excepciones. Las articulaciones más afectadas suelen ser las tarsometatarsianas, seguidas por las metatarsofalángicas y las tibioastragalinas. Alguna que otra vez se afectan las rodillas y la columna. En 20% de los casos hay artritis neuropática en ambos pies. Los pacientes suelen atribuir sus primeros dolores de los pies a un traumatismo antiguo, como la torcedura de un pie. Las lesiones neuropáticas pueden ocurrir rápidamente después de una fractura o una luxación del pie. Muchas veces hay hinchazón del pie y el tobillo. El colapso hacia abajo de los huesos del tarso produce convexidad de la planta, conocida como "pie en mecedora". A veces se observan grandes

osteofitos que sobresalen en el dorso del pie, y se forman callos en la cabeza de los metatarsianos que pueden ir seguidos de úlceras infectadas y de osteomielitis. En las radiografías puede haber reabsorción y afilamiento de la parte distal de los metatarsianos. A veces se utiliza el término *fractura-luxación de Lisfranc* para describir las lesiones destructivas de las articulaciones tarsometatarsianas.

Diagnóstico

El diagnóstico de artritis neuropática se basa en los datos clínicos y en los signos radiográficos de un paciente que padece una neuropatía sensitiva subyacente. El diagnóstico diferencial de la artritis neuropática debe hacerse con osteomielitis, osteonecrosis, artrosis avanzada, fracturas por sobrecarga y enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPDD). Los primeros signos radiográficos de la artritis neuropática son los de una artrosis, con estrechamiento del espacio articular, esclerosis ósea subcondral, osteofitos y derrame articular, seguidos por intensas lesiones destructivas e hipertróficas. En las formas avanzadas hay hinchazón de los tejidos blandos, reabsorción ósea, fracturas, grandes osteofitos, fragmentos óseos extraarticulares y subluxaciones. Los datos radiográficos de la artritis neuropática pueden ser difíciles de distinguir de los de una osteomielitis, en especial en el pie diabético, pero los bordes de una articulación neuropática suelen estar bien dibujados, mientras que en la osteomielitis son borrosos. Para excluir la osteomielitis hay que recurrir con frecuencia a las técnicas de imagen y a los cultivos del líquido y el tejido articular. La resonancia magnética también sirve para diferenciar estos procesos. Otra técnica útil es la gammagrafía ósea con leucocitos (o inmunoglobulina G) marcados con indio-111, que demuestra la mayor captación del isótopo en la osteomielitis, pero no en la articulación neuropática; la gammagrafía con tecnecio no es de utilidad, porque la captación está aumentada en ambos procesos. El líquido articular de la artritis neuropática no es de carácter inflamatorio; puede ser xantocrómico o sanguinolento; y puede contener fragmentos de la sinovial, del cartílago y de hueso. La observación de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado sugiere una artropatía microcristalina asociada a la artropatía neuropática. Cuando hay abundantes leucocitos en ausencia de estos cristales, debe sospecharse una osteomielitis.

Tratamiento

El primer objetivo del tratamiento es proporcionar estabilidad a la articulación. Aunque se trate con éxito el proceso subyacente, la artropatía no suele modificarse. Son útiles las férulas y dispositivos ortopédicos, pero su empleo exige vigilancia, pues los pacientes son incapaces de percibir la presión excesiva de un aparato mal colocado. En los diabéticos, el diagnóstico y el tratamiento precoces de un pie de Charcot, prohibiendo cargar peso sobre el pie durante ocho semanas como mínimo, quizá pueda evitar la aparición de lesiones graves. La fusión de las articulaciones muy inestables puede mejorar la capacidad funcional, pero la seudoartrosis es frecuente, en especial cuando la inmovilización ha sido insuficiente.

Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias

La osteoartropatía hipertrófica (*hypertrophic osteoarthropathy*, HOA) se caracteriza por la presencia de acropaquias digitales y, en fases más avanzadas, por la formación de hueso perióstico nuevo y la aparición de derrames sinoviales. Hay formas primarias y familiares de HOA. El proceso suele comenzar en la niñez. La forma secundaria se asocia a neoplasias malignas intratorácicas, enfermedades supuradas del pulmón, cardiopatías congénitas y otros procesos, y es más frecuente en los adultos. Las acropaquias son casi siempre un signo de HOA, pero también pueden aparecer aisladamente (fig. 315-2) y entonces se supone en general que representan una fase temprana o un elemento del espectro de la HOA. Las acropaquias como anormalidad única en un paciente suelen tener la misma significación clínica que la osteoartropatía hipertrófica.

FIGURA 315-2.



Acropaquias de los dedos de la mano. (Reproducido de la *Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, Copyright, 1991, 1995.* Utilizado con autorización del *American College of Rheumatology.*)

Anatomía patológica y fisiopatología

En la HOA, las alteraciones óseas de la parte distal de los miembros comienzan como una periostitis seguida de la formación de hueso nuevo. En esta fase se puede observar un área radiolúcida entre el hueso perióstico nuevo y la cortical subyacente. A medida que avanza el proceso se van depositando varias capas de hueso nuevo que, superpuestas a las de la corteza, producen un engrosamiento de la cortical. La parte externa del hueso tiene aspecto laminado y superficie irregular. Al principio, la formación de neohueso perióstico afecta la zona distal de la diáfisis de tibia, peroné, radio y cúbito y, con menos frecuencia, fémur, húmero, metacarpo, metatarso y falanges. En ocasiones se afectan también escápulas, clavículas, costillas y huesos de la pelvis. En las formas de larga duración, las lesiones se extienden hasta afectar las metáfisis y las inserciones musculotendinosas. Las membranas interóseas adyacentes pueden llegar a osificarse. Las alteraciones óseas suelen ser bilaterales y simétricas. Puede haber engrosamiento de los tejidos blandos que cubren el tercio distal de los brazos y las piernas, y a veces hay infiltración de

mononucleares en el tejido blando adyacente. En el lecho ungueal y el lado palmar de los dedos se observa proliferación del tejido conjuntivo, que imparte a las falanges un aspecto abombado. Los pequeños vasos sanguíneos de estos dedos "en palillo de tambor" están dilatados y tienen las paredes engrosadas. En la sinovial de las articulaciones afectadas se observa edema, proliferación de los sinoviocitos de intensidad variable, engrosamiento de la subsinovial, congestión vascular, obstrucción vascular por trombos y un pequeño número de infiltrados linfocíticos.

Varias teorías tratan de explicar la patogenia de la HOA, pero la mayoría de ellas han sido refutadas o sus argumentos son insuficientes para justificar las acropaquias en todos los procesos que cursan con HOA. Se considera que las antiguas teorías neurógenas y humorales ya no puedan explicar la HOA. La teoría neurógena se basaba en que la vagotomía producía una mejoría sintomática en un pequeño número de pacientes portadores de tumores pulmonares y de HOA. Se defendía que los estímulos vagales procedentes del sitio del tumor inducían de manera refleja impulsos nerviosos eferentes que se descargaban en la parte distal de los miembros, produciendo la HOA. Pero esta teoría no explicaba la HOA de procesos donde no existían impulsos vagales, como en las cardiopatías congénitas cianóticas o en los aneurismas arteriales. La teoría humoral propugnaba que ciertas sustancias solubles que normalmente eran desactivadas o eliminadas a su paso por los pulmones entraban en la circulación general y estimulaban la aparición de las HOA. Entre esas sustancias estaban prostaglandinas, ferritina, bradicinina, estrógenos y hormona del crecimiento. Pero es poco probable que esas sustancias sean las responsables, ya que sus valores sanguíneos en los pacientes con HOA se superponen con los observados en individuos sin HOA. Además, esas sustancias no explican la HOA localizada asociada a los aneurismas arteriales o a los injertos arteriales infectados.

Recientemente se ha propuesto que las plaquetas intervienen en la aparición de la HOA. Se ha observado que los megacariocitos y las partículas plaquetarias de gran tamaño presentes en la circulación venosa se disgregan al atravesar el pulmón normal. En los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas y otros procesos asociados a un cortocircuito de izquierda a derecha, estas grandes partículas plaquetarias pueden eludir su paso por el pulmón y llegar a la parte distal de los miembros, donde interactúan con las células endoteliales. Se ha comprobado que en la endocarditis bacteriana se depositan masas de plaquetas en las válvulas cardíacas infectadas, y lo mismo ocurre en la pared de los aneurismas arteriales y en los injertos arteriales infectados. Estas partículas plaquetarias también pueden llegar a los miembros y reaccionar con las células endoteliales. Tras la reacción plaqueta-endotelio podrían liberarse el factor del crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF) y otros factores que estimularían la proliferación del tejido conjuntivo y el periostio. El PDGF y el factor transformador de crecimiento beta estimulan los fibroblastos, favoreciendo su proliferación y la síntesis de colágeno. En los pacientes con las formas primaria y secundaria de HOA se han encontrado valores plasmáticos elevados del antígeno del factor de von Willebrand, lo que indica que hay activación o lesión del endotelio. En la piel afectada de los pacientes con HOA primaria se han detectado alteraciones de la síntesis del colágeno; se ha

observado que los fibroblastos de la piel afectada incrementan su producción de colágeno, tienen aumento del mRNA del procolágeno α1(I), y muestran signos de regulación al alza de la transcripción del colágeno. Sin duda intervienen otros factores en la patogenia de la HOA y se necesitan más estudios para comprender mejor este proceso.

Manifestaciones clínicas

La HOA primaria o familiar, llamada también *paquidermoperiostitis* o *síndrome de Touraine-Solente-Golé*, suele comenzar de manera insidiosa en la pubertad, salvo en un número menor de pacientes donde ocurre en el primer año de la vida. Este proceso se hereda con carácter autosómico dominante con expresión variable, y es nueve veces más frecuente en los niños que en las niñas. Alrededor de un tercio de los pacientes tienen antecedentes familiares de HOA primaria.

La HOA primaria se caracteriza por acropaquias, periostitis y signos cutáneos infrecuentes. En un pequeño número de pacientes, las acropaquias no se manifiestan. Las lesiones cutáneas y la periostitis son signos muy destacados de este síndrome: la piel se vuelve gruesa y tosca, aparecen pliegues nasolabiales muy marcados y en la frente se forman arrugas. Los pacientes pueden tener ptosis y engrosamiento de los párpados. La piel suele ser grasienta y hay sudación excesiva de manos y pies. Además, puede observarse acné vulgar, seborrea y foliculitis. En algunos pacientes, la piel del cuero cabelludo engrosada forma ondulaciones, un signo que se ha descrito con el término de *cutis verticis gyrata*. La parte distal de los miembros, sobre todo de las piernas, se engruesa debido a la neoformación de hueso y de tejido blando; cuando el proceso es extenso, la porción distal de los miembros inferiores adquiere un aspecto elefantiásico. La periostitis no suele ser dolorosa, como puede serlo en la HOA secundaria. Las acropaquias en los dedos de las manos pueden ser extensas y producir grandes deformidades bulbosas que entorpecen la manipulación. También puede haber acropaquias en los dedos de los pies. A veces, los pacientes tienen dolores articulares y periarticulares, especialmente en los tobillos y las rodillas, y la movilidad articular puede estar algo restringida debido al crecimiento excesivo del hueso periarticular. En muñecas, rodillas y tobillos ocurren derrames no inflamatorios; tampoco hay hipertrofia sinovial. Las alteraciones asociadas que se observan en los pacientes con HOA primaria son gastropatía hipertrófica, insuficiencia de la médula ósea, distribución femenina del vello púbico, ginecomastia y defectos de las suturas craneales. En los pacientes con HOA primaria, los síntomas desaparecen al llegar a la edad adulta.

La HOA secundaria a una enfermedad subyacente es más común que la HOA primaria. Se asocia a diversos procesos y puede anticiparse en meses a las manifestaciones clínicas del proceso acompañante. En esta forma secundaria son más frecuentes las acropaquias aisladas que el síndrome completo de la HOA. Como las acropaquias tardan meses en desarrollarse y a menudo son asintomáticas, suele ser el médico y no el paciente el primero en reconocerlas. A veces, los pacientes se quejan de una sensación quemante en las puntas de los dedos. Las acropaquias consisten en ensanchamiento de las puntas de los dedos, con engrosamiento de la parte distal de la almohadilla palmar, convexidad de las uñas y pérdida del ángulo normal de 15 que forma la zona

proximal de la uña con la cutícula. El dedo es más grueso en la base de la uña que en la articulación interfalángica distal. Una valoración objetiva de la acropaquia consiste en medir el diámetro en la base de la uña y en la articulación interfalángica distal de los 10 dedos. Se considera que hay acropaquias cuando la suma de los cocientes de cada uno de los dedos es >10. A la cabecera de la cama, las acropaquias se descubren haciendo que el paciente muestre juntas la superficie dorsal de los cuartos dedos. Normalmente, en esa posición existe un área visible entre los dedos opuestos, pero cuando hay acropaquias, ese espacio libre deja de ser visible. Al comprimir la base de la uña se percibe una sensación esponjosa y es fácil hacer bascular la uña sobre su lecho. A menudo hay intenso eritema periungueal. En las acropaquias avanzadas, el dedo tiene un aspecto de palillo de tambor y puede haber hiperextensión de la articulación interfalángica distal. La afección del periostio de la parte distal de los miembros puede producir dolor de carácter quemante, o bien sordo y profundo, que a veces causa considerable discapacidad y se agrava al dejar el miembro en declive, pero se alivia al elevarlo. Puede haber hinchazón del tejido blando suprayacente y eritema leve de la piel. La compresión de la parte distal de los antebrazos y las piernas puede resultar bastante dolorosa.

Es posible que haya también dolor articular, sobre todo en tobillos, muñecas y rodillas. A veces hay derrames articulares que suelen ser escasos y sin signos inflamatorios. Rara vez se afectan las pequeñas articulaciones de las manos. A veces, el primer síntoma de una neoplasia maligna del pulmón es un intenso dolor articular u óseo, que puede ir seguido de acropaquias. Además, la evolución progresiva de la HOA suele ser más rápida cuando se asocia a un proceso maligno, principalmente al carcinoma broncógeno. A diferencia de lo que ocurre en la HOA primaria, en la forma secundaria no son frecuentes la sudación excesiva, la seborrea cutánea ni el engrosamiento de la piel de la cara.

La HOA se observa en 5 a 10% de los pacientes con neoplasias malignas intratorácicas, de las cuales las más frecuentes son carcinoma broncógeno y tumores pleurales (cuadro 315-4). La HOA se asocia pocas veces a metástasis pulmonares. También se observa HOA en las infecciones intratorácicas, como absceso de pulmón, empiemas, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y raras veces tuberculosis pulmonar. La HOA también puede encontrarse en neumonitis intersticial crónica, sarcoidosis y fibrosis quística. En esta última son más frecuentes las acropaquias que el síndrome completo de HOA. Otras causas de acropaquias son cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda, endocarditis bacteriana, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprue y neoplasias de esófago, hígado, intestino delgado y colon. En los casos de cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda son más frecuentes las acropaquias aisladas que el síndrome completo de osteoartropatía hipertrófica.

Cuadro 315-4. Procesos asociados a osteoartropatía hipertrófica

Pulmonares	Cardiovasculares
Carcinoma broncógeno y otras neoplasias	Cardiopatías congénitas cianóticas
Abscesos de pulmón, empiema, bronquiectasias	Endocarditis bacteriana subaguda
Neumonitis intersticial crónica	Injertos arteriales infectados[a]
Fibrosis quística	Aneurisma aórtico[b]
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Aneurisma de una arteria principal de un miembro[a]
Sarcoidosis	Conducto arterioso persistente[b]
Gastrointestinales	Fístula arteriovenosa de vasos importantes de un miembro[a]
Enfermedad inflamatoria intestinal	Tiroideos (acropaquias tiroideas)
Esprue	Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)
Neoplasias de esófago, hígado, intestino	

[a] Afección unilateral.

[b] Afección bilateral de los miembros inferiores.

Se han observado acropaquias unilaterales en los aneurismas de las arterias principales de los miembros, en los injertos arteriales infectados y en las fístulas arteriovenosas de los vasos braquiales. El aneurisma infectado de la aorta abdominal y el conducto arterioso persistente se han asociado a acropaquias de los dedos de los pies, pero no de las manos. Está descrita la acropaquia de un solo dedo en la gota tofácea y en la sarcoidosis después de un traumatismo. Aunque las acropaquias aisladas son más frecuentes que el síndrome completo en la mayoría de las enfermedades, también se ha observado periostitis sin acropaquias en el miembro afectado de un paciente con injertos arteriales infectados.

En ocasiones, el hipertiroidismo (enfermedad de Graves), tratado o sin tratar, se asocia a acropaquias y a periostitis de los huesos de las manos y los pies. Este proceso se denomina *acropaquia tiroidea*. La periostitis es asintomática y aparece en el tercio medio de la diáfisis de los huesos del metacarpo y las falanges. Rara vez se afectan los huesos largos de los miembros. En el suero de estos pacientes hay valores elevados de la sustancia estimuladora del tiroides de acción prolongada.

Datos de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio corresponden a las del proceso subyacente. El líquido sinovial de las articulaciones enfermas contiene <500 leucocitos/ml, con predominio de los mononucleares. Las radiografías muestran una fina línea radiolúcida por debajo del nuevo hueso perióstico en el

extremo distal de los huesos largos. Estas alteraciones son más frecuentes en tobillos, muñecas y rodillas. En la punta de las falanges distales puede observarse reabsorción ósea. En los estudios radioisotópicos se detecta captación lineal pericortical a lo largo del borde de los huesos largos, un signo que puede verse antes que cualquier cambio radiográfico.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento de la HOA es identificar el proceso asociado y tratarlo correctamente. Los síntomas y signos de la HOA pueden desaparecer del todo si se extirpa o se aplica una quimioterapia eficaz al tumor subyacente, o si se realiza tratamiento antibiótico y drenaje de cualquier infección pulmonar crónica. La vagotomía o el bloqueo percutáneo del nervio vago consiguen aliviar sintomáticamente a algunos pacientes. Los síntomas de la HOA pueden combatirse con ácido acetilsalicílico, con otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o con analgésicos.

Síndrome de distrofia simpática refleja

El síndrome de distrofia simpática refleja se denomina actualmente *síndrome del dolor regional complejo de tipo 1* según la nueva Clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Classification of the International Association for the Study of Pain). Se caracteriza por dolor e hinchazón, habitualmente localizados en la porción distal de un miembro, que se acompañan de labilidad vasomotora, alteraciones tróficas de la piel y desmineralización ósea de desarrollo rápido. → ***El síndrome de distrofia simpática refleja, incluido su tratamiento, se estudia con más detalle en el capítulo 355.***

Síndrome de tietze y costocondritis

El síndrome de Tietze se manifiesta por hinchazón dolorosa de una o más articulaciones condrocostales. Suele aparecer antes de los 40 años y afecta ambos sexos por igual. En la mayoría de los pacientes sólo enferma una articulación, que suele ser la segunda o la tercera costocondral. El dolor puede comenzar de forma brusca o paulatina; se irradia a los brazos o a los hombros y se acentúa con estornudo, tos, inspiración profunda o movimientos de giro del tórax. Se usan indistintamente los términos *costocondritis* y *síndrome de Tietze*, pero algunos autores sólo aplican el primero al dolor de las articulaciones condrocostales, sin hinchazón. La costocondritis se observa en pacientes de más de 40 años y es más frecuente en las mujeres. Ambos procesos simulan los dolores de origen cardíaco o de procesos de la parte superior del abdomen. Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y síndrome de Reiter pueden afectar las articulaciones condrocostales, pero se distinguen fácilmente por sus otras manifestaciones clínicas. Otros procesos dolorosos del esqueleto de la pared anterior del tórax son la xifoidalgia y el síndrome de la costilla flotante, que suele afectar la décima costilla. Ciertas neoplasias malignas como cáncer de mama, cáncer de próstata, plasmocitoma y sarcoma pueden invadir las costillas, la columna dorsal o la pared del tórax y producir síntomas que se parecen a los del síndrome de Tietze, pero es fácil distinguirlos en las radiografías y con la biopsia. Los síntomas se suelen aliviar con analgésicos, antiinflamatorios e inyecciones locales de glucocorticoides.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome del dolor miofascial

Este síndrome se caracteriza por dolor musculoesquelético localizado y por hipersensibilidad en los puntos de desencadenamiento (puntos "gatillo") asociados. El dolor es sordo y profundo y puede acompañarse de sensación quemante. El dolor miofascial (o mioaponeurótico) puede aparecer después de un traumatismo, por uso excesivo o por contracciones estáticas prolongadas de un músculo o un grupo muscular, como cuando se está leyendo, escribiendo en un pupitre o trabajando en un ordenador. Además, este proceso puede asociarse a artrosis subyacente del cuello o la región lumbar. Los puntos de desencadenamiento son un signo diagnóstico de este síndrome, pues su palpación reproduce o acentúa el dolor. Estos puntos "gatillo" suelen localizarse en el centro de una masa muscular, pero también en otros sitios, como las articulaciones esternocostales, el apéndice xifoides, las inserciones tendinosas o ligamentosas, las fascias (aponeurosis) y las zonas adiposas. Las zonas de los puntos gatillo de los músculos se perciben como zonas de dureza y tensión, y al palparlas puede provocarse un tirón o espasmo muscular. Sin embargo, se ha comprobado que estos datos no son exclusivos del síndrome de dolor miofascial, pues en un estudio comparativo los tenían también pacientes con fibromialgia y personas normales. El dolor miofascial afecta sobre todo parte posterior del cuello, hombros, tórax y región lumbar. En el dolor crónico de los músculos de la parte posterior del cuello puede haber también dolor referido desde el punto gatillo situado en el músculo erector del cuello o en la parte superior del trapecio, lo que da lugar a cefaleas persistentes que pueden durar días. Los puntos gatillo en los músculos paravertebrales de la región lumbar pueden causar dolor referido en las nalgas. El dolor puede irradiarse por la pierna hacia abajo desde un punto desencadenante situado en el glúteo medio, confundiéndose con una ciática. Un punto gatillo situado en el músculo infraespinoso puede producir dolor local y referido en la cara externa del deltoides, y por fuera y hacia abajo del brazo hasta la mano. La inyección de un anestésico local, como lidocaína al 1% en el sitio del punto gatillo, a menudo alivia el dolor. Otra técnica útil es nebulizar primero con cloruro de etilo la zona desencadenante y el área de dolor referido y, luego, estirar el músculo, maniobra que a veces es necesario repetir varias veces. También pueden ser beneficiosos el masaje y el ultrasonido sobre el área afectada. Hay que informar al paciente sobre los métodos para evitar los sobreesfuerzos musculares derivados del trabajo y las actividades recreativas. Las posturas correctas y la posición de reposo son importantes para evitar las tensiones musculares. El pronóstico es bueno para la mayoría de los pacientes. En ciertos casos, el síndrome de dolor miofascial puede evolucionar hacia una fibromialgia, y se cree

que esos pacientes son los que tienen ansiedad, depresión, fatiga y ausencia de sueño reparador.

Tumores articulares

Los tumores primarios y los procesos de tipo tumoral de la sinovial son poco frecuentes, pero deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las artropatías monoarticulares. Además, las metástasis óseas y los tumores primarios del hueso próximo a una articulación pueden producir síntomas articulares. → ***Véanse más detalles en el capítulo 84.***

La *sinovitis villonodular pigmentada* se caracteriza por proliferación exuberante y progresiva pero benigna del tejido sinovial, que suele afectar una sola articulación. Por lo común ocurre en el tercer decenio de la vida y afecta algo más a las mujeres que a los varones. Se desconoce su etiología.

La sinovial es de color castaño y muestra numerosas vellosidades grandes con aspecto de digitaciones cuya fusión produce nódulos pediculados. Hay marcada hiperplasia de las células sinoviales en el estroma de las vellosidades. En el tejido intersticial y en el citoplasma de los macrófagos se encuentran lípidos y granulaciones de hemosiderina. Puede haber células multinucleadas gigantes. La sinovial en proliferación crece hacia el tejido subsinovial e invade el cartílago y el hueso adyacente.

El cuadro clínico de la sinovitis villonodular pigmentada se caracteriza por hinchazón y dolor de comienzo insidioso en una sola articulación, principalmente la rodilla. Otras articulaciones afectadas son caderas, tobillos, articulaciones calcaneocuboideas, codos y pequeñas articulaciones de los dedos de las manos y los pies. El proceso puede afectar también la vaina del flexor común de la mano o de los dedos, y con menos frecuencia las vainas tendinosas de muñeca, tobillo o pie. Los síntomas pueden ser leves o intermitentes, y a veces transcurren años antes de que el paciente acuda al médico. En las radiografías puede observarse estrechamiento del espacio articular, erosiones y quistes subcondrales. El líquido articular contiene sangre, y su color es rojo oscuro o casi negro; en él pueden encontrarse macrófagos cargados de lípidos. Sin embargo, el líquido puede ser claro si no se han producido hemorragias.

El tratamiento de la sinovitis villonodular pigmentada es la sinovectomía completa. Si la resección es incompleta, el proceso recidiva, y el tejido crece más rápido aún que al principio. En algunos pacientes ha dado buen resultado la radioterapia de la articulación afectada.

La *condromatosis sinovial* consiste en numerosos focos de proliferación metaplásica de un cartílago de aspecto normal en la sinovial o en las vainas tendinosas. Se desprenden porciones del cartílago que quedan sueltas y siguen creciendo como cuerpos libres intraarticulares. Cuando esos cuerpos se calcifican y osifican, el proceso se conoce como *osteocondromatosis sinovial*. Esta entidad suele ser monoarticular y se observa en personas jóvenes o maduras. La rodilla es la articulación más afectada, seguida por cadera, codo y hombro. Los síntomas son dolor, hinchazón y menor movilidad articular. En las radiografías se aprecian varias calcificaciones redondeadas dentro de la cavidad articular. El tratamiento es la sinovectomía, pero el proceso puede recidivar.

Los *hemangiomas* aparecen en la sinovial y en las vainas tendinosas. Se localizan sobre todo en la rodilla. Los síntomas de dolor e hinchazón articular comienzan en la niñez en forma de episodios recidivantes. El líquido articular es sanguinolento. El tratamiento consiste en extirpar la lesión. Los *lipomas* aparecen sobre todo en la rodilla y se originan en la grasa subsinovial situada a ambos lados del tendón rotuliano. También aparecen lipomas en las vainas tendinosas de manos, muñecas, pies y tobillos. En algunos casos es necesario extirparlos quirúrgicamente.

El *sarcoma sinovial* es una neoplasia maligna que suele formarse cerca de una articulación grande en cualquiera de los cuatro miembros, pero es más frecuente en las extremidades inferiores. Rara vez comienza dentro de la propia articulación. Los sarcomas sinoviales constituyen 10% de todos los sarcomas. Se supone que el tumor se forma a partir del tejido mesenquimatoso primitivo que luego se diferencia bien en elementos epiteliales o en células fusiformes. Se observa más a menudo en adultos jóvenes y predomina en el sexo masculino. El tumor se manifiesta como una masa implantada profundamente junto a una articulación; crece con lentitud y no es muy doloroso; en su interior puede haber pequeños focos de calcificación. Se localiza con mayor frecuencia en la zona de la rodilla, seguida por pie, tobillo, codo y hombro. Otras localizaciones primarias son nalgas, pared abdominal, área retroperitoneal y mediastino. Al crecer, el tumor se extiende por los planos hísticos. La localización más frecuente de las metástasis viscerales es el pulmón. El diagnóstico se establece por biopsia, y el tratamiento consiste en la resección amplia del tumor junto con el músculo adyacente y los ganglios linfáticos regionales, seguida de radioterapia y quimioterapia. En la actualidad se emplean como fármacos antineoplásicos doxorrubicina, ifosfamida y cisplatino. A veces es necesaria la amputación del miembro afectado. La quimioterapia antineoplásica es útil en algunos pacientes con metástasis; las metástasis pulmonares aisladas se pueden extirpar quirúrgicamente. La supervivencia a cinco años con tratamiento varía según el estadio del tumor, pero puede ser de 25 a 60% o más. Los sarcomas sinoviales tienden a recurrir en el mismo sitio y finalmente envían metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales, los pulmones y el esqueleto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Altman RD, Tenenbaum J: Hypertrophic osteoarthropathy, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 1589–1594

Cronin ME: Rheumatic aspects of endocrinopathies, in *Arthritis and Allied Conditions,* 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2530–2547

Goldenberg DL: Fibromyalgia syndrome a decade later: What have we learned? Arch Intern Med 159:777, 1999 [PMID: 10219923]

Heck LW Jr: Arthritis associated with hematologic disorders, storage diseases, disorders of lipid metabolism, and dysproteinemias, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1903–1924

Wolfe F et al: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 38:19, 1995 [PMID: 7818567]

Arman MI et al: Brief report. Frequency and features of rheumatic findings in thalassaemia minor: A blind controlled study. Br J Rheumatol 31:197, 1992 [PMID: 1540790]

Bradley LA, Alarcon GS: Fibromyalgia, in *Arthritis and Allied Conditions* 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1811–1844

Busch A et al: Exercise for treating fibromyalgia syndrome (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2002; CD003786

Canoso JJ: Tumors of joints and related structures, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed.). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2075–2094

Careless DJ, Cohen MG: Rheumatic manifestations of hyperlipidemia and antihyperlipidemia drug therapy. Semin Arthritis Rheum 23:90, 1993 [PMID: 8266112]

Clauw DJ: Fibromyalgia, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 417–428

Ellman MH: Neuropathic joint disease (Charcot joints), in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1845–1865

Gispen JG: Painful shoulder and the reflex sympathetic dystrophy syndrome, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 pp, 2095–2142

Kwiatek R et al: Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: Single photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. Arthritis Rheum 43:2823, 2000 [PMID: 11145042]

Lambert RE: Iron storage disease, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 1559–1566

Martinez-Lavin M: Hypertrophic osteoarthropathy, in *Rheumatology*, JF Klippel, PA Dieppe (eds). St. Louis, Mosby, 1998, section 8, chap 46, pp 1–4

Rosenberg EA: Tumors and tumor-like lesions of joints and related structures, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 1667–1688

Schumacher HR Jr: Hemoglobinopathies and arthritis, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, pp 1575–1580

Upchurch KS, Brettler DB: Hemophilic arthropathy, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, pp 1567–1574

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Procesos periarticulares de los miembros: introducción

Algunos procesos periarticulares se han venido haciendo cada vez más frecuentes en los dos o tres últimos decenios debido en parte al mayor número de personas de muy distinta edad que participan en actividades recreativas. En este capítulo se estudian algunos de los procesos periarticulares de los miembros que se observan con más frecuencia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Bursitis

La bursitis es la inflamación de una bolsa sinovial, que es un saco de paredes delgadas, revestido de tejido sinovial. La función de la bolsa es favorecer el movimiento de los tendones y los músculos sobre las prominencias óseas. Fuerzas de fricción excesivas, traumatismos, infecciones o algunas enfermedades generales (p. ej., artritis reumatoide, gota) pueden producir bursitis. La *bursitis subacromial* (bursitis subdeltoidea) es la forma más frecuente de bursitis. La bolsa subacromial, que está al lado de la bolsa subdeltoidea, se encuentra entre la superficie inferior del acromion y la cabeza del húmero, y está cubierta por el músculo deltoides. La bursitis se produce al realizar con los brazos movimientos repetidos por encima de la cabeza, y muchas veces se acompaña de tendinitis del manguito de los rotadores. Otra forma de este proceso que se observa con frecuencia es la *bursitis trocantérea*, que afecta la bolsa que rodea la inserción del glúteo medio en el trocánter mayor del fémur. Los pacientes presentan dolor en la cara externa de la cadera y en la parte superior del muslo y tienen hipersensibilidad en la cara posterior del trocánter mayor. La rotación externa y la abducción de la cadera contra resistencia inducen el dolor. La *bursitis del olécranon* ocurre sobre la cara posterior del codo, y cuando la región se inflama es importante excluir la posibilidad de gota o infección aspirando la bolsa y realizando tinción de Gram y cultivo del líquido, además de buscar cristales de urato en éste. La *bursitis aquílea* afecta la bolsa situada por encima de la inserción del tendón del calcáneo y se debe a uso excesivo y a los roces que produce un calzado ajustado. La *bursitis retrocalcánea* es la inflamación de la bolsa situada entre el calcáneo y la superficie posterior del tendón de Aquiles. El dolor se percibe en la parte posterior del talón, y la hinchazón aparece en la cara interna o externa del tendón. Se observa en espondiloartropatías, artritis reumatoide, gota o traumatismos. La *bursitis isquiática* ("nalgas de tejedor") afecta la bolsa que separa el glúteo medio de la tuberosidad isquiática y aparece después de estar mucho tiempo sentado girando sobre una superficie dura. La *bursitis del psoas ilíaco* afecta la bolsa que se encuentra entre el músculo psoas ilíaco y la articulación de la cadera y por fuera de los vasos femorales. El dolor se localiza en esa zona y empeora con la flexión y extensión de la cadera. La *bursitis anserina* es una inflamación de la bolsa del músculo sartorio situada en la cara interna de la tibia inmediatamente por debajo de la rodilla y del tendón conjunto, y se manifiesta por dolor al subir escaleras. Existe sensibilidad excesiva al contacto y la presión en la inserción del tendón común del sartorio, del recto interno y del semitendinoso. La *bursitis prerrotuliana* ("rodilla de beata") se localiza en la bolsa situada entre la rótula y la piel suprayacente y ocurre al permanecer

arrodillado sobre una superficie dura. También puede haber gota o infección en este sitio. El tratamiento de la bursitis consiste en prevenir la situación agravante, dar reposo a la región enferma, administrar un antiinflamatorio no esteroideo (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) o inyectar un glucocorticoide en el sitio de la inflamación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

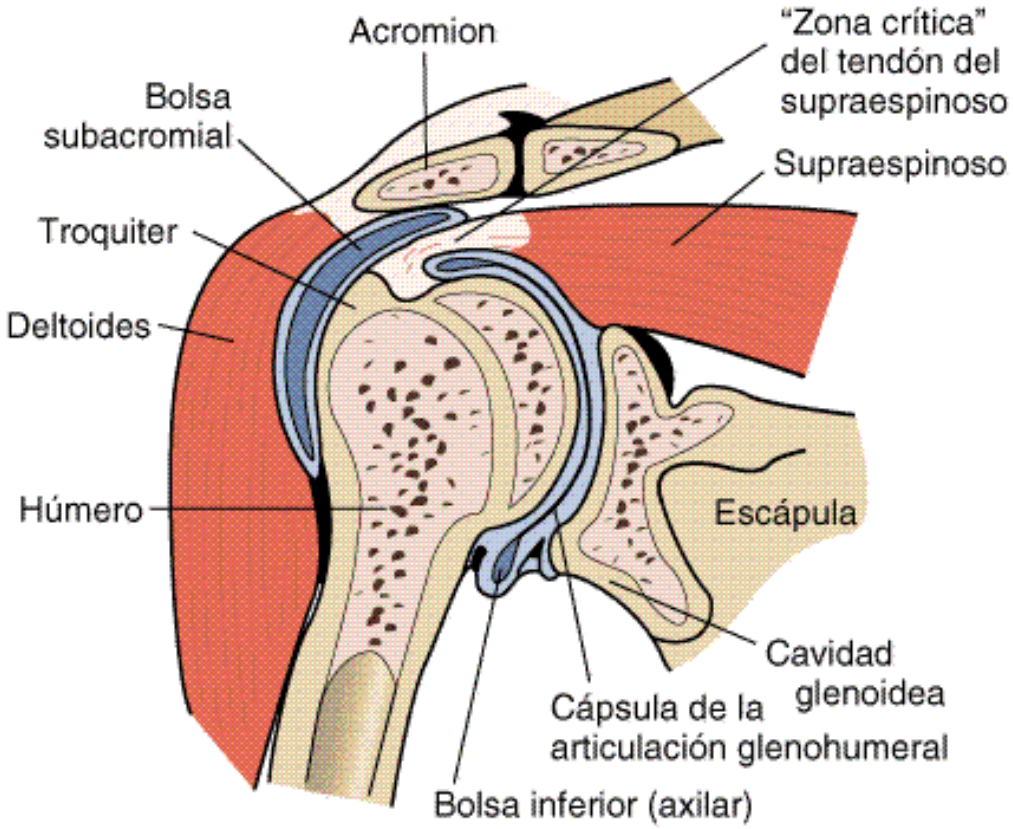
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tendinitis del manguito de los rotadores y síndrome de compresión-atrapamiento

La tendinitis del manguito de los rotadores es la causa principal del dolor de hombro, y actualmente se cree que obedece a la inflamación de uno o más tendones. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespinoso, infraespinoso, subescapular y redondo menor, y se inserta en las tuberosidades del húmero. De todos estos tendones, el del supraespinoso es el afectado con más frecuencia, tal vez porque queda atrapado y pinzado repetidamente (síndrome de atrapamiento) entre la cabeza del húmero y la superficie inferior del tercio anterior del acromion y del ligamento acromiocoracoideo situado por encima, y porque el riego sanguíneo del tendón disminuye durante la abducción del brazo (fig. 316-1). Con menos frecuencia se lesionan el tendón del infraespinoso o el de la porción larga del bíceps. El proceso comienza con edema y hemorragia del manguito de los rotadores, que evolucionan a engrosamiento fibroso y finalmente degeneración del manguito junto con desgarros del tendón y espolones óseos. Este proceso se acompaña también de una bursitis subacromial. Los síntomas suelen aparecer después de alguna lesión o del uso excesivo, en especial cuando se realizan movimientos de elevación del brazo con cierto grado de flexión hacia delante. El síndrome de compresión-atrapamiento ocurre en personas que practican béisbol, tenis o natación o que trabajan en tareas que obligan a elevar el brazo. Son especialmente susceptibles los individuos mayores de 40 años. Los pacientes se quejan de dolor sordo en el hombro capaz de dificultar el sueño. El dolor se agudiza al realizar movimientos de abducción activa con el brazo para colocarlo por encima de la cabeza. El arco comprendido entre los 60 y 120 es especialmente doloroso. Existe hipersensibilidad en la cara externa de la cabeza del húmero inmediatamente por debajo del acromion. Los NSAID, la inyección local de glucocorticoides y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas. En los pacientes que no responden a las medidas conservadoras se deberá realizar una desbridación quirúrgica del espacio subacromial.

FIGURA 316-1.





Sección coronal del hombro, que ilustra las relaciones de la articulación glenohumeral, la cápsula articular, la bolsa subacromial y el manguito de los rotadores (tendón supraespinoso). (De *F Kozin, en WJ Koopman [ed]: Arthritis and Allied Conditions, 13th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997,* con autorización.)

A veces se produce un desgarro del tendón del supraespinoso al caer con el brazo extendido o levantar un objeto pesado. Los síntomas consisten en dolor con debilidad para la abducción y la rotación externa del hombro; después aparece atrofia del músculo supraespinoso. El diagnóstico se confirma por artrografía, ecografía o resonancia magnética. En ocasiones es necesaria la reparación quirúrgica en los pacientes que no mejoran con las medidas conservadoras. La cirugía está indicada en los pacientes que tienen desgarros moderados o intensos acompañados de pérdida funcional.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tendinitis calcificada

Este proceso se caracteriza por el depósito de sales de calcio, principalmente hidroxiapatita, en un tendón. No se conoce bien el mecanismo exacto de esa calcificación pero quizá se ponga en marcha por efecto de la isquemia o de la degeneración del tendón. El tendón del supraespinoso es el afectado más a menudo porque sufre atrapamiento o compresión con mayor frecuencia, además de experimentar decremento de su riego sanguíneo durante la abducción del brazo. Este proceso suele verse en personas de más de 40 años. La calcificación tendinosa puede inducir inflamación aguda causante de dolor agudo e intenso en el hombro. Sin embargo, también puede ser asintomática o no guardar relación con los síntomas del paciente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tendinitis y rotura del tendón del bíceps

La tendinitis o tenosinovitis bicipital se debe a la fricción que sufre el tendón de la porción larga del bíceps a su paso por el surco bicipital. Cuando la inflamación es aguda, los pacientes presentan dolor en la parte anterior del hombro que se irradia hacia abajo por el bíceps hasta el antebrazo. Hay dolor y movilidad limitada al efectuar los movimientos de abducción y rotación externa. El surco bicipital es muy doloroso a la palpación. Se puede provocar dolor a lo largo del tendón realizando con el antebrazo un movimiento de supinación contra resistencia, mientras el codo permanece en flexión de 90 (signo de la supinación de Yergason). Un esfuerzo enérgico con el brazo puede provocar la rotura brusca del tendón, que suele ser dolorosa. Si el paciente es joven, esta lesión debe repararse quirúrgicamente; en las personas mayores, la rotura del tendón produce dolor escaso o nulo y se reconoce por la presencia de hinchazón persistente del bíceps (músculo de "Popeye") que se debe a retracción de la porción larga del bíceps. En estos casos no suele ser necesaria la intervención.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tenosinovitis de DeQuervain

En este trastorno, la inflamación se extiende hasta el abductor largo del pulgar y el extensor corto del pulgar en el sitio donde atraviesan una vaina fibrosa a nivel de la apófisis estiloides del radio. La causa es por lo general la rotación repetitiva de la muñeca. Puede ocurrir durante el embarazo y también en las madres de niños pequeños por cargarlos con el pulgar extendido. Estos pacientes sienten dolor como de pinchazo al tomar algo con el pulgar. A menudo se acompaña de edema e hipersensibilidad sobre la apófisis estiloides del radio. El signo de Finkelstein es positivo; éste se induce pidiendo al paciente que apoye el pulgar sobre la palma de la mano y luego que cierre los dedos. A continuación gira la muñeca en sentido cubital, lo que provoca dolor en la vaina tendinosa afectada en la región de la apófisis estiloides del radio. El tratamiento inicial consiste en la aplicación de una férula en la muñeca y la administración de NSAID. Si el dolor es intenso o refractario al tratamiento conservador, la inyección de glucocorticoides suele ser muy eficaz.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tendinitis rotuliana (rodilla del saltarín)

Esta tendinitis abarca el tendón rotuliano y su unión con el polo inferior de la rodilla. Los pacientes sienten dolor al saltar jugando baloncesto, subir escaleras o hacer sentadillas. Se acompaña de hipersensibilidad a la exploración física del polo inferior de la rodilla. El tratamiento consta de reposo, aplicación de hielo y administración de NSAID, seguidos de ejercicios de estiramiento y flexibilidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Capsulitis adhesiva

Llamada habitualmente "hombro congelado", la capsulitis adhesiva se caracteriza por dolor y limitación de los movimientos del hombro, en ausencia casi siempre de una enfermedad intrínseca de éste. A menudo hay dolor nocturno en el hombro afectado. Sin embargo, la capsulitis adhesiva puede aparecer después de una bursitis o tendinitis del hombro o asociarse a ciertos procesos generales, como enfermedades pulmonares crónicas, infarto de miocardio y diabetes mellitus. La inmovilidad prolongada del brazo favorece el desarrollo de capsulitis adhesiva y se supone que la distrofia simpática refleja es un factor patógeno de ella. La cápsula del hombro está engrosada y puede haber un infiltrado inflamatorio poco intenso acompañado de fibrosis.

La capsulitis adhesiva ocurre más a menudo en mujeres mayores de 50 años. El dolor y la rigidez suelen aparecer de manera paulatina durante varios meses a un año, pero en algunos pacientes empeora con rapidez. Los dolores pueden dificultar el sueño. El hombro es doloroso a la palpación, y hay limitación de los movimientos activos y pasivos. Las radiografías del hombro muestran osteopenia. El diagnóstico se confirma con artrografía porque sólo se puede inyectar a presión una pequeña cantidad de medio de contraste, por lo general <15 ml, en la articulación del hombro.

En la mayor parte de los casos, este trastorno mejora de manera espontánea entre uno y tres años después de su inicio. Si bien el dolor suele disminuir, casi siempre queda cierta limitación en la motilidad del hombro. La movilización precoz del brazo después de sufrir la lesión puede evitar el desarrollo de esta enfermedad. La inyección lenta pero forzada del medio de contraste en la articulación es capaz de lisar las adherencias y de conseguir la distensión de la cápsula, aumentando así la amplitud de los movimientos. En algunos pacientes es útil la manipulación forzada del hombro bajo anestesia. Una vez consolidado el proceso, el tratamiento influye poco en su evolución natural. Las inyecciones locales de glucocorticoides, los NSAID y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epicondilitis externa (codo de tenista)

Este proceso doloroso, bastante frecuente en los jugadores de tenis, afecta los tejidos blandos de la cara externa del codo. El dolor se origina en el sitio de unión de los extensores comunes al epicóndilo externo o muy cerca del mismo y se irradia hacia el antebrazo y el dorso de la muñeca. Se supone que este proceso doloroso se debe a pequeños desgarros de la aponeurosis de los extensores, que resultan de contracciones repetidas contra resistencia de los músculos extensores del antebrazo. El dolor suele aparecer después de un trabajo o actividad recreativa que obliga a realizar movimientos repetidos de extensión y supinación de la muñeca contra resistencia. La mayoría de los pacientes se lesionan cuando realizan esfuerzos ajenos al tenis, como escardar, llevar maletas o portafolios, o usar un destornillador. En el tenis, la lesión suele producirse al golpear de revés con el codo en flexión. Movimientos como estrechar la mano al saludar o abrir una puerta pueden reproducir el dolor, y lo mismo ocurre si la parte externa del codo se golpea con un objeto duro.

El tratamiento suele consistir en reposo junto con la administración de un NSAID. Ultrasonido, hielo y masajes de fricción también ayudan a calmar el dolor. Cuando éste es intenso, conviene colocar el codo en flexión de 90 en un cabestrillo o una férula. Si el dolor es agudo y bien localizado, puede ser eficaz una inyección de glucocorticoides con aguja fina. Después, se aconseja al paciente que deje el brazo en reposo durante un mes como mínimo y que evite las actividades que agravarían el proceso. Una vez que remiten los síntomas, el paciente debe iniciar un proceso de rehabilitación para aumentar la flexibilidad y fortalecer los músculos extensores antes de reanudar las actividades ordinarias con el brazo. La colocación de una banda de 2.5 a 5 cm en el antebrazo, por debajo del codo, ayuda a disminuir la tensión de los músculos extensores a nivel de su inserción en el epicóndilo externo. El paciente debe restringir los movimientos que exigen extensión y supinación forzadas de la muñeca. La mejoría puede tardar meses en producirse. A veces el paciente sigue quejándose de dolores leves, pero con el tratamiento suele evitarse la reaparición de un dolor incapacitante. En alguno que otro paciente es necesario liberar con cirugía la aponeurosis de los extensores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epicondilitis interna

La epicondilitis interna es un síndrome debido al uso excesivo, que produce dolor en la parte interna del codo con irradiación al antebrazo. Se considera que su causa estriba en la ejecución repetida de movimientos contra resistencia de flexión y pronación de la muñeca, los cuales dan lugar a microdesgarros y la aparición de tejido de granulación en el sitio de origen del pronador redondo y de los flexores del antebrazo, en especial del palmar mayor. Este síndrome de sobreuso suele observarse en pacientes >35 años y es mucho menos frecuente que la epicondilitis externa. Aparece sobre todo con los movimientos repetidos relacionados con ciertos trabajos pero también se observa en algunas actividades recreativas, como en los movimientos de *swinging* del golf (codo del jugador de golf) o en los lanzamientos del béisbol. En la exploración física se provoca dolor palpando distalmente a la epitróclea, en el origen de los flexores del antebrazo. El dolor se puede reproducir al realizar movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra resistencia, mientras se mantiene el codo en extensión. Las radiografías suelen ser normales. El diagnóstico diferencial de los pacientes con síntomas de la epitróclea debe hacerse con los desgarros del pronador redondo, y con el desgarro agudo y la inestabilidad del ligamento colateral interno. La neuritis del cubital se ha encontrado en 25 a 50% de los pacientes con epitrocleítis, y produce sensibilidad excesiva al contacto y la presión sobre el nervio cubital a nivel del codo, así como hipoestesia y parestesias en el lado cubital de la mano.

El tratamiento inicial de la epitrocleítis es conservador y consiste en reposo, NSAID, fricciones, ultrasonidos y aplicación de hielo. Algunos pacientes requieren la colocación de una férula. Las inyecciones de glucocorticoides en el sitio del dolor también pueden ser eficaces. Se le indica al paciente descansar por lo menos un mes. Además, los pacientes deben empezar a hacer fisioterapia una vez que ha remitido el dolor. En los pacientes con epitrocleítis debilitante crónica que siguen sin mejorar después de un año de tratamiento como mínimo, puede ser preciso liberar quirúrgicamente el músculo flexor en su origen, intervención que suele dar buenos resultados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Gispen JG: Painful shoulder and the reflex sympathetic dystrophy syndrome, in *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2095–2142

Lintner SA et al: Sports medicine, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, S Ruddy et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 439–456

Matsen FA III, Arntz CT: Subacromial impingement, in *The Shoulder*, CA Rockwood Jr (ed). Philadelphia, Saunders, 1990, pp 623–646

Neer CS II: Impingement lesions. Clin Orthop 173:70, 1983 [PMID: 6825348]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies