

# Terapéutica en Reumatología (III)

## Enfermedades osteoarticulares:

### 1. Conectivopatías

— Artritis reumatoide

— Lupus eritematoso sistémico

*Servicio de Reumatología  
Hospital Universitario La Paz  
Madrid*

**Fernández Prada M.  
Torrijos Eslava A.**

## ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica de pequeñas y grandes articulaciones, de forma simétrica, con afectación, en ocasiones, de otros órganos. El deterioro progresivo, tanto articular como extraarticular, provoca deformidad, discapacidad funcional y, a largo plazo, disminución de la expectativa de vida.

Su prevalencia es aproximadamente del 1%, alcanzando un 5-6% en algunas poblaciones indígenas americanas. En España no se conoce exactamente la prevalencia, si bien se acepta que es similar a otros países europeos (alrededor del 1%).

Es una enfermedad más frecuente en las mujeres (2-3:1) y puede aparecer a cualquier edad, si bien es más frecuente entre la cuarta y sexta décadas de la vida.

La AR reduce no sólo la calidad de vida sino también la expectativa de ésta en unos tres a diez años. Se encuentran mayores índices de mortalidad en pacientes con datos de actividad persistente de la enfermedad, siendo las causas principales de muerte las infecciones, enfermedad pulmonar y renal y las hemorragias gastrointestinales, así como la enfermedad cardiovascular.

La evolución de la enfermedad es muy variable, siendo en la mayoría de los casos de curso progresivo con destrucción articular y actividad inflamatoria variable, con escasos períodos de remisión. En otros casos, mucho menos frecuentes, la actividad inflamatoria es mínima, con escaso deterioro articular e incluso con largos períodos de remisión mantenida.

Las AR suele tener un comienzo insidioso, con afectación predominantemente poliarticular (> de cuatro articulaciones) de articulaciones periféricas, fundamentalmente las manos, a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP), pero no en las distales, con dolor mal definido que se incrementa al iniciar el movimiento, mejorando posteriormente, y empeora con el reposo, acompañado de aumento de partes blandas articulares que da un aspecto fusiforme de los dedos. La articulación afectada puede estar caliente, pero no suele haber rubor local. Un dato importante en el diagnóstico es la presencia de entumecimiento o rigidez matutina, que en estos pacientes es superior a una hora. Generalmente la afectación suele ser bilateral y con frecuencia se afectan también las muñecas, provocando limitación funcional precoz de las manos. Progresivamente es frecuente la afectación de otras articulaciones de forma aditiva y sucesiva, como los codos, hombros, rodillas, caderas, tobillos y articulaciones metatarsofalángicas (MTF) de los pies.

Sin embargo, existen otras formas de comienzo diferentes a la descrita, bien como poliartitis aguda, de inicio oligoarticular o monoarticular (con afectación preferente de la rodilla), o bien como afectación tendosinovial (extensores o flexores de las manos, o como síndrome del túnel carpiano).

Con frecuencia existen también unas manifestaciones generales inespecíficas como astenia, anorexia, pérdida de peso o febrícula vespertina, que acompañan a cualquier forma de comienzo de la enfermedad.

Aunque la AR es una enfermedad articular periférica, es frecuente la afectación de la colum-

na cervical, a veces de forma precoz e incluso asintomática, por lo que es necesario una adecuada exploración de dicha zona para descartar la presencia de una subluxación atloaxoidea, provocada por la afectación del ligamento transverso, que actúa como tope posterior de la apófisis odontoides, y que puede conducir a lesiones neurológicas severas e irreversibles.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en una serie de criterios definidos en 1987 y requiere la presencia de al menos cuatro de ellos (Tabla I). Respecto a los datos de laboratorio suele existir aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR), en fases de actividad de la enfermedad, así como anemia, normocítica, normocrómica o hipocrómica. El factor reumatoide (FR) suele ser positivo en un porcentaje del 75%. Se sabe también que existe una predisposición genética a la enfermedad basada en el HLA, siendo el HLA-DR4 el más frecuente encontrado en estos enfermos. Otros HLA, como el DR1, son también frecuentes y además son indicadores pronósticos de la enfermedad, así como ciertos alelos DQ.

Como hemos visto, el curso clínico y el pronóstico de la AR es muy variable e impredecible. Por ello, su enfoque terapéutico debe siempre individualizarse.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con AR, prevalencia que aumenta por encima del

60% en estudios *post mortem*, tienen manifestaciones extraarticulares, que pueden variar desde la presencia de nódulos reumatoides a una afectación visceral grave. Por tanto, las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad no se deben considerar como una excepción sino más bien como un hallazgo relativamente común, que además condiciona el pronóstico de la enfermedad.

## MANIFESTACIONES RELACIONADAS CON LA AR

### a) Nódulos reumatoides

Son estructuras granulomatosas, de milímetros a más de 5 cm, localizadas en zonas de roce o fricción, como en cara de extensión de los antebrazos (olécranon), región suboccipital, pabellón auricular, zonas yuxtaarticulares de manos y pies. A veces pueden localizarse profundamente, intradérmicos, en regiones tendinosas o a nivel visceral (pulmón, corazón, etc.). Pueden ser únicos o múltiples y suelen ser asintomáticos, aunque a veces se necrosan o se sobreinfectan.

Su incidencia es variable, y suelen coincidir con otras manifestaciones sistémicas, con la presencia de factor reumatoide y no necesariamente con la actividad inflamatoria sinovial. El trata-

**TABLA I. Criterios diagnósticos de artritis reumatoide**

Criterios	Especificaciones
1. Rigidez matinal	Una hora de duración como mínimo.
2. Artritis de tres o más articulaciones	Observada por un médico como aumento de partes blandas o derrames. Articulaciones: IFP, MCF, muñeca, codo, rodilla, tobillo, MTF.
3. Artritis de articulaciones de las manos	IFP, MCF, muñeca: una al menos.
4. Artritis simétrica	Artritis simultánea de dos articulaciones simétricas: la afectación de IFP, MCF o MTF puede ser bilateral y no simétrica.
5. Nódulos reumatoides	Observados por un médico en prominencias óseas, superficies extensoras o yuxtaarticulares.
6. Factor reumatoide sérico	Determinado por un método que sea positivo en menos del 5% de los sujetos sanos controles.
7. Cambios radiográficos	Cambios típicos de artritis reumatoide en la radiografía posteroanterior de mano y muñeca, que deben incluir erosiones o descalcificación epifisaria evidente.

Los criterios 1 a 4 son valorables si persisten más de seis semanas.

El diagnóstico de artritis reumatoide requiere cuatro de los siete criterios.

IFP: interfalángica proximal; MCF: metacarpofalángica; MTF: metatarsofalángica.

miento con metotrexato puede aumentar su número.

No son patognomónicos y se debe realizar diagnóstico diferencial con lipomas, tofos y gran variedad de lesiones dermatológicas, desde granulomas anulares a xantomas, si bien la confusión más habitual es con tendobursitis.

### **b) Vasculitis**

Es la primera de las manifestaciones extraarticulares específicas descritas en los pacientes con AR. Se puede afectar cualquier vaso (arterias pequeñas, capilares y vénulas) y cualquier órgano, y pueden tratarse desde formas benignas locales, a nivel periungueal, hasta cuadros sistémicos graves necrotizantes tipo panarteritis nudosa (PAN) que pueden ser mortales. Suelen ser manifestaciones raras, y aparecen con la misma frecuencia en hombres y mujeres. Suelen presentarse en pacientes con artritis seropositivas, agresivas, evolucionadas y con manifestaciones sistémicas, aunque pueden aparecer en pacientes sin sinovitis activa. Su morbilidad es significativa y su mortalidad a los cinco años llega al 50%, empeorando el pronóstico en los casos en que existe afectación neurológica.

Generalmente existen manifestaciones acompañantes como pérdida de peso, fiebre, malestar general y leucocitosis y, en raras ocasiones, leucopenia.

Se manifiestan como infartos de las yemas de los dedos y del pliegue ungueal, úlceras en las piernas, que pueden sobreinfectarse, así como en lesiones viscerales múltiples, a nivel ocular (escleritis, vasculitis retiniana), neurológico (mononeuritis múltiple, alteraciones del sistema nervioso central, etc.), pulmonar (hipertensión arterial pulmonar, alveolitis, etc.), cardíaco (aortitis con arritmias, enfermedad coronaria, etc.), renal o intestinal (arteritis mesentérica, infartos intestinales, etc.).

Las manifestaciones graves requieren tratamiento con dosis altas de corticoides, vía oral o en «bolos» intravenosos y en muchas ocasiones, asociación con ciclofosfamida, generalmente en régimen de «bolos» mensuales. Además las ulceraciones de las piernas constituyen un problema de difícil tratamiento que exige medidas estrictas de curas locales a fin de evitar sobreinfección de las mismas.

### **c) Síndrome de Felty (SF)**

Definido por Felty en 1932 como la tríada de AR, esplenomegalia y neutropenia, a la que se añade la presencia de úlceras en piernas, úlceras orales, adenopatías, neutropenia, vasculitis cutánea y las propias manifestaciones extraarticulares de la AR. Suele aparecer en casos de AR evolucionada, generalmente con más de diez años de enfermedad, erosiva y seropositiva, siendo su incidencia del 1%, y es más frecuente en mujeres entre 50 y 60 años. Existe una fuerte asociación con el HLA-DR4 (80%), y en especial al subtipo DRB1 0401 (Dw4). Las infecciones son la principal complicación de los pacientes con SF, en relación fundamentalmente con la granulocitopenia.

Se ha descrito la relación de atípicas linfocitarias (linfocitos de gránulos gruesos) y SF, así como una mayor incidencia de procesos linfoproliferativos (linfomas no Hodgkin).

El tratamiento es el de la propia AR (corticoides, metotrexato), a veces sales de oro o ciclofosfamida, con aumento del riesgo de infecciones. Es necesario una vigilancia estrecha con recuento frecuente de leucocitos en pacientes que reciben estos fármacos. Existe la posibilidad de indicar esplenectomía en enfermos con infecciones repetidas, si bien en el 25% de los casos no evita las recaídas. Se debe recordar que es necesario la vacunación antineumocócica. También se utiliza el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), aunque puede desencadenar la reactivación de la poliartritis.

### **d) Síndrome de Sjögren secundario (SSs)**

Aproximadamente del 10 al 50% de los pacientes con AR presentan SSs asociado, que se manifiesta por queratoconjuntivitis filamentosa con disminución de la secreción lacrimal y xerostomía. Es más frecuente en mujeres y generalmente es más benigno que el síndrome de Sjögren primario (SSp). Así, la frecuencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La, tumefacción de las glándulas parotídeas, cirrosis biliar primaria o hepatitis crónica activa y la aparición de linfomas es menor en el SSs asociado a la AR. El diagnóstico de SSs requiere los mismos criterios que el SSp, pero con los criterios de AR en caso de asociación a la misma y el tratamiento es similar al del SSp.

### e) Manifestaciones oculares

La más frecuente es la queratoconjuntivitis seca del síndrome de Sjögren asociado a la AR, en general asintomática, si bien existen formas severas que llegan a lesionar y perforar la córnea, precisando tratamiento agresivo con inmunosupresores o trasplante corneal.

La epiescleritis es la segunda manifestación ocular más frecuente, y suele ser benigna, asociándose con frecuencia a otras manifestaciones extraarticulares de la enfermedad. La escleritis, aunque menos frecuente, tiene peor pronóstico, suele ser bilateral en el 70% de los casos, y es la lesión más específica de la AR. Puede llegar a perforar el ojo (escleromalacia perforante). El tratamiento depende de la gravedad y se basa en el uso de corticoides e inmunosupresores.

La iridociclitis no es una manifestación propia de la AR.

Hay que tener en cuenta que es también frecuente la alteración ocular secundaria a la yatrogenia de los medicamentos habituales en el tratamiento de la AR (corticoides, antipalúdicos, sales de oro, AINEs, etc.)

### f) Manifestaciones cardíacas

Su prevalencia clínica es tan sólo del 1 al 5%, mientras que los hallazgos patológicos *post mortem* están entre el 30 y el 50%.

La **pericarditis** es la manifestación más frecuente, puede cursar sola o con pleuritis y puede presentarse precozmente en el curso de la enfermedad, pero es poco frecuente clínicamente (1-10%), llegando en estudios ecocardiográficos al 20-31%.

La clínica suele corresponder a la forma aguda de pericarditis con derrame y la punción permite constatar un exudado con células y proteínas elevadas, glucosa disminuida, contiene colesterol en los derrames crónicos y positividad para el factor reumatoide con títulos superiores a sangre periférica. La aparición de complicaciones es infrecuente, siendo su evolución habitualmente favorable, con buena respuesta a los corticoides, si bien la recurrencia no es infrecuente, llegando al 15% de los casos, obligando a la utilización de inmunosupresores.

La **miocarditis** también tiene una prevalencia baja, si bien es un hallazgo frecuente en necropsias

(15% de los casos y predominio femenino). Se trata de una miocarditis focal inespecífica, si bien pueden aparecer nódulos reumatoides, fibrosis focal miocárdica y vasculitis de los pequeños vasos coronarios. Esta arteritis coronaria aparece en el 20% de los estudios necrópsicos y su diagnóstico debe ser muy precoz, ya que el tratamiento con glucocorticoides y ciclofosfamida actúa favorablemente sobre las lesiones de arteritis. Pueden aparecer arritmias (bloqueos A-V completos o parciales) debido a granulomas, infartos o infiltrados.

Un 20-30% de los enfermos con AR tienen **alteraciones valvulares**, siendo la lesión más frecuente la insuficiencia aórtica. Las lesiones detectadas corresponden a engrosamientos valvulares, nódulos en las cúspides de las valvas o fibrosis. Los nódulos suelen verse en pacientes con nodulosis reumatoide y pueden producir perforación que condiciona insuficiencia valvular aguda que obliga a tratamiento quirúrgico inmediato.

### g) Manifestaciones pulmonares

Ocupan por frecuencia el segundo lugar después de las manifestaciones hematológicas.

En general predominan en el sexo masculino y suelen aparecer después de la cuarta década de la vida. Un 10% de ellas preceden a la artritis y en dos tercios aparece después de cuatro a seis años de evolución de la misma. Son un grupo amplio de entidades y a veces es frecuente ver formas combinadas.

#### *Pleuritis*

La pleuritis es la manifestación más común. La mayoría cursan sin clínica, y suele representar un 5%, que llega al 20% si se realiza radiografía simple. En estudios histológicos puede aparecer en un 75% de los casos. En ocasiones precede a las manifestaciones articulares (5%), si bien es frecuente que aparezca en pacientes con enfermedad evolucionada, nódulos subpleurales y enfermedad parenquimatosa pulmonar.

El líquido pleural es un exudado, con recuento leucocitario inferior a 5.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con predominio linfocitario, glucosa y complemento descendidos y cifras de proteínas, factor reumatoide, LDH y adenosin-desaminasa (ADA) elevadas.

El derrame pleural suele ser bilateral, y el tratamiento se basa en el uso de AINE, dosis bajas de esteroides y rara vez es necesario realizar toracocentesis o toracotomía.

#### *Enfermedad intersticial difusa (EID)*

Predomina en varones (2:1) y su incidencia es variable (menos del 10% a más del 30%) según el método diagnóstico utilizado.

Los síntomas más comunes son la tos no productiva y la disnea progresiva, con estertores crepitantes bibasales, y a veces acropaquias e, incluso, osteoartropatía hipertrófica. El estudio radiológico puede ser normal en estadios iniciales, detectándose la neumopatía en pacientes asintomáticos por pruebas funcionales respiratorias (PFR), o aparecer el típico patrón de infiltrados reticulonodulares basales o el pulmón en panal en caso de fibrosis establecida. Las PFR muestran un patrón restrictivo, y la aparición de la TC de alta resolución permite una mayor sensibilidad en la detección de afección intersticial. El lavado broncoalveolar (LBA) es útil para el diagnóstico y también tiene un valor pronóstico de seguimiento de la respuesta al tratamiento, ya que un predominio de linfocitos indica una respuesta favorable al tratamiento con glucocorticoides, mientras el predominio de neutrófilos o eosinófilos indica un peor pronóstico.

El curso evolutivo de la EID es malo, con una supervivencia del 50% a los cinco años.

#### *Bronquiolitis obliterante (BO)*

Se ha detectado este cuadro en pacientes tratados con D-penicilamina (< 1%), sales de oro, sulfasalazina e incluso AINE. Se caracteriza por tos no productiva y disnea intensa, con posibilidad de desencadenar un fallo respiratorio agudo precoz. Radiológicamente se observa hiperinsuflación pulmonar sin infiltrados intersticiales y en las PFR obstrucción importante de las vías aéreas periféricas.

#### *Bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BONO)*

Cursa con manifestaciones poco específicas: disnea, tos seca, malestar general, pérdida de pe-

so y aumento de VSG. Con hallazgos radiológicos de infiltrados uni o bilaterales con distribución lobar, y efecto restrictivo en las PFR. La respuesta al tratamiento glucocorticoide es satisfactoria.

#### *Hipertensión pulmonar (HTP)*

Infrecuente en la AR. Puede ser secundaria a enfermedad pulmonar intersticial o bien en el contexto de una afección vasculítica sistémica con compromiso de los vasos pulmonares.

#### *Nódulos reumatoides*

Son infrecuentes a nivel pulmonar (< 0,5%). Pueden ser únicos o múltiples y se plantea el diagnóstico diferencial con las neoplasias pulmonares primitivas o metastásicas. Son más frecuentes en lóbulos superiores y localización subpleural, en varones (2:1) y evolucionan a la cavitación en el 50% de los casos.

El síndrome de Caplan es la asociación de nódulos múltiples, que pueden llegar a 7 cm, con neumoconiosis en pacientes con AR.

### **h) Manifestaciones renales**

Nos podemos encontrar con varias alteraciones que no suelen estar relacionadas con la artritis, fundamentalmente alteraciones del sedimento urinario (proteinuria, hematuria, leucocituria), nefritis intersticiales o necrosis tubulares con o sin insuficiencia renal, por analgésicos y/o AINE. Las sales de oro y D-penicilamina pueden provocar síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa, si bien también puede provocarlo la amiloidosis secundaria. También puede aparecer acidosis tubular renal en caso de asociación con síndrome de Sjögren.

Se ha propuesto el término nefropatía de la AR para señalar una lesión renal propia de esta enfermedad, diferente de la afectación renal debida a amiloidosis, vasculitis o por fármacos. Se describe esta lesión como glomerulonefritis mesangial y, generalmente, es subclínica, si bien puede manifestarse por microhematuria.

### **i) Manifestaciones neuromusculares**

Los pacientes con AR pueden tener afectación neurológica tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC) como periférico (SNP).

Entre las alteraciones del SNP destacan, por su frecuencia, las **neuropatías por atrapamiento**, que pueden ser debidas al proceso inflamatorio, a los nódulos reumatoideos o a la destrucción y deformidades articulares. La más frecuente es el síndrome del túnel carpiano debida al atrapamiento del nervio mediano, que aparece en un 50-65% de pacientes. También es frecuente (25%) el denominado síndrome del túnel del tarso, por atrapamiento del tibial posterior.

Las alteraciones del SNC son poco frecuentes, siendo la más importante la mielopatía cervical debida a la compresión del canal medular cervical por subluxación atloaxoidea. Un 20% de pacientes con AR tiene criterios radiológicos de subluxación (separación odontoides-atlas superior a 3 mm en Rx de columna cervical de perfil en flexión), si bien, la mielopatía cervical es, afortunadamente, infrecuente.

Pueden manifestarse también cuadros de vasculitis centrales y mielitis transversas, que generalmente son excepcionales.

Respecto a las manifestaciones musculares, la debilidad y la atrofia son frecuentes, provocando más incapacidad funcional y dolor. Se relaciona con la actividad inflamatoria de la AR, la inactividad física y el uso de esteroides. Es excepcional la asociación de polimiositis y AR.

### **j) Manifestaciones hematológicas**

La anemia es la manifestación extraarticular más frecuente en la AR. Generalmente se trata de una anemia normocítica-normocrómica, menos frecuentemente es normocítica-hipocrómica o microcítica, y rara vez son anemias megaloblásticas o hemolíticas.

La mayoría de los pacientes con AR presentan anemia.

La trombocitosis es frecuente y se relaciona con otros reactantes de fase. La trombopenia aparece en relación con diversos tratamientos empleados (AINEs, fármacos de acción lenta y, sobre todo, inmunosupresores).

Es importante recordar que los tratamientos con AINEs o con fármacos inductores de remi-

sión pueden favorecer la aparición de citopenias o incluso aplasia medular.

Un pequeño subgrupo de pacientes presenta una población clonal de linfocitos granulares grandes en sangre periférica, médula ósea o hígado, y en un 75% pueden aparecer adenomegalias, con mayor prevalencia en varones con AR seropositiva y activa, que a veces simulan procesos linfoproliferativos.

### **k) Manifestaciones óseas**

La osteopenia y la pérdida de masa ósea son frecuentes en los pacientes con AR. Existe una forma de osteopenia yuxtaarticular, debida al proceso inflamatorio sinovial, y otra difusa, de origen multifactorial, relacionada con la actividad inflamatoria, inmovilidad, tratamiento con corticoides e inmunosupresores, déficit de vitamina D y calcio y factores hormonales (menopausia).

Por ello son frecuentes las fracturas vertebrales óseas, en cuello de fémur y, con menor frecuencia, fracturas de estrés en pelvis y extremidades inferiores.

El tratamiento consiste en tratar la AR, con el fin de mantener una buena actividad física, dar suplementos de calcio y vitamina D, y en caso de osteoporosis franca el tratamiento habitual antiresortivo con terapia hormonal sustitutiva (THS), moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, bifosfonatos o calcitonina.

## **TRATAMIENTO**

La AR es una enfermedad muy heterogénea con importantes diferencias, no sólo entre los diferentes pacientes, sino también dentro del mismo paciente en diferentes fases de evolución de la enfermedad. Esto implica que el tratamiento debe ser individualizado y no se puede proponer un esquema terapéutico aplicable a todos los enfermos.

El objetivo del tratamiento es eliminar el proceso inflamatorio articular con el fin de evitar el deterioro articular y consiguientemente el desarrollo de alteraciones funcionales que conllevan una discapacidad funcional progresiva en el enfermo. Por tanto, en definitiva, lo que se intenta conseguir de forma general es alcanzar la remisión

de la enfermedad, si bien, esto sólo se consigue en un 10-15% de los pacientes.

La experiencia clínica en los últimos años ha obligado a un cambio en el enfoque terapéutico de la enfermedad, ya que se conoce que el fenómeno inflamatorio es más intenso en los comienzos de la AR, que se refleja en un mayor daño estructural irreversible de las articulaciones y, en este sentido, es necesario actuar de forma precoz instaurando tratamiento con fármacos de acción lenta o modificadores de la enfermedad (FARAL o DMARDs o FAMCAR).

Por ello, el esquema clásico de tratamiento de la «pirámide» esteroideos ha caído en desuso. Este esquema se basa en un tratamiento escalonado, comenzando por la base, donde se encuentran las medidas generales, fisioterapia e higiene articular, y a medida que se progresa hacia el pico se van utilizando fármacos más potentes (AINEs, esteroideos, FARAL) hasta llegar a los inmunosupresores, cambiando de escalón en función de la evolución de la enfermedad.

Progresivamente se ha cambiado este esquema por otras estrategias terapéuticas diferentes, como las denominadas «inversión de la pirámide» (que propone el uso precoz de AINEs, esteroideos y FARAL para eliminar la actividad inflamatoria lo antes posible), el denominado «puente levadizo» (en la que se realiza un cambio secuencial de fármacos en el momento en que aparecen síntomas de persistencia de actividad inflamatoria o resistencia al tratamiento) o bien la «terapia combinada», con dos o más FARAL en asociación. Es evidente que la combinación de tratamientos, asociando fármacos con diferentes mecanismos de acción, es con toda probabilidad el futuro terapéutico de la enfermedad.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que los fármacos utilizados pueden tener efectos secundarios importantes, por lo que la elección de los mismos se debe realizar valorando diferentes parámetros como la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, patologías y tratamientos concomitantes, virulencia del proceso y factores pronósticos.

En conjunto, el tratamiento de la AR debe incluir un programa de educación del paciente, una terapia física adecuada, un tratamiento médico individualizado, y en caso necesario, cirugía ortopédica específica.

### a) Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Constituyen el primer escalón en el tratamiento de la AR, y con frecuencia se inicia antes de llegar al diagnóstico de la misma. Se utilizan para aliviar el dolor y reducir la inflamación sin que tengan ningún efecto sobre la evolución de la sinovitis o la progresión del daño articular. Son por tanto fármacos modificadores de los síntomas (FAMS).

Existen múltiples tipos de AINE pertenecientes a diferentes familias químicas.

Su **mecanismo de acción** reside en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), impidiendo la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. Actualmente se sabe que la COX no es una única enzima sino que existen dos isoenzimas diferentes, una constitutiva o COX-1, que es necesaria para mantener la homeostasis orgánica a nivel del tubo digestivo, riñón y la coagulación, mediante la producción de prostaglandinas protectoras de estos órganos; y otra inducible o COX-2, que es producida en los focos de inflamación por algunas citocinas y mediadores proinflamatorios. El objetivo de la investigación en los últimos años ha ido dirigido a encontrar AINE inhibidores selectivos o específicos de COX-2, sin acción sobre COX-1 lo que evitaría la aparición de efectos secundarios a nivel renal, gastrointestinal o de la agregación plaquetaria. En este sentido, han aparecido dos moléculas nuevas, denominadas como COXIBS (celecoxib y rofecoxib), que son los que mejor cumplen estos requerimientos de especificidad, si bien existen otros múltiples fármacos en desarrollo, con efectos similares.

La **dosificación** depende del fármaco que se utilice.

Respecto a los **efectos adversos** los más importantes son los gastrointestinales y renales, fundamentalmente en relación con el descenso en la producción de prostaglandinas protectoras de la mucosa. Las lesiones asociadas a la gastropatía por AINE son variadas, pudiendo existir complicaciones graves (perforación, hemorragia) con frecuencia en ausencia de síntomas digestivos previos. Misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, etc.) son fármacos utilizados en pacientes con riesgo de gastropatía inducida por AINE. Los pacientes de riesgo son:

- Mayores de 65 años.

- Antecedentes de úlcus péptico.
- Tratamiento concomitante con esteroides o anticoagulantes.
- Enfermedad de base grave.

## b) Corticoides

Desde el comienzo de su utilización clínica en 1949, los corticoides han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la AR, si bien han pasado por etapas de gran entusiasmo y otras de rechazo en cuanto a su uso.

En la actualidad siguen utilizándose ampliamente, considerándose que aproximadamente el 50% de los pacientes tratados por reumatólogos reciben dosis bajas de prednisona o equivalentes, como coadyuvante a su terapia con AINE y/o FARAL. Se consideran también como FAMS, si bien existen estudios que evidencian que el tratamiento con esteroides retrasa la progresión radiológica y la aparición de nuevas erosiones, lo cual haría considerarlos en cierta medida como fármacos modificadores de la actividad. Existen varios tipos de esteroides y formas de administración según las necesidades respecto a duración y potencia del efecto antiinflamatorio.

Lo más habitual es utilizarlos, a dosis bajas, como coadyuvante al tratamiento con AINE para intentar controlar los síntomas, hasta que comienza el efecto de los FARAL, y posteriormente en combinación con ellos demostrando mayor eficacia que utilizados en solitario.

Es también muy frecuente su utilización intra-articular en formas de sinovitis persistente afectando a una o varias articulaciones.

## c) Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o de acción lenta (FAMCAR / FARAL / DMARD)

Son los fármacos utilizados para intentar conseguir la remisión de la enfermedad, o al menos reducir y controlar la actividad inflamatoria y la sinovitis, necesitando entre 4 y 12 semanas para comenzar a hacer efecto. Su utilización en la AR ha demostrado una reducción de la actividad inflamatoria con retardo de la progresión radiológica y del deterioro funcional a corto y medio plazo. Sin embargo, su mayor inconveniente es la aparición de toxicidad o la pérdida de eficacia,

lo que provoca que a los dos años de iniciado el tratamiento sólo el 50% de los pacientes continúan con él.

El tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad y la introducción de estos tratamientos ha variado considerablemente en los últimos años, desde un promedio de dos años a menos de cuatro meses, reflejando la preocupación que existe por intervenir en fases tempranas de la enfermedad con el fin de prevenir el daño articular irreversible.

En este grupo se incluyen los antipalúdicos de síntesis, las sales de oro, la D-penicilamina, el metotrexato, la sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina y la leflunomida.

La elección de uno u otro de estos fármacos debe hacerse en función de su potencia relativa y su toxicidad, pues no existe ningún parámetro clínico, biológico o inmunogenético, que ayude a predecir la respuesta clínica, y su uso secuencial o combinado depende más de los períodos de actividad o remisión de la enfermedad que de la eficacia relativa de cada uno de ellos.

### Antipalúdicos

Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina han sido utilizados durante décadas en el tratamiento de la AR. Clásicamente se usaban en pacientes con AR leve o sin evidencia de erosiones óseas. Actualmente se utilizan como coadyuvante en tratamientos combinados y muy raramente en monoterapia.

Su **mecanismo de acción** tiene que ver con la interferencia que realizan a nivel del procesamiento del antígeno por las células presentadoras de antígeno (APC), incrementando el pH dentro de las vesículas celulares alterando la degradación del antígeno que está unido a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Ambos fármacos son absorbidos rápidamente después de la administración oral y se concentran en diversos tejidos como hígado, retina, médula ósea y riñón.

Las **dosis** utilizadas son de 400 mg/d durante los períodos de inducción y posteriormente 200 mg/d para la hidroxicloroquina, y de 250 mg/d para la cloroquina. Son fármacos con escasos efectos secundarios y los más seguros entre los FARAL utilizados.

La respuesta clínica se inicia entre las ocho y doce semanas de comenzar el tratamiento.



Los **efectos secundarios** aparecen en un 20% de pacientes, la mayoría de carácter leve y que rara vez obligan a suspender el tratamiento. Los más frecuentes se relacionan con el tubo digestivo (epigastralgia, náusea, diarrea, dolor abdominal) o con lesiones cutáneas, generalmente maculares. La toxicidad potencialmente más grave y que se produce después de un tiempo prolongado con dosis altas es el depósito del fármaco en la retina, produciendo alteraciones de la agudeza visual, campimétricas y de la acomodación. Estas alteraciones son reversibles al retirar el fármaco en fases iniciales. En la actualidad y con las pautas habituales de tratamiento esta complicación es extremadamente rara y sólo se recomienda un examen oftalmológico basal y posteriormente anual, aunque no es obligatorio. Otras complicaciones pueden ser: pigmentación de la piel, fotosensibilidad, y muy rara vez, neuromiopatía, cuyo signo inicial es una disminución de los reflejos tendinosos profundos.

**Normas de vigilancia:** se recomienda control oftalmológico anual y exploración de reflejos tendinosos profundos de forma regular.

#### *Sales de oro*

Utilizados desde 1930 para el tratamiento de la AR, ha sido el DMARD más empleado hasta la década de los ochenta en que fue superado por el metotrexato. Existen preparados inyectables (aurotiomalato sódico y aurotioglucosa) y orales (auranofín). El auranofín tiene menos efectos secundarios que las formas inyectables, si bien su eficacia terapéutica es menor.

Su eficacia es similar a otros FARAL y superior a la de los antipalúdicos, si bien a costa de un mayor número de efectos secundarios. Sólo un 20% de los pacientes continúan con el tratamiento a los cuatro años, siendo la principal causa de abandono la aparición de reacciones adversas y no la falta de eficacia. Ha demostrado una disminución en la progresión de las lesiones radiológicas.

Respecto a su **mecanismo de acción**, incluso después de más de 60 años de su uso, no se conoce con exactitud. Parece que inhiben las actividades inflamatorias de linfocitos, monocitos, y, en menor grado, de neutrófilos. Disminuyen la producción de interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa

(TNF- $\alpha$ ), así como el número de macrófagos sinoviales. Se ha visto que su administración se acompaña de una reducción de los niveles de inmunoglobulinas y del factor reumatoide.

#### **Dosis:**

— Compuestos inyectables. Los compuestos inyectables tienen un 50% de su peso en oro.

La dosis inicial es de 10 mg la primera semana por vía intramuscular (IM), para evitar una reacción idiosincrásica, seguida de 25 mg la segunda semana y posteriormente 50 mg a partir de la tercera semana, de forma continuada hasta alcanzar la dosis de 1 g. Finalizado este periodo, si no hay respuesta se suspende el oro, y si ha sido eficaz se disminuye gradualmente la dosis, administrando 50 mg cada dos semanas, luego cada tres y finalmente se administra una inyección mensual por tiempo indefinido.

— Preparado oral. La dosis habitual es de 3 mg cada 12 horas, en el período de inducción, disminuyendo posteriormente a 3 mg/d en el de mantenimiento. La dosis máxima es de 9 mg/d.

Las reacciones adversas más frecuentes son las lesiones mucocutáneas, que varían desde lesiones leves o poco importantes, pruriginosas y eritematosas, a otras más graves como liquen plano, dermatitis exfoliativa y estomatitis. A nivel hematológico puede producirse eosinofilia, leucopenia, trombopenia, y excepcionalmente casos de aplasia medular. El riñón es otro de los órganos susceptibles de afectación, fundamentalmente con la aparición de proteinuria, y en menos del 5% de los casos desarrollo de síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa por depósito de inmunocomplejos (IgG, IgM y C3). El auranofín tiene los mismos efectos secundarios, si bien la incidencia de afectación mucocutánea y renal es menor, aunque por el contrario es frecuente la aparición de intolerancia gástrica, náuseas y diarrea.

Por todo ello, es necesario un control analítico (sangre y orina) de forma rutinaria y regular, con el fin de suspender el tratamiento con la crisoterapia ante los primeros signos de alarma. Una vez que el efecto secundario desaparece se puede volver a reintroducir con cautela, a veces con dosis menores y aumentándolo lentamente, sobre

todo en los casos en que se consiguió un buen control de la enfermedad. En casos en que la toxicidad fue grave se debe suspender el tratamiento definitivamente.

**Normas de vigilancia.** El tratamiento con oro requiere una vigilancia muy estrecha, por lo que se aconseja realizar hemograma y análisis de orina inicialmente cada quince días y después mensualmente. Con el auranofín se realizarán controles similares cada mes.

### *D-penicilamina*

Es un análogo estructural de la penicilina, cuya utilización en el tratamiento de la AR ha decaído por una relación eficacia-toxicidad poco satisfactoria. Actualmente es muy poco utilizado, recurriéndose a él sólo en caso de fracaso al resto de tratamientos.

Su eficacia es parecida a la de las sales de oro aunque con más efectos secundarios, que pueden aparecer precozmente.

Se absorbe por vía oral, recomendándose que se administre con el estómago vacío, ya que la presencia de alimentos puede interferir con su absorción.

Circula en plasma unida a proteínas y es parcialmente metabolizada por el hígado. Se elimina por riñón y heces, y suele acumularse en tejidos ricos en colágeno, como las estructuras articulares.

Su **mecanismo de acción** reside en la inhibición selectiva de la función de los linfocitos T CD4, ocasionando una reducción de los linfocitos T en la membrana sinovial, con una disminución importante del cociente CD4/CD8.

La **dosis** inicial es de 125-250 mg/día, aumentado 125 mg cada cuatro a seis semanas hasta obtener una respuesta clínica favorable o bien alcanzar una dosis máxima diaria de 750-1.000 mg/d.

Respecto a los **efectos secundarios** suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento, provocando una tasa de abandono de la medicación del 30% al cabo de un año de comenzar el mismo. El más frecuente es la aparición de un exantema o rash, que en casos extensos obliga a suspender el tratamiento. Otros efectos adversos son: molestias gástricas, náuseas, ageusia, leucopenia, trombopenia y proteinuria que en ocasiones conlleva un síndrome nefrótico por glomerulo-

nefritis membranosa. La complicación más característica es la aparición de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la miastenia gravis, pénfigo, miopatías inflamatorias, síndrome de Sjögren o un síndrome de Godpasture, que suelen ceder al suspender el tratamiento. Debido a todos estos problemas su uso es cada vez menos frecuente.

**Vigilancia.** Durante los seis primeros meses de tratamiento se debe realizar controles analíticos de sangre y orina cada dos semanas y posteriormente de forma mensual.

### *Sulfasalazina*

Es un antifólico débil, combinación de sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), por lo que teóricamente podría plantear problemas de mayor toxicidad en caso de asociación con metotrexato, si bien en la práctica clínica este efecto no parece relevante.

Tras su administración oral apenas se absorbe por el intestino delgado, siendo desdoblada en el intestino grueso por bacterias colónicas a sulfapiridina y 5-ASA. La sulfapiridina es absorbida pues es el componente activo, pasando a la circulación entre 4-6 horas después de su administración, mientras que el 5-ASA se elimina por heces en un 50% y por orina en un 30%, aunque una pequeña parte permanece a nivel intestinal donde ejerce actividad antiinflamatoria.

La eficacia de la sulfasalazina es similar a la de otros FARAL, aunque con mayor rapidez de acción, ya que en unas cuatro semanas puede mejorar la actividad clínica de la enfermedad. Las tasa de abandono con este fármaco son también más bajas.

La sulfasalazina es uno de los fármacos más utilizados actualmente, sobre todo en Reino Unido, y con mucha frecuencia se emplea en terapia combinada.

El **mecanismo de acción** se desconoce, si bien se sabe que inhibe la lipooxigenasa en los neutrófilos y la producción de leucotrienos, con el consiguiente efecto antiinflamatorio. Esto parece ser debido a una disminución en la producción de citocinas inflamatorias como IL-1 y TNF, si bien disminuye también la producción del factor reumatoide (FR) IgG.

**Dosificación.** Se administra vía oral en dosis iniciales de 500 mg/día, incrementándose cada

semana en 500 mg/d hasta llegar a la dosis máxima de 2-3 g/d, repartidos cada ocho horas. Sus efectos aparecen con relativa rapidez en 4-8 semanas.

Entre los **efectos secundarios**, los más frecuentes son los gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos). El uso de preparados con cubierta entérica reduce la irritación local y mejora la tolerancia digestiva. A nivel hematológico puede producir leucopenia, neutropenia y en algunos casos anemia megaloblástica, por su interferencia con el ácido fólico. La reacción más grave es la aparición de agranulocitosis, en un 2% de los pacientes, que suele responder a la supresión del fármaco, aunque en algunas ocasiones es necesario tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

Pueden aparecer también aftas orales y elevaciones de enzimas hepáticas, que suelen ceder sin necesidad de suspender el tratamiento.

Todos estos efectos son más frecuentes en los 3-4 primeros meses de tratamiento, por lo que se requiere una vigilancia más estrecha en este período de tiempo.

**Vigilancia.** Se debe realizar hematimetría completa con función hepática inicialmente cada quince días o un mes y posteriormente cada tres meses.

#### *Metotrexato (MTX)*

Constituye el progreso terapéutico más importante en el tratamiento de la AR en los últimos años. Su eficacia, tolerancia y seguridad han sido ampliamente demostradas, con evidencia de retraso en la progresión radiológica. Es el fármaco de elección en la actualidad para el tratamiento de la AR, probablemente con el mejor perfil de eficacia y tolerancia.

Tienen propiedades inmunosupresoras, inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

**Mecanismo de acción.** El mecanismo exacto de acción por el que el metotrexato es activo en la AR es desconocido, aunque tiene efecto inmunomodulador e inmunosupresor, actuando sobre los linfocitos T, inhibiendo la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis, y con actividad anticitoquina al inhibir la función de IL-1, IL-6 e IL-8. Se piensa también que tiene efecto antiinflamatorio debido a su rapidez de acción (cuatro

a seis semanas), ya que inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y la formación de leucotrienos. Esto estaría apoyado también por la exacerbación clínica que aparece a las pocas semanas de su suspensión.

**Dosis.** El metotrexato no se comenzó a utilizar hasta la década de los años ochenta. Se utiliza por vía oral y menos frecuentemente por vía intramuscular. La absorción por vía oral equivale al 75% de la parenteral. Los valores pico en sangre se consiguen una a dos horas después de la administración oral. La dosis semanal suele ser entre 7,5-15 mg, en una sola toma o repartida en tres tomas separadas por intervalos de 12 horas. En caso de ineficacia se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 25 mg/semana, aunque generalmente cuando se precisan dosis superiores a 20 mg se recomienda utilizar la vía intramuscular debido a la mejor tolerancia desde el punto de vista gastrointestinal. En caso de insuficiencia renal se debe disminuir la dosis.

**Efectos secundarios.** Los más frecuentes son a nivel hepático, hematológico y óseo. En un 5% de los pacientes aparecen leucopenia y trombocitopenia leves, así como macrocitosis y anemia megaloblástica por interacción con el metabolismo del ácido fólico. En personas mayores, por disminución de la excreción renal, puede producir hipoplasia o aplasia medular.

La toxicidad más importante es la hepática. Es muy frecuente que aparezcan elevaciones de las cifras de transaminasas en los pacientes tratados con MTX; sin embargo el riesgo de hepatopatía grave es muy bajo. La duración del tratamiento, edad avanzada, etilismo, obesidad y diabetes son las variables asociadas con mayor riesgo de hepatopatía. En caso de mantenimiento del tratamiento es posible el desarrollo de fibrosis hepática y cirrosis. Es imprescindible la supresión de la ingesta de alcohol en los pacientes en tratamiento con MTX.

A nivel óseo existen estudios histomorfométricos y de metabolismo óseo en ratas de laboratorio que indican que el MTX suprime la actividad osteoblástica y aumenta la osteoclástica, dando lugar a una pérdida de masa ósea.

La toxicidad pulmonar oscila entre un 0,3-5,5%, siendo los factores de riesgo más importantes la existencia de diabetes mellitus, edad mayor de 60 años, enfermedad pulmonar por AR, utilización previa de otro FARAL y niveles séricos de albúmina bajos antes o durante el tratamien-

to con MTX. La diabetes parece ser el factor de riesgo más consistente, si bien se desconoce el mecanismo por el cual aumenta la toxicidad pulmonar. No se sabe si los suplementos de ácido fólico disminuyen el riesgo de toxicidad pulmonar.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pudiendo aparecer en la radiografía infiltrados pulmonares. Es poco frecuente pero potencialmente grave la neumonitis intersticial, que cursa con disnea, tos, fiebre y dolor torácico, y suele ceder con la suspensión del tratamiento.

Pueden aparecer manifestaciones mucocutáneas, generalmente en forma de aftas bucales, así como intolerancia digestiva con frecuencia (dispepsia, dolor abdominal, náuseas y vómitos). También puede aparecer alopecia, que generalmente suele ser leve.

El MTX es teratogénico por lo que es necesario suspenderlo tres meses antes de la concepción, tanto en el hombre como en la mujer.

La **monitorización** del MTX exige la realización de hemograma completo con función renal y hepática cada cuatro a ocho semanas. Elevaciones leves de las transaminasas obligan a disminuir la dosis y suspender el tratamiento en caso de alcanzar cifras cinco o seis veces superiores al valor normal. El American College of Rheumatology (ACR) recomienda realizar, antes de iniciar el tratamiento con MTX, hemograma con pruebas de función hepática, albúmina y creatinina sérica, serología de hepatitis B y C y radiografía de tórax. En pacientes con historia de etilismo, infección crónica por virus de la hepatitis B o C o elevación de transaminasas se realizará una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento. En caso de que la gammaoxalotransaminasa (GOT) esté elevada más de dos veces el límite superior de la normalidad en cinco de las nueve determinaciones anuales o si hay disminución de la albúmina sérica estaría indicado también realizar biopsia hepática.

Es importante advertir a los pacientes que informen sobre la aparición de tos reciente sin explicación, ya que puede indicar neumonitis por metotrexato.

Numerosos estudios han demostrado que el empleo de ácido fólico o folínico en pacientes en tratamiento con MTX mejora su tolerancia gastrointestinal, reduce la aparición de efectos secundarios leves (aftas, anemia megaloblástica, etc) sin reducir o alterar su respuesta clínica. Se sue-

len administrar el día después de haber tomado el MTX.

### *Ciclosporina (CsA)*

Es un polipéptido inmunosupresor no citotóxico aprobado para el tratamiento de la AR, generalmente refractaria a otros FARAL. La ciclosporina aislada no ha demostrado ser mejor que otros FARAL, por lo que suele utilizarse en combinación con MTX o sales de oro, en pacientes con respuesta parcial a la monoterapia.

**Mecanismo de acción.** Inhibe la producción de IL-2, IL-4 e interferón (INF) gamma, necesarias en la activación de las células T, fundamentalmente IL-2.

Su investigación en el tratamiento de la AR data de 1979, demostrando su eficacia, con un perfil de seguridad manejable en la AR. Se suele utilizar en pacientes con AR activa que no han respondido al MTX, y a veces a otros FARAL, y con frecuencia se utiliza en combinación con éste. La mejoría suele comenzar a las ocho a doce semanas siendo la respuesta máxima a los cuatro a seis meses. Suele producir una mejoría cercana al 30% en el número de articulaciones inflamadas y un descenso del 40% en los parámetros de actividad inflamatoria (proteína C reactiva, USG).

**Dosificación.** Se suele comenzar con dosis de CsA de 2,5 mg/kg/día. Si tras cuatro a ocho semanas de tratamiento no se obtiene respuesta se incrementará la dosis en 0,5-0,75 mg/kg/d a intervalos de cuatro a ocho semanas hasta un máximo de 5 mg/kg/d. Si tras un período de tres meses no se obtiene respuesta y se ha ensayado la dosis máxima tolerada al menos durante tres meses, se suspenderá la CsA.

Se absorbe mal y de manera variable por vía oral, y se excreta principalmente por el sistema biliar.

La presencia de nefropatía previa, hipertensión arterial y edad mayor de 65 años son factores que aumentan el riesgo de desarrollar efectos secundarios. La toxicidad de la ciclosporina es frecuente.

**Vigilancia.** La creatinina sérica y la presión arterial se deben controlar cada dos semanas durante los tres primeros meses y posteriormente mensualmente si el paciente se encuentra estable. Si la creatinina sérica aumenta más de un 30% por

encima del valor basal en por lo menos dos ocasiones se reduce la dosis diaria de CsA para evitar o reducir al mínimo el riesgo de nefropatía. Si la presión arterial sistólica aumenta a >140 mm Hg y/o la presión diastólica aumenta a > 90 por lo menos en dos determinaciones consecutivas se reducirá la dosis de CsA en un 25% o se iniciará tratamiento antihipertensivo. La nefrotoxicidad suele ser dosis dependiente y se potencia por el uso concomitante de AINE, casi obligado en la AR.

Además de la hipertensión y alteración de la función renal, la CsA puede provocar temblor, hipertricosis, hipertrofia gingival, cefalea, diarrea, hepatopatía, polineuropatía, anemia y leucopenia, generalmente dosis dependientes, por lo que pueden aliviarse reduciendo la dosis de CsA.

### Azatioprina

Es un fármaco citotóxico que en general no se considera como agente terapéutico inicial el grupo DMARD.

**Mecanismo de acción.** Se metaboliza en 6-mercaptopurina (6-MP) y el metabolismo posterior de la 6-MP produce compuestos que interfieren con la síntesis de adenina y de guanina. La azatioprina suprime la función de las células T, disminuye la síntesis de inmunoglobulinas y reduce la secreción de IL-2.

**Dosis.** Se utiliza en AR refractarias en dosis diarias de 1,25-3 mg/kg/día. No ha demostrado ser más eficaz que las sales de oro, cloroquina y D-penicilamina.

Efectos adversos. Las manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), aftas orales y erupción cutánea son relativamente frecuentes, aunque casi nunca son graves y responden a reducción o supresión de la dosis. Las alteraciones hematológicas son más importantes, pudiendo provocar leucopenia, anemia o trombopenia. Los pacientes tratados con azatioprina pueden desarrollar reacción de hipersensibilidad con fiebre, hipertensión, artralgias y alteración de las pruebas hepáticas.

Se le atribuye riesgo de carcinogénesis, fundamentalmente neoplasias malignas linfoproliferativas, e infecciones oportunistas. No existen datos concluyentes de toxicidad gonadal, infertilidad ni se ha demostrado que sea teratogénica, aunque no debe ser recomendada en el embarazo.

Se debe recordar que en los pacientes que reciben alopurinol se debe reducir a un 25% la dosis de azatioprina, debido a la inhibición del metabolismo de esta última a causa del alopurinol. Por tanto la combinación de los dos fármacos a las dosis habituales genera una intoxicación importante por azatioprina.

**Vigilancia.** Debe realizarse hemograma cada dos semanas hasta ajustar la dosis y posteriormente cada cuatro a seis semanas con función hepática.

### Leflunomida

La leflunomida es un derivado isoxazol que inhibe la síntesis de pirimidinas y tiene propiedades antiproliferativas e inmunosupresoras. Se absorbe como metabolito inactivo y se transforma en el fármaco activo (A77 1726), que circula unido a proteínas de forma importante por lo que su vida media es de casi dos semanas. Si es necesario la vida media puede reducirse drásticamente administrando oralmente colestiramina, 8 g tres veces al día. Se excreta en su mayor parte por la orina en forma inactiva.

Es un fármaco igual de eficaz en pacientes tratados que en no tratados previamente con fármacos inmunosupresores, con efectos positivos en el control de la actividad y retraso en el deterioro radiológico en la AR.

Todo parece indicar que se trata de un fármaco de rápida introducción en la secuencia terapéutica de la AR, al nivel de otros como el MTX.

**Mecanismo de acción.** Es un inhibidor selectivo y reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), enzima clave en la síntesis de novo de las pirimidinas. Se inhibe la formación de uridín-monofosfato, que es un componente esencial para la producción de novo de pirimidinas, lo que origina la parada del ciclo celular de los linfocitos T autoinmunes activados, bloqueando por tanto la proliferación linfocitaria que es el elemento clave de la destrucción articular. De ahí el concepto de fármaco inmunomodulador, que implica una acción farmacológica sobre las células activadas, respetando otras estirpes celulares, lo cual podría explicar la ausencia notable de citopenias e infecciones oportunistas. Además tiene otros efectos como disminución de la expresión de moléculas de adhesión y de metaloproteasas de la matriz, supresión de citocinas

proinflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), inhibición de la migración de neutrófilos e inhibición de la 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa-2.

La **dosis** utilizada es de 100 mg/d los tres primeros días y posteriormente 20 mg/d de forma continuada. Su efecto aparece a las cuatro semanas de comenzar el tratamiento y generalmente es bien tolerado.

**Efectos secundarios.** El porcentaje de abandonos oscila entre un 15-25%. Los principales efectos secundarios son a nivel gastrointestinal. Puede aparecer diarrea (18%), habitualmente leve, y a veces moderada, en los tres primeros meses de la administración, que en un 1,4% es causa de abandono. Ocasionalmente se producen náuseas, vómitos y dolor abdominal, generalmente leves y bien tolerados. En un 10% puede verse elevación de transaminasas, que suele ser reversible, y no se acompaña del desarrollo de cirrosis. Recientemente se han comunicado casos de efectos hepáticos graves por lo que se recomienda un control estricto de transaminasas y se recomienda que no sea utilizada en asociación con metotrexato.

A veces se produce adelgazamiento no explicado y alopecia reversible. No produce leucopenias ni neutropenias significativas. Pueden presentarse trombopenias que desaparecen espontáneamente. Se han detectado algunos casos de pancitopenia y reacciones tipo Stevens-Johnson. Puede aparecer prurito y erupción cutánea en un 5% de los pacientes. Otros efectos secundarios infrecuentes y leves son úlceras orales, parestesias, cefaleas e hipertensión arterial. Es relevante la ausencia de infecciones oportunistas, así como de reacciones adversas graves como neumonitis, trastornos linfoproliferativos, agranulocitosis o fracaso renal agudo.

**Vigilancia.** Se recomiendan controles hematológicos con función hepática cada cuatro semanas en los seis primeros meses de tratamiento y posteriormente cada ocho semanas.

En caso de intoxicación se recomienda colestiramina 8 g/8 horas/11 días y carbón activado.

#### *Ciclofosfamida*

Es el agente alquilante más utilizado en las enfermedades reumáticas.

**Mecanismo de acción.** Actúa impidiendo la replicación del ADN y es citotóxico sobre las célu-

las en división y en reposo. Produce linfopenia dosis dependiente, con una reducción mayor de los linfocitos B que de los T.

Debido a su toxicidad se utiliza sólo en el tratamiento de complicaciones extraarticulares potencialmente graves como neuropatías, enfermedad intersticial pulmonar o vasculitis necrotizante, en las que puede estar justificado su uso generalmente en forma de bolos de 500-1.000 mg/m<sup>2</sup>.

Los **efectos secundarios** más graves son el riesgo de desarrollo de neoplasias, cistitis hemorrágica, infertilidad, toxicidad medular e infecciones. Otros efectos secundarios menos importantes son náuseas y vómitos, retención hídrica, hiponatremia y la alopecia, que es reversible.

Durante los dos o tres primeros meses de tratamiento debe realizarse hemograma y análisis de orina con examen microscópico cada 7 a 14 días, y posteriormente cada dos a cuatro semanas.

Debe evitarse el embarazo, se vigilará la aparición de neoplasias y se considerará la utilización de anticonceptivos para preservar la función ovárica.

#### *Clorambucil*

Su indicación en la AR es para el tratamiento de la amiloidosis secundaria, en dosis entre 0,1-0,3 mg/kg/día.

Su ventaja respecto a la ciclofosfamida es que no produce toxicidad vesical, pero induce alteraciones cromosómicas y aumenta el riesgo de leucemias y tumores cutáneos. Puede producir infertilidad y amenorrea en la mujer, mientras que no altera la función hormonal en el hombre.

#### **d) Terapias combinadas en la AR**

El concepto de tratamiento combinado, definido como el uso al mismo tiempo de dos o más fármacos de segunda línea o FARAL, está claramente establecido en los casos de AR refractaria al tratamiento habitual y es cada vez más frecuente en el tratamiento inicial de la AR, debido al hecho cada vez más demostrado que la AR no es una enfermedad benigna en términos de capacidad funcional, laboral y de expectativa de vida.

Los factores que justifican el empleo de terapia combinada son: a) la combinación de fárma-

cos con diferente mecanismo de acción para incrementar su eficacia; *b*) la combinación de fármacos con toxicidades diferentes para disminuir el riesgo de toxicidad grave; *c*) emplear la terapia combinada para utilizar dosis menores de fármacos con el fin de disminuir la toxicidad y tener sinergismo en su eficacia, y *d*) emplear dosis más altas de fármacos tóxicos en combinación con el fin de conseguir la remisión de la enfermedad.

Por contra existen otros factores que han retrasado el progreso en la utilización de combinaciones idóneas de fármacos de segunda línea, como son: *a*) la toxicidad, especialmente a nivel medular, que puede aparecer con el uso de estos fármacos ha mermado el entusiasmo inicial de este tipo de tratamientos; *b*) los sesgos de selección, ya que este tipo de tratamiento se ha reservado para pacientes con enfermedad severa refractaria a los tratamientos habituales, por lo que es posible que se seleccionen pacientes con escasas posibilidades de responder a cualquier medida terapéutica que le podamos ofrecer; y *c*) el proceso inflamatorio de la AR es complejo, y existen componentes celulares, humorales, citocinas y enzimas tisulares implicadas en la destrucción articular.

Existen gran número de combinaciones que difieren entre ellas no sólo en el tipo de fármacos utilizados, sino también en la dosis y secuencia de su uso, por lo que es difícil establecer normas generales de uso. Se han utilizado múltiples combinaciones sin obtener grandes beneficios, respecto a la monoterapia, excepto con la asociación de MTX y CsA. En este sentido existen diversos estudios que demuestran una mayor eficacia de dicha asociación respecto a cuando se administran ambos fármacos por separado. Dicha eficacia puede deberse a que poseen mecanismos de acción diferentes, pues los efectos del MTX se producen a través de la IL-1, macrófagos y monocitos, mientras que los de la CsA se producen mediante la IL-2, IL-4 y linfocitos T. La frecuencia de efectos secundarios eran similares con el tratamiento combinado que cuando se administraban por separado, por lo que la asociación es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con AR activa y refractaria.

Otras combinaciones útiles son la triple terapia (MTX, sulfasalazina e hidroxiclороquina), que ha demostrado mayor eficacia que los mismos fármacos individualmente sin tener mayores efectos secundarios por lo que es efectiva para el tra-

tamiento de la AR activa desde fases iniciales, y recientemente, la asociación de metotrexato y leflunomida.

Ninguna de las combinaciones de sales de oro, D-penicilamina o azatioprina con otros FARAL han demostrado ser mejores que la monoterapia.

### e) Tratamientos biológicos en la AR

El desarrollo tecnológico de los anticuerpos monoclonales y de la recombinación del ADN ha permitido identificar muchas de las moléculas que intervienen en las reacciones celulares y que son la base de la respuesta inmunológica.

Los tratamientos biológicos consisten en anticuerpos monoclonales, citocinas recombinantes y fusiones de receptores de citocinas con otras proteínas, desarrollados por medio de técnicas de biología molecular. Inicialmente los anticuerpos monoclonales eran de origen murino provocando producción de anticuerpos anti-inmunoglobulina de ratón al administrarlos al paciente. El descubrimiento de la formación de las inmunoglobulinas a partir de sus genes ayudó a desarrollar anticuerpos con la porción variable del ratón y el resto humano. En los anticuerpos quiméricos la porción Fc murina es reemplazada por la humana.

Todas las células y moléculas implicadas en la patogenia de la AR son susceptibles de ser afectadas por los tratamientos biológicos, si bien en la actualidad es el tratamiento anticitocinas el más desarrollado y aprobado para su utilización clínica.

Debido al gran número de citocinas que existen, y que se van incrementando constantemente, y los efectos sinérgicos o antagónicos entre ellas, es difícil predecir el resultado a priori de un tratamiento *in vivo* sobre alguna de ellas. Se tiende a agrupar las citocinas en proinflamatorias y antiinflamatorias y dirigir las estrategias a inhibir las primeras y estimular las antiinflamatorias.

El TNF $\alpha$  es, probablemente, la citocina más importante en la patogenia de la AR, pudiéndose inhibir su acción con el empleo de anticuerpos monoclonales o con sus receptores solubles. El anticuerpo monoclonal utilizado habitualmente es el cA2 (Centocor, Malvern, PA), conocido actualmente como **Infliximab**, que es un anticuerpo quimérico en el que la región variable es de un anticuerpo murino anti-TNF $\alpha$  unido a una

IgG1k humana. Se administra en infusión intravenosa y tiene una vida media de diez días, con una concentración en suero que es dosis dependiente. Utilizando los resultados de varios trabajos se ha calculado la duración de la respuesta tras una infusión única y que es de tres semanas con dosis de 1 mg/kg, seis semanas con 3 mg/kg y ocho semanas con 10 mg/kg. Se observó que la respuesta era menor con sucesivas infusiones sugiriendo un fenómeno de taquifilaxis. El tratamiento con MTX e Infliximab prolonga la repuesta del anticuerpo monoclonal sin aumentar sus efectos secundarios y se asocia con una disminución en la producción de anticuerpos antiidiotipo. En el estudio ATTRACT, realizado en pacientes con enfermedad evolucionada y severa a pesar de tratamiento con MTX y con una media de fracasos a tres FARAL, se compararon los resultados de añadir al MTX infusiones de placebo e Infliximab a dosis de 3 y 10 mg/kg, no encontrando diferencias significativas entre las dos dosis en cuanto al porcentaje de pacientes que experimentaron mejoría o en la aparición de efectos secundarios. Se demostró una espectacular detención del deterioro radiológico comparado con los pacientes que tomaban sólo MTX.

Los efectos secundarios relacionados con la infusión del fármaco aparecen durante o inmediatamente después de la misma, y suelen ser cefalea y náuseas, habitualmente frecuentes en la primera infusión y que se controlan disminuyendo la velocidad de infusión o con la administración profiláctica de antihistamínicos. Se producen también reacciones de hipersensibilidad con aparición de hipotensión, urticaria y a veces disnea.

Un punto importante es el riesgo de infecciones y el desarrollo de enfermedades autoinmunes o tumores a largo plazo. En este sentido, se recomienda no utilizar Infliximab en pacientes con procesos infecciosos agudos o crónicos o en los que exista posibilidad de infección por micobacterias u hongos. Debido a la aparición de algunos casos de infección tuberculosa diseminada, con resultado de fallecimiento en alguno de estos pacientes, se recomienda realizar Mantoux y Rx de tórax antes de iniciar el tratamiento con Infliximab.

Se ha descrito también la aparición de anticuerpos anti-DNA en varios pacientes, si bien sólo alguno ha desarrollado un lupus eritematoso. Se desconoce el significado y el mecanismo de producción.

Existen otros métodos de bloquear el TNF $\alpha$ , a través de receptores solubles que se unen al TNF $\alpha$  circulante e inhiben su acción. El TNF ejerce su acción al unirse a sus receptores específicos en las células efectoras: uno de 55 (p55) y otro de 75 (p75) kD. El **etanercept** es una proteína recombinante humana consistente en la fusión de dos unidades de la porción extracelular del receptor p75 del TNF al fragmento Fc de la IgG1 humana. El resultado es un dímero similar al de una inmunoglobulina que funciona como un antagonista del TNF $\alpha$ , más eficaz que la forma monomérica y con una vida media mayor que llega a las 92 horas.

La dosis óptima utilizada es de 25 mg, por vía subcutánea dos veces a la semana, con un comienzo de acción muy rápido, incluso de dos semanas, manteniendo su eficacia a largo plazo. El etanercept puede ser útil en combinación con MTX en los pacientes con respuesta insuficiente sin tener mayor riesgo de efectos secundarios. Se ha demostrado también que el etanercept es eficaz en la AR de reciente comienzo, siendo superior al tratamiento aislado con MTX y reduciendo el deterioro radiológico, por lo que es probable que se proponga su uso en etapas precoces de la enfermedad en los próximos años.

El etanercept es bien tolerado al menos a corto plazo. Se han descrito reacciones locales en el sitio de la inyección e infecciones de vías respiratorias altas (sinusitis, rinitis, faringitis), generalmente poco importantes, por lo que no se debe utilizar en pacientes con infección activa y se debe suspender en caso de que ésta aparezca. Aparecen anticuerpos anti-etanercept hasta en el 16% de los pacientes pero no tienen carácter neutralizante y no se relacionan con la respuesta clínica ni con los efectos secundarios.

La **IL-1** es junto con el TNF $\alpha$  la citocina proinflamatoria más importante en la patogenia de la AR, y por tanto susceptible de ser inhibida terapéuticamente. El antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra) ha demostrado ser eficaz primero en estudios no controlados, en los que se evidenció la necesidad de tratamientos subcutáneos diarios, y en un estudio comprobado con placebo de 24 semanas de duración. La dosis de 150 mg/d fue la más eficaz en reducir la actividad inflamatoria y demostró también una menor progresión del deterioro radiológico. El tratamiento fue bien tolerado y el principal efecto secundario fueron molestias y eritema en el lugar de la inyección que



en pocas ocasiones obligaron a suspender el tratamiento. Sin embargo, la mejoría fue menor que la encontrada con los inhibidores del TNF $\alpha$ .

Se ha utilizado la administración del receptor soluble de la IL-1 tipo I con escasa mejoría clínica y aparición de efectos secundarios severos en algunos pacientes, por lo que su uso se ha desestimado.

La **IL-10** es una de las principales citocinas antiinflamatorias, que ejerce su acción inhibiendo la liberación de IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  y GM-CSF, así como la proliferación de las células T inducida por antígenos. Por ello posee una actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, con eficacia terapéutica demostrada en modelos de artritis y con potencial utilidad en la AR. Hay que señalar que algunos agentes clásicos utilizados en la AR, como el aurotiomalato sódico o la ciclosporina A, aumentan la producción de IL-10. Existen trabajos en fase I/II que han demostrado que el tratamiento con IL-10 recombinante humana (rHIL-10) asociada a MTX produce mejoría clínica, si bien son necesarios más estudios clínicos.

#### f) Cirugía

La sinovectomía realizada en diferentes localizaciones ofrece mejoría y mayor capacidad de la función articular. Es más frecuente a nivel de la muñeca y de la rodilla, sobre todo en caso de sinovitis persistente, refractaria a tratamientos locales.

En otros casos es necesaria la artroplastia o recambio articular, a nivel de la cadera y rodilla, sobre todo en casos en los que en la articulación afectada se producen cambios degenerativos secundarios. La resección de la cabeza de los metatarsianos está indicada en casos de dolor y subluxación que no se corrigen satisfactoriamente con barras ortopédicas. En pacientes con clínica de síndrome del túnel carpiano persistentes o con afectación electromiográfica severa del nervio mediano es necesaria la descompresión quirúrgica del mismo.

#### g) Fisioterapia

La fisioterapia y la terapéutica ocupacional son aspectos importantes en el tratamiento de la AR. Es importante recordar el concepto de «protección articular», enseñando al paciente a proteger

sus articulaciones, con el fin de evitar la progresión del deterioro articular, y a practicar ejercicios para conservar la fuerza y la movilidad articular. La colocación de férulas en las muñecas y las manos son importantes para evitar la desviación en ráfaga cubital de las articulaciones MCF, y se recomiendan al menos durante el descanso nocturno, ya que también alivian las manifestaciones del síndrome del túnel carpiano.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida y se caracteriza clínicamente por sucesivas exacerbaciones y remisiones, serológicamente por la presencia de múltiples autoanticuerpos, especialmente anticuerpos antinucleares (AAN), y patológicamente por inflamación en diversos órganos. El compromiso del aparato locomotor y de la piel es muy común, pero puede haber manifestaciones clínicas en cualquier órgano de la economía. Su pronóstico ha mejorado notablemente en las últimas dos décadas, aunque a veces, la irreversibilidad de las lesiones producidas conduce a déficits funcionales que comprometen la vida del paciente.

La incidencia anual del LES es de 7/100.000 habitantes y su prevalencia de 1/2.000, existiendo ciertas etnias (razas afro-americana e hispana en Estados Unidos, asiáticas) en que el LES es más frecuente y más grave. La mayoría de los casos comienzan entre los 17 y 35 años y la relación mujer/varón es 10/1; esta preponderancia femenina es menos marcada cuando la enfermedad comienza en la edad infantil o después de los 65 años.

El diagnóstico de LES se basa en los datos clínicos y de laboratorio, existiendo unos criterios diagnósticos revisados de la ACR de 1982 (Tabla I). Sin embargo, existen LES incuestionables que no llegan a cumplir los cuatro criterios exigidos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas y la evolución son muy variables. Es posible que algunos pacientes sólo tengan una o algunas manifestaciones clíni-

**TABLA I. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico**

- 
1. **Rash malar.**
  2. **Rash discoide.**
  3. **Fotosensibilidad.**
  4. **Úlceras orales o nasofaríngeas.**
  5. **Artritis.**
  6. **Serositis:**
    - a) Pleuritis
      - o
    - b) Pericarditis
  7. **Enfermedad renal:**
    - a) Proteinuria persistente > 0,5 g/24 h
      - o
    - b) Cilindros celulares
  8. **Enfermedad neurológica:**
    - a) Convulsiones, sin consumo de drogas o trastornos metabólicos sospechosos
      - o
    - b) Psicosis no debida a drogas o trastornos metabólicos
  9. **Enfermedad hematológica:**
    - a) Anemia hemolítica, con reticulocitosis
      - o
    - b) Leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup> en dos o más determinaciones)
      - o
    - c) Linfopenia (< 1.500/mm<sup>3</sup> en dos o más determinaciones)
      - o
    - d) Trombocitopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de drogas sospechosas)
  10. **Trastorno inmunológico:**
    - a) Fenómeno LES positivo
      - o
    - b) Título anormal de anticuerpos frente al DNA nativo
      - o
    - c) Anti-Sm positivo
      - o
    - d) Test luético no treponémico falsamente positivo durante seis meses. Se debe descartar la sífilis demostrando la negatividad de las pruebas treponémicas (TPI, FTA).
  11. **Anticuerpos antinucleares positivos** detectados por técnicas de inmunofluorescencia, una vez descartada la ingesta de fármacos capaces de producir cuadros de lupus inducido
- 

Se puede considerar que un paciente es portador de lupus eritematoso sistémico si reúne cuatro o más de los anteriores criterios, de forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación.

cas leves, mientras que en otros se observa desde el principio la afección de múltiples órganos de carácter severo.

### a) Síntomas constitucionales

La astenia y la fatigabilidad (80%) suelen acompañar a los brotes de la enfermedad. No es infrecuente la asociación de astenia, artromialgias y febrícula, remediando un síndrome «gripal». La anorexia y la pérdida de peso son asimismo habituales e indicativas de actividad. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan fiebre en algún momento, frecuentemente como síntoma inicial. La fiebre continúa, en picos o febrícula plantea siempre el problema de su diferenciación con la fiebre de origen infeccioso.

Aunque la mayoría de los episodios febriles, autolimitados en el seno del LES, corresponden a fiebre lúpica, no debe olvidarse que el paciente lúpico, por sufrir una enfermedad inmune y por recibir frecuentemente corticosteroides y/o inmunosupresores, es propenso a sufrir infecciones y por tanto no debe establecerse nunca el diagnóstico de fiebre lúpica, sin haber descartado una infección. Son datos orientativos, no definitivos, de un origen infeccioso, la leucocitosis, los escalofríos y la ausencia de datos de actividad lúpica a otros niveles.

### b) Manifestaciones del aparato locomotor

Constituyen una de las manifestaciones más frecuentes en el LES. En la Tabla II aparecen las más importantes.

La participación articular alcanza al 90% de los pacientes y varía desde simples artralgiyas hasta una artritis deformante.

Las artralgiyas aparecen en un 24% de los casos como la única manifestación articular y en un porcentaje mucho mayor, asociadas a otras alteraciones del aparato locomotor. Son frecuentemente simétricas, intermitentes y erráticas y pueden acompañarse de rigidez articular.

La artritis intermitente y migratoria es la forma más habitual de artritis en el LES; suele acompañarse de signos inflamatorios, que se resuelven en 12-48 horas sin dejar secuelas.

Se localiza más frecuentemente en las manos (muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales), rodillas y codos y en general no afecta a más de cuatro articulaciones a la vez. En la radiología puede verse aumento de partes blandas y osteopenia yuxtaarticular.

**TABLA II. Manifestaciones del aparato locomotor**

---

<b>1. Articulaciones:</b>
Artralgias
Artritis intermitente
Artritis persistente
Artropatía de Jaccoud
Osteonecrosis aséptica
<b>2. Partes blandas:</b>
Tendonitis
Laxitud ligamentaria e hiper movilidad articular
Roturas tendinosas
Fibromialgia
Calcificaciones de partes blandas
Calcificaciones capsulares
Calcinosis cutis
Calcinosis universalis
<b>3. Músculo:</b>
Miopatía inflamatoria
Miopatía vacuolar
Miositis con cuerpos de inclusión
Miopatía esteroidea
Miopatía por antipalúdicos
<b>4. Hueso:</b>
Osteoporosis
Acrosteólisis (artropatía mutilante)

---

Un 8-10% de los pacientes presenta una poliartrosis persistente que afecta de forma bastante simétrica a grandes y pequeñas articulaciones, acompañándose de rigidez matutina.

A diferencia de lo que ocurre en la artritis reumatoide, no produce deformidades ni erosiones radiológicas. Los pacientes con artritis persistente no suelen presentar manifestaciones viscerales mayores, e inversamente, en los casos con afectación del sistema nervioso o nefritis grave la artritis no constituye un problema de importancia.

A veces se produce desviación cubital, que tiene la peculiaridad de ser reducible, a diferencia de la AR, con subluxación de las MCF y deformidad en cuello de cisne de los dedos, que se denomina **artropatía de Jaccoud**. Esta circunstancia se da en el 5-10% de casos. En ocasiones se produce las mismas alteraciones en los pies.

En ocasiones existe afectación de partes blandas en forma de tenosinovitis, laxitud ligamentaria e hiper movilidad articular (17%) o calcificaciones generalmente de la piel (calcinosis cutis), relacionadas con lesiones necrotizantes y ulceradas en la piel vecina, o las del tejido celular subcutáneo consecutivas a paniculitis lúpica. La

fibromialgia constituye un importante problema en los pacientes con LES, tanto por su prevalencia (22-61%) como por su impacto clínico.

No existe correlación entre la aparición de este síndrome y la actividad del LES y tampoco conocemos los mecanismos por los que los pacientes lúpicos desarrollan fibromialgia

A nivel óseo puede aparecer osteonecrosis aséptica (ONA). Las localizaciones más frecuentes son las epífisis proximales de fémur y húmero, los condilos femorales, los huesos del carpo y los del pie; en muchos casos afecta a varias articulaciones.

La resonancia magnética es la técnica diagnóstica más sensible. Como la mayoría de los casos recaen en pacientes que reciben o han recibido corticosteroides, se adjudica a estos fármacos un papel en su patogenia. Algunos datos sugieren que el mayor riesgo de sufrir ONA, va ligado a la instauración brusca de una dosis alta de corticosteroides y mantenida al menos durante un mes; sin embargo, otros estudios lo relacionan con la dosis total recibida o con la mayor duración del tratamiento. Otros factores de riesgo para sufrir ONA son la presencia de fenómeno de Raynaud, de vasculitis y de rasgos cushingoides, y la positividad de los anticuerpos antifosfolípido.

Hasta el 50% de los pacientes con LES sufren mialgias, aunque sólo en el 5% de los casos puede establecerse el diagnóstico de miopatía lúpica, es decir, una miopatía no secundaria a la medicación ni a otra enfermedad subyacente distinta del LES. El 7% de los pacientes con polimiositis tienen también criterios de LES y constituyen un síndrome de solapamiento denominado lupusmiositis. En ocasiones los fármacos empleados en el LES, como los corticosteroides o la cloroquina, pueden producir una miopatía.

### **c) Manifestaciones cutáneas**

Se presentan en el 85% de los pacientes con LES. Sobre la base de su histología, Gilliam las clasificó en lesiones específicas (muy sugestivas de LES) e inespecíficas.

#### **1. Lesiones cutáneas específicas**

Se subdividen en agudas, subagudas y crónicas. Histológicamente todas ellas presentan una

combinación en grados variables de atrofia epidérmica, hiperqueratosis, pérdida de orientación y degeneración de las células de la capa basal de la epidermis, con presencia de vacuolas entre o dentro de las mismas (degeneración vacuolar), edema de la dermis y borramiento de la unión dermoepidérmica por un infiltrado inflamatorio mononuclear, que puede extenderse hacia las capas más profundas de la dermis. El predominio de alguno de estos rasgos orienta el diagnóstico hacia una de las tres variedades de lupus cutáneo. Así, en las lesiones crónicas de lupus discoide predomina la hiperqueratosis con tapones foliculares y la atrofia epidérmica; el infiltrado inflamatorio es preferentemente perifolicular y con frecuencia alcanza a las capas más profundas de la dermis. En el lupus subagudo las lesiones suelen ser más superficiales, con predominio de la alteración epidérmica y degeneración vacuolar; el infiltrado inflamatorio es menos intenso, predominantemente subepidérmico y de distribución perivascular. En las lesiones agudas los cambios histológicos son, en general, menos evidentes y pueden consistir simplemente en edema de la dermis y degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis.

**Lupus cutáneo agudo.**— La lesión aguda «localizada» típica es un eritema confluyente y simétrico en las mejillas y dorso de la nariz, que respeta el surco nasolabial —a diferencia de la dermatitis seborreica— y el área periorbitaria, al que se denomina eritema malar en vespertilio (murciélago) o en alas de mariposa. Las lesiones pueden ser también eritemopapulosas y extenderse a la frente y a la zona del escote.

Persisten desde unas horas a varias semanas o meses, y no dejan lesiones residuales. Existe una asociación neta de estas lesiones tanto con la exposición al sol como con la actividad del LES. El eritema malar es más frecuente en las mujeres y en los grupos de edad más jóvenes.

Las lesiones agudas a veces coexisten con lesiones subagudas, pero rara vez con las discoides; a menudo se acompañan de ulceraciones orales o en la mucosa nasal. Aunque las lesiones agudas son muy características, puede plantearse su diagnóstico diferencial con el acné rosácea, con la dermatitis seborreica o con la dermatomiositis.

**Lupus cutáneo subagudo.**— Las lesiones se presentan en brotes, relacionados frecuentemente con la exposición al sol, y se localizan en áreas

fotoexpuestas: cuello, escote, espalda, brazos, antebrazos, dorso de manos y, menos frecuentemente, en la cara. Pueden adoptar dos tipos de morfología: anular o papuloescamosa. La forma anular o anular-policíclica, consiste en lesiones redondeadas de borde eritematoso, a veces descamativo, con tendencia a crecer periféricamente a la vez que se va aclarando la zona central; cura sin dejar lesiones cicatriciales pero sí una zona de hipopigmentación central, que puede simular un vitíligo. Las lesiones papuloescamosas o psoriasiformes son igualmente redondeadas y crecen periféricamente dando lugar a una placa eritematodescamativa, pero sin aclaramiento central. El 85% de los pacientes con lupus cutáneo subagudo presentan fotosensibilidad.

En el 50% de los casos no hay manifestaciones sistémicas de LES, o si las hay son generalmente leves, de manera que sólo en un 10% hay afección renal o neurológica graves. Los anticuerpos anti-Ro son positivos en el 70% de los casos y el factor reumatoide en el 30%. Existe una cierta asociación con el fenotipo HLA-B8 y DR319.

Pueden observarse lesiones subagudas, idénticas a las del LES, en el curso del síndrome de Sjögren así como en algunos casos de déficits genéticos del complemento.

**Lupus cutáneo crónico.**— La lesión cutánea crónica característica es el lupus eritematoso discoide (LED) «clásico». Se trata de placas o pápulas eritematosas de curso crónico, redondeadas y bien delimitadas, con una superficie descamativa o hiperqueratósica; cuando curan lo hacen dejando cicatrices atróficas, placas de alopecia y alteración de la pigmentación.

Pueden desencadenarse por la luz solar, aunque no tan frecuentemente como las lesiones agudas y subagudas. La localización típica es en las proximidades del pabellón auricular (mejilla, zona temporal, zona retroauricular) o en el propio pabellón.

Las lesiones de LED se observan en el 10-25% de los pacientes con LES y por otra parte, sólo un 5% de los pacientes con LED desarrollarán criterios de LES, de manera que en su inmensa mayoría, el LED debe ser considerado como una enfermedad confinada a la piel. No obstante, algunos casos de LED estrictamente cutáneos muestran alteraciones analíticas propias del LES, como anticuerpos antinucleares (AAN) a bajo título, leucopenia o serología de lúes falsamente positiva.

El significado pronóstico de estos hallazgos no está claro, pero parece prudente en estos pacientes, establecer un discreto seguimiento por si en algún momento desarrollaran manifestaciones sistémicas; ello es especialmente recomendable en el LED generalizado, por ser la variedad discoide con más riesgo de progresar a LES.

## 2. Lesiones cutáneas no específicas

La fotosensibilidad, fuertemente asociada a la positividad de los anticuerpos anti-Ro, se presenta en un 30-60% de los pacientes; la radiación ultravioleta es la responsable de este fenómeno, por el que se desencadenan brotes cutáneos y/o extracutáneos de lupus. Las telangiectasias sobre una lesión discoide o en el área periungueal se observan en el 15% de los pacientes. Las úlceras mucosas, la alopecia difusa y el «pelo lúpico» —pelo corto y frágil en la región frontal— son frecuentes, mientras que los nódulos reumatoideos subcutáneos son raros. Otras manifestaciones inespecíficas tienen como substrato anatomopatológico una vasculitis cutánea. Así, la vasculitis en las vénulas y arterias distales de los dedos puede producir nódulos dolorosos y pequeños en esta localización, hemorragias en astilla o incluso pequeños infartos cutáneos en el borde lateral de las uñas; la vasculitis leucocitoclástica se manifiesta frecuentemente como púrpura palpable en las piernas y los fenómenos vasculíticos en la dermis más profunda, son responsables de placas de urticaria que duran más de 24 horas, conocidas como urticaria-vasculitis.

### d) Manifestaciones renales

La clasificación histológica de las lesiones renales lúpicas, engloba bajo la denominación de «nefritis lúpica» lesiones que desde los puntos de vista clínico, morfológico, patogénico y pronóstico son muy heterogéneas; adicionalmente, existen algunas formas de afectación renal en el LES no contempladas en dicha clasificación (microangiopatía trombótica renal, nefritis tubulointersticial) y por otra parte, la categorización de una lesión renal en alguno de los grupos de la OMS tiene una utilidad pronóstica limitada. En la Tabla III aparecen los tipos de nefritis lúpica.

**TABLA III. Clasificación de la nefritis lúpica**

---

<b>I. GLOMÉRULO NORMAL:</b>
A) Normal (por todas las técnicas).
B) Normal por microscopía óptica pero con depósitos en microscopía electrónica o inmunofluorescencia.
<b>II. ALTERACIONES MESANGIALES PURAS (MESANGIOPATÍA):</b>
A) Ensanchamiento mesangial y/o leve hiper celularidad (+).
B) Moderada hiper celularidad (++)
<b>III. GLOMERULONEFRITIS FOCAL SEGMENTARIA (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas):</b>
A) Lesiones activas necrotizantes.
B) Lesiones activas y esclerosantes.
C) Lesiones esclerosante.
<b>IV. GLOMERULONEFRITIS DIFUSA:</b>
A) Sin lesiones segmentarias.
B) Con lesiones activas necrotizantes.
C) Con lesiones activas y esclerosantes.
D) Con lesiones esclerosantes.
<b>V. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA:</b>
A) Membranosa pura.
B) Asociada con lesiones de categoría II (a o b).
<b>VI. GLOMERULONEFRITIS ESCLEROSANTE AVANZADA.</b>

---

Adicionalmente, se ha tratado de ampliar la potencia pronóstica de esta clasificación, complementándola con unos índices de actividad y de cronicidad que cuantifican la reversibilidad o irreversibilidad de las lesiones presentes en la biopsia renal.

Probablemente en todos los LES hay lesiones renales si se investigan por IF y microscopía electrónica, pero sólo en el 47% hay evidencia clínica de afectación renal. De acuerdo con sus características clínicas, pronósticas y patogénicas, las diversas formas de nefropatía que se observan en el LES pueden encuadrarse en uno de los siguientes grupos:

### 1. Glomerulonefritis lúpica

Tanto la glomerulonefritis (GN) mesangial como las formas proliferativas focal y proliferativa difusa parecen compartir el mismo mecanismo patogénico y, en gran medida, representan estadios diferentes dentro de un espectro continuo de lesiones. Constituyen el grupo más fre-

cuentemente encontrado en la biopsia renal. En general, se presentan durante los cinco primeros años del LES e inciden en pacientes con signos biológicos de actividad, especialmente anticuerpos anti-ADN elevados y consumo de complemento. La GN mesangial suele cursar con mínima microhematuria y/o proteinuria, pero puede ser asintomática o, rara vez, conducir a un síndrome nefrótico; la mayoría de los casos remiten, pero un pequeño porcentaje progresa a formas más graves.

Las diferencias histológicas entre las formas proliferativa focal y proliferativa difusa son en gran parte cuantitativas, habiéndose establecido el límite de un 50% de los glomerulos afectados para establecer un diagnóstico u otro. La GN focal cursa con proteinuria y microhematuria variables y el 20% de los casos evoluciona a formas más graves. La GN proliferativa difusa es la que con mayor frecuencia provoca lesiones determinantes de la evolución a esclerosis; en más del 50% de los casos se manifiesta por síndrome nefrótico y a menudo cursa con hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia renal.

La transformación histológica de una clase a otra de GN lúpica ocurre en el 10-45% de los casos. En general, la transformación de un patrón de nefritis más leve a uno más grave se refleja clínicamente por aumento de la proteinuria y/o disminución de la función renal.

## 2. Nefropatía membranosa

Representa entre el 10 y el 27% de las nefropatías lúpicas.

Aproximadamente la mitad de ellas corresponden a formas membranosas puras y la otra mitad presenta rasgos asociados de inflamación proliferativa más o menos extensa (glomerulonefritis membranoproliferativa). Algunos estudios muestran que la nefropatía membranosa es de aparición más tardía, respecto al comienzo del LES, que la GN lúpica. La manifestación más frecuente es la proteinuria, que en el 50% de los casos alcanza rango nefrótico. En general, la nefropatía membranosa pura incide en pacientes con escasa actividad lúpica y no es infrecuente que los anticuerpos anti-ADN, el complemento e incluso los AAN sean negativos o normales.

El pronóstico de la nefropatía membranosa pura es bueno con una supervivencia renal a los

diez años que oscila entre el 84% y el 100%; este pronóstico empeora progresivamente en las formas membranoproliferativas en relación con el grado y extensión de las alteraciones proliferativas asociadas. El índice de cronicidad no parece de tanta utilidad pronóstica en la nefropatía membranosa como en las formas proliferativas.

## 3. Nefritis lúpica tubulointersticial

Aunque la afectación tubulointersticial es un hallazgo relativamente frecuente en la biopsia renal de pacientes con GN lúpica, la nefritis tubulointersticial como hallazgo único o predominante, es decir con escasas o ausentes lesiones glomerulares, es muy infrecuente. La mayoría de los pocos casos descritos cursan con fracaso renal agudo y muchos, recuperan función con corticosteroides en dosis altas.

## 4. Microangiopatía trombótica renal

Es una lesión renal muy trascendente por su potencialidad de abocar a insuficiencia renal terminal. Relacionada con trombosis en la microvasculatura renal, es una lesión escasamente inflamatoria, que puede provocar HTA temprana, síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva que puede requerir diálisis.

Frecuentemente cursa con positividad de anticuerpos antifosfolípido y puede asociarse con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación neurológica, remediando una púrpura trombótica trombocitopénica.

## 5. Otras formas de afectación renal en el LES

La vasculitis renal es infrecuente pero se han descrito casos de glomerulonefritis necrotizante focal segmentaria por vasculitis del capilar glomerular. La trombosis de la vena renal puede complicar cualquier tipo de nefropatía lúpica, especialmente si cursa con síndrome nefrótico, aunque con mayor frecuencia se presenta en la nefropatía membranosa.

Algunos pacientes tienen alteraciones en la biopsia renal en ausencia de afectación clínica (nefritis silente). En la mayoría de los casos la le-

sión renal es una GN mesangial, pero puede haber lesiones proliferativas.

A pesar de que la amiloidosis secundaria es una complicación frecuente de las enfermedades reumáticas inflamatorias, su asociación con LES es muy rara; casi la mitad de los casos descritos aparecen en los cinco primeros años de enfermedad.

Generalmente se presenta con proteinuria, con o sin síndrome nefrótico. Se especula si los pacientes lúpicos con poliartritis persistente, que presentan un aumento de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, proteína sérica amiloide A, IL-6) similar al observado en la artritis reumatoide, podrían tener mayor riesgo de presentar amiloidosis secundaria.

#### 6. Insuficiencia renal terminal, diálisis y trasplante

Un 23% de los pacientes con nefritis lúpica llegarán a insuficiencia renal terminal y los datos que parecen predecir esta situación son: a) HTA, b) formas histológicas proliferativa difusa y microangiopatía trombótica renal, c) creatinina plasmática superior a 1,4 mg/dl, y d) índice de cronicidad elevado. Hay datos contradictorios respecto a si otras circunstancias (índice histológico de actividad, edad, sexo, raza, retraso del momento de la biopsia, índice global de actividad de la enfermedad elevado, etc.) representan un factor de riesgo para llegar a insuficiencia renal terminal.

Al llegar a enfermedad renal terminal la actividad lúpica tiende a disminuir. Después de comenzar la diálisis se recomienda esperar al menos tres meses para el trasplante renal, pues hasta en un 10% de los pacientes hay recuperación parcial de la función renal. El pronóstico a largo plazo de los enfermos lúpicos con insuficiencia renal terminal es similar al de los pacientes no lúpicos sometidos a un programa de diálisis y/o trasplante y es mejor que en pacientes con otras enfermedades reumáticas.

Aunque los pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipina pueden ser trasplantados con éxito, se han descrito casos en los que la microangiopatía trombótica recidivó en el injerto, así como trombosis en los vasos del riñón trasplantado; por tanto, especialmente en los casos que han presentado manifestaciones tromboembólicas previas, podría estar indicada la anticoagulación profiláctica.

Hay controversia respecto al momento en el que realizar la biopsia renal y al valor que se puede dar a ésta, pero parece recomendable realizarla cuando hay microhematuria y/o proteinuria significativas (>1 g/día), cuando hay una disminución de la función renal, en los casos en los que hay fundadas sospechas de estar ante una microangiopatía trombótica renal, por las especiales connotaciones pronósticas y terapéuticas que esta forma conlleva, y ante la sospecha de transformación histológica de una forma a otra más grave.

#### e) Manifestaciones neuropsiquiátricas

Presentes en el 50-60% de los casos. Se engloban en un mismo apartado ambos tipos de alteraciones porque muchas veces se presentan asociadas.

La cefalea y la migraña son los síntomas neurológicos más frecuentes (10-40%). Las convulsiones (15-20%) suelen ser tempranas, aunque también aparecen en la etapa terminal. Los accidentes cerebrovasculares (5-15%) corresponden a infartos isquémicos o hemorrágicos y al igual que la mielitis transversa, los síndromes del tipo Guillain-Barré, la corea y la migraña se asocian con la positividad de los anticuerpos antifosfolípido.

Una polineuropatía sensitiva o mixta es la manifestación más frecuente del sistema nervioso periférico (10%); más rara es la mononeuritis múltiple o la polineuropatía motora en relación con vasculitis. Es probable que la meningitis aséptica, a veces atribuida a ciertos fármacos (ibuprofeno, tolmetina, sulindaco, diclofenaco, azatioprina), tenga un origen vírico no demostrado.

Los déficits cognitivos se observan en el 26-75% de los pacientes, dependiendo de los test empleados y de la presencia o ausencia de otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Se definen por déficit de memoria junto a dificultad de comprensión, dificultad en la capacidad de abstracción, afasia, apraxia, agnosia o cambios en la personalidad. Pueden tener una base orgánica o psicológica.

Un grado máximo de los trastornos cognitivos es la demencia multiinfarto, en la que pueden tener un papel los anticuerpos antifosfolípido. Los síntomas psicóticos aislados son menos frecuentes (10%). Hay alteraciones psiquiátricas meno-

res (trastornos de la personalidad, ansiedad, depresión, etc.), que muchas veces reflejan problemas de adaptación a la enfermedad, hasta en el 50% de los pacientes.

El diagnóstico del LES neuropsiquiátrico es fundamentalmente clínico. Hay que tener en cuenta que muchas veces los síntomas neurológicos son el resultado de complicaciones metabólicas, hipertensión arterial, infecciones o efectos secundarios del tratamiento. La analítica de sangre y los niveles de autoanticuerpos séricos no parecen reflejar la actividad de la enfermedad en pacientes con afectación cerebral. Se detectan anomalías del LCR en el 30% de los casos; el EEG es inespecífico: ondas lentas y a veces alteraciones focales; la atrofia cerebral, en parte relacionada con la corticoterapia, es habitual en la tomografía computarizada. No hay una relación clara entre los hallazgos en las técnicas de imagen y los síntomas neuropsiquiátricos ni hay ninguna lesión que sea específica. La resonancia magnética (RM) puede mostrar múltiples pequeñas áreas de aumento de la señal en la sustancia blanca periventricular o subcortical, tanto en los pacientes que tienen afectación neuropsiquiátrica como en los que no la tienen e incluso en personas mayores con factores de riesgo para sufrir ACVA, por lo que se consideran inespecíficas y se piensa que reflejan enfermedad vascular subyacente. La tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado anomalías en el metabolismo celular y en el flujo sanguíneo cerebral de pacientes con LES, incluso en zonas sin lesión estructural en la RM, pero es muy cara y poco asequible. El SPECT (tomografía computarizada por emisión simple de fotones) tampoco se correlaciona bien con los síntomas y ha demostrado áreas de hipoperfusión cerebral incluso en pacientes sin clínica neurológica.

### f) Manifestaciones hematológicas

La anemia del tipo de los trastornos crónicos (anemia inflamatoria) es la más frecuente y se relaciona con la actividad de la enfermedad. Es una anemia normocrómica y normocítica con sideremia y capacidad de fijación del hierro disminuidas y con ferritina elevada. La anemia hemolítica aparece en un 10% de los pacientes lúpicos y está mediada por anticuerpos calientes de tipo

IgG (ocasionalmente IgA), que se traducen por una prueba directa de Coombs positiva para Ig y complemento. El 50% de los pacientes lúpicos presentan Coombs directo positivo de tipo complemento (no Ig), que no es indicativo de hemólisis y se debe a la presencia de inmunocomplejos unidos a los receptores para C3b del hematíe. Las manifestaciones clínicas dependen de lo rápido que se instaure la hemólisis e incluyen fiebre, dolor abdominal y lumbalgia si lo hace de forma aguda; si por el contrario se establece solapadamente, la sintomatología puede ser escasa. Típicamente, la bilirrubina no conjugada y el urobilinógeno están incrementados y la haptoglobina disminuida o incluso ausente; sin embargo, muchos casos cursan con un ligero grado de hemólisis crónica, que repercute escasamente sobre estos parámetros. La asociación de anemia hemolítica y trombopenia, conocida como síndrome de Evans, se relaciona con la positividad de los anticuerpos anticardiolipina.

Otras causas de anemia en el LES son la insuficiencia renal, la hemorragia digestiva por fármacos y, más raramente, la aplasia-hipoplasia de células rojas, la anemia hemolítica por crioaglutininas y la anemia hemolítica microangiopática, relacionada esta última con la positividad de anticuerpos anticardiolipina en el seno de una microangiopatía trombótica. En el paciente con anemia de instauración brusca no bien filiada, debe descartarse la hemorragia alveolar pulmonar.

La leucopenia (50%), suele asociarse a actividad de la enfermedad aunque deben descartarse otras causas como fármacos o infección. Es dudoso que la leucopenia per se, sea responsable de la mayor incidencia de infecciones en el LES.

La linfopenia (< 1.500/mm<sup>3</sup>) se observa en el 84% de los pacientes lúpicos en fase activa. Existe evidencia de que los anticuerpos antilinfocito, generalmente de clase IgM, juegan un papel en la linfopenia.

En los pacientes lúpicos son frecuentes (33%) las cifras de plaquetas inferiores a 100.000/mm<sup>3</sup> pero sólo en el 10% de los casos puede hablarse de trombopenia grave con menos de 10.000/mm<sup>3</sup>. Se trata de una trombopenia por destrucción periférica mediada por anticuerpos antiplaquetarios. La conocida asociación entre trombopenia y anticuerpos antifosfolípidos (aFL), sugiere que estos anticuerpos pueden tener también un papel trombocitolítico al reaccionar con algún lípido de la membrana plaquetaria.



Entre los pacientes con LES, un 27% muestran positividad para el anticoagulante lúpico (ALE) y un 20-50% para los anticuerpos anticardiolipina (aCL). A la asociación de estos aFL con ciertas manifestaciones clínicas, se le denomina síndrome antifosfolípido (SAF); en los casos en que esta asociación se observa en pacientes con LES o alguna otra enfermedad del tejido conjuntivo, se utiliza el término SAF secundario. Las manifestaciones clínicas que se asocian a los aFL son: a) trombosis de vasos arteriales o venosos de cualquier tamaño y localización, b) abortos, c) livedo reticularis, y d) trombopenia. No obstante, sólo un tercio de los pacientes con ALE y la mitad de los que presentan aCL sufrarán trombosis y/o abortos.

### g) Manifestaciones pulmonares

La pleuritis acaece en un 50% de los pacientes y puede acompañarse de derrame pleural uni o bilateral de cuantía variable, generalmente pequeño. El líquido pleural suele ser un exudado con glucosa normal en contraste con la artritis reumatoide, elevación de leucocitos polimorfonucleares en fase aguda y de linfocitos en fases más tardías y descenso de complemento. Se ha sugerido que la positividad de los AAN en el líquido pleural es la prueba más sensible para el diagnóstico de pleuritis lúpica; sin embargo, no está claro hasta qué punto este hallazgo tiene mayor significación diagnóstica que si se encuentra en el suero. Si hay dudas diagnósticas con otras etiologías, especialmente infección, o si el derrame es cuantioso, debe realizarse pleurocentesis y/o biopsia pleural.

La alteración pulmonar más frecuente en el LES, junto con la pleuritis, es la pérdida de volumen, con elevación de un hemidiafragma, a veces de ambos, y atelectasias lineales paradiafragmáticas (pulmón «encogido»), achacado todo ello a un trastorno muscular del diafragma. La neumonitis aguda lúpica aparece en el 9% de los pacientes y se manifiesta por fiebre, disnea, tos, dolor torácico y raramente hemoptisis. En la radiografía de tórax se observan infiltrados parcheados bilaterales en los lóbulos inferiores con o sin derrame pleural, elevación diafragmática o atelectasias.

La hemorragia pulmonar es una manifestación poco frecuente (2%) pero con una mortalidad del 50-90%. Se manifiesta por disnea con hipoxemia,

hemoptisis y anemización rápida. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados alveolares difusos, pero también puede ser normal. La extensión de la hemorragia no se correlaciona con la cuantía de la hemoptisis, que incluso puede no existir, ya que el sangrado ocurre en la porción acinar del pulmón. Un dato de interés diagnóstico es que la difusión del monóxido de carbono está aumentada por la presencia de hemoglobina en el alvéolo. La broncoscopia puede evidenciar sangre en los bronquios y el lavado broncoalveolar, macrófagos con hemosiderina, aunque ambos hallazgos también están presentes en otras causas de hemoptisis. La hemorragia pulmonar aparece generalmente en pacientes con otras manifestaciones lúpicas activas y con niveles elevados de anticuerpos anti-ADN.

La incidencia de hipertensión pulmonar «primaria» en el LES es del 5-14%. Se manifiesta por disnea progresiva con radiología normal, discreta hipoxemia y un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar con difusión reducida de monóxido de carbono. Se asocia frecuentemente con fenómeno de Raynaud y con positividad de anticuerpos anti-U1RNP, de factor reumatoide y de anticuerpos anticélulas endoteliales. El eco-doppler y sobre todo el cateterismo cardiaco confirman el diagnóstico.

La hipoxemia aguda reversible consiste en una insuficiencia respiratoria aguda sin evidencia de afección pulmonar parenquimatosa en la radiología simple ni en la TAC, que produce hipoxemia e hipocapnia con elevación del gradiente alveoloarterial; y responde satisfactoriamente a la corticoterapia.

### h) Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente. Se diagnostica clínicamente en el 30% de los casos, aunque estudios de autopsias la encuentran en más del 60%; adicionalmente, muchos pacientes presentan derrame pericárdico de pequeña cuantía en la ecografía, en ausencia de síntomas y de alteraciones en el ECG y en la radiografía de tórax. La pericarditis puede ser la manifestación inicial de la enfermedad y no es infrecuente que se acompañe de pleuritis. El taponamiento cardiaco (1%) y la pericarditis constrictiva son raras. El líquido pericárdico tiene características de exudado con neutrofilia, glucosa

disminuida y AAN positivos; sin embargo, ninguno de estos hallazgos descarta la etiología infecciosa, por lo que en caso de duda habrá que realizar una pericardiocentesis diagnóstica.

La miocarditis lúpica se define clásicamente por una combinación de taquicardia inexplicada, arritmias, alteraciones inespecíficas de la repolarización en el ECG e insuficiencia cardíaca congestiva y/o cardiomegalia no imputables a pericarditis ni a valvulopatía; así entendida, se diagnostica en aproximadamente el 14% de los pacientes. Sin embargo, la introducción de la ecocardiografía ha demostrado otras muchas alteraciones miocárdicas no sospechadas (descenso de la fracción de eyección, aumento de las cavidades cardíacas y zonas de hipo o acinesia), hasta en el 50% de los pacientes.

Un 10-15% de los pacientes presentan diversas valvulopatías, porcentaje que se duplica o se triplica en los casos con anticuerpos anticardiolipina positivos. Las válvulas más afectadas son la mitral y la aórtica y la lesión más frecuente, la insuficiencia. La endocarditis de Libman-Sacks (vegetaciones verrugosas no bacterianas) suele ser casi siempre asintomática. Las arterias coronarias también pueden afectarse en el LES. El infarto de miocardio es nueve veces más frecuente en los pacientes lúpicos que en la población general. Este incremento puede ser debido a arteriosclerosis acelerada, arteritis coronaria (poco frecuente en el LES) o trombosis. La arteriosclerosis precoz, demostrada en el 45% de las necropsias, se relaciona tanto con la corticoterapia crónica, como con otros factores frecuentemente presentes en los pacientes lúpicos, tales como hipertensión e hiperlipemia.

### **j) Manifestaciones vasculares**

El fenómeno de Raynaud se observa en aproximadamente un tercio de los casos, a veces (1-5%) como primera manifestación del LES. Es más frecuente entre los pacientes con anticuerpos anti-U1RNP y, a diferencia de lo que ocurre en la esclerosis sistémica, es menos intenso y no progresivo. Prácticamente todos los pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar «primaria» y muchos de los que sufren osteonecrosis, presentan fenómeno de Raynaud.

La vasculitis se observa en el 36 % de LES a lo largo de la enfermedad. Se distinguen dos tipos

clínico-histológicos: una vasculopatía inflamatoria mediada por inmunocomplejos y una vasculopatía no inflamatoria, estrechamente relacionada con los anticuerpos antifosfolípidos. La vasculitis inflamatoria, incluye los siguientes tipos de vasculitis: 1) vasculitis leucocitoclástica cutánea, que es la forma más frecuente en el LES y puede manifestarse por púrpura palpable, urticaria o nódulos; 2) vasculitis necrotizante sistémica tipo PAN, con mononeuritis múltiple, y 3) angeítis microvascular (capilaritis) responsable de daño renal (glomerulonefritis necrotizante focal segmentaria) y de hemorragia pulmonar. La vasculopatía no inflamatoria incluye los fenómenos trombóticos oclusivos de grandes vasos (isquemia de extremidades, infartos intestinales o hepáticos, isquemia cerebral, etc.) y de pequeños vasos (trombosis glomerular, livedo reticular, úlceras cutáneas, etc.).

### **j) Otras manifestaciones**

El aparato digestivo puede afectarse en el 30% de los casos. Algunos pacientes presentan dispepsia o náuseas en relación con la actividad de la enfermedad, sin evidencia de lesión gastrointestinal.

La vasculitis intestinal es una complicación grave, en la que hay que pensar ante cualquier dolor abdominal no bien filiado, especialmente en los pacientes que reciben corticosteroides. Frecuentemente cursa de forma insidiosa con dolor hipogástrico intermitente durante semanas o meses, acompañado o no de náuseas, vómitos, distensión abdominal, diarrea o rectorragia. Las lesiones histológicas asientan en las arterias pequeñas y en las vénulas y pueden ser indetectables en la arteriografía, por lo que a veces hay que recurrir a la laparotomía para establecer el diagnóstico.

Se observa elevación episódica de las enzimas hepáticas en el 55% de los casos de LES, imputable tanto a la ingesta de AINEs, especialmente salicilatos, como a la propia actividad de la enfermedad. Un 3% de los pacientes presentan una hepatitis lúpica, semejante a la hepatitis crónica activa pero con marcadores de VHB y VHC negativos y con anticuerpos antirribosomal P positivos.

Puede haber casos de peritonitis con dolor abdominal difuso, anorexia, náuseas y ocasionalmente vómitos, como manifestación de actividad

del LES. La pancreatitis aguda es una rara complicación en la que los estudios necrópsicos demuestran lesiones de arteritis.

La esplenomegalia se observa en el 10-20% de los pacientes lúpicos; las adenopatías son un hallazgo común (12-59%) e histológicamente corresponden a una hiperplasia reactiva.

## LUPUS Y EMBARAZO

Más de la mitad de los embarazos en mujeres con LES llegan a término sin problemas, aunque la incidencia de abortos (30%), muertes fetales (50%) y prematuridad es superior a la de la población normal. Los mecanismos implicados en estas complicaciones se han relacionado con la presencia de anticuerpos maternos IgG, capaces de atravesar la barrera placentaria. Si bien la amenorrea es frecuente en las pacientes lúpicas, la fertilidad es normal y la idea de que el embarazo exacerba la enfermedad se está desechando, aunque pueden observarse, tanto en la gestación como en el puerperio, brotes leves con afectación fundamentalmente cutánea y articular. El embarazo no está contraindicado en las pacientes con LES, pero deben tenerse en cuenta las siguientes precauciones: 1) la enfermedad debe estar inactiva en el momento de la gestación; 2) es necesario un seguimiento estricto de la paciente para detectar precozmente indicios de actividad; 3) debe vigilarse la función renal, teniendo en cuenta que en el embarazo normal puede existir proteinuria pero nunca en rango nefrótico; 4) si la madre presenta anticuerpos anti-Ro, anti-La y/o anti-U1RNP debe descartarse de forma temprana (intraútero) la presencia de bloqueo cardíaco congénito; 5) si hay positividad de anticuerpos antifosfolípido e historia previa de abortos, es necesario establecer un tratamiento profiláctico con AAS y/o anticoagulación, y 6) deben suspenderse los fármacos potencialmente teratogénos como la ciclofosfamida y los anticoagulantes orales; pueden emplearse los corticosteroides, azatioprina, hidroxiclороquina y la heparina subcutánea; los anticoagulantes orales pueden reintroducirse en caso de necesidad en el último trimestre. Para algunos autores, la historia de nefritis lúpica severa no contraindica el embarazo, aunque conlleva un elevado riesgo de preeclampsia.

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general es necesario un control periódico de la enfermedad que suele ser cada tres a seis meses dependiendo de la situación y el cuadro clínico de cada enfermo, siendo en épocas de exacerbación de la enfermedad, como es lógico, mucho más frecuente. Es necesaria una buena relación médico-enfermo a fin de que cualquier síntoma de alerta para el paciente sea comunicado lo antes posible a su médico, ya que el diagnóstico temprano de complicaciones o exacerbaciones de la enfermedad seguido de un tratamiento rápido adecuado, reduce la mortalidad y morbilidad.

Se debe aconsejar protección solar ya que la exposición a la luz ultravioleta (UV) puede desencadenar brotes de la enfermedad. Asimismo es necesaria la vacunación anual contra la gripe y el uso profiláctico de antibióticos en los pacientes con tratamiento inmunosupresor y que vayan a ser sometidos a exploraciones o técnicas de manipulación que conlleven riesgo de infección.

Vamos a detallar el tratamiento de cada una de las manifestaciones clínicas más importantes.

### Síntomas constitucionales

La fiebre es un síntoma frecuente del lupus, aunque sólo debe considerarse debida al LES tras haber eliminado una posible etiología infecciosa. Aunque la fiebre suele asociarse a otras manifestaciones de actividad del lupus, no hay que olvidar que las infecciones son también más frecuentes cuando el lupus está activo. La fiebre del LES responde a los AINE, aunque puede ser necesario añadir dosis pequeñas o moderadas de prednisona y/o antipalúdicos. En caso de infección, junto al tratamiento antibiótico, es conveniente disminuir la dosis de glucocorticoides a la mínima posible. Es preferible no usar sulfamidas, por la tendencia en lupus a desarrollar reacciones alérgicas a éstas.

Tanto el lupus como los glucocorticoides aumentan la susceptibilidad a la tuberculosis (TBC). Por ello creemos aconsejable realizar profilaxis con hidrazidas en los individuos con tuberculina positiva en aquellos pacientes con antecedentes de TBC o en aquellos que hayan estado

expuestos recientemente a enfermos con TBC pulmonar activa.

Aunque los pacientes con LES pueden hacer vida normal, deben no obstante evitar el ejercicio físico excesivo, y durante las exacerbaciones deben guardar reposo en cama o al menos disminuir sus actividades habituales.

### Lesiones cutáneas

Más de la mitad de los pacientes con LES presentan fotosensibilidad. Por ello, inicialmente deben evitar la exposición prolongada a la luz solar, protegiéndose las superficies expuestas con cremas de filtros solares con un factor de protección superior a 15. Posteriormente, estas precauciones podrán ser menos estrictas en los pacientes sin fotosensibilidad y por el contrario deben extremarse si hay datos claros de exacerbaciones tras la exposición a la luz solar. A este respecto es importante tener en cuenta que las lámparas fluorescentes blancas pueden también emitir radiación ultravioleta e inducir reactivación de la enfermedad en pacientes con fotosensibilidad. Las lesiones vasculífticas, eritematopapulosas, urticariales o ampollares y la alopecia difusa se asocian a enfermedad sistémica activa y no requieren tratamiento específico, ya que remiten al controlarse la actividad del proceso, aunque en estos pacientes la adición de antipalúdicos al tratamiento puede ser muy útil. En caso de lesiones discoides o de lupus cutáneo subagudo, los antipalúdicos junto con glucocorticoides tópicos son el tratamiento más efectivo. En la cara se debe utilizar un corticoide de baja potencia (hidrocortisona); en el tronco y las extremidades se pueden emplear fluorados. En lesiones refractarias puede ser eficaz la inyección intralesional con acetónido de triamcinolona. Los glucocorticoides por vía sistémica no suelen ser útiles para las lesiones discoides. Las lesiones cutáneas resistentes a antipalúdicos pueden responder a sulfonas, talidomida, azatioprina, metotrexato o retinoides (etretinato, isotretinoína).

### Manifestaciones musculoesqueléticas

Las artralgiyas y artritis mejoran con AINE, aunque algunos pacientes pueden requerir la adición de antipalúdicos y/o dosis pequeñas de predni-

sona (5-15 mg/día). En estos pacientes en que no se controla suficientemente su sintomatología articular puede también considerarse el añadir de 7,5 a 15 mg semanales de metotrexato con una pauta similar a la seguida en la artritis reumatoide.

Los pacientes con LES pueden padecer miopatía inflamatoria con debilidad muscular y elevación de enzimas musculares. Su tratamiento es igual que el de la polimiositis: dosis altas de prednisona, asociándose en caso de resistencia, azatioprina o metotrexato.

Esta miopatía no debe confundirse con la miopatía por glucocorticoides o, más rara vez, por antipalúdicos, que responde a la supresión del fármaco.

### Manifestaciones cardiopulmonares

El diagnóstico de pleuritis y pericarditis lúpicas es de exclusión tras eliminar una posible etiología infecciosa. Normalmente responde bien a los AINE, siendo quizá más efectiva la indometacina en dosis de 150 mg/día. Puede ser necesario asociar prednisona, a razón de 15-20 mg/día. Si hay taponamiento cardíaco se debe realizar drenaje junto con prednisona a dosis altas (1 mg/kg/día). Los casos poco frecuentes de miocarditis sintomática suelen responder a dosis altas de prednisona. Ante una crisis lúpica aguda con afectación cardíaca, la administración de 1-3 bolos de 1 g de metilprednisolona (MP) seguidos de glucocorticoides en dosis altas puede salvar la vida del enfermo. La endocarditis de Libman-Sacks no requiere, en general, tratamiento, pero cuando produce un trastorno hemodinámico importante puede ser necesaria la prótesis valvular. No obstante, debido a la alta frecuencia de lesiones valvulares subclínicas, el riesgo de endocarditis bacteriana está aumentado en LES, por lo que algunos autores han sugerido la conveniencia de profilaxis antibiótica de endocarditis cuando son sometidos a cirugía dental o procedimientos diagnósticos invasivos, pero no existe uniformidad de criterio a este respecto.

La frecuencia y gravedad de la aterosclerosis está aumentada en lupus, habiéndose identificado como una causa importante de mortalidad en estos enfermos. Por ello, todos aquellos factores de riesgo de aterosclerosis, como hipertensión, obesidad e hiperlipidemia, deben tratarse adecuadamente. Los glucocorticoides favorecen

el desarrollo de hiperlipidemias, por lo que el proceso debe intentar ser controlado con la mínima dosis posible de glucocorticoides.

Las infecciones constituyen la causa más frecuente de infiltrados pulmonares en LES.

Por tanto, el diagnóstico de neumonía o bronconeumonía lúpica es siempre de exclusión tras un estudio exhaustivo, incluyendo si es necesario biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar.

Hasta tener los resultados de los estudios bacteriológicos, junto al tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, se debe realizar una cobertura antibiótica amplia, por ejemplo con aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporina y eritromicina. Si no hay respuesta al tratamiento, se pueden añadir inmunosupresores y/o plasmaféresis. En ocasiones, la neumonitis lúpica se puede complicar con hemorragia pulmonar; pudiendo, en estos casos, la administración de bolos de MP mejorar la evolución del cuadro.

En pacientes con lupus activo se ha descrito un síndrome de hipoxemia severa no asociado a enfermedad parenquimatosa pulmonar, con buena respuesta a dosis altas de prednisona.

En los pacientes con datos radiológicos de neumonitis intersticial es útil realizar una TC de alta resolución para distinguir las lesiones de alveolitis inflamatoria, en principio tratables con dosis altas de glucocorticoides, de la fibrosis pulmonar irreversible.

En los pocos casos que desarrollan hipertensión pulmonar, el pronóstico es pobre, con una mortalidad superior al 50%. Por sus semejanzas con la hipertensión pulmonar primaria, en las fases iniciales parece razonable intentar tratamiento con infusión continua de prostaciclina. En los casos con hipertensión grave sin afectación de otros órganos vitales puede considerarse la posibilidad de trasplante pulmonar realizado con éxito en algunos pacientes .

### **Afectación hematológica**

Entre las posibles alteraciones hematológicas sólo requieren tratamiento específico la anemia hemolítica clínicamente significativa y la trombocitopenia severa (plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> y, sobre todo, si son < 20.000). La leucopenia sólo precisa tratamiento con prednisona en el caso

excepcional de neutropenia autoinmune grave. El tratamiento inicial de la anemia hemolítica o de la trombocitopenia se realiza con prednisona a dosis mínima de 1 mg/kg/día, en 3-4 tomas. Si la anemia no se controla bien a las tres semanas de tratamiento o requiere una dosis inaceptablemente alta de glucocorticoides, debe considerarse la esplenectomía y/o el tratamiento con inmunosupresores. En caso de trombocitopenia, si el paciente presenta hemorragias se debe considerar la administración de gammaglobulina intravenosa (400 mg/kg/día durante cinco días) que permite obtener una elevación rápida de las plaquetas, aunque suele ser transitoria. Si el control de la trombocitopenia con prednisona no es bueno, como alternativa a la esplenectomía puede considerarse tratamiento con bolos mensuales de ciclofosfamida (750-1.000 mg) durante seis meses y bolos de dexametasona, que se ha comunicado son eficaces en la púrpura trombocitopénica idiopática. Tras esplenectomía, algunos pacientes no se controlan bien con una dosis razonable de glucocorticoides, respondiendo en ocasiones a tratamiento con danazol (200-800 mg/d en varias dosis), cuyo principal efecto secundario es la virilización.

Aunque raramente, el LES también puede presentar pancitopenia grave por un síndrome hemofagocítico agudo, que responde bien a dosis altas (1-2 mg/kg/día) de prednisona.

### **Manifestaciones neuropsiquiátricas**

Su diagnóstico y tratamiento continúa siendo uno de los problemas más difíciles en el manejo de pacientes con LES, pues los datos serológicos guardan poca relación con la afectación del SNC y no existen estudios controlados sobre la posible eficacia de los tratamientos empleados. Es importante tener en cuenta que antes de atribuir la sintomatología al lupus es necesario considerar otras posibles etiologías, como infección, trastornos electrolíticos, hipoxia, hipertensión arterial o efectos secundarios y fármacos, que deberán eliminarse con estudios apropiados.

En las manifestaciones difusas (psicosis, depresión profunda, síndrome orgánico cerebral, convulsiones, meningitis, etc.), el tratamiento debe individualizarse en cada paciente según el tipo y la gravedad del cuadro clínico. En general, además de intentar controlar la actividad lúpica con

dosis altas de glucocorticoides ( $\geq 1$  mg/kg/día), debe realizarse tratamiento sintomático con antipsicóticos y anticonvulsivantes. En los casos graves y agudos, algunos autores aconsejan bolos de MP (1 g/día durante tres días) y bolos de ciclofosfamida (1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante seis meses) en los casos resistentes a los glucocorticoides.

Por el contrario, en aquellos pacientes con fenómenos trombóticos y anticuerpos antifosfolípidos, el tratamiento fundamental consistirá en anticoagulación, en principio de por vida, manteniendo un INR  $\geq 3$ . En los pacientes con lupus y deterioro progresivo de las funciones intelectuales hay que considerar la posibilidad de demencia multiinfarto secundaria a trombosis recidivante por anticuerpos antifosfolípidos y en estos casos también está indicado el tratamiento anticoagulante.

### Manifestaciones renales

En la práctica diaria, la biopsia renal no está justificada en los pacientes sin evidencia clínica de nefritis. Aunque existe diversidad de criterio, pensamos que en los pacientes con signos de nefritis la biopsia proporciona información sobre el tipo de lesión histopatológica, así como sobre el índice de actividad y de cronicidad, que le son útiles al clínico para decidir el tratamiento y establecer un pronóstico sobre la reversibilidad de las lesiones. En general, el pronóstico es peor en aquellos pacientes con nefritis más grave, con creatinina elevada o con un mayor grado de cronicidad de las lesiones. En caso de nefritis mesangial o membranosa puras (la biopsia no debe demostrar depósitos electrodenso subendoteliales ni trombosis), el pronóstico es bueno. Estos pacientes deben tratarse con la medicación necesaria para controlar la actividad general del lupus, aunque se debe estar alerta a una posible agravación de la nefritis, para instaurar si es necesario un tratamiento más agresivo. Las lesiones proliferativas son las que tienen peor pronóstico; actualmente, la mayoría de los investigadores consideran que la nefritis proliferativa focal constituye la fase inicial de la difusa y que ambas deben tratarse de la misma manera. Diversos estudios han demostrado que la prednisona a dosis altas ( $>1$  mg/kg/día) no evita la progresión a insuficiencia renal crónica (IRC) y, por tanto, no es un

tratamiento correcto. Los mejores resultados se obtuvieron con dosis bajas de prednisona (0,5 mg/kg/día) y bolos de ciclofosfamida intravenosa (dosis de 1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal o inferior en caso de insuficiencia renal o leucopenia). Generalmente la pauta de administración de bolos de ciclofosfamida es de un bolo mensual durante los primeros seis meses, continuando con bolos trimestrales. No obstante, la duración óptima del tratamiento con bolos de ciclofosfamida no está bien establecida, aunque se piensa que la mayoría de los pacientes requieren un tratamiento prolongado, durante al menos 2,5 a 3 años. El tratamiento con prednisona (0,5 mg/kg/día) más azatioprina (1-4 mg/kg/día) mejora sólo ligeramente la supervivencia renal y por tanto podría estar indicado sólo en aquellos pacientes con nefritis poco grave y un índice bajo de cronicidad. Además del tratamiento inmunosupresor es fundamental el control de la hipertensión, teniendo en cuenta que en los pacientes jóvenes se debe intentar mantener una tensión arterial del orden de 120-130/70-80. La supervivencia de estos enfermos con diálisis es similar a la del resto de los pacientes con insuficiencia renal. Un 6% de los pacientes presenta recidiva de nefritis lúpica en el riñón trasplantado.

### Lupus y embarazo

Aunque no está totalmente establecido el que el embarazo produzca exacerbación del lupus, creemos que se debe aconsejar a las enfermas que eviten el embarazo cuando el lupus esté activo. Con objeto de poder evaluar mejor los riesgos para el feto, debe realizarse determinación de anticuerpos antiSS-A/Ro, anti-SS-B/La y anticuerpos antifosfolípidos antes del embarazo o tras su confirmación.

La vigilancia y atención médica cuidadosa constituyen un factor pronóstico determinante en la embarazada con lupus. Por ello durante todo el embarazo y hasta tres meses después del parto, deben acudir a la consulta mensualmente, realizándose al menos hemograma, análisis de orina y determinaciones de C3, C4 y anti-DNA. Hay que tener en cuenta que los niveles de C3 y C4 aumentan durante el embarazo; por tanto, si no se modifican o bajan, deben alertar sobre una posible exacerbación del lupus. La distinción entre toxemia gravídica y nefritis lúpica puede ser difí-

cil, aunque la presencia de hipocomplementemia, títulos altos de anti-DNA y sedimento activo apoyan la posibilidad de nefritis. No obstante, en una misma paciente pueden coexistir toxemia y exacerbación del lupus, por lo que en caso de duda deberá tratarse tanto la sintomatología lúpica como una posible toxemia asociada. Durante el embarazo, el fármaco de elección es la prednisona o la hidrocortisona, pues carecen de efectos perjudiciales sobre el feto al ser degradadas por la 11betahidroxilasa placentaria. La dexametasona y betametasona no son metabolizadas por este enzima y su administración puede ser útil para tratamiento de la miocarditis fetal o para acelerar la maduración pulmonar de un prematuro antes del parto.

Con relación a los otros fármacos, no existen suficientes datos sobre la inocuidad de los AINE o los antipalúdicos durante el embarazo y por ello, en principio, deberán evitarse. Los inmunosupresores, por su potencial teratógeno, no deben emplearse en el embarazo.

En cuanto al tratamiento del lupus no existe acuerdo sobre la actitud a seguir. Algunos autores han recomendado para todas las enfermas dosis profiláctica diaria de prednisona desde el inicio del embarazo y una dosis alta (300 mg IV de hidrocortisona) el día del parto y los dos días siguientes, continuando después con la dosis previa de prednisona durante al menos dos meses, para prevenir las reagudizaciones del LES durante el puerperio; por el contrario, otros recomiendan realizar un seguimiento cuidadoso, evitando todo tratamiento profiláctico con prednisona y ajustando el tratamiento a las necesidades de cada enferma. En el caso de enfermas con anti-SS-A/Ro, se debe monitorizar con frecuencia al feto para detectar una posible bradicardia. En estos casos, se ha comunicado buena respuesta al tratamiento de la madre con dexametasona.

En caso de anticuerpos antifosfolípidos, en cuanto el feto sea viable debe ser monitorizado a menudo, con objeto de provocar el parto cuando se observen signos de sufrimiento fetal. En el caso de mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y abortos de repetición, el tratamiento de elección es con dosis bajas de AAS (75 mg diarios)

asociada a heparina subcutánea (de 10.000-15.000 U diarias), pudiendo considerarse la posibilidad de utilizar heparina de bajo peso molecular, debido a su vida media más prolongada.

### **Anticonceptivos y terapia estrogénica sustitutiva**

En el LES como anticonceptivo es preferible utilizar medios físicos, aunque no se aconseja el empleo de dispositivos intrauterinos por el mayor riesgo de infección. Clásicamente se ha aconsejado a estas pacientes evitar los anticonceptivos orales por miedo a que los estrógenos produzcan una exacerbación del lupus. Sin embargo, muchas enfermas con LES han tomado anticonceptivos sin empeoramiento de su proceso. Tampoco parece ser perjudicial el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres posmenopáusicas con lupus eritematoso sistémico.

No obstante, como los estrógenos favorecen la trombogénesis, deberán evitarse los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

### **Tratamientos experimentales**

El tratamiento del LES no siempre es efectivo y con frecuencia se acompaña de importantes efectos secundarios. Por ello se continúa ensayando la posible eficacia de otros tratamientos, como irradiación linfoide total, plasmaféresis, aféresis con columnas de inmunoadsorbentes, dosis altas de gammaglobulina intravenosa, ciclosporina, y más recientemente, anticuerpos monoclonales contra subpoblaciones linfocitarias (antiCD5) y antiIL-10. Cualquiera de ellos puede ser útil en un enfermo concreto, pero en principio se deben considerar tratamientos experimentales y utilizarlos sólo en casos resistentes a tratamiento convencional y, preferiblemente, en protocolos de investigación clínica que permitan establecer o eliminar su utilidad terapéutica.