



REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**



SOCIEDAD
ECUATORIANA DE
REUMATOLOGÍA

Órgano de difusión oficial de la
Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Vol.19
No.1
2025

Artículos Originales

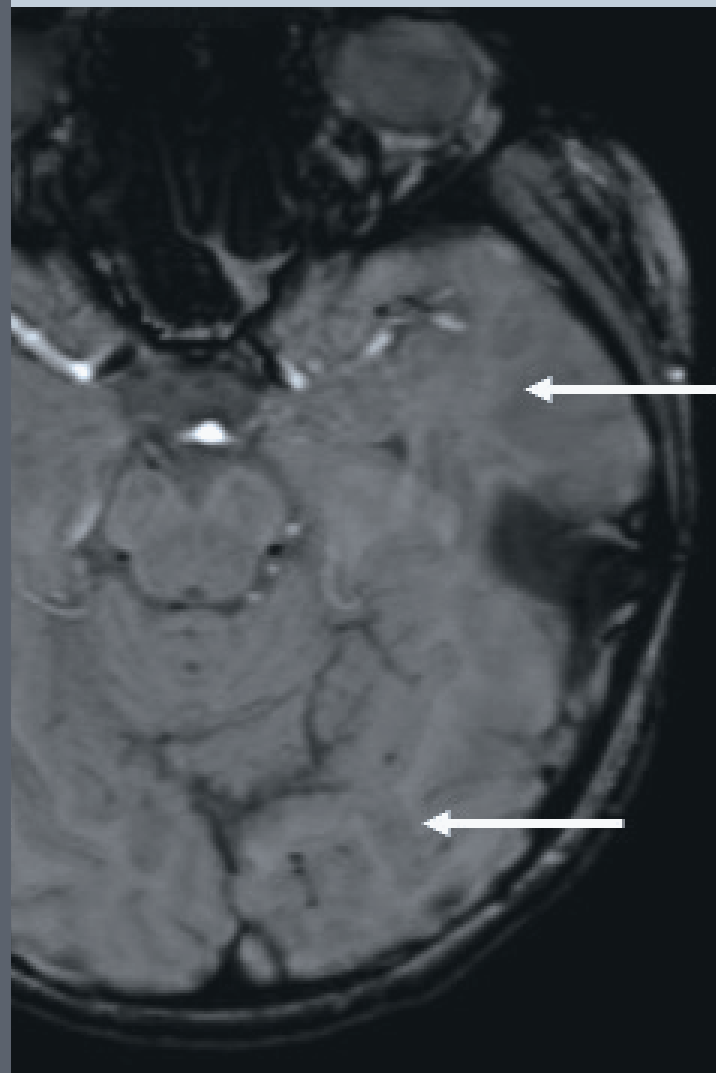
- 10 Riesgo de tuberculosis en pacientes con enfermedades reumatológicas y uso de terapia biológica en un hospital de tercer nivel
Ruth Almeida Guillén, Mayra Castillo Jurado, José Alcívar Guerra, José Triana Santillán, Roberto Florencia Peña

Artículos de Revisión

- 18 Fibromialgia: Un Enfoque Integral desde la etiopatogenia hasta la Terapéutica
Santiago Guzmán García, José Samaniego Burneo
- 31 Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico (SAFC): Evaluación Diagnóstica y Comparación con Enfermedades Tromboembólicas
Andrea Pulido Naranjo, Constanza Sofía Ponce Sosa, Carla Priscila Ponce Sosa, Mariuxi Isabel Delgado Montero

Reporte de Casos Clínicos

- 42 Dermatomiositis amiopática con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva con anticuerpo anti MDA5 positivo: Reporte de un caso
Yelena Sánchez Cantos, Amada Barcia Cansino
- 48 Esclerosis Sistémica Juvenil con Afectación del Sistema Nervioso Central: Reporte de Caso
Elizabeth Nicole Garzón Palacios, Álvaro Nicolay Astudillo Mariño, Richard Eduardo Loor Chávez
- 52 Mielopatía en Lupus Eritematoso Sistémico
Giovanny Homero Jacome Verdugo, Edison Tomás Yanez Paredes, Katherine Lizbeth Rodríguez Torres
- 57 Poliarteritis nodosa en paciente con epilepsia de difícil control. Reporte de un caso
Richard Eduardo Loor Chávez, Álvaro Nicolay Astudillo Mariño, María Eliza Ruiz Aguirre, Sandra Gabriela Zambrano Palma





REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**

Publicación Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Reumatología (SER)

e-ISSN 2953-6332

**Volumen 19
Número 1
Abril 2025**

www.reumatologiaaldia.com

La Revista Reumatología al Día es el órgano oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) para la difusión de artículos de la especialidad o relacionados con enfermedades reumáticas.

Se publica cada cuatro meses (abril, agosto, diciembre) y está dirigida al cuerpo médico: Reumatólogos, subespecialistas en otras áreas y médicos generales.

EDITORA

Dra. Sara Vargas López
*Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil. Guayaquil, Ecuador*

EDITORAS ASOCIADAS

Dra. Mayra Castillo
*Hospital de Especialidades Teodoro
Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador*

Dra. Gabriela García
*Hospital José Carrasco Arteaga.
Cuenca, Ecuador*

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Amada Barcia
*Hospital General Instituto Ecuatoria-
no de Seguridad Social. Portoviejo,
Ecuador*

Dra. Wendy Calapaqui Aguirre
*Universidad San Francisco de Quito.
Quito, Ecuador*

Dr. Ingacio Gandino
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. Sergio Guevara
Hospital Santa Inés. Cuenca, Ecuador

Dr. José González Paredes
Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador

Dra. Cristina Herrera
*Hospital Roberto Gilbert E. Guayaquil,
Ecuador*

Dra. Beatriz León
*Universidad San Francisco de Quito.
Quito, Ecuador*

Dr. Rafael López Martínez
*Hospital Luis Vernaza. Guayaquil,
Ecuador*

Dra. Liudmila Maldonado
*Hospital de Especialidades Teodoro
Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador*

Dr. Mario Moreno
Clínica Kennedy. Guayaquil, Ecuador

Dr. Carlos Ríos Acosta
*CERER. Centro de Reumatología y
Rehabilitación. Guayaquil, Ecuador*

Dra. Marina Scolnik
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. Enrique Soriano
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. Carlos Vallejo
*Pontificia Universidad Católica del
Ecuador. Quito, Ecuador*

Dra. Claudia Vera
*Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil. Guayaquil, Ecuador*

Dr. Andrés Zúñiga
*Hospital Universitario de la Plana. Vi-
lla-Real, España*

Tabla de contenido

Artículos Originales

10 Riesgo de tuberculosis en pacientes con enfermedades reumatológicas y uso de terapia biológica en un hospital de tercer nivel

Ruth Almeida Guillén, Mayra Castillo Jurado, José Alcívar Guerra, José Triana Santillán, Roberto Florencia Peña

Artículos de Revisión

18 Fibromialgia: Un Enfoque Integral desde la etiopatogenia hasta la Terapéutica

Santiago Guzmán García, José Samaniego Burneo

31 Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico (SAFC): Evaluación Diagnóstica y Comparación con Enfermedades Tromboembólicas

Andrea Pulido Naranjo, Constanza Sofía Ponce Sosa, Carla Priscila Ponce Sosa, Mariuxi Isabel Delgado Montero

Reporte de Casos Clínicos

42 Dermatomiositis amiopática con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva con anticuerpo anti MDA5 positivo: Reporte de un caso

Yelena Sánchez Cantos, Amada Barcia Cansino

48 Esclerosis Sistémica Juvenil con Afectación del Sistema Nervioso Central: Reporte de Caso

Elizabeth Nicole Garzón Palacios, Álvaro Nicolay Astudillo Mariño, Richard Eduardo Loor Chávez

52 Mielopatía en Lupus Eritematoso Sistémico

Gioanny Homero Jacome Verdugo, Edison Tomás Yanez Paredes, Katherine Lizbeth Rodríguez Torres

57 Poliarteritis nodosa en paciente con epilepsia de difícil control. Reporte de un caso

Richard Eduardo Loor Chávez, Álvaro Nicolay Astudillo Mariño, María Eliza Ruiz Aguirre, Sandra Gabriela Zambrano Palma

Table of contents

Original Articles

10 Risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases and use of biological therapy in a tertiary hospital

Ruth Almeida Guillén, Mayra Castillo Jurado, José Alcívar Guerra, José Triana Santillán, Roberto Florencia Peña

Review Articles

18 Fibromyalgia: A Comprehensive Approach from Etiopathogenesis to Therapeutics

Santiago Guzmán García, José Samaniego Burneo

31 Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS): Diagnostic Evaluation and Comparison with Thromboembolic Diseases

Andrea Pulido Naranjo, Constanza Sofía Ponce Sosa, Carla Priscila Ponce Sosa, Mariuxi Isabel Delgado Montero

Case Reports

42 Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis amyopathic with rapidly progressive interstitial lung disease: A case report

Yelena Sánchez Cantos, Amada Barcia Cansino

48 Juvenile Systemic Sclerosis with Central Nervous System Involvement: Case Report

Elizabeth Nicole Garzón Palacios, Álvaro Nicolay Astudillo Mariño, Richard Eduardo Loor Chávez

52 Myelopathy in Systemic Lupus Erythematosus

Giovanny Homero Jacome Verdugo, Edison Tomás Yanez Paredes, Katherine Lizbeth Rodríguez Torres

57 Polyarteritis nodosa in patient with hard control of epilepsy. Case report

Richard Eduardo Loor Chávez, Álvaro Nicolay Astudillo Mariño, María Eliza Ruiz Aguirre, Sandra Gabriela Zambrano Palma

Normas de publicación

Se invita a autores a enviar sus trabajos científicos para que sean considerados en la publicación de la Revista Reumatología al Día, previa revisión y clasificación del comité editorial.

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Reumatología al Día.

Si un autor viola este requisito, el Editor puede, además de rechazar el manuscrito, imponer una restricción en la aceptación de nuevos manuscritos del autor.

Todos los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación según el tipo de manuscrito.

Nomenclatura de la revista: RevReumDia

NORMAS GENERALES

Los manuscritos dirigidos a la editora de la Revista Reumatología al Día deben enviarse a través de nuestro sistema de envío en línea, disponible en el sitio web:

www.reumatologiaaldia.com

PASOS PARA ENVIAR UN NUEVO MANUSCRITO

1. Inicie sesión en **www.reumatologiaaldia.com** con una cuenta existente. Si está enviando por primera vez, cree una nueva cuenta.
2. Siga todas las instrucciones en línea.
3. Al finalizar las instrucciones, recibirá un correo electrónico confirmando el envío del manuscrito. En caso de no recibir el correo, comuníquese con: **reumatologiaaldia@gmail.com**

Los manuscritos que incumplan con los requisitos descritos en esta guía para autores serán devueltos a los autores para su revisión antes de que el editor los revise.

ÉTICA

Los autores deben incluir una declaración de que el estudio se realizó con plena aprobación de la junta de ética de su institución. Los manuscritos que involucren personas y/o animales deben cumplir con los estándares de ética de las juntas u organismos de ética locales, nacionales o institucionales.

En el caso de utilizar datos del paciente, los autores deben incluir una declaración que indique que han obtenido el consentimiento informado por escrito del paciente para publicar el material, y los autores deben enviar dicha declaración al momento de enviar un manuscrito.

Todo material fotográfico deberá anular la identificación de los pacientes para su revisión por pares y publicación, salvo que su identidad se considere necesaria para la interpretación de la investigación.

En el caso en el que se requiera material visual que no pueda ocultar la identificación por completo del paciente, se debe incluir su consentimiento.

La Revista se reserva el derecho de rechazar trabajos si los aspectos éticos están en duda según la opinión del Comité Editorial.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos que cumplan con los requisitos iniciales, serán enviados a revisores académicos científicos especialistas en el tema, nacionales e internacionales que evaluarán exhaustivamente los artículos.

El proceso de selección de revisores se realizará de manera arbitraria y doble ciego para mantener la identidad de los autores en anonimato. La lista de revisores se encuentra en todos los números de la revista Reumatología al Día.

POLÍTICA DE RETIRO

Los artículos pueden ser retirados por los autores mediante una solicitud de retiro indicando una razón convincente. La carta debe estar firmada por todos los autores y enviada a detallar correo de revista.

La revista tiene derecho a retirar el artículo si se determina que el artículo viola la ética de publicación, como publicación duplicada, envíos múltiples, plagio, uso fraudulento de datos o afirmaciones falsas de autoría.

El proceso de retiro se considera completo solo con la confirmación del editor.

GUÍAS PARA MANUSCRITOS

Se aceptarán para su publicación editoriales, artículos originales, inéditos, cartas al editor, artículos de revisión, reportes de casos, imágenes en reumatología después de una revisión exitosa y con la condición de que se envíen únicamente a esta revista.

El tema puede estar relacionado con el amplio campo de la reumatología, la inmunología, las enfermedades infecciosas, los temas ortopédicos o la educación médica relacionada con las enfermedades reumáticas.

TIPOS DE MANUSCRITOS

Editoriales

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: máximo de 20

Artículos Originales

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones
- *Recuento de palabras*: máximo de 3500
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 30, máximo de 100

Cartas al Editor

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 800
- *Autores*: máximo de 2
- *Tablas y figuras*: máximo de 2, combinadas
- *Referencias*: máximo de 10

Artículos de Revisión

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Metodología, Resultados y Conclusiones
- *Autores*: máximo de 4
- *Recuento de palabras*: máximo de 4000
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo 50, máximo de 125

Imágenes en Reumatología

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 250
- *Autores*: máximo de 4
- *Figuras*: máximo 2
- *Referencias*: máximo de 5

Reportes de casos

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Autores*: máximo de 4
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 10, máximo de 30

PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse en archivo editable y deben seguir las siguientes pautas de preparación:

Carta de presentación

Los manuscritos deben ir acompañados de una carta de presentación que indique que el manuscrito final ha sido visto y aprobado por todos los autores, que incluya la declaración de la originalidad del manuscrito y que no ha sido remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista. La carta de presentación debe indicar el tipo de manuscrito enviado. Por ejemplo, artículo original, artículo de revisión, etc.

Formato y Estructura

Los manuscritos deben ser redactados con letra Arial, espaciado simple y puntaje de 11, indicando en el texto la ubicación de las tablas, gráficos y fotografías.

Los manuscritos deben incluir las siguientes secciones*:

- Título
- Autor(es)
- Resumen
- Introducción
- Materiales y Métodos
- Resultados
- Conclusión
- Conflictos de Intereses
- Reconocimiento / Fuentes de financiamiento
- Bibliografía
- Tablas, gráficos y fotografías
- Anexos

**No se requieren resúmenes para editoriales, cartas al editor o imágenes en reumatología.*

Título

- Los títulos están limitados a 20 palabras.

Autor(es)

- Lista de autores (Apellidos, Nombres) con información de correspondencia de cada autor y ORCID.
- Debe incluirse una sola afiliación del autor con nombre y dirección de la institución, servicio o facultad, departamento, ciudad y país.
- Se debe determinar el autor de contacto principal para correspondencia.

Resumen

- Resumen en español e inglés.
- Palabras clave en español e inglés, con un mínimo de 3 y un máximo de 6.
- Los artículos originales (250 palabras) y los artículos de revisión (250 palabras) deben incluir un resumen estructurado que describa brevemente el objetivo, los materiales y métodos, los resultados y la conclusión.
- Los resúmenes de artículos de revisión no estructurados (250 palabras) deben proporcionarse en formato de párrafo no estructurado.

Bibliografía

- El formato ha incorporar para la bibliografía debe ser Vancouver.
- Numere las referencias consecutivamente en el orden en que se mencionan en el texto, identificando las referencias en texto, tablas y leyendas mediante números arábigos (entre paréntesis).
- Cada referencia debe incluir el hipervínculo correspondiente al DOI.
- Los autores son responsables de la exactitud de las referencias, que deben verificarse con las fuentes originales en el manuscrito y en la prueba de página.
- Cuando haya 7 o más autores, se deben enlistar solo 3 y agregar "et al". De lo contrario, liste todos los autores.

Tablas, gráficos, fotografías y anexos

- Igual que los manuscritos, las tablas, gráficos, fotografías, suplementos de datos y los anexos deben enviarse en archivos separados, editables.
- Deben incluirse las leyendas de tablas, gráficos y fotografías al final del manuscrito, posterior a la bibliografía.
- Únicamente para la revisión de pares, dichos documentos deben ser enviados en baja resolución, en formato .jpg.
- Las tablas y gráficos deben enviarse en blanco y negro, a menos que el color sea necesario para una interpretación adecuada—a discreción del Editor.
- Todos los datos de la tabla deben estar basados en celdas y ser totalmente editables. Evite el uso de formato especial dentro de las tablas, como tabulaciones, celdas fusionadas, etc.
- Para la publicación final, las tablas, gráficos y fotografías en color deben guardarse como CMYK (no RGB), en formato .jpg, con resolución de 300 ppp.

POST ACEPTACIÓN DE MANUSCRITOS

Cesión de derechos de autor

El autor de contacto de cada manuscrito recibirá un formulario de Cesión de Derechos de Autor en el momento de la aceptación.

El formulario debe ser firmado por cada autor del manuscrito y devuelto en un período máximo de 72 horas.

Artículos aceptados

Los artículos aceptados son documentos que han sido aceptados para su publicación luego de una revisión completa por pares, pero antes de la edición, revisión y producción.

Corrección de artículos

El revisor de cada manuscrito tendrá un plazo máximo de 15 días para su primera ronda de revisión.

Posteriormente, el autor principal será notificado para que realice las correcciones necesarias, en un plazo no mayor a 3 días.

Los artículos aceptados se publican en línea entre 2-4 semanas después de que la Revista Reumatología al Día haya iniciado la fase de producción (corrección final de la prueba), y todas las tablas, gráficos, fotografías, y formulario de cesión de derechos de autor hayan sido entregados.

ARTÍCULO ORIGINAL

Riesgo de tuberculosis en pacientes con enfermedades reumatológicas y uso de terapia biológica en un hospital de tercer nivel

Ruth Almeida Guillén, Mayra Castillo Jurado, José Alcívar Guerra, José Triana Santillán, Roberto Florencia Peña

Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador.

Risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases and use of biological therapy in a tertiary hospital

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis latente, terapia biológica, enfermedad reumática autoinmune

KEYWORDS

Latent tuberculosis, biological therapy, autoimmune rheumatic disease

CORRESPONDENCIA

Almeida Guillén Ruth.
ruthalmeida@yahoo.com

CONFLICTO DE INTERESES

Este estudio no tiene conflictos de interés. La recopilación de datos y el análisis estadístico fue realizado sin influencia de la industria.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente manuscrito no requirió fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Objetivo: determinar la incidencia y riesgo de TB latente y tuberculosis activa en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes (ERAS) que reciben terapia biológica, así como establecer los factores de riesgo asociados en esta población.

Diseño: Se realizó un estudio de tipo transversal, retrospectivo en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con medicación biológica del Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) de Guayaquil-Ecuador que acudieron a la consulta externa de reumatología dentro del periodo comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2024. Los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) para las diferentes ERAS.

Materiales y métodos: Se realizó la revisión de las historias clínicas de individuos con ERAS que asistieron a la consulta de reumatología del HETMC. Se identificó los sujetos con uso de terapia biológica que fueron sometidos a valoración previa para detección de TB latente, posterior reactivación y desarrollo de TB pulmonar o extra-pulmonar.

Resultados: La presencia de TB activa se reportó en 24 (1.91%) sujetos antes del inicio de biológico, 16 (53.3%) sujetos con TB activa tenían diagnóstico de AR. Entre los factores que mostraron asociación significativa para TB activa previo a terapia biológica

gico se encuentra: infección por VIH/SIDA ($p < 0.001$), enfermedad pulmonar intersticial ($p = 0.016$), uso de leflunomida ($p = 0.009$) y LES ($p = 0.006$). Posterior al inicio de terapia biológica, 217 (13.8%) y 29 (1.8%) pacientes fueron catalogados con TB latente y TB activa respectivamente. De los 29 casos de TB activa posterior a tratamiento biológico, solo 14 fueron detectados previo a inicio de terapia por la prueba de PPD. Se observó correlación bilateral significativa para reactivación de TB en sujetos con sexo masculino [OR 3.3 (IC95% 1.6 – 7) $p < 0.001$], AR [OR 4.3 (IC95% 1.3 – 13.7) $p = 0.018$], EA [OR 2.4 (IC95% 1 – 5.5) $p = 0.037$], tratamiento con Adalimumab [OR 3.1 (IC95% 1.3 – 7.1) $p = 0.004$] y ciclofosfamida [OR 3.7 (IC95% 1.1 – 13.) $p = 0.025$].

La tasa de incidencia de tuberculosis por 10.000 personas/año posterior a inicio del tratamiento biológico fue de 184.8 casos para TB activa y 1383 para TB latente. El riesgo de reactivación TB en la cohorte total tuvo un OR 2.9 (CI95% 1.4 – 6.2) $p = 0.004$. No se observaron diferencias significativas para sexo, edad, tipo de enfermedad reumática autoinmune, tipo de biológico, comorbilidades o FARMES.

Conclusión: En este estudio se observó una alta tasa de incidencia de reactivación de TB, los factores de riesgo observados fueron: sexo masculino, terapia inmunosupresora, uso de Anti TNF monoclonal, enfermedad pulmonar intersticial y la presencia de infecciones como HIV/SIDA. Datos que deben ser evaluados a la hora de iniciar terapia biológica en este grupo de pacientes.

ABSTRACT

Objective: determine the incidence and risk of latent TB and active tuberculosis in patients with rheumatological diseases receiving biological therapy, as well as establish the associated risk factors in this population.

Design: A cross-sectional, retrospective study was carried out on patients with rheumatic diseases being treated with biological medication at the Dr. Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital (HETMC) in Guayaquil-Ecuador who attended the rheumatology outpatient clinic within the period between January 2010 and January 2024. Patients met the American College of Rheumatology diagnostic criteria for the different ERAs.

Results: The presence of active TB was reported in 24 (1.91%) subjects before the start of biological, 16 (53.3%) subjects with active TB had a diagnosis of RA. Among the factors that showed a significant association for active TB prior to biological therapy were: HIV/AIDS infection ($p < 0.001$), interstitial lung disease ($p = 0.016$), use of leflunomide ($p = 0.009$) and SLE ($p = 0.006$). After starting biological therapy, 217 (13.8%) and 29 (1.8%) patients were classified as having latent TB and active TB respectively. Of the 29 cases of active TB after biological treatment, only 14 were detected prior to starting therapy by the PPD test. A significant bilateral correlation was observed for TB reactivation in subjects with male sex [OR 3.3 (95% CI 1.6 – 7) $p < 0.001$], RA [OR 4.3 (95% CI 1.3 – 13.7) $p = 0.018$], AD [OR 2.4 (95% CI 1 – 5.5) $p = 0.037$], treatment with Adalimumab [OR 3.1 (95% CI 1.3 – 7.1) $p = 0.004$] and cyclophosphamide [OR 3.7 (95% CI 1.1 – 13.) $p = 0.025$].

The incidence rate of tuberculosis per 10,000 people/year after starting biological treatment was 184.8 cases for active TB and 1383 for latent TB. The risk of TB reactivation in the total cohort had an OR 2.9 (95% CI 1.4 – 6.2) $p = 0.004$. No significant differences were observed for sex, age, type of autoimmune rheumatic disease, type of biological, comorbidities or DMARDs.

Conclusion: In this study, a high incidence rate of TB reactivation was observed. The risk factors observed were: male sex, immunosuppressive therapy, use of monoclonal Anti-TNF, interstitial lung disease and the presence of infections such as HIV/AIDS. Data that must be evaluated when starting biological therapy in this group of patients.

INTRODUCCIÓN

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) ha acompañado a la humanidad desde el inicio de la civilización. A pesar de los avances científicos, sigue siendo un problema de salud global. Según la organización mundial de la salud (OMS), un cuarto de la población mundial está infectada de forma latente, y entre el 5–15% desarrollará tuberculosis (TB) activa.¹ La transición de estado latente a activo depende de factores de riesgo como desnutrición, SIDA, diabetes, enfermedades del parénquima pulmonar, tabaquismo, alcoholismo y uso de inmunosupresores.² En pacientes con enfermedades reumáticas, la medicación inmunológica (biológica y

no biológica) ha incrementado la prevalencia de TB, a lo que se suman los factores de riesgo asociados al tipo de enfermedad, tratamiento y comorbilidades.^{3,4} La prevalencia de tuberculosis activa en enfermedades reumáticas ha sido extensamente evaluada en varias cohortes nacionales e internacionales, estableciéndose los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de reactivación de TB en pacientes reumáticas en uso medicación inmunológica.⁵

Entre las enfermedades con mayor asociación de reactivación de TB se encuentran la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) como paradigmas de alto riesgo; respecto a la medicación, los inmunológicos no biológicos (corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, etc).^{6,7,8}

Entre las drogas inmunológicas biológicas, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) representan el mayor riesgo para la reactivación de tuberculosis, esta molécula juega un rol esencial en el control del Mtb interviniendo en la activación y mantenimiento del granuloma.⁹⁻¹³ La localización más frecuente es la TB pulmonar, mientras que TB miliar representa menos del 20% de las manifestaciones de TB en la mayoría de las cohortes.¹⁴

En paciente con AR y LES, el riesgo de reactivación de TB es mayor que la población general,¹⁵ y puede incrementarse hasta 4 veces en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF,¹⁶ de esta categoría de medicamentos, Infliximab representa el riesgo más alto, el cual puede elevarse hasta 30 veces respecto a la población general.¹⁷ El riesgo también difiere entre las cohortes en relación al lugar del estudio, por ejemplo, los pacientes asiáticos presentan la tasa más elevada de reactivación de TB cuando son expuestos a anti-TFN, con un riesgo aumentado de 26 veces respecto a la población general.¹⁸

En la actualidad, la detección (screening) de TB latente o activa por medio de PPD (derivado proteico purificado) o IGRA (interferón-gamma release assay) en conjunto con valoración radiográfica y clínica es mandatorio para pacientes previo a iniciar medicación biológica (en especial anti-TFN) en la mayoría de los países.^{19,20} En Ecuador, el riesgo de reactivación de TB en pacientes con enfermedades reumáticas tratados con terapia biológica no ha sido estudiado. Por lo tanto, nuestro estudio tuvo como objetivo deter-

minar la incidencia y riesgo de TB latente y tuberculosis activa en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben terapia biológica, así como establecer los factores de riesgo asociados en esta población.

METODOLOGÍA

— Diseño de estudio

Se realizó un estudio de tipo transversal, retrospectivo en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con medicación biológica del Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) de Guayaquil-Ecuador que acudieron a la consulta externa de reumatología dentro del periodo comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2024. Los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) para las diferentes ERAS.

Pacientes y población de estudio

Se realizó la revisión de las historias clínicas de individuos con enfermedades reumáticas que asistieron a la consulta de reumatología del HETMC. Se identificó los sujetos con uso de terapia biológica que fueron sometidos a valoración previa para detección de TB latente, y se evaluó en el seguimiento posterior el riesgo de reactivación y desarrollo de TB pulmonar o extra-pulmonar.

Recopilación de datos

En todos los sujetos se recopiló información correspondiente a las características demográficas y clínicas como: edad, sexo, comorbilidades, tipo de enfermedad reumática, tipo de medicación biológica, tiempo de uso de medicación biológica, medicación FARME (fármacos modificadores de la enfermedad reumática) no biológica, uso de corticoides, resultado de prueba de PPD, presencia y tipo de TB.

Detección de tuberculosis

Todos los sujetos fueron sometidos a pruebas de detección de TB latente o activa. La prueba para detección de TB latente fue el PPD previo al inicio de terapia, y en aquellos con prueba considerada negativa (valor de PPD menor a 5mm), se realizó un PPD de refuerzo (Booster) entre los 7 a 10 días de inicio de terapia para confirmar la negatividad del resultado inicial.²¹ Además, se realizó radiografía estándar de tórax en todos los sujetos independientemente del resultado del PPD.²

La reevaluación se realizó anualmente después de iniciada la terapia biológica para descartar TB latente o activa. La prueba realizada para seguimiento también fue PPD por medio de la técnica de Mantoux. La lectura de la prueba fue realizada a las 48 horas posteriores a la aplicación. Se consideró reactivación para TB latente aquellos con induración mayor a 5mm. Posteriormente, los sujetos con resultado positivo fueron sometidos nuevamente a una radiografía estándar de tórax o tomografía.

La metodología usada para excluir presencia de TB activa incluyó la no presencia de síntomas pulmonares asociados a TB, entre los que se encuentran tos productiva o no productiva, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. También la radiografía normal y la carencia de signos de TB extra pulmonar.²²

Aquellos pacientes con presencia de TB latente por prueba de PPD positiva recibieron tratamiento profiláctico con Isoniazida 300 mg cada día por 6 meses. En sujetos que desarrollaron TB activa posterior al uso de tratamiento biológico, se suspendió el tratamiento biológico, y se inició tratamiento para TB activa. Una vez terminado el tratamiento para TB activa, se reinició el tratamiento biológico en aquellos con resolución completa de la infección. Los criterios de resolución de TB activa fueron basados en la guía de tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos de la OMS.²³

Debido a la pobre disponibilidad hospitalaria, IGRA no fue incluida dentro del estudio.

Análisis de datos

Los datos expresados como medias o medianas, según su distribución, para los datos categóricos se expresaron en términos de frecuencias o porcentajes. Los datos se compararon utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Además, para evaluar la carga de tuberculosis (TB) en pacientes sometidos a terapia biológica, se calculó la prevalencia de TB latente y activa antes del inicio del tratamiento, así como la densidad de incidencia de nuevos casos de TB tras el inicio de los tratamientos biológicos. La prevalencia se determinó identificando el número de pacientes con infección tuberculosa latente (ITBL) confirmada o TB activa al inicio, antes de la primera dosis de terapia biológica, dividido entre el número total de pacientes sometidos a cribado de TB antes del inicio del tratamiento, y expresado como porcentaje. Para la densidad

de incidencia, se evaluó el número de nuevos casos de TB diagnosticados (latente o activa) que se produjeron tras el inicio de los tratamientos biológicos durante el período de seguimiento del estudio. La tasa de incidencia se calculó dividiendo el número de nuevos casos de TB entre el total de personas-año en riesgo, definido como el tiempo acumulado de seguimiento de todos los pacientes desde el inicio de la terapia biológica hasta la aparición de TB, la pérdida de seguimiento, el fallecimiento o el final del período de observación. Los resultados se expresaron como casos por 10.000 personas-año para facilitar la estandarización y la comparación con datos internacionales. La asociación se determinó por medio de regresión logística binaria.

El programa estadístico utilizado fue SPSS “Statistics for Windows, Versión 25.0 (2015; IBM). La significancia fue interpretada como valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

—
1569 sujetos con PPD fueron incluidos, 1181 (73.3%) mujeres, la mediana de edad global fue de 55 años [rango intercuartilo (RIC) 44 – 65]. La enfermedad reumática más común fue AR con un total de 981 (62.5%), con 830 (98.6%) presentando positividad para Factor Reumatoide (FR) y/o Anti-CPP (Anti-cyclic citrinullated peptide), seguido por Espondilitis Anquilosante (EA) en 218 (13.9%). La mediana de duración de la enfermedad fue de 12 años (RIC 8 – 18.75). La medicación biológica más frecuente fue Anti-TNF, con 727 en tratamiento con Etanercept (46.3%). La mediana de duración de tratamiento biológico fue de 6 años (RIC 3 – 10). El resto de las características demográficas se encuentran en la tabla #1.

Trescientos ochenta sujetos (24.22%) presentaron positividad para PPD previo al inicio de terapia biológica. De estos, 234 (61.4%) tenían diagnóstico de AR con 193 (82.5%) AR seropositivo. 194 (51.1%) sujetos en tratamiento con metotrexato previo al inicio de terapia biológica tuvieron PPD+. La presencia de TB activa se reportó en 24 (1.91%) sujetos antes del inicio de biológico, 16 (53.3%) sujetos con TB activa tenían diagnóstico de AR. Tabla 2 muestra el estado de TB en la cohorte previo a terapia biológica. Entre los factores que mostraron asociación significativa para TB activa previo a terapia biológico se encuentra: infección por VIH/SIDA ($p < 0.001$), neumonía intersticial ($p = 0.016$), uso de leflunomida ($p = 0.009$), LES ($p = 0.006$).

Tabla 1. Características de los pacientes con enfermedades autoinmunes recibiendo biológicos

| VARIABLE | N (%) |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Tamaño de muestra, n (%) | 1569 (100) |
| Sexo, n (%) | |
| Mujer | 1181 (75.3) |
| Hombre | 388 (24.7) |
| Edad en años, mediana (RIC) | 55 (44 – 65) |
| Enfermedad reumática, n (%) | |
| Artritis Reumatoide (AR) | 981 (62.5) |
| - Seropositiva | 830 (98.6) |
| - Seronegativa | 151 (1.4) |
| Espondilitis Anquilosante (EA) | 218 (13.9) |
| Lupus Eritematoso Sistémico (LES) | 143 (9.1) |
| Artropatía psoriásica (APs) | 143 (9.1) |
| Esclerosis sistémica | 18 (1.1) |
| Miopatía inflamatoria | 14 (0.9) |
| Rhupus | 12 (0.8) |
| Vasculitis | 8 (0.5) |
| Síndrome de Sjögren (SSJ) | 7 (0.4) |
| Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EEI) | 7 (0.4) |
| Enfermedad de Reiter (ER) | 7 (0.4) |
| Enfermedad de Still del Adulto | 6 (0.4) |
| Uveítis | 4 (0.3) |
| Psoriasis | 1 (0.1) |
| Duración de la enfermedad en años, mediana (RIC) | 12 (8 – 18.75) |
| Duración de terapia biológica en años, mediana (RIC) | 6 (3 – 10) |
| Terapia biológica, n (%) | |
| Etanercept | 727 (46.3) |
| Infliximab | 331 (21.1) |
| Rituximab | 305 (19.4) |
| Adalimumab | 195 (12.4) |
| Tocilizumab | 185 (11.8) |
| Colimumab | 10 (0.6) |
| Secukinumab | 5 (0.3) |
| Tofacitinib | 20 (1.3) |
| Certolizumab | 2 (0.1) |
| Tabaquismo, n (%) | 52 (3.3) |
| Comorbilidades, n (%) | |
| Enfermedad Pulmonar Intersticial | 78 (5.9) |
| VIH | 3 (0.2) |
| Diabetes Mellitus | 107 (6.8) |
| Hipertensión arterial esencial | 386 (24.6) |
| Hipertensión Pulmonar | 11 (0.7) |
| Dislipidemia | 151 (9.6) |
| Hipotiroidismo | 164 (10.5) |
| Osteoporosis | 272 (17.3) |
| Gastritis | 208 (13.3) |
| Asma Bronquial | 22 (1.4) |
| Infecciones | 90 (5.7) |
| Obesidad | 28 (1.8) |
| Artrosis | 142 (9.1) |
| Herpes Zoster | 35 (2.2) |
| Neoplasia Maligna | 30 (1.9) |
| Migraña | 11 (0.7) |
| Litiasis Renal | 64 (4.1) |
| Fibromialgia | 59 (3.8) |
| Psoriasis | 134 (8.5) |
| Anemia Hemolítica | 12 (0.8) |
| Amiloidosis | 6 (0.4) |
| Anemia | 16 (1.0) |
| Ansiedad y/o depresión | 31 (2.0) |
| Enfermedad renal crónica | 32 (2.0) |
| Insuficiencia Hepática Crónica | 2 (0.1) |
| Hemorroides | 27 (1.7) |
| Toxoplasmosis | 3 (0.2) |
| Gotas | 4 (0.3) |
| Pénfigo | 1 (0.1) |
| Enfermedad Cerebrovascular | 7 (0.4) |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | 3 (0.2) |
| Medicación antirreumática previo a terapia biológica, n (%) | |
| Metotrexato | 681 (43.4) |
| Hidroxicloroquina | 205 (13.1) |
| Leflunomida | 91 (5.8) |
| Sulfasalazina | 138 (8.8) |
| Ciclofosfamida | 48 (3.1) |
| Ciclosporina | 9 (0.6) |
| Micofenolato de Mofetilo | 76 (4.8) |
| Azatioprina | 19 (1.2) |
| Inmunoglobulinas | 10 (0.6) |
| Corticosteroides <5mg/día, n (%) | 495 (31.5) |

Tabla 2. Prevalencia de tuberculosis en enfermedades reumatológicas.

| CARACTERÍSTICA | PPD + (%) PREVIO A BIOLÓGICO | TB ACTIVA (%) PREVIO A BIOLÓGICO | TB (%) DURANTE TRATAMIENTO BIOLÓGICO | VALOR DE p |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|
| Media de edad en años (desviación estándar) | 53.66 ± 13.99 | 49.81 ± 12.98 | 50.62 ± 12.52 | p=0.224 |
| Sexo, n (%) | | | | p=<0.001 |
| Mujer | 258 (21.8) | 25 (2.1) | 14 (1.2) | |
| Hombre | 122 (31.4) | 5 (1.3) | 15(3.9) | |
| Enfermedad Reumática, n (%) | | | | |
| AR | 234 (23.9) | 16 (1.6) | 12 (1.2) | p=0.018 |
| LES | 6 (4.2) | 7 (4.9) | 2 (1.4) | p=0.676 |
| EA | 79 (36.2) | 3 (1.4) | 8 (3.7) | p=0.037 |
| APs | 51 (35.7) | 1 (0.7) | 4 (2.8) | p=0.377 |
| Esclerosis sistémica | 4 (22.2) | 0 (0) | 1 (5.6) | p=0.240 |
| SSJ | 1 (0.3) | 1 (4.2) | 1 (5.6) | N/A |
| EII | 1 (0.3) | 0 | 0 | N/A |
| E. de Reiter | 2 (0.5) | 1 (4.2) | 2 (28.6) | N/A |
| Uveítis | 1 (0.3) | 0 | 0 | N/A |
| Vasculitis | 0 | 0 | 0 | N/A |
| E. de Still Adulto | 0 | 0 | 0 | N/A |
| Miopatía inflamatoria | 0 | 0 | 0 | N/A |
| Psoriasis | 0 | 0 | 0 | N/A |
| Medicación previa a terapia biológica, n (%) | | | | |
| Metotrexato | 195 (28.6) | 11 (1.6) | 12 (1.8) | p=0.693 |
| Sulfasalazina | 36 (26.1) | 3 (2.2) | 6 (4.3) | p=0.027 |
| Hidroxicloroquina | 34 (16.6) | 6 (2.9) | 2 (1.0) | p=0.289 |
| Leflunomida | 25 (27.5) | 5 (5.5) | 2 (2.2) | p=0.833 |
| Ciclofosfamida | 3 (6.3) | 0 | 3 (6.3) | p=0.025 |
| Azatioprina | 3 (15.8) | 3 (15.8) | 0 | N/A |
| Micofenolato | 3 (3.9) | 2 (2.16) | 3 (3.9) | p=0.180 |
| Ciclosporina | 2 (22.2) | 0 | 0 | N/A |
| Inmunoglobulinas | 0 | 0 | 1 (11.1) | N/A |
| Corticosteroides <5mg/día, n (%) | 99 (20) | 15 (3.0) | 8 (1.6) | p=0.551 |
| Medicación biológica, n (%) | | | | |
| Adalimumab | 66 (33.8) | 1 (0.5) | 9 (4.6) | p=0.004 |
| Etanercept | 217 (29.8) | 12 (1.7) | 10 (1.4) | p=0.086 |
| Infliximab | 102 (29.7) | 3 (0.9) | 10 (3.0) | p=0.086 |
| Tocilizumab | 40 (21.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | p=0.143 |
| Rituximab | 63 (20.7) | 13 (4.3) | 6 (2.0) | p=0.928 |
| Colimumab | 4 (40) | 0 | 0 | N/A |
| Secukinumab | 1 (20) | 0 | 0 | N/A |
| Tofacitinib | 5 (25) | 0 | 0 | N/A |
| Certolizumab | 0 | 0 | 0 | N/A |

Los porcentajes están dentro de las características.

AR= Artritis Reumatoide, EA= Espondilitis Anquilosante, LES= Lupus eritematoso sistémico, APs= Artropatía Psoriásica, SSJ= Síndrome de Sjögren, EII= Enfermedad Inflamatoria Intestinal. E.Reiter= Enfermedad de Reiter.

Posterior al inicio de terapia biológica y durante el período de 10 años del estudio, los pacientes tuvieron control anual de PPD; 217 (13.8%) y 29 (1.8%) pacientes fueron catalogados con TB latente (PPD positiva) y TB activa respectivamente. Se observó aumento de riesgo para reactivación de TB en sujetos con sexo masculino [OR 3.3 (IC95% 1.6 – 7) $p < 0.001$], AR [OR 4.3 (IC95% 1.3 – 13.7) $p = 0.018$], EA [OR 2.4 (IC95% 1 – 5.5) $p = 0.037$] tratamiento con Adalimumab [OR 3.1 (IC95% 1.3 – 7.1) $p = 0.004$] y tratamiento con sulfasalazina [OR 2.7 (IC95% 1.1 – 7) $p = 0.027$], ciclofosfamida [OR 3.7 (IC95% 1.1 – 13.) $p = 0.025$].

Tabla 3. Prevalencia de tuberculosis posterior a uso de medicación biológica.

| CARACTERÍSTICA | TB ACTIVA DESPUÉS DE TERAPIA BIOLÓGICA.* | VALOR DE p |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| Hombres, n (%) | 15(3.9) | $p < 0.001$ |
| Medicación biológica, n (%) | | |
| Adalimumab | 9 (4.6) | $p = 0.004$ |
| Etanercept | 10 (1.4) | $p = 0.086$ |
| Infliximab | 10 (3.0) | $p = 0.086$ |
| Tocilizumab | 1 (0.5) | $p = 0.143$ |
| Rituximab | 6 (2.0) | $p = 0.928$ |
| Golimumab | 0 | N/A |
| Secukinumab | 0 | N/A |
| Tofacitinib | 0 | N/A |
| Certolizumab | 0 | N/A |
| Enfermedad reumática, n (%) | | |
| AR | 12 (1.2) | $p = 0.018$ |
| EA | 8 (3.7) | $p = 0.037$ |
| LES | 2 (1.4) | $p = 0.676$ |
| APs | 4 (2.8) | $p = 0.377$ |
| Esclerosis sistémica | 1 (5.6) | $p = 0.240$ |
| Miopatía Inflamatoria | 0 | N/A |
| Vasculitis | 0 | N/A |
| SSJ | 0 | N/A |
| EEI | 0 | N/A |
| Enfermedad de Reiter | 2 (28.6) | N/A |
| Still del Adulto | 0 | N/A |
| Uveítis | 0 | N/A |
| Psoriasis | 0 | N/A |
| Medicación antirreumática, n (%) | | |
| Metotrexato | 12 (1.8) | $p = 0.693$ |
| Sulfasalazina | 6 (4.3) | $p = 0.027$ |
| Hidroxicloroquina | 2 (1.0) | $p = 0.289$ |
| Leflunomida | 2 (2.2) | $p = 0.833$ |
| Ciclofosfamida | 3 (6.3) | $p = 0.025$ |
| Micofenolato | 3 (3.9) | $p = 0.180$ |
| Ciclosporina | 0 | N/A |
| Azatioprina | 0 | N/A |
| Inmunoglobulinas | 1 (10.0) | N/A |
| Corticosteroides <5mg/día, n (%) | 8 (32.0) | $p = 0.551$ |

AR= Artritis Reumatoidea, EA= Espondilitis Anquilosante, LES= Lupus eritematoso sistémico, APs= Artropatía Psoriásica, SSJ= Síndrome de Sjögren, EEI= Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

No se observaron diferencias significativas para edad, comorbilidades o uso de corticoides a baja dosis en relación a reactivación de TB en los pacientes posterior a uso de terapia biológica.

Incidencia de tuberculosis

La tasa de tuberculosis por 10.000 personas/año posterior a inicio del tratamiento biológico fue de 184.8 casos para TB activa y 1383 para TB latente. La tasa de reactivación de tuberculosis por cada 10.000 personas usando la prueba PPD fue de 763.2 (IC95% 485.4 – 1040.9) casos. En las ERAS fue de 122.3 (IC95% 53.1 – 191.5), 367.0 (IC95% 112.7 – 621.3), 279.7 (IC95% 5.6 – 553.8), 139.9 (IC95% no alcanzada) para AR, EA, APs y LES, respectivamente. Mientras que de acuerdo a los medicamentos biológicos recibidos la incidencia fue de 137.6 (IC95% 52.3 – 222.8), 461.5 (IC95% 160.0 – 763.1), 302.1 (IC95% 114.9 – 489.4) para Etanercept, Adalimumab e Infliximab respectivamente por cada 10.000 personas. De los 29 casos de TB activa posterior a tratamiento biológico, solo 14 fueron detectados previo a inicio de terapia por la prueba de PPD. El riesgo de reactivación TB en la cohorte total [OR 2.9 (CI95% 1.4 – 6.2) $p = 0.004$], con mayor probabilidad para tratamiento FARME con sulfasalazina [OR 4.7 (CI95% 1.3 – 16.4) $p = 0.016$]. No se observaron diferencias significativas para sexo, edad, tipo de ERA, tipo de biológico, comorbilidades u otros FARMES.

A la fecha de publicación, este estudio constituye el primer trabajo científico en el cual se evalúa la prevalencia de TB latente, así como su reactivación (TB activa) en paciente ecuatorianos con enfermedades reumáticas, al igual que los factores de riesgo. Por tanto, este estudio representa una importante contribución para la disponibilidad de datos epidemiológicos de TB, factores de riesgo asociados a esta población los cuales proporcionan bases para el desarrollo de estrategia de manejo y prevención en esta población susceptible.

En nuestro estudio, se observó una prevalencia del 1.8% y una incidencia de 184.8 casos por cada 10,000 personas-año de tuberculosis activa tras doce meses de terapia biológica. Estos valores son significativamente superiores a los reportados en otros países. Las cohortes europeas reportan bajas tasas de TB activa en comparación al resto del mundo, en Inglaterra se registró una prevalencia del 0.37% y una incidencia de 37.3 casos por 10,000 habitantes en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF.²⁴ En Eslovenia, la prevalencia fue del 0.32% y la incidencia de 8 casos por 10,455 personas-año en pacientes con AR, EA y APs en tratamiento con anti-TNF.²⁵ Turquía reportó una prevalencia del 1.16% y una incidencia de 42.3 casos por

10,000 personas-año en pacientes con AR, EA y EII.¹⁵ Mientras que, en África, Sudáfrica reportó una prevalencia del 1.94% y la incidencia de 124 casos por 10,000 personas-año en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas.²⁶ Al evaluar el continente americano, en Brasil se registró una prevalencia del 0.73% y una incidencia de 73.4 casos por 10,000 personas-año en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con anti-TNF. Por su parte, en las poblaciones asiáticas, Vietnam reportó una prevalencia del 1.6% y una incidencia de 166.7 casos por 10,000 personas-año.²⁰ En China, se reportó una prevalencia de 0.7% y una incidencia de 77.5 casos por 10,000 personas año.¹⁴ Estos datos reflejan una elevada tasa de TB en poblaciones fuera del continente europeo.

En nuestro estudio, el tratamiento con Adalimumab, un anti-TNF monoclonal se encontró mayor probabilidad de TB activa en comparación con anti-TFN no monoclonal como Etanercept, esta correlación asociación está en concordancia con los reportes internacionales que señalan mayor riesgo de TB para anticuerpos monoclonales anti-TFN.^{17,18,24,26} AR y EA fueron las enfermedades con mayor riesgo para TB activa en nuestra cohorte, para lo cual existen pocos estudios que reporten esta asociación.¹⁴ Sin embargo, la mayoría de los estudios evalúa el uso de biológicos, principalmente anti-TFN en población específica para AR o EA. El aumento de riesgo reportado en nuestra población para sexo masculino, también fue observado en la cohorte de Sudáfrica.²⁶

Nuestro estudio presenta varias limitantes, los datos de registro representan principalmente a individuos con mayores ventajas por tratarse de un hospital de tercer nivel con acceso a través de seguro médico, quienes tienen menor exposición y riesgo de desarrollar TB, lo que dificulta generalizar los hallazgos a la población reumatológica más amplia. A pesar de esto, el riesgo de tuberculosis es elevado, incluso mayor que países de la región, Asia y África. El estudio está sujeto a las limitaciones inherentes de la investigación tipo retrospectiva, como la falta de datos sobre posibles factores de confusión (exposición acumulada a esteroides). Por ser un estudio de centro único, la representación significativa de la población es una de las dificultades. Sin embargo, este estudio presenta datos evaluados en un período de 10 años en una población que abarca individuos de cinco provincias del Ecuador incluyendo las islas Galápagos, dicha población se distribuye 52% en la zona urbana y 48% en la zona rural, lo que aporta diversidad a este grupo poblacional.

Esta investigación constituye un paso importante en el estudio de pacientes con enfermedades reumáticas con uso de medicación biológica en Ecuador y representa un punto de partida para desarrollar estudios más rigurosos para la implementación de estrategias de prevención del manejo de TB a nivel nacional.

CONCLUSIONES

— En este estudio se observó una alta tasa de incidencia de reactivación de TB, los factores de riesgo observados fueron: sexo masculino, terapia inmunosupresora, uso de Anti TNF monoclonal, enfermedad pulmonar intersticial y la presencia de infecciones como HIV/SIDA. Datos que deben ser evaluados a la hora de iniciar terapia biológica en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

-
1. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E9–12.
 2. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):145–52.
 3. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol.* 2019 Apr 25;45:e20190023.
 4. Shobha V, Chandrashekar S, Rao V, Desai A, Jois R, Dharmanand BG, et al. Biologics and risk of tuberculosis in autoimmune rheumatic diseases: A real-world clinical experience from India. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(2):280–7.
 5. He D, Bai F, Zhang S, Jiang T, Shen J, Zhu Q, et al. High Incidence of Tuberculosis Infection in Rheumatic Diseases and Impact for Chemoprophylactic Prevention of Tuberculosis Activation during Biologics Therapy. *Clin Vaccine Immunol.* 2013 Jun;20(6):842–7.
 6. Sundbaum JK, Arkema EV, Bruchfeld J, Jonsson J, Askling J, Baecklund E. Tuberculosis in Biologic-naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Tuberculosis Characteristics. *J Rheumatol.* 2021 Aug 1;48(8):1243–50.
 7. Al-arbi KMS, Magula NP, Mody GM. Tuberculosis remains a major burden in systemic lupus erythema-

- tosus patients in Durban, South Africa. *Front Med* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Feb 4];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1118390/full>
8. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. [cited 2025 Feb 4]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21705>
 9. Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2012 Apr 1;188(7):3169–78.
 10. Sundaram K, Vajravelu LK, Velayutham R, Mohan U. Progression of tuberculosis among patients with rheumatic diseases – A systematic review and meta-analysis. *Indian J Tuberc*. 2023 Jul 6; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570723001294>
 11. Kaufmann SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*. 2001 Oct;1(1):20–30.
 12. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008 Oct 1;8(10):601–11.
 13. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015 Dec 1;42(12):2229–37.
 14. Liu X, Zhang L, Zhang F, Zeng X, Zhao Y, Wang Q, et al. Prevalence and risk factors of active tuberculosis in patients with rheumatic diseases: a multi-center, cross-sectional study in China. *Emerg Microbes Infect*. 10(1):2303–12.
 15. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, Yegin Z, Okumus G, Arseven O, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1668–75.
 16. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):1986–92.
 17. Sartori NS, Picon P, Papke A, Neyeloff JL, Chakr RM da S. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. *PLOS ONE*. 2019 Dec 2;14(12):e0224963.
 18. Wang X, Wong SH, Wang XS, Tang W, Liu CQ, Niamul G, et al. Risk of tuberculosis in patients with immune-mediated diseases on biological therapies: a population-based study in a tuberculosis endemic region. *Rheumatology*. 2019 May 1;58(5):803–10.
 19. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun 1;14(6):503–9.
 20. Hai BB, Anh TL, Thu PNT, Van HN, Van GV, Van DH. Latent and active tuberculosis development in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic disease-modifying antirheumatic drugs: A single-center prospective study. *PLOS ONE*. 2024 Jan 11;19(1):e0295048.
 21. İlgen U, Karadağ Ö, Emmungil H, Küçükşahin O, Koca SS, Erden A, et al. Tuberculin skin test before biologic and targeted therapies: does the same rule apply for all? *Rheumatol Int*. 2022 Oct 1;42(10):1797–806.
 22. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Clinical Manifestations. In: *Tuberculosis in Adults and Children*. Springer; 2015 [cited 2025 Feb 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344404/>
 23. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
 24. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar 1;69(3):522–8.
 25. Rotar Z, Svetina P, Tomsic M, Hočevar A, Prapotnik S. Tuberculosis among patients treated with TNF inhibitors for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in Slovenia: a cohort study. *BMJ Open*. 2020 Feb 1;10(2):e034356.
 26. Pettipher C, Benitha R. Tuberculosis in biologic users for rheumatic diseases: results from the South African Biologics Registry (SABIO). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 1;79(2):292–9.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fibromialgia: Un Enfoque Integral desde la etiopatogenia hasta la Terapéutica

Santiago Guzmán García¹, José Samaniego Burneo²

¹Reumatólogo. Departamento de Reumatología. Hospital Clínica San Agustín. Loja, Ecuador.

²Médico General, Universidad Técnica Particular de Loja. Loja, Ecuador.

Fibromyalgia: A Comprehensive Approach from Etiopathogenesis to Therapeutics

PALABRAS CLAVE

fibromialgia, dolor crónico, sensibilización central, criterios de clasificación, fisiopatogenia, tratamiento individualizado

KEYWORDS

fibromyalgia, chronic pain, central sensitization, classification criteria, pathophysiology, individualized treatment

CORRESPONDENCIA

Santiago Guzmán García
reumatologialoja@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1237-7927>

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no declara ningún conflicto de interés con respecto a la investigación y autoría de este artículo. Tampoco recibió financiación pública o privada.

RESUMEN

La fibromialgia es una enfermedad crónica que se caracteriza por dolor corporal generalizado acompañado de fatiga, trastornos del sueño y diversas manifestaciones funcionales. Aunque su prevalencia la sitúa como una de las afecciones musculoesquelética más común, aspectos como su etiopatogenia y los criterios de clasificación y diagnóstico siguen siendo temas de discusión. Asimismo, las estrategias diagnósticas y terapéuticas para abordarla continúan en evolución. A pesar de los avances en los criterios de clasificación, que han permitido una mayor precisión en su orientación diagnóstica, muchos profesionales de la salud aún no identifican adecuadamente esta condición. Su desarrollo está influenciado por una combinación de factores, como la genética, aspectos personales, emocionales y cognitivos, así como la capacidad biopsicológica para manejar situaciones de estrés. Dada la complejidad de su patogenia y los múltiples elementos que contribuyen a su persistencia, el tratamiento de la fibromialgia requiere un enfoque multimodal y adaptado a cada individuo. Es esencial reconocer que existen distintos subgrupos de pacientes con características clínicas variadas, lo que subraya la importancia de personalizar las intervenciones. El objetivo principal es establecer una colaboración sólida entre el médico y el paciente, definiendo metas terapéuticas realistas y consensuadas, siempre basadas en evidencia científica.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic disease characterized by widespread body pain accompanied by fatigue, sleep disturbances, and various functional symptoms. Despite its high prevalence as one of the most common musculoskeletal conditions, aspects such as its etiopathogenesis and the classification and diagnostic criteria remain subjects of ongoing debate. Furthermore, diagnostic and therapeutic strategies continue to evolve. Although recent updates in classification criteria have improved diagnostic accuracy, many healthcare professionals still fail to properly identify this condition. Its development is influenced by a combination of factors, including genetics, personal, emotional, and cognitive aspects, as well as the biopsychological capacity to manage stress. Given the complexity of its pathogenesis and the multiple elements that contribute to its persistence, the treatment of fibromyalgia requires a multimodal and individualized approach. It is essential to recognize the existence of different patient subgroups with varied clinical characteristics, which underscores the importance of personalizing interventions. The primary goal is to establish a strong collaboration between doctor and patient, defining realistic and mutually agreed-upon therapeutic goals, always based on scientific evidence.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es una de las principales causas de dolor corporal generalizado. Aunque el dolor es su síntoma característico, esta condición puede manifestarse a través de una amplia variedad de síntomas, como fatiga, alteraciones del sueño y diversos síntomas funcionales y cognitivos. A pesar de ser una afección frecuente en la población general, aún no se cuenta con tratamientos que demuestren eficacia de manera consistente y generalizada. Además, la falta de consenso en torno a los criterios diagnósticos, de clasificación y, especialmente, a su etiopatogenia, convierte a la fibromialgia en un desafío tanto para su diagnóstico como para su manejo a largo plazo.^{1,2}

En esta revisión, se intenta realizar una perspectiva crítica y actualizada sobre el diagnóstico y el tratamiento de la fibromialgia, basándonos en las investigaciones más recientes, las guías clínicas y la experiencia práctica. Abordamos los aspectos clínicos de este síndrome,

incluyendo la evolución de los criterios de clasificación a lo largo del tiempo. Asimismo, exploramos diversas hipótesis sobre su etiopatogenia. Finalmente, analizamos las estrategias de tratamiento más efectivas y las más innovadoras, destacando la importancia de un enfoque individualizado y centrado en el paciente.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre Fibromialgia, su fisiopatogenia, epidemiología, diagnóstico, clasificación y tratamiento en bases de datos como PubMed, Google Scholar, y UpToDate.

Resultados: Se usaron artículos publicados de acuerdo al tema entre 2000 y 2025. Se consideraron estudios que incluía temas mencionados previamente. Se seleccionaron 57 artículos para la realización de esta revisión.

Conclusiones: El creciente número de estudios clínicos y de investigación en fibromialgia refleja un interés reciente en esta condición, aunque su naturaleza real aún no está completamente clara. Investigaciones recientes sugieren que el dolor crónico está relacionado con cambios en la sensibilidad y el procesamiento de estímulos en el sistema nociceptivo. Esta idea apoya la hipótesis de que el dolor crónico resulta de interacciones entre factores neurofisiológicos y estresores socioambientales. Por ello, es necesaria una atención multidisciplinaria y personalizada para manejar la fibromialgia de manera efectiva.

FISIOPATOGENIA

Dolor

Se irá abordando la fisiopatogenia de los síntomas más comunes en la fibromialgia, iniciando con el dolor, el cual es síntoma más común, siendo difuso, de localización musculoesquelética, crónico y generalizado.

Clásicamente el dolor se puede clasificar en tres categorías: nociceptivo, neuropático y nociplástico.

- **Dolor nociceptivo:** El dolor nociceptivo es la respuesta fisiológica del sistema nervioso ante un estímulo dañino, activando nociceptores específicos. Se caracteriza por ser localizado y proporcional a la intensidad del estímulo, funcionando como un mecanismo protector al alertar sobre lesiones tisulares reales o potenciales.

- **Dolor neuropático:** Originado por daños reales en el sistema nervioso.
- **Dolor nociplástico:** Alteraciones reversibles del sistema nervioso que aumentan la sensibilidad a los estímulos. Este tipo de dolor se relaciona con la fibromialgia, considerada parte del grupo de síndromes de sensibilidad central, del cual vamos a comentar a continuación.

En los últimos 20 años, se han identificado características neurobiológicas que correlacionan con el dolor nociplástico en la fibromialgia.³ La evidencia sugiere una alteración en el procesamiento del dolor en el cerebro; los pacientes con fibromialgia muestran mayor activación en áreas cerebrales dedicadas al dolor, requieren menos presión para mostrar el mismo nivel de actividad cerebral en comparación con individuos sanos.⁴ Desbalance entre señales inhibitorias y facilitadoras del dolor: Esto incluye una menor disponibilidad de receptores μ -opioides y niveles más altos de opioides en el líquido cefalorraquídeo, niveles reducidos de neurotransmisores noradrenérgicos y serotoninérgicos, y actividad dopaminérgica cerebral atenuada durante la estimulación dolorosa.^{5,6,7}

MECANISMOS PERIFÉRICOS

Los estímulos dolorosos provenientes de la periferia pueden iniciar o reforzar el proceso nociplástico. Algunas de estas fuentes de dolor periféricas podrían originarse en las articulaciones, lo que explica la mayor prevalencia de fibromialgia entre pacientes con enfermedades autoinmunes y los efectos beneficiosos del tratamiento de estas condiciones como lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, artritis reumatoide, etc., en la mejoría de los síntomas de fibromialgia.^{7,8}

Investigaciones han intentado explicar la disestesia de la fibromialgia en términos de disfunción de las fibras pequeñas, y varios estudios han identificado la presencia de neuropatía de fibras pequeñas (pérdida de fibras y reducción del diámetro axonal) en pacientes con fibromialgia. Sin embargo, este hallazgo podría no ser específico de la fibromialgia.⁹ Además, una hipótesis emergente sugiere que la activación del sistema inmunitario es capaz de modular la excitabilidad de las vías nociceptivas como resultado de lo que se ha denominado neuroinflamación. Esta hipótesis se postuló inicialmente sobre la base de la detección de sus-

tancias proinflamatorias y autoanticuerpos específicos y no específicos en el suero de pacientes con fibromialgia.^{10,11} Algunos investigadores han argumentado que infecciones como virus de la hepatitis C, VIH o *Borrelia burgdorferi*, aunque los hallazgos no son concluyente, podrían desencadenar fibromialgia.^{7,12,13}

MECANISMOS CENTRALES

Neuroinflamación Central y alteraciones inmunes

Diversas técnicas de neuroimagen han evidenciado los mecanismos de sensibilización central, incluyendo la neuroinflamación. La resonancia magnética funcional muestra alteraciones en las redes de modulación del dolor, con hiperconectividad en regiones relacionadas al procesamiento del dolor y las emociones, y menor conectividad en las vías inhibitorias. La espectroscopía por resonancia magnética revela un aumento de la actividad glutamatergica y una disminución de la GABAérgica, especialmente en la ínsula posterior, implicada en la modulación sensorial y neuroendocrina.^{14,15}

La neuroinflamación mediada por microglía ha sido corroborada mediante PET con radioligandos que se unen a TSPO, mostrando mayor captación en regiones corticales de pacientes con fibromialgia, asociándose la captación en la corteza cingulada con la fatiga. Estudios del LCR confirman un perfil inflamatorio caracterizado por elevación de IL-8. La administración de endotoxina, utilizada para inducir activación microglial, provoca alodinia e hiperalgesia, reforzando el vínculo entre activación inmunitaria central y sensibilización al dolor.¹⁵

El cuerno dorsal, centro de relevo sensorial, presenta hiperexcitabilidad por sobreexpresión de receptores NMDA y reducción de GABA, facilitando la amplificación del dolor. Neuropeptidos derivados de fibras C activan microglía mediante TLR4, promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias. Además, la disfunción en las vías descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas contribuye a la hipersensibilidad neuronal.¹⁵

Aunque periférico, el ganglio de la raíz dorsal (GRD) tiene un rol crucial en la fibromialgia. Contiene mediadores inflamatorios e inmunológicos, y responde a estrés psicológico con cambios fenotípicos que inducen hiperalgesia. Las células gliales satélite (CGS)

liberan mediadores proinflamatorios al activarse, y se ha identificado una interacción con el sistema simpático y mecanismos autoinmunes mediados por IgG anti-CGS, consolidando su implicación en la fisiopatología de la enfermedad.¹⁵

Adaptabilidad al estrés

Muchos pacientes con fibromialgia asocian el estrés con el inicio y las exacerbaciones de su condición. Diversos estudios han informado una asociación entre la fibromialgia y antecedente de traumas o abusos físicos o mentales. Estos pacientes pueden tener niveles reducidos de resiliencia y estrategias de afrontamiento efectivas, lo que se refleja en una baja variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). La VFC es un indicador de la activación simpática versus parasimpática del sistema nervioso autónomo en respuesta a las necesidades ambientales.^{16,17}

Una hipótesis interesante es que el sistema nervioso autónomo simpático está hiperactivo, pero también hipo-reactivo en la fibromialgia, lo que atenúa la respuesta a los factores estresantes. La activación alterada del sistema nervioso autónomo (disautonomía) podría ser la causa de muchos síntomas de la fibromialgia, como los trastornos del equilibrio y los episodios de baja presión arterial. Además, un bajo nivel de resiliencia se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar trastornos de estrés postraumático, ansiedad o trastornos del estado de ánimo, muy prevalentes en la población con fibromialgia. Dado que el desarrollo de estrategias basadas en la resiliencia es un factor importante en el tratamiento de tales trastornos, implementar estrategias de resiliencia y afrontamiento podría ser un medio prometedor para tratar la fibromialgia y el dolor crónico en general.^{7, 18,19}

Alteraciones Cognitivas

El dolor no se limita a ser una experiencia meramente sensorial, sino que también constituye un estado mental en el que intervienen factores educativos, sociales y cognitivos, en concordancia con el modelo biopsicosocial de la medicina. Los estilos de afrontamiento desadaptativos ante situaciones adversas, como un bajo nivel de autoeficacia, la hipervigilancia hacia estímulos dolorosos, la evitación y la tendencia al catastrofismo. Esto no solo influye en la intensidad subjetiva del dolor, sino que también afecta negativamente la salud general del paciente y aumenta la activación en áreas cerebrales

asociadas con el procesamiento del dolor. Este fenómeno puede describirse como una sensibilización cognitivo-emocional al dolor.

Una complicación adicional es que los pacientes con fibromialgia tienen con mayor frecuencia alteraciones psicológicas que pueden evolucionar a trastornos psiquiátricos. La depresión es altamente prevalente en pacientes con fibromialgia, y en otras condiciones dolorosas crónicas. Determinar si estas alteraciones acompañan, preceden o son secundarias a fibromialgia puede ser difícil. La relación entre dolor y depresión parece ser bidireccional: la depresión crónica puede inducir sensibilización central y, por lo tanto, reducir el umbral nociceptivo, y el dolor crónico puede estar asociado con cambios de humor que pueden llevar a un estado depresivo. Además, entre los diferentes síntomas de la depresión (afectivos, cognitivos y somáticos), los síntomas somáticos a menudo se superponen con los síntomas físicos de muchos síndromes de dolor disfuncional crónico (cefalea, lumbalgia y dolor visceral).^{7,20}

Sueño

La relación bidireccional entre la fibromialgia y las alteraciones psicológicas también puede aplicarse a los trastornos del sueño. El dolor crónico generalizado interrumpe el sueño, creando un círculo vicioso que involucra al sistema nervioso autónomo. Sin embargo, la mala calidad del sueño también puede contribuir a la sensibilización central y al mantenimiento del dolor crónico en pacientes con fibromialgia. Este vínculo resalta la importancia de abordar tanto los aspectos físicos como psicológicos en el manejo integral de esta condición.⁷

Un estudio de 1975 fue el primero en mostrar que las personas con fibrositis (un término antiguo para fibromialgia) experimentan alteraciones objetivas del sueño y que los mismos síntomas se pueden inducir en individuos sanos privados de sueño. Desde este estudio inicial, los ensayos clínicos han demostrado que mejorar la calidad del sueño mediante tratamiento farmacológico o no farmacológico puede reducir el dolor y la fatiga en pacientes con fibromialgia.²¹ Además, algunas pruebas sugieren la existencia de una relación bidireccional entre las alteraciones del sueño y la ansiedad o depresión, y datos de un estudio poblacional en Noruega sugieren que la mala calidad del sueño predispone a los adolescentes a enfermedades mentales e inclusive a fibromialgia.^{22,23}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Síntomas de la fibromialgia

La fibromialgia es una condición crónica compleja que involucra principalmente (pero no solo) al sistema musculoesquelético. A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, la fibromialgia no se manifiesta con signos clínicos llamativos; un examen físico solo revela una mayor sensibilidad a la presión en puntos específicos ("puntos sensibles"), aunque estas áreas tienden a ser más sensibles en la mayoría de las personas, independientemente de si tienen fibromialgia o no.²⁴

Características principales

El dolor puede afectar todo el cuerpo, de la cabeza a los pies. Los pacientes usan una variedad de descriptores para su dolor, a menudo similar al dolor neuropático. Entre el 20-30% de los pacientes reportan parestesias en extremidades, manos o tronco, comúnmente descritas como hormigueo. La localización y gravedad del dolor dependen de varios factores moduladores, como actividades laborales, comorbilidades (por ejemplo, obesidad) y variaciones de temperatura. El estrés físico o mental también se asocia con el empeoramiento del dolor.

Otros síntomas frecuentes son la fatiga y las alteraciones del sueño. La fatiga puede ser física o mental, variando desde un cansancio leve hasta un estado de agotamiento similar al de enfermedades virales respiratorias. Los problemas de sueño incluyen cualquier tipo de insomnio o despertares frecuentes. El sueño no reparador es predominante, y aunque la calidad y dura-

ción del sueño sean normales, los pacientes a menudo sienten que no han descansado lo suficiente.^{25,26}

Otras características comunes

La disfunción cognitiva ("niebla mental") y los déficits de memoria son síntomas comunes y que conllevan a una mala calidad de vida en los paciente con fibromialgia. La depresión, la ansiedad, el dolor o los problemas de sueño pueden afectar negativamente los síntomas cognitivos.⁷

Psicológicamente, los pacientes con fibromialgia se caracterizan por un afecto negativo predominante, es decir, la presencia de emociones negativas asociadas con un estado de angustia generalizada. Este sufrimiento psicológico puede acompañar a trastornos psiquiátricos completos, que son frecuentes en pacientes con fibromialgia y pueden afectar notablemente sus vidas y la severidad del síndrome. La prevalencia de por vida de trastornos de ansiedad en estos pacientes es del 60%, y la depresión se observa en el 14-36% de los casos, en comparación con el 6.6% en personas sanas. En una población danesa de pacientes con fibromialgia, el riesgo de suicidio fue diez veces mayor que en la población general, lo cual fue confirmado por una revisión sistemática posterior. Sin embargo, los síntomas depresivos no se reportan con mayor frecuencia en pacientes con fibromialgia que en aquellos con otras condiciones dolorosas como artritis reumatoide o cáncer, y pueden estar relacionados con una adaptación inadecuada al estrés psicológico.²⁷

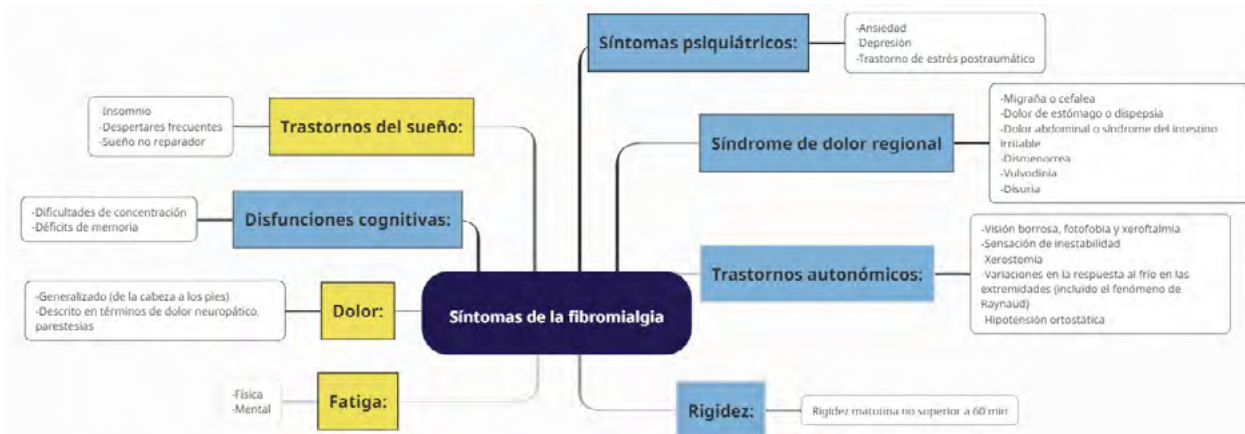


Figura 1. La fibromialgia presenta una compleja variedad de síntomas. Estos pueden clasificarse en dos categorías: características cardinales (marcadas en amarillo), que comprenden los síntomas más distintivos de la fibromialgia y son esenciales para su diagnóstico según los criterios más recientes, y otras características comunes (marcadas en azul).⁷

Los pacientes con fibromialgia a menudo se quejan de otros síntomas clínicos que involucran casi todos los órganos y sistemas, con gravedad variable de un paciente a otro y durante el curso del síndrome. Los síndromes de dolor regional idiopático son comunes. La cefalea, con o sin historia de migraña, es muy frecuente, y la fibromialgia es más común en las personas con migrañas episódica. La dispepsia, el dolor abdominal y la alternancia entre estreñimiento y diarrea son síntomas comunes y pueden formar parte del síndrome del intestino irritable, muy asociado a esta condición. Muchos pacientes experimentan trastornos genitourinarios (como urgencia urinaria sin infecciones es decir datos de cistitis intersticial, dismenorrea o vestibulitis vulvar, que dificultan las relaciones sexuales). Otro síntoma frecuente es la rigidez corporal generalizada que puede confundirse con otros padecimientos autoinmunes.^{7,27}

Las alteraciones autonómicas se manifiestan en todas las áreas del cuerpo y se correlacionan con la gravedad de la condición. Los pacientes pueden reportar sensación de boca seca (xerostomía) y ojos secos (xeroftalmía), visión borrosa y ftofobia y fenómeno de Raynaud. Más del 30% de los pacientes desarrollan molestias en las extremidades inferiores y la necesidad de mover las piernas continuamente (síndrome de piernas inquietas). También suelen reportar una sensación de inestabilidad o tambaleo, especialmente después de estar de pie por períodos prolongados.^{27,28}

Epidemiología

La prevalencia reportada de la fibromialgia varía según los criterios diagnósticos utilizados. Estudios con los criterios del ACR de 1990 han registrado tasas de prevalencia que van del 0.4% (Grecia) al 8.8% (Turquía), con una media global estimada del 2.7%. La relación promedio de mujeres a hombres es de 3:1.²⁹ Un estudio en cinco países europeos (Francia, Portugal, España, Alemania e Italia)³⁰ estimó una prevalencia del 4.7% en la población general. Estas tasas pueden variar considerablemente según los criterios diagnósticos utilizados.

La fibromialgia es la tercera afección musculoesquelética más común en términos de prevalencia, después del dolor lumbar y la osteoartritis. La prevalencia aumenta con la edad, alcanzando su pico entre los 50 y 60 años. Sin embargo, estas estimaciones pueden ser inexactas debido a las discrepancias entre los datos administrativos y los datos epidemiológicos, ya que muchos médicos aún no reconocen el síndrome.^{7,31}

La calidad de vida de los pacientes con fibromialgia es generalmente baja, reflejada en los elevados costos de atención médica. Los pacientes con fibromialgia requieren casi el doble de consultas anuales que las personas sanas, y los costos totales de atención médica son aproximadamente tres veces más altos. Los costos indirectos para la sociedad también son elevados, principalmente debido a la pérdida de productividad laboral. Un estudio mostró que el 24.3% de los pacientes dejaron de trabajar cinco años después del inicio de la fibromialgia.³²

En la actualidad hay al menos cinco diferentes de criterios de clasificación y diagnóstico de fibromialgia que se han publicado en los últimos 30 años. Los primeros criterios describían la fibromialgia como un trastorno de dolor crónico generalizado (CWP) con varios síntomas asociados.²⁸ Los criterios de clasificación del ACR de 1990 solo consideraban el CWP (definido como dolor en los lados izquierdo y derecho del cuerpo, por arriba y debajo de la cintura, y dolor axial en la columna cervical o torácica, el tórax anterior o la parte baja de la espalda) y la sensibilidad (definida como dolor al palpar 11 o más de 18 puntos sensibles), sin incluir otros síntomas o criterios de exclusión. Sin embargo, la exigencia del examen de puntos sensibles (dependiente del examinador y variable intra e interindividualmente) hizo que los criterios del ACR de 1990 fueran poco prácticos para su uso clínico.³³

Los criterios del ACR de 2010 y 2011 cambiaron la definición de fibromialgia a un trastorno multi-sintomático y eliminaron el examen de puntos sensibles como requisito diagnóstico; pero, aunque volvieron a considerar importantes los síntomas asociados, quizás hubo poco énfasis en el síntoma principal del dolor crónico. Las revisiones de 2016 a los criterios diagnósticos del ACR de 2010/2011 destacaron el concepto de "dolor generalizado", que también está en el centro de los criterios diagnósticos del ACTION-APS Pain Taxonomy publicados en 2018.³⁴ En el desarrollo de estos criterios, el Grupo de Trabajo sobre Fibromialgia se concentró en el dolor generalizado (definido como dolor en múltiples sitios), los problemas de sueño y la fatiga, pero también consideró otras características de apoyo diagnóstico como las alteraciones cognitivas, la sensibilidad al tacto, la rigidez musculoesquelética y la sensibilidad ambiental (por ejemplo, al frío, la luz o el ruido) con el objetivo de proporcionar criterios más prácticos y aplicables.

El problema central y la barrera para el diagnóstico de la fibromialgia es la falta de biomarcadores. En los últimos 5 años, los investigadores han investigado nuevas moléculas que podrían ayudar en el diagnóstico y el monitoreo (incluyendo microARN, y análisis de proteoma y metaboloma), pero, aunque los resultados han sido prometedores, esta área de investigación está en iniciando.³⁴

En resumen, el diagnóstico de la fibromialgia es esencialmente clínico. El examen físico como única herramienta no es útil para el diagnóstico debido a su baja validez y reproducibilidad, pero es esencial para excluir otras enfermedades que podrían explicar la presencia de dolor y fatiga. La fibromialgia no tiene una característica patognomónica, por lo que las pistas diagnósticas deben recopilarse mediante una historia clínica exhaustiva.³⁵

Se han desarrollado algunas herramientas rutinarias de cribado para ayudar a los médicos de atención primaria a identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar fibromialgia. Estas herramientas incluyen:

- **Fibromyalgia Rapid Screening Tool:** Consiste en seis preguntas generales.³⁶
- **FibroDetect Test:** Test para detectar dolor de características típicas de fibromialgia y todos los dominios influenciados por la fibromialgia, así como la actitud e historial del paciente.³⁷
- **Simple Fibromyalgia Screening Questionnaire:** Validado en 2019 como una herramienta de cribado útil.³⁸

Los médicos de atención primaria pueden usar estas herramientas para detectar pacientes con o en riesgo de fibromialgia y referirlos a un especialista. El reconocimiento temprano podría permitir el inicio de enfoques no farmacológicos, como la psicoterapia o el acondicionamiento físico, en una etapa precoz, y así prevenir la necesidad de tratamientos farmacológicos, limitando por tanto los efectos adversos.⁷

TRATAMIENTO DE FIBROMIALGIA

El tratamiento debe ser multidisciplinario e integral, caracterizado por intervenciones completadas y multifacéticas. Se proponen los siguientes pilares para el manejo de la fibromialgia:²

1. **Educación del paciente:** Fundamental para empoderar al paciente y mejorar la comprensión de la enfermedad.
2. **Ejercicio:** La actividad física regular ayuda a reducir el dolor y mejorar la función física.
3. **Tratamiento farmacológico:** Incluye medicamentos para el manejo del dolor y otros síntomas asociados.
4. **Psicoterapia:** Aborda los aspectos emocionales y cognitivos de la enfermedad, mejorando la capacidad de afrontamiento.
5. **Manejo del sueño:** Estrategias de higiene del sueño y, en algunos casos, terapias específicas para tratar el insomnio, ya que las alteraciones del sueño son frecuentes en estos pacientes.
6. **Intervenciones nutricionales:** Evaluación y ajuste de la dieta, incluyendo enfoques antiinflamatorios, manejo del peso que podrían favorecer la reducción de síntomas.
7. **Terapias complementarias e integrativas:** Modalidades como acupuntura, yoga, tai chi y técnicas de relajación pueden ser útiles para disminuir el dolor y mejorar la calidad de vida., Hidroterapia y balneoterapia también han mostrado beneficios en la reducción de la sintomatología.
8. **Manejo del estrés y técnicas de relajación:** Estrategias como mindfulness, meditación y técnicas de respiración pueden ayudar a reducir la percepción del dolor y mejorar el afrontamiento emocional.
9. **Apoyo social y grupos de apoyo:** La participación en redes o grupos de apoyo puede contribuir a la disminución del aislamiento, fomentar el intercambio de experiencias y mejorar el bienestar emocional.

Esta estrategia de tratamiento tiene en cuenta las recomendaciones más recientes de la EULAR y de estudios recientes, así como las expectativas y objetivos realistas de los pacientes.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE

Un paso decisivo en el manejo de la fibromialgia es asegurar que los pacientes comprendan su enfermedad antes de prescribirles cualquier medicamento. Es esencial tranquilizar a los pacientes, haciéndoles saber que la fibromialgia es una condición patológica real y legi-

timar su sufrimiento, aclarando que, aunque es incapacitante, no es progresiva ni causada por daño en los tejidos periféricos. Los pacientes deben entender que desempeñarán un papel predominante en el manejo de la fibromialgia, desarrollando técnicas y enfoques particulares para maximizar su calidad de vida, ejemplificando el enfoque de “autogestión” usado en enfermedades crónicas. Dado que el estrés, el estado de ánimo y las alteraciones del sueño juegan un papel importante, se les debe alentar a aprender higiene del sueño y técnicas de relajación, y a participar en programas de reducción de estrés, incluyendo consultas psicológicas o psiquiátricas si es necesario. Es crucial que los pacientes continúen con medidas no farmacológicas según sus necesidades individuales, siempre que no causen daño.⁷ Aunque el tratamiento farmacológico puede aliviar algunos síntomas, los pacientes rara vez mejoran totalmente sin adoptar estas estrategias básicas de autogestión.

ACTIVIDAD FÍSICA

Las recomendaciones más recientes de la EULAR sobre el manejo de la fibromialgia destacan la importancia de utilizar primero medidas no farmacológicas. La única recomendación “fuerte” es a favor del ejercicio, lo cual es fundamental e incluye pérdida de peso, ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento, así como modificaciones dietéticas. La pérdida de peso mejora la postura, el bienestar y reduce la inflamación inducida por la obesidad. Se recomienda el ejercicio aeróbico, ya que mejora el dolor y la función física.³⁹ El entrenamiento cardiovascular óptimo consiste en al menos 20 minutos de ejercicio aeróbico tres veces por semana. Aunque no se recomienda una dieta específica, la nutrición adecuada es esencial.⁷

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico para la fibromialgia se orienta a la analgesia basada en mecanismos específicos. Los medicamentos que actúan centralmente, como los antidepresivos y los anticonvulsivos, son efectivos. Estos medicamentos aumentan la presencia de neurotransmisores inhibidores del dolor, facilitan las vías descendentes y disminuyen la sensibilización de la asta dorsal o la hiperexcitabilidad sistémica.³⁹

A continuación, se presentan los fármacos comúnmente prescritos para la fibromialgia, junto con sus efectos secundarios asociados:

Antidepresivos. Revisiones sistemáticas de literatura y los metanálisis sugieren que el antidepresivo amitriptilina es bastante eficaz en el tratamiento de la fibromialgia, especialmente para reducir el dolor y la fatiga, aunque la mayoría de los estudios revisados son antiguos y tenían limitaciones metodológicas. Además, la amitriptilina también tiene un efecto moderado sobre el sueño y un ligero efecto sobre la fatiga. Tanto la duloxetina como el milnaciprán han demostrado ser más eficaces que el placebo en el tratamiento del dolor de la fibromialgia y están aprobados por la FDA para la fibromialgia, aunque el beneficio es pequeño y estos medicamentos no tienen ningún efecto según los estudios sobre otros síntomas de la fibromialgia. Datos de una revisión sistemática indican que, en el caso de duloxetina, el número necesario a tratar es ocho y, lo que es más importante, que este medicamento mejora la intensidad del dolor, independientemente de la presencia de un trastorno depresivo mayor comórbido. Sin embargo, los efectos adversos pueden provocar abandonos, que han oscilado entre el 9% y el 23% en estudios a corto plazo, y entre el 11,4% y el 27,2% en estudios a largo plazo, pero estos efectos adversos pueden limitarse utilizando un enfoque de titulación lenta de la dosis. También debe señalarse que los resultados de un ensayo controlado aleatorizado de milnacipran fueron desfavorables en términos de modulación del dolor, dolor global, umbrales mecánicos y térmicos, alodinia, cognición y tolerancia.^{7,40-41-42-43}

Anticonvulsivos: Los anticonvulsivos han sido ampliamente investigados para el tratamiento de la fibromialgia. Entre los gabapentinoides, los beneficios de la gabapentina son inciertos, mientras que varios metaanálisis sugieren que la pregabalina es efectiva y segura para algunos pacientes con fibromialgia. Actualmente, la pregabalina es el único anticonvulsivo aprobado por la FDA para la fibromialgia, aunque los efectos adversos son frecuentes, especialmente mareos.^{7,44-45}

Relajantes musculares. La ciclobenzaprina está estructuralmente relacionada a los antidepresivos tricíclicos, pero está aprobado como tratamiento muscular relajante; este medicamento mejora el dolor y la calidad de vida (especialmente el sueño) de pacientes con fibromialgia, pero no la fatiga. La tizanidina es un agonista del receptor α_2 que tiene propiedades ansiolíticas, analgésicas y sedantes, ha sido utilizado para el tratamiento de trastornos de dolor miofascial y puede ser de ayuda en la fibromialgia.^{7,44}

Fármacos analgésicos. El papel de los opioides en el tratamiento de la fibromialgia es limitado. Los pacientes con fibromialgia tienen una actividad opioide endógena alterada, con poca disponibilidad de receptores opioides pero en altas concentraciones de péptidos opioides en fluidos biológicos, lo que podría explicar por qué los opioides generalmente no son muy efectivos y se planteó la hipótesis de que la naltrexona (un antagonista del receptor opioide que también tiene efectos antagonistas sobre los receptores no opioides y puede tener efectos neuroprotectores y analgésicos) podría tener algún beneficio. Por lo tanto, los opioides generalmente se evitan, sobre todo por su perfil desfavorable de riesgo-beneficio. El único opioide que ha demostrado ser eficaz en pacientes con fibromialgia es tramadol, solo o combinado con paracetamol. El tramadol funciona como un agonista débil de los receptores opioides μ y como inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Hay pruebas sustanciales que sugieren que los tradicionales medicamentos analgésicos como paracetamol y antiinflamatorio no esteroideos no son eficaces en el tratamiento de la fibromialgia¹, pero estos medicamentos son fundamentales para tratar formas concomitantes de dolor periférico como dolor osteoarticular debido a entradas nociceptivas periféricas puede promover la sensibilización central^{2,7}. En una revisión sistemática reciente, se encontró que la naltrexona en dosis bajas es efectiva en el manejo sintomático de la fibromialgia, y en el 78 % de los estudios incluidos que evaluaron la seguridad, no se reportaron eventos adversos graves. Demostrar la eficacia y seguridad de la naltrexona en dosis bajas es una posibilidad futura basada en los datos actuales, pero el nivel de evidencia científica es limitado. Se requieren futuros ensayos bien diseñados con un gran tamaño muestral.⁴⁶

Fármacos hipnóticos y antipsicóticos. Las benzodiazepinas y otros fármacos hipnóticos, como el zolpidem, se usan a corto plazo para mejorar el sueño, pero no son eficaces para el dolor de la fibromialgia. La quetiapina ha sido hasta ahora el fármaco antipsicótico más frecuentemente estudiado para la fibromialgia. Una revisión de Cochrane⁴⁷ sugirió que este medicamento muestra algún beneficio en el tratamiento del dolor relacionado con la fibromialgia, problemas de sueño, depresión y ansiedad, pero, debido a la baja calidad de la evidencia de los ensayos, este medicamento sólo debe tomarse durante un corto período de tiempo para el tratamiento de la fibromialgia. En un ensayo que comparó la amitriptilina con la quetiapina no mostró diferencias entre los dos fármacos, en su

capacidad para reducir diversos síntomas en pacientes con fibromialgia, incluyendo dolor, fatiga, problemas de sueño, ansiedad y depresión.^{7,47}

Cannabis y cannabinoides. La planta de cannabis es muy diferente de los cannabinoides puros y sintéticos, ya que contiene alrededor de 100 cannabinoides activos diferentes, entre los que el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los más relevantes y los más estudiados. La mayoría de los ensayos han investigado la nabilona, un análogo semisintético del THC que es diez veces más potente que el propio THC. Una revisión de Cochrane no recomienda el uso de nabilona para tratar el dolor en fibromialgia. Se ha demostrado que el cannabis es moderadamente eficaz en el tratamiento de una serie de afecciones dolorosas crónicas no relacionadas con el cáncer, y por esta razón se planteó la hipótesis de que también podría ser beneficioso para la fibromialgia. La eficacia de preparados con diferentes proporciones de THC y cannabidiol todavía está bajo investigación, y aún se necesitan ensayos clínicos aleatorios bien realizados; sin embargo, una encuesta del Informe Nacional del Dolor de EE. UU. sobre la eficacia de tres medicamentos debidamente aprobados para la fibromialgia en comparación con la del cannabis tuvo 1.300 encuestados y resultó favorable al cannabis.^{7,48,49}

Existe un creciente interés en el uso de cannabinoides como opciones potenciales de tratamiento para la fibromialgia. Si bien algunos estudios muestran resultados prometedores, otros han sido inconclusos. En general, la efectividad de estos cannabinoides en el tratamiento de la fibromialgia sigue siendo incierta. En la siguiente revisión sistemática se evidenció que podrían ser efectivos para reducir el dolor y mejorar el sueño en pacientes con fibromialgia, pero se necesitan más estudios para fortalecer estos hallazgos. El uso de cannabinoides con fines médicos aún es relativamente reciente, y mucho se desconoce. Para comprender los posibles beneficios, riesgos, así como las dosis y formulaciones óptimas, es necesario realizar más ensayos clínicos. En resumen, a pesar de la evidencia actualmente limitada, existe un papel potencial para los cannabinoides en el manejo de la fibromialgia. No obstante, se requiere más investigación para confirmar la eficacia de los cannabinoides, determinar la formulación de THC-CBD más efectiva, establecer una evaluación más estandarizada de los resultados clínicos y analizar los resultados a largo plazo.⁵⁰

En resumen, no hay un tratamiento farmacológico estandarizado para la fibromialgia. Rara vez se utilizan dosis máximas de un solo fármaco por motivos de seguridad. Además, los fármacos individuales tienden a tener un efecto clínicamente relevante en menos de la mitad de los pacientes tratados. Por lo tanto, generalmente se prefiere una combinación de fármacos utilizando un enfoque gradual basado en los síntomas y centrado en el paciente que inevitablemente ha impedido cualquier recomendación específica sobre qué tipo de tratamiento combinado debe usarse. Sin embargo, la evidencia empírica sugieren que el tratamiento debe iniciarse con un antidepresivo ISRS, seguido de uno de los anticonvulsivos para pacientes que responden inadecuadamente o no pueden tolerar los antidepresivos. Un ISRS o un anticonvulsivo podría ser beneficioso para pacientes con fatiga grave, depresión o un trastorno grave del sueño. La eficacia y seguridad de las combinaciones de anticonvulsivos y antidepresivos se han investigado en varios estudios.⁵⁰⁻⁵¹

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La psicoterapia, en particular la terapia cognitivo-conductual, ayuda a los pacientes a identificar pensamientos desadaptativos y desarrollar estrategias de afrontamiento eficaces, lo cual es crucial en la modulación del dolor en la fibromialgia. Un metaanálisis y estudios recientes sugieren que esta intervención puede mejorar el dolor, el funcionamiento físico y el estado de ánimo en comparación con la atención habitual.⁷

Por otro lado, los tratamientos no farmacológicos comprenden una amplia variedad de intervenciones complementarias o alternativas. Un metaanálisis de 2014 indicó que el efecto multidimensional de estos enfoques podría superar al de los tratamientos farmacológicos,⁵² y la EULAR los incluye en sus recomendaciones.² Entre estas modalidades destacan:

1. Terapia de spa: Incluye balneoterapia, compresas de barro e hidroterapia, que han demostrado reducir moderadamente el dolor, mejorar la calidad de vida y tener efectos positivos sobre el estado de ánimo, posiblemente considerándose de primera línea junto con la educación y el ejercicio.^{7,53}

2. Tai chi, qigong y yoga: Ejercicios que integran movimiento, relajación y técnicas respiratorias. Dos metaanálisis han sugerido mejoras en síntomas como sueño, fatiga, depresión, dolor y calidad de vida, destacando el potencial del tai chi como alternativa al ejercicio convencional.^{7,54}

3. Mindfulness y terapia de aceptación y compromiso: Estas técnicas, basadas en la aceptación sin prejuicios del sufrimiento, han mostrado, en algunos ensayos, ser más eficaces que la terapia cognitivo-conductual para ciertos síntomas, evidenciando un efecto pequeño a moderado en dolor, depresión, ansiedad, sueño y calidad de vida.⁷

4. Hipnosis: Estudios recientes han resaltado su potencial para mejorar el dolor y los problemas de sueño, con efectos que pueden persistir hasta 3 meses, aunque se requiere mayor evidencia metodológica.⁷

5. Acupuntura: Frecuentemente utilizada por los pacientes, ha demostrado eficacia en la mejora de la rigidez y el dolor, a pesar de que su comparación con acupuntura simulada aún genera controversia.⁷

6. Otras modalidades: Intervenciones con agentes físicos como la termoterapia, crioterapia, electroterapia, además de terapias como la oxigenoterapia hiperbárica y la neuroestimulación, han mostrado efectos positivos sobre el dolor y la calidad de vida, aunque con evidencia de baja calidad y duración de efectos poco definida.^{7,54-55}

En conjunto, estos enfoques representan opciones complementarias prometedoras en el manejo integral de la fibromialgia, aunque se requiere mayor investigación para confirmar su eficacia y optimizar su aplicación.

El creciente número de estudios clínicos y de investigación en fibromialgia refleja un interés reciente en esta condición, aunque su naturaleza real aún no está completamente clara. Investigaciones recientes sugieren que el dolor crónico está relacionado con cambios en la sensibilidad y el procesamiento de estímulos en el sistema nociceptivo. Esta idea apoya la hipótesis de que el dolor crónico resulta de interacciones entre factores neurofisiológicos y estresores socioambientales. Por ello, es necesaria una atención multidisciplinaria y personalizada para manejar la fibromialgia de manera efectiva.

REFERENCIAS

1. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. febrero de 2015;67(2):568-75.
2. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2017;76(2):318-28.
3. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. julio de 2016;157(7):1382-6.
4. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*. agosto de 2010;62(8):2545-55.
5. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 9 de diciembre de 2004;5(1):48.
6. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 12 de septiembre de 2007;27(37):10000-6.
7. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. noviembre de 2020;16(11):645-60.
8. Fan A, Pereira B, Tournadre A, Tatar Z, Malochet-Guinamand S, Mathieu S, et al. Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients. *Semin Arthritis Rheum*. agosto de 2017;47(1):129-32.
9. Clauw DJ. What is the meaning of «small fiber neuropathy» in fibromyalgia? *Pain*. noviembre de 2015;156(11):2115-6.
10. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. noviembre de 2010;16(11):1267-76.
11. Harris, R.E.; Sundgren, P.C.; Craig, A.D.; Kirshenbaum, E.; Sen, A.; Napadow, V.; Clauw, D.J. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum*. 2009, 60, 3146-3152. [CrossRef] [PubMed]
12. Foerster, B.R.; Petrou, M.; Edden, R.A.E.; Sundgren, P.C.; Schmidt-Wilcke, T.; Lowe, S.E.; Harte, S.E.; Clauw, D.J.; Harris, R.E. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2012, 64, 579-583. [CrossRef] [PubMed]
13. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Farber S, et al. Long-Term Assessment of Fibromyalgia in Patients with Culture-Confirmed Lyme Disease. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. marzo de 2015;67(3):837-9.
14. Mawla, I.; Huang, Z.; Kaplan, C.M.; Ichesco, E.; Waller, N.; Larkin, T.E.; Zollner, H.J.; Edden, R.A.; Harte, S.E.; Clauw, D.J.; et al. Large-scale momentary brain co-activation patterns are associated with hyperalgesia and mediate focal neurochemistry and cross-network functional connectivity in fibromyalgia. *Pain* 2023, 164, 2737-2748. [CrossRef] [PubMed]
15. Findeisen, K.; Guymer, E.; Littlejohn, G. Neuroinflammatory and Immunological Aspects of Fibromyalgia. *Brain Sci*. 2025, 15, 206. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020206>
16. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res*. junio de 2011;63(6):808-20.
17. Meeus M, Goubert D, De Backer F, Struyf F, Hermans L, Coppieters I, et al. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. octubre de 2013;43(2):279-87.
18. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. febrero de 2000;29(4):197-9.
19. Carnevali L, Koenig J, Sgoifo A, Ottaviani C. Autonomic and Brain Morphological Predictors of Stress Resilience. *Front Neurosci*. 2018;12:228.
20. Alciati A, Sgiarovello P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo*. 28 de septiembre de 2012;64(4):268-74.
21. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol*. septiembre de 2015;11(9):513-20.
22. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with «fibrositis syndrome» and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37(4):341-51.
23. Sivertsen B, Harvey AG, Pallesen S, Hysing M. Mental health problems in adolescents with

- delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway. *J Sleep Res.* febrero de 2015;24(1):11-8.
24. Broadbent P, Liossi C, Schoth DE. Attentional bias to somatosensory stimuli in chronic pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 1 de febrero de 2021;162(2):332-52.
 25. Rehm SE, Koroschetz J, Gockel U, Brosz M, Freyhagen R, Tölle TR, et al. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatol Oxf Engl.* junio de 2010;49(6):1146-52.
 26. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, Katz RS, Häuser W, Wolfe F. The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *J Rheumatol.* octubre de 2011;38(10):2238-46.
 27. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Reyes Del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:117-27.
 28. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ.* 25 de mayo de 1996;312(7042):1339.
 29. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* febrero de 1990;33(2):160-72
 30. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbo-nell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* junio de 2010;39(6):448-53.
 31. Queiroz LP. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 26 de junio de 2013;17(8):356.
 32. Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):117.
 33. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* junio de 2019;20(6):611-28.
 34. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 116(1):3-10.
 35. Bennett RM. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *West J Med.* mayo de 1981;134(5):405-13
 36. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J, CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie). Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain.* agosto de 2010;150(2):250-6.
 37. Baron R, Perrot S, Guillemin I, Alegre C, Dias-Barbosa C, Choy E, et al. Improving the primary care physicians' decision making for fibromyalgia in clinical practice: development and validation of the Fibromyalgia Detection (FibroDetect®) screening tool. *Health Qual Life Outcomes.* 24 de octubre de 2014;12:128.
 38. Salaffi F, Farah S, Beci G, Schettino M, Carotti M, Di Carlo M. Development and validation of the Simple Fibromyalgia Screening questionnaire for improving the recognition of fibromyalgia in daily practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):9-16.
 39. Schrepf A, Harte SE, Miller N, Fowler C, Nay C, Williams DA, et al. Improvement in the Spatial Distribution of Pain, Somatic Symptoms, and Depression After a Weight Loss Intervention. *J Pain.* diciembre de 2017;18(12):1542-50.
 40. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 16 de abril de 2014;311(15):1547-55.
 41. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* marzo de 2011;50(3):532-43.
 42. Häuser W, Urrútia G, Tort S, Üçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 de enero de 2013;(1):CD010292.
 43. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 3 de enero de 2014;2014(1):CD007115.
 44. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* junio de 2015;16(9):1347-68.
 45. Pickering G, Macian N, Delage N, Picard P, Cardot JM, Sickout-Arondo S, et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther.* 10 de agosto de 2018;12:2485-96.
 46. Yang J, Shin KM, Do A, Bierle DM, Abu Dabrh AM, Yin Z, Bauer BA, Mohabbat AB. The Safety and

- Efficacy of Low-Dose Naltrexone in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review. *J Pain Res.* 2023 Mar 21;16:1017-1023. doi: 10.2147/JPR.S395457. PMID: 36974308; PMCID: PMC10039621.
47. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 13 de octubre de 2013 [citado 22 de julio de 2024]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010782/full>
 48. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 de junio de 2016;2016(6):CD011804.
 49. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* octubre de 2018;159(10):1932-54.
 50. Mazza M. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: a retrospective, open-label case series. *J Cannabis Res.* 17 de febrero de 2021;3:4.
 51. Strand, N. H., Maloney, J., Kraus, M., Wie, C., Turkiewicz, M., Gomez, D. A., Adeleye, O., & Harbell, M. W. (2023). Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11(6), 1621. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061621>
 52. Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain Lond Engl.* febrero de 2018;22(2):242-60.
 53. Perrot S, Russell IJ. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain Lond Engl.* septiembre de 2014;18(8):1067-80.
 54. Kurt EE, Koçak FA, Erdem HR, Tuncay F, Kelez F. Which Non-Pharmacological Treatment is More Effective on Clinical Parameters in Patients With Fibromyalgia: Balneotherapy or Aerobic Exercise? *Arch Rheumatol.* junio de 2016;31(2):162-9.
 55. Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Boccassini L, Sorbara S, Alciati A. Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):94-8.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome Antifosfolipídico Catastrófico (SAFC): Evaluación Diagnóstica y Comparación con Enfermedades Tromboembólicas

Andrea Pulido Naranjo, Constanza Sofía Ponce Sosa, Carla Priscila
Ponce Sosa, Mariuxi Isabel Delgado Montero

Universidad Católica Santiago de
Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas,
Guayaquil, Ecuador.

**Catastrophic Antiphospholipid
Syndrome (CAPS): Diagnostic
Evaluation and Comparison with
Thromboembolic Diseases**

PALABRAS CLAVE

*síndrome antifosfolipídico catastrófico, púrpura
trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular
diseminada, trombocitopenia inducida por heparina,
síndrome de HELLP, síndrome urémico hemolítico
atípico*

KEYWORDS

*Thrombotic Thrombocytopenic Purpura,
Disseminated Intravascular Coagulation, Heparin-
Induced Thrombocytopenia, HELLP Syndrome and
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome*

CORRESPONDENCIA

Andrea Pulido Naranjo
Médico Investigador
Av. Pdte. Carlos Julio Arosemena Tola,
Guayaquil 090615, Universidad Católica
Santiago de Guayaquil, Facultad de
Ciencias Médicas. Guayaquil, Ecuador.
<https://orcid.org/0009-0004-0401-9304>
E-mail: andreapulido98@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de
interés en esta publicación.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Antifosfolipídico Catastrófico (SAFC) es una complicación letal del Síndrome Antifosfolipídico (SAF), caracterizado por un cuadro agudo de formación de múltiples trombos que puede ocasionar falla multiorgánica. La dificultad para realizar una detección temprana lo convierten en un síndrome de gran mortalidad.

Objetivo: Analizar el SAFC mediante criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histopatológicos, comparándolo con otras enfermedades tromboembólicas como: Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), Coagulación Intravascular Diseminada (CID), Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH), Síndrome de HELLP y Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (SUHa).

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el SAFC y sus diagnósticos diferenciales en bases de datos como PubMed, Research Gate, ScienceDirect, ProQuest, Scopus, Google Scholar, Scielo, UpToDate y artículos no indexados. Se usaron artículos publicados entre 2005 y 2024. Se consideraron estudios que incluyen el diagnóstico del SAFC y las demás patologías mediante criterios clínicos y de laboratorio.

Resultados: Se seleccionaron 51 artículos para la realización de esta revisión.

Conclusión: El SAFC es una patología infradiagnosticada, debido a su no frecuente presentación y manifestaciones diversas en múltiples órganos. Un diagnóstico precoz es fundamental para mejorar

los resultados del tratamiento, reducir las complicaciones asociadas, y disminuir su tasa de letalidad.

ABSTRACT

Introduction: Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) is a lethal complication of Antiphospholipid Syndrome (APS), characterized by an acute presentation of multiple thrombi formation that can lead to multiorgan failure. The difficulty in performing early detection turns it into a high-mortality syndrome.

Objective: Analyze CAPS through clinical, laboratory and histopathological diagnostic criteria, in comparison to Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP), Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT), HELLP Syndrome and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS).

Materials and Methods: A literature search was performed on CAPS and its differential diagnoses in databases such as PubMed, Research Gate, ScienceDirect, ProQuest, Scopus, Google Scholar, Scielo, UpToDate and non-indexed articles, including publications between 2005 and 2024. Studies that included clinical and laboratory criteria of SAFC and other pathologies were considered.

Results: 51 articles were selected for this review.

Conclusion: CAPS is an underdiagnosed disease due to its uncommon presentation and diverse manifestations in multiple organs. Early diagnosis is fundamental to improve treatment outcomes, reduce associated complications and lower fatality rate.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico catastrófico (SAFC) o también llamado síndrome de Ronald Asherson, es una complicación letal del síndrome antifosfolipídico (SAF) que resulta en un cuadro agudo de formación de múltiples trombos que ocasiona falla multiorgánica y reacciones inflamatorias sistémicas.¹ Su carácter potencialmente mortal resalta su importancia en la práctica clínica actual; sin embargo, su baja prevalencia oscila en torno al 1% de los pacientes con SAF lo que difi-

culta su estudio y diagnóstico.² El SAFC se caracteriza por presentar complicaciones trombóticas que afectan por lo menos a tres órganos y/o sistemas distintos que incluyen lesiones de pequeños y grandes vasos, en un corto periodo de tiempo ≤ 7 días, confirmado histopatológicamente y con la presencia de niveles elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) durante 12 semanas.³ Presenta una mortalidad del 30%,⁴ por lo que es tratada en unidades de cuidados intensivos y en ocasiones erróneamente diagnosticada debido a su similitud con otras patologías tromboembólicas, además de la falta de conocimiento de parte del personal médico debido a la baja prevalencia de esta enfermedad.

Lo distinguido entre el SAF y SAFC, es el proceso trombótico extenso y agudo conocido como la “tormenta trombótica”. Existen múltiples factores de riesgo que lo predisponen, siendo con mayor frecuencia las infecciones, seguido de procedimientos quirúrgicos, neoplasia, estado gestacional, entre otros.³ Ambos son trastornos tromboembólicos asociados con anticuerpos antifosfolipídicos.^{2,3} Se ha evidenciado que los pacientes con SAFC presentan aPL con diferente especificidad antigénica, avidéz y titulación, teniendo triple positividad con niveles más altos de inmunoglobulina G, anticardiolipina y anti- $\beta 2$ glicoproteína.⁴ Su fisiopatología continua en estudio debido a los múltiples factores y complejidad de la enfermedad. La patogénesis explica la interacción entre los anticuerpos aPL y los factores desencadenantes sobre la célula endotelial, causando liberación de citoquinas, células inflamatorias y procoagulantes y así promoviendo la formación de micro trombos generalizados, sumando el estado inflamatorio, la falta de flujo vascular, la activación plaquetaria, el incremento de reactantes de fase aguda, la elevación de las interleucinas proinflamatorias que mantiene al estado pro trombótico sistémico que culmina con afectación catastrófica sistémica.⁴ El registro de datos indica que los órganos más afectados son riñones, pulmones, sistema nervioso central y cardiovascular con un aumento en la prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico.² Algunos estudios han evaluado la presencia de anticuerpos de dominio I, correspondientes a los anti $\beta 2$ glicoproteína, los cuales favorecen la activación del endotelio, los monocitos y las plaquetas. En el caso del SAFC, su efecto puede verse potenciado por otros factores procoagulantes, actuando como un “segundo” golpe para desencadenar más eventos trombóticos.⁴ Su detección puede ser útil para futuras investigaciones

con el propósito de estratificar el riesgo trombótico y orientar terapias específicas. La recomendación actual para el tratamiento de SAFC se basa en la triple terapia que incluye anticoagulantes, glucocorticoides, transfusión de plasma y/o inmunoglobulinas intravenosas.⁵

El síndrome antifosfolipídico catastrófico, es poco común y afecta aproximadamente al 1% de las personas con síndrome antifosfolipídico, representando aproximadamente a 5 casos por millón en la población general.⁵ Sin embargo, su prevalencia exacta en América Latina y en Ecuador sigue siendo desconocida. En una revisión de casos de SAFC realizado en México, identificaron 27 casos reportados entre el 2003 y 2020. La tasa de prevalencia estimada en la población mexicana en el 2022 fue de 2 casos por cada 10 000 000 habitantes con una mortalidad estimada de 68%.⁶

En el presente artículo, correspondiente a una revisión literaria, nos enfocamos en el síndrome antifosfolipídico catastrófico, su definición, fisiopatología, presentación clínica, criterios de diagnósticos clínicos y de laboratorios, además de los diagnósticos diferenciales con sus respectivas semejanzas y diferencias.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Research Gate, Science Direct, ProQuest, Scopus, Google Scholar, Scielo, UpToDate y artículos no indexados, durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2024. En total se revisaron 51 artículos, de los cuales 41 fueron revisiones literarias, 5 reportes de caso, 4 estudios de cohortes y una letra al editor. Los términos de búsqueda fueron: “catastrophic antiphospholipid syndrome”, “heparin-induced thrombocytopenia”, “thrombotic thrombocytopenic purpura”, “disseminated intravascular coagulation”, “HELLP syndrome”, “Atypical hemolytic uremic syndrome”. Se toma en consideración el título de cada publicación y se verifica que se incluya los criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio que involucran al síndrome antifosfolipídico catastrófico.

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La fisiopatología del SAFC es multifactorial y compleja. Los anticuerpos antifosfolipídicos estimulan a las células endoteliales e inmunitarias mediante la regulación positiva de las moléculas de adhesión superficial,

liberación de citoquinas proinflamatorias y sustancias procoagulantes potenciando la trombosis. La patogénesis del SAFC puede categorizarse en:¹

- Señalización intracelular – activación celular
- Inhibición de la anticoagulación
- Inhibición de la fibrinólisis
- Activación del sistema de complemento

Primero, las células endoteliales presentan proteínas plasmáticas fijadoras de fosfolípidos como la $\beta 2$ glicoproteína I, la cual tiene como función inhibir la coagulación y la adhesión plaquetaria. Entonces los anticuerpos $\beta 2$ glicoproteína presentes en el SAFC se unen al complejo causando la activación el inicio de la cascada de señalización intracelular, activando al factor nuclear kappa B (NF- κ B), presente en el núcleo de la célula endotelial causando la producción de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6 e IL-8) y moléculas procoagulantes (factor tisular y el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1)).⁷ Adicionalmente, aumenta los receptores ICAM -1 y VCAM-1 promoviendo más adhesión de plaquetas y leucocitos.¹

Los anticuerpos $\beta 2$ glicoproteína causan activación y aumento de la expresión del factor tisular en la superficie de células endoteliales y monocitos.² Los neutrófilos juegan un papel importante en el desarrollo de trombosis en lechos arteriales, venosos y microvasculares, en particular el anticuerpo anti - $\beta 2$ glicoproteína induce la expresión del factor tisular de los neutrófilos y la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos protrombóticos. Los NET, están compuestas de cromatina derivada de neutrófilos y proteínas microbicidas; las cuales se unen a bacterias y otros organismos, entre sus otras funciones, activan a las plaquetas, células endoteliales y forman parte de los coágulos venosos. Los anticuerpos anti - NET están elevados en pacientes con SAF y la IgM anti-NET es inversamente proporcional a los complementos C3 y C4, lo que sugiere la activación de la cascada de complemento.¹ El rol del sistema de complemento radica en la producción del mediador inflamatorio C5a y el complejo C5b9, que atacan a las membranas celulares. En el caso del C5b9, ocurre hemólisis, liberando al hemo causando trombosis.²

El “segundo” golpe consiste en la inhibición de la fibrinólisis. Los aPL activan las plaquetas en presencia de niveles bajos de trombina y generan fibrina en el trombo

que se encuentra en expansión. Entre otras funciones del sistema de coagulación y fibrinolíticos de los aPL tenemos que inhiben la activación de la proteína C, con la consiguiente inactivación de factores V y VIII; reducen la actividad de la antitrombina bloqueando la unión de la heparina y antitrombina; inhiben fibrinólisis al neutralizar la capacidad de $\beta 2$ GP1 para estimular la activación y fibrinólisis del plasminógeno mediado por el activador tisular del plasminógeno.⁸

La disfunción endotelial severa no puede producir óxido nítrico de forma correcta, impidiendo la vasodilatación del vaso sanguíneo y facilitando la producción de coágulos.¹

La activación de los leucocitos y plaquetas se adhieren en el endotelio vascular promoviendo la micro trombosis y favoreciendo la liberación de radicales libres y proteasas. La suma de todos estos procesos inflamatorios y procoagulantes causa oclusión vascular en diferentes áreas, lo que conlleva a una necrosis tisular y provocando una tormenta de citoquinas que repercute en un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.⁷

Los trastornos del complemento ocurren mediante el mecanismo de los “dos impactos”, donde el primer impacto consiste en los anticuerpos o en la anomalía del gen del complemento que predispone la desregulación y el segundo impacto, infección, inflamación, embarazo, cirugía u otro estímulo.⁷ En la ilustración 1, se representa los cuatro pilares de la patogénesis del SAFC.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

El SAFC afecta más comúnmente a mujeres dentro de sus primeras cuatro décadas de vida, aunque se han descrito casos a lo largo de todas las edades.^{9,10} La mayoría de los pacientes tienen antecedentes patológicos como enfermedades autoinmunes y malignidad. Frecuentemente, acuden con algún factor precipitante asociado, como infecciones, embarazo, cirugía, trauma, periodo postparto, o uso de anticonceptivos orales combinados.^{10,11}

Se puede sospechar de SAFC en pacientes con los factores desencadenantes mencionados que a su vez presenten distintas manifestaciones clínicas de carácter agudo, en un rango menor a 7 días.¹ La afectación que produce este síndrome es multisistémica, por lo que genera sintomatología variada. Los órganos y sistemas más frecuentemente afectados en orden descendente son renal (73%), pulmonar (60%), neurológico (56%), cardiovascular (50%), tegumentario (45%), hepático (34%), gastrointestinal (12%).⁹ La siguiente tabla 1 muestra signos y síntomas de la enfermedad.¹

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Síndrome antifosfolípídico catastrófico (SAFC)

El diagnóstico del SAFC se considera un desafío, puesto que es una enfermedad poco común que no

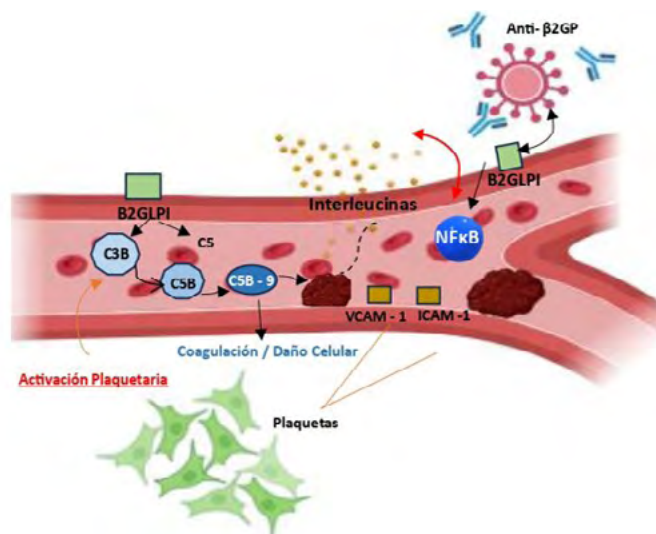


Ilustración 1. Fisiopatología del Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico mediante la categorización de los procesos de su patogénesis, desde la señalización intracelular, inhibición de la anti-coagulación y fibrinólisis hasta la activación del sistema de complemento.

suele incluirse dentro de los diagnósticos iniciales. Este se logra establecer mediante la evaluación de las manifestaciones clínicas junto con pruebas de laboratorio que incluyen la detección de anemia hemolítica, trombocitopenia y alteraciones en la función renal. Además, deben realizarse exámenes complementarios de anticuerpos para detectar la presencia de aPL.¹²

Las pruebas de imágenes, tales como ecografía, tomografía computarizada y angio-tomografía computarizada, permiten visualizar la presencia de trombos vasculares oclusivos en la zona afectada.^{13,3} No obstante, el examen histopatológico de este síndrome revela la presencia de trombosis intravascular en vasos de pequeño calibre.¹⁴ La siguiente tabla 2 resume los criterios clínicos del SAFC, pertenecientes a la clasificación del 2023 ACR/EULAR APS:⁸

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

La TIH es más común en mujeres mayores de 40 años, generalmente tras la exposición a heparina, asociada con cirugías mayores (ej. cardiovascular) y malignidades (ej. cáncer gastrointestinal, neoplasia mieloproliferativa). Los síntomas suelen aparecer entre 5 y 14 días después del inicio de la terapia con este fármaco. Estos incluyen hemorragias en el tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y suprarrenal, además de tromboembolia pulmonar (TEP), necrosis cutánea, gangrena en extremidades y anafilaxia en ciertos casos. La alteración que destaca en los resultados de laboratorio es la trombocitopenia, los anticuerpos son la anti-heparina PF4 IgG que se forman días después de la exposición primaria. Tratamiento: suspender todas las

Tabla 1. Manifestaciones clínicas sistémicas del SAFC.

| RENAL | PULMONAR | NEUROLÓGICO | CARDIO-VASCULAR | GASTRO-INTESTINAL | HEPÁTICO | TEGUMENTARIO | HEMATOLÓGICO |
|------------------------------|------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Trombosis arterial y venosa, | SDRA | ECV | IAM | Isquemia | Micro trombosis | Livedo racemosa, | Anemia |
| glomerulonefritis, | Embolismo | Ataque | Falla cardíaca | Hemorragia | Budd-Chiari | ulcera, necrosis, | hemolítica |
| nefritis intersticial, | pulmonar | isquémico | Endocarditis de | Perforación | Falla hepática | purpura, | trombótica |
| falla renal aguda, | Hemorragia | transitorio | Libman-Sacks | íleo | | fenómeno de | microangiopática, |
| hipertensión, | alveolar | Micro y macro | | | | Raynaud. | CID, pancitopenia. |
| proteinuria, | Edema | trombosis | | | | | |
| hematuria. | pulmonar | Encefalopatía | | | | | |
| | | Convulsiones | | | | | |
| | | Cefalea | | | | | |

SDRA: Síndrome Distrés Respiratorio Agudo

ECV: Enfermedad Cerebrovascular

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

Tabla 2. Criterios diagnósticos del SAFC.

| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> Evidencia de 3 o más órganos, sistemas y/o tejidos involucrados. Desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de 7 días. Confirmación histopatológica de oclusión de vasos pequeños en al menos 1 órgano o tejido. Confirmación por laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos (anticardiolipina, anti- β2 glicoproteína, anticoagulante lúpico) |
| <p>SAFC definitivo: Se requiere 4 criterios</p> <p>SAFC probable:</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> Todos los 4 criterios, pero solo involucra 2 o más órganos, sistemas y/o tejidos. Todos los 4 criterios, excepto por la confirmación de laboratorio con 6 semanas de diferencia debido a la muerte temprana de un paciente que nunca se realizó una prueba de detección de aPL antes del SAF catastrófico. Los criterios 1, 2, y 4. Los criterios 1, 3 y 4 con el desarrollo de un 3er evento en más de 7 días pero menos de 1 mes, a pesar de anticoagulación |

fuentes de heparina, revertir con vitamina K. Se puede dar Warfarina cuando el paciente se haya anticoagulado de manera estable y sus plaquetas superen las 150 000, se deben utilizar dosis bajas de forma inicial, se continua por 5 días hasta que el INR este entre 2 a 3.¹⁵

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

La purpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía trombótica que ocluye a pequeños vasos. La diferencia con el SAFC y el síndrome hemolítico urémico radica en su etiología. En el PTT, existen mutaciones en genes o anticuerpos que causan un déficit en ADAMTS13, la cual, es una metaloproteínasa que se encarga de degradar los multímeros del factor de Von Willebrand, por consiguiente, el factor se acumula en la célula endotelial y atrae a las plaquetas ocasionando trombosis.¹⁶ El bloqueo a nivel del vaso sanguíneo causa fragmentación del glóbulo rojo y la posterior formación de los esquistocitos terminando en una anemia hemolítica. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas en etapas tempranas como confusión, debilidad, cefalea, náusea y vómitos. En etapas más tardías, la clínica dependerá del órgano afecto. En estudios anteriores, la falla renal aguda se encuentra presente en el 50% de los casos de PTT.¹⁶ La clínica neurológica de enfermedad cerebrovascular isquémica se presenta en el 10% de los casos. La confirmación de la sospecha, especialmente en pacientes con anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia de causa desconocida, requiere pruebas para medir la actividad de la enzima ADAMTS13.¹⁶

Coagulación intravascular diseminada (CID)

Esta afección afecta a ambos sexos en personas mayores de 18 años, con una predilección particular por el sistema renal. Además, se relaciona con malignidad (ej. leucemia aguda, linfoma maligno), embarazo, (especialmente en pacientes que desarrollan preeclampsia), trauma, infecciones (ej. sepsis) y trastornos autoinmunes (ej. lupus eritematoso sistémico).¹⁷ Los síntomas más destacados se desarrollan a nivel hematológico, incluyendo petequias, equimosis, púrpura, gangrena y hemorragias gastrointestinales, pulmonares y neurológicas, entre otros.¹⁸

En lo que corresponde a su fisiopatología de la CID es compleja y multifactorial los trombos se forman como resultado de la coagulación y comprenden fibrina y plaquetas activadas. La cascada de la coagulación implica una serie de reacciones proteolíticas donde la

serina proteasas inactivas se activan y, a su vez, activan las proteasas posteriores en la vía.^{19,20} Activa el factor de coagulación VII a VIIa en la vía de la coagulación. A través de la vía extrínseca, se forman trombina y fibrina, formando coágulos en la circulación. La trombina y la fibrina deterioran progresivamente la cascada de coagulación por medio de la estimulación del bucle de retroalimentación positiva y el consumo de inhibidores de la coagulación. Como resultado, hay consumo de los factores de coagulación lo que provoca el sangrado excesivo. Además, que puede haber pérdida funcional plaquetaria en el proceso la cual quedan atrapadas se consumen. Además, las vías, incluido el sistema de proteína C y la antitrombina III, parecen desreguladas en la CID. No obstante, se evidencia un aumento del inhibidor del activador plasmático-1 que puede prevenir la inhibición de la fibrinólisis.²¹

Los parámetros de laboratorio muestran grandes similitudes con los del SAFC. El diagnóstico de la CID se realiza mediante la identificación de síntomas característicos y anomalías de laboratorio.²² Esto puede complementarse con scores que contribuyen a aumentar la sospecha diagnóstica.²³ Entre ellos, el score de la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) es ampliamente utilizado, y evalúa plaquetas, marcadores relacionados con la fibrina, niveles de TP/TTP y fibrinógeno.²⁴ A pesar de su alta especificidad, presenta limitada sensibilidad para detectar CID en sepsis.²⁵ Por otro lado, el Score del Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW), que además de los parámetros mencionados incluye otros parámetros como la presencia de enfermedades subyacentes.²⁶ Esta muestra una mayor sensibilidad y capacidad de detección temprana en el mismo contexto.²⁵

Síndrome de HELLP

Esta patología puede ocurrir en mujeres gestantes, especialmente entre la semana 27 a 37 de gestación (donde normalmente se presenta la mortalidad materna en el 70% de casos de Hellp, esta varía desde el 0 hasta el 24%).²⁷ El promedio de edad de presentación es a los 25 años.²⁸ Existe una probabilidad elevada de padecerla si se posee variantes genéticas o antecedentes patológicos personales y familiares de esta. La sintomatología principal se manifiesta predominantemente a nivel gastrointestinal. Desde náuseas, vómitos y dolor abdominal agudo, pueden desarrollarse síntomas más graves que afectan a otros órganos, como alteraciones visuales y preeclampsia.²⁹ Además de presentar hemó-

lisis y alteraciones en el perfil de coagulación, se evidencia alteración de la función hepática (aumento de AST y ALT) y de la función renal (proteinuria).

La identificación del síndrome de HELLP se fundamenta en la presencia de la triada clínica clásica compuesta por hemólisis (esquistocitos en frotis sanguíneo periférico, LDH >600 U/L, bilirrubina indirecta > 1.2 mg/dL) la causa de la hemólisis es causada por que hay una rápida disminución del número de eritrocitos,³⁰ aumento de enzimas hepáticas (ALT o AST >70 U/L) y trombocitopenia (<100.000/ μ L). Tales hallazgos se complementan con los síntomas característicos del síndrome que incluyen dolor abdominal que este tipo de dolor suele ser constante e intenso como también cólico y fluctuante, hipertensión y otros signos clínicos.^{31,32} El diagnóstico de este síndrome es por exámenes de laboratorio y no por sus manifestaciones clínicas que presenta directamente.³³ La combinación de estos es esencial para establecer un diagnóstico preciso.³⁴

Fisiopatológicamente, no se conoce como comienza el síndrome de hellp, sin embargo, sus características son peculiarmente parecidas a la preeclampsia grave, lo que hace sospechar que, al igual que la preeclampsia, el HELLP también puede catalogarse como una patología inducida por la placenta, pero con un desarrollo agudo infamatorio más dirigido y grave, especialmente, contra el hígado.³⁵ Una de las teorías más aceptadas para la presentación de complicaciones hipertensivas en el embarazo, es la implantación insuficiente de las células del citotrofoblasto, que se infiltran en la porción decidual de las arterias espirales, pero no penetran en su segmento miométrial. Las arterias espirales, por lo tanto, no se transforman en canales vasculares de gran capacitancia, sino que se mantienen estrechas, lo que resulta en una disminución en el flujo placentario y da como resultado una alta velocidad de perfusión en el espacio intervelloso, lo que genera estrés de cizallamiento en el trofoblasto. La isquemia placentaria conduce a una activación y a una disfunción del endotelio vascular materno, resultando en un aumento de la producción de endotelina y tromboxano, un aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y una disminución en la formación de agentes vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina). Todas estas alteraciones provocan un aumento de las resistencias vasculares, mayor agregabilidad plaquetaria, activación del sistema de coagulación y disfunción endotelial, que se traducen en los síntomas y signos de la enfermedad.^{36,37}

Síndrome urémico hemolítico atípico

Este síndrome puede afectar a ambos sexos, aunque es más común en mujeres.³⁸ Suele presentarse en individuos entre los 23 y 62 años.³⁹ Está vinculado a diversas condiciones, como enfermedades autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia), infecciones (como infecciones de vías respiratorias, tracto gastrointestinal), el uso de ciertos fármacos (como quinina, ciclosporina), neoplasias malignas (especialmente pancreáticas), embarazo y trasplantes (particularmente renal).^{40,41} Se desencadena por la presencia de uno de los factores mencionados en pacientes con mutaciones genéticas de los reguladores de la vía alterna del complejo de complemento.⁴² Esto provoca su activación descontrolada, que conlleva a lesión endotelial e infiltración de células proinflamatorias y plaquetas, generando así la acumulación de trombos obstructivos, consumo plaquetario en exceso, hemólisis y consiguiente fallo orgánico.⁴³

Sus manifestaciones clínicas principalmente se centran en los sistemas renal y neurológico, con síntomas que van desde oliguria y anuria hasta crisis convulsivas y eventos cerebrovasculares.⁴⁴ Los hallazgos de laboratorio muestran similitudes con los del SAFC incluyendo anemia hemolítica, trombocitopenia y elevación de LDH.⁴⁵ Por otro lado, las pruebas de imágenes, como la ecografía renal, pueden evidenciar signos de nefropatía aguda.³⁹ Las pruebas histológicas renales, que no son rutinarias, pueden mostrar trombos intravasculares, edema endotelial, congestión capilar glomerular, necrosis fibrinoide, cilindros de hemoglobina, obliteración y estrechamiento de la luz vascular.^{42,45}

El diagnóstico se establece fundamentalmente por exclusión. Tras la sospecha inicial basada en el cuadro clínico y los exámenes de laboratorio, se recomienda llevar a cabo pruebas diagnósticas para descartar condiciones de presentación semejante.^{46,47} Entre estas, la determinación de la actividad de ADAMTS13 para descartar PTT, e identificación de *E. coli* mediante pruebas microbiológicas para excluir el SUH típico.⁴⁸ Los estudios genéticos pueden identificar mutaciones en genes relacionados con el complejo de complemento, lo cual se asocia con esta patología, tales como CFH, CFHR1, C3, CFB, CFI, entre otros.^{49,50}

La siguiente tabla recopila las principales características comparativas del SAFC y sus diagnósticos diferenciales mencionados:

Tabla 3. Principales características comparativas del SAFC y sus diagnósticos diferenciales.

| | SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO | PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA | TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA | COAGULACIÓN INTRAVASACULAR DISEMINADA | SÍNDROME DE HELLP | SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Edad / Sexo | 18 – 35 años Femenino | 30 – 40 años Femenino | >40 años Femenino | >18 años Ambos | >25 años Femenino | 33 a 58 años Femenino |
| Reacciones sistémicas agudas | Presente | Presente | Presente | Presente | Presente | Presente |
| Causa | Autoinmune | Autoinmune | Autoinmune | Adquirido | Multifactorial | Genética |
| Precipitante | Infecciones, cirugías, embarazo, trastornos autoinmunes | Infecciones, malignidad, fármacos, SLE | Heparina | Trauma, infecciones, malignidad, drogas, trastornos autoinmunes | Multiparidad, Hipertensión ¹ | Infecciones, cirugías, trastornos autoinmunes |
| Trombocitopenia | +++ | +++ | + | +++ | +++ | ++ |
| Anemia hemolítica | + | + | + | + | + | + |
| Tiempos de coagulación | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | Normales/↑ | Normales/↑ |
| Trombosis arterial/venosa | Venosa = arterial | Venosa < arterial | Venosa > arterial | Venosa = arterial | Venosa < arterial | Venosa < arterial |
| Frotis sanguíneo | Esquistocitos | Esquistocitos | Esquistocitos | Esquistocitos | Esquistocitos/ equinocitos | Esquistocitos |
| Anticuerpos | Antifosfolipídicos | Anti – ADAMTS13 | Anti-heparina/PF4 | Antifosfolipídicos ± | --- | --- |
| Afectación renal | +++ | ++ | +/++ | ++/+++ | +/++ | ++/+++ |
| Afectación cardíaca | +++ | ++ | +/++ | ++/+++ | ++ | ++ |
| Afectación gastrointestinal | +++ | ++ | ++ | +/++ | + | ++ |
| Complicaciones neurológicas | +++ | ++/+++ | ++/+++ | ++/+++ | ++/+++ | ++ |

Hipertensión:¹ 15% de mujeres con HELLP no presentan hipertensión ni proteinuria.

CONCLUSIÓN

El síndrome antifosfolipídico catastrófico (SAFC) representa una entidad clínica de alta complejidad y letalidad, cuya baja prevalencia y presentación multisistémica variable, la convierten en una enfermedad infrecuente y desconocida por la comunidad médica, de tal manera que dificulta su diagnóstico precoz como también su intervención terapéutica. En el SAFC se describen cuatro mecanismos patogénicos: la activación endotelial, la generación de citoquinas proinflamatorias, la activación plaquetaria y la participación del sistema de complemento, los cuales se asemejan a procesos tromboembólicos.

Su diagnóstico requiere de la exclusión de trastornos como PTT, CID, Síndrome de HELLP, SUHa y

TIH. Esto exige un abordaje integral, combinando la evaluación clínica que cumpla con los criterios de la clasificación del 2023 ACR/EULAR APS; pruebas de laboratorio específicas (anticuerpos antifosfolipídicos) y estudios histopatológicos que contribuyan a descartar otras patologías. Nuestro objetivo es el diagnóstico y tratamiento temprano en los pacientes con SAF con la finalidad de prevenir la evolución a un SAFC, disminuyendo la mortalidad del paciente, evitando el desarrollo de complicaciones y aumentando la eficacia del tratamiento. Por lo tanto, se debe continuar investigando y perfeccionando los métodos de diagnóstico precoz, educando al personal médico sobre la complejidad del SAFC, para garantizar una detección oportuna y un manejo multidisciplinario adecuado.

REFERENCIAS

- Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies*. 2023;13(1):21. DOI: 10.3390/antib13010021
- Okunlola AO, Ajao TO, Sabi M, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review of Current Evidence and Future Management Practices. *Cureus*. 2024; DOI: 10.7759/cureus.69730
- Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Inj J Mol Sci*. 2024;25(1):668. DOI: 10.3390/ijms25010668
- Cervera R, Rodríguez-Pinto I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018;92:1–11. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.05.007.
- Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):239–49. DOI: 10.1016/j.berh.2016.07.004
- Del Carpio-Orantes L, López-Benjume B, García-Méndez S, Sánchez-Díaz J, Rosas-Lozano A, Mejía-Ramos S, et al. Síndrome antifosfolípidos catastrófico en México. Revisión de la bibliografía. *Reum Clin*. 2023;19(8):442–5. DOI: 10.1016/j.reuma.2023.04.002
- Hernández Maurice E. Síndrome Antifosfolípido Catastrófico. *Med Interna Caracas* [Internet]. 2017;33(2):72–83. Available from: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_svmi/article/view/19053
- Siniscalchi C, Basaglia M, Riva M, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Immuno*. 2023;4(1):1–13. DOI: 10.3390/immuno4010001
- Salter BM, Crowther MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology*. 2024;2024(1):214–21. DOI: 10.1182/hematology.2024000544
- Enescu C, Basida B, Zlavadiya N, Akram R, Sarakbi H. A Diagnostic Dilemma: Catastrophic or Seronegative Antiphospholipid Syndrome. *Cureus*. 2021;13(10):e18745. DOI: 10.7759/cureus.18745
- Tinti MG, Carnevale V, De Matthaëis A, Varriale A, De Cata A. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a narrative review. *Rheumatol*. 2019;1(23):47–51. DOI: 10.4081/br.2019.23
- Rodríguez-Pintó I, López-Benjume B, Espinosa G. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;28(1):39–43. DOI: 10.1016/j.rcreu.2021.02.004
- Pinto V, Ministro A, Reis Carreira N, et al. A catastrophic seronegative anti-phospholipid syndrome: case and literature review. *Thromb J*. 2021;19(103). DOI: 10.1186/s12959-021-00356-w
- Elmusa E, Raza MW, Muneeb A, Zahoor H, Naddaf N. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Rare Cause of Acute Heart Failure. *Cureus*. 2023;15(7):e42012. DOI: 10.7759/cureus.42012
- Gelisse E, Gratia E, Just B, Mateu P. Catastrophic antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia presenting with adrenal insufficiency caused by bilateral hemorrhagic adrenal infarction during sepsis. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2024;33(4):83–4. DOI: 10.1016/j.annfar.2014.02.021
- Saha M, McDaniel K J, Long Zheng X. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathogenesis, Diagnosis, and Potential Novel Therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889–900. DOI: 10.1111/jth.13764
- Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 2020;45(1):42–55. DOI: 10.1016/j.medin.2020.06.006
- Páramo J. Coagulación intravascular diseminada. *Med Clínica*. 2006;127(20):785–9. DOI: 10.1157/13095816
- Popescu N, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139(13):1973–86. DOI: 10.1182/blood.2020007208
- Olvera Y, Villavicencio D, Zambrano X, Paredes C. Biomarcadores de diagnóstico precoz de coagulación intravascular en sepsis. *J Am Health* [Internet]. 2021; Available from: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/84>
- Costello R, Leslie S, Nehring S. Disseminated Intravascular Coagulation. In: *StatPearls*. [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>
- Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the

- recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):761–7. DOI: 10.1111/jth.12155
23. Yoshimura J, Yamakawa K, Kodate A, Kodate M, Fujimi S. Prognostic accuracy of different disseminated intravascular coagulation criteria in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(12):e024878. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024878
 24. Unar A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Decoding Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Therapies. *J Clin Med.* 2023;12(19):6128. DOI: 10.3390/jcm12196128
 25. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res.* 2012;129(5):e177–84. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.08.028
 26. Álvarez-Hernández L, Herrera-Almanza L. Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico. *Med Interna México.* 2018;38(1):735–45. DOI: 10.24245/mim.v34i5.1937
 27. Reyes T, Crespo MV, Galarza D, Naranjo Á. Morbi-mortalidad materna en síndrome de HELLP. *RECIMUNDO.* 2020;4(1):229–35. DOI: 10.26820/recimundo/4.(1).esp.marzo.2020.229–235
 28. Araya Calvo P, Araya Villavicencio S, González Carvajal C. Síndrome de HELLP, una triada que puede llegar a ser mortal: revisión breve. *Rev Medica Sinerg.* 2022;7(7):e863. DOI: 10.31434/rms.v7i7.863
 29. Agüero Sánchez AC, Kourbanov Steller S, Polanco Méndez D, Ramírez Garita J, Salas Garita F. Actualización y conceptos claves del Síndrome de HELLP. *Rev Cienc Salud Integrando Conoc.* 2020;4(3). DOI: 10.34192/cienciaysalud.v4i3.133
 30. Mayorga-Garcés A, Chaguaro-Torres M, Paredes-Vásquez B. Actualización sobre el síndrome de HELLP. *Rev Cienc Médicas Pinar Río [Internet].* 2023;27(2023):e5851. Available from: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/articulo/view/5851>
 31. Sibai B. UpToDate [Internet]. 2023 Nov 27. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) [cited 2025 Feb 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome-hemolysis-elevated-liver-enzymes-and-low-platelets?search=HELLP%20syndrome%20%28hemolysis%2C%20elevated%20liver%20enzymes%2C%20and%20low%20platelets%29&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
 32. Parra-Ramírez P, Beckles-Maxwell M. Diagnóstico y Manejo Oportuno del Síndrome de HELLP. *Acta Méd Costarric [Internet].* 2005;47(1):07–14. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000100002
 33. Sánchez Tapia MDLÁ, Chapues Andrade GL, Cáceres Miranda MJ, Medina Sarmiento ML. Características clínicas del síndrome de HELLP. *RECIMUNDO.* 2021;5(2):169–78. DOI: 10.26820/recimundo/5.(2).abril.2021.169–178
 34. Arigita Lastra M, Martínez Fernández G. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37(4):147–51. DOI: 10.1016/j.hipert.2020.07.002
 35. Gutiérrez-Aguirre C, Alatorre-Ricardo J, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D. Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento. *Rev Hematol Mex [Internet].* 2012;13(4):195–200. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=39625>
 36. Bracamonte-Peniche J, López-Bolio V, Mendi-cuti-Carrillo MDM, Ponce-Puerto JM, Sanabrais-López MJ, Mendez-Dominguez N. Características clínicas y fisiológicas del síndrome de Hellp. *Rev Bioméd.* 2018;29(2). DOI: 10.32776/revbiomed.v29i2.612
 37. Rivas Perdomo E, Mendivil Ciódaro C. Síndrome de HELLP: Revisión. *Rev Salud Uninorte [Internet].* 2025;27(2):259–74. Available from: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/224>
 38. Mohammed, S, Mubarik A, Nadeem B, Khan K, Muddassir S. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report. *Cureus.* 2019;11(5). DOI: 10.7759/cureus.4634
 39. Cabarcas-Barbosa O, Aroca-Martínez G, Musso C, et al. *Int Urol Nephrol.* 2021;54:1323–30. DOI: 10.1007/s11255-021-03011-5
 40. Manrique-Caballero C. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):333–56. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.11.004

41. Lapeyraque A-L, Bitzan M, Al-Dakkak I, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Canadian Patients Diagnosed With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7. DOI: 10.1177/2054358119897229
42. Kichloo A, Singh S, Gupta S, Pandav J, Chander P. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Presenting as Acute Heart Failure—A Rare Presentation: Diagnosis Supported by Skin Biopsy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7. DOI: 10.1177/232470961984290
43. Yerigeri K, Kadatane S, Mongan K, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management. *J Multidiscip Healthc.* 4 Aug 2023(16):2233–49. DOI: 10.2147/JMDH.S245620
44. Vargas D, Castillo M, Sánchez MM. Manifestaciones hepatopancreáticas en síndrome hemolítico urémico atípico. *Rev Colomb Nefrol.* 2022;9(3). DOI: 10.22265/acnef.9.3.595
45. Lee H, Kang E, Kang Gyung H, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med.* 2020;35(1):25–40. DOI: 10.3904/kjim.2019.388
46. Vaisbich MH, Modelli de Andrade L, Miranda de Menezes P, et al. Baseline characteristics and evolution of Brazilian patients with atypical hemolytic uremic syndrome: first report of the Brazilian aHUS Registry. *Clin Kidney J.* 2022;15(8):1601–11. DOI: 10.1093/ckj/sfac097
47. Berger B. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney J.* 2019;12(3):338–47. DOI: 10.1093/ckj/sfy066
48. Tseng M-H, Lin S-H, Tsai J-D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2023;122(5):366–75. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.10.006
49. Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2023;141(9):984–95. DOI: 10.1182/blood.2022017860
50. Akesson A, Martin M, Blom A, et al. Clinical characterization and identification of rare genetic variants in atypical hemolytic uremic syndrome: A Swedish retrospective observational study. *Ther Apher Dial.* 2021;25(6):998–1000. DOI: 10.1111/1744-9987.13634

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Dermatomiositis amiopática con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva con anticuerpo anti MDA5 positivo: Reporte de un caso

Yelena Sánchez Cantos, Amada Barcia Cansino

Reumatóloga, Hospital General Portoviejo.
Portoviejo, Ecuador.

Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis amyopathic with rapidly progressive interstitial lung disease: a case report

PALABRAS CLAVE

Miopatía Inflamatoria, Anti-MDA5, Enfermedad pulmonar intersticial

KEYWORDS

inflammatory myopathy, Anti-MDA5, Interstitial lung disease

CORRESPONDENCIA

Yelena Sánchez Cantos
Servicio de Reumatología, Hospital General Portoviejo (IESS). Manabí-Ecuador.
0998143127
ysanz26@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-4198-5531>

RESUMEN

La dermatomiositis con anticuerpos contra la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (DM-MDA5) es un subtipo de dermatomiositis con un mal pronóstico que se presenta típicamente como manifestaciones cutáneas y enfermedad pulmonar intersticial de rápida progresión (EPI-RP).¹ Las características clínicas y de laboratorio más destacadas de la DM-MDA5 son erupciones cutáneas distintivas, enfermedad pulmonar intersticial de rápida progresión, linfopenia periférica y niveles elevados de ferritina sérica. La infección concomitante es una complicación frecuente de la DM-MDA5. La evaluación adecuada de los pacientes requiere el conocimiento de la heterogeneidad de la enfermedad y la variabilidad del curso clínico.^{1,2,3} Los pacientes varones con DM-MDA5 presentan un mayor riesgo de EPI-RP, tasas de mortalidad elevadas y un tiempo de supervivencia general reducido en comparación con sus contrapartes femeninas, y la positividad de anti-Ro52 puede ser un factor pronóstico desfavorable para estos pacientes.³ Reportamos una paciente femenina con lesiones cutáneas tipo úlceras y enfermedad intersticial rápidamente progresiva sin síntomas respiratorios y sin debilidad muscular ni elevación de enzimas musculares con anticuerpo positivo MDA5, anti Ro52 positivo y ferritina elevada. La paciente recibió tratamiento con corticoides, micofenolato mofetilo y rituximab para alcanzar la remisión clínica.

ABSTRACT

Dermatomyositis with antibodies against melanoma differentiation-associated protein 5 (DM-MDA5) is a subtype of dermatomyositis with a poor prognosis that typically presents as cutaneous manifestations and rapidly progressive interstitial lung disease (RPILD).¹ The most prominent clinical and laboratory features of MDA5-DM are distinctive skin rashes, rapidly progressive interstitial lung disease, peripheral lymphopenia, and elevated serum ferritin levels. Concomitant infection is a frequent complication of MDA5-DM. Adequate evaluation of patients requires knowledge of the heterogeneity of the disease and variability of the clinical course.^{1,2,3} Male patients with MDA5-DM have an increased risk of RPILD elevated mortality rates, and reduced overall survival time compared to their female counterparts, and anti-Ro52 positivity may be an unfavorable prognostic factor for these patients.³ We report a female patient with ulcer-like skin lesions and rapidly progressive interstitial lung disease without respiratory symptoms and without muscle weakness or elevated muscle enzymes with positive MDA5 antibody, anti Ro52 positive, and elevated ferritin. The patient was treated with corticosteroids, mycophenolate mofetil and rituximab to achieve clinical remission.

INTRODUCCIÓN

La DM-MDA5 es una enfermedad rara (2% de las Miofátías Inflamatorias Idiopáticas en Europa) que predomina en la región de Asia oriental. Entre el subgrupo de dermatopolimiositis (DM), la prevalencia varía de 7 a 60%, con mayor prevalencia en asiáticos (11-60%) que en caucásicos (7-16%); afecta frecuentemente mujeres, con una relación mujer/hombre que varía de 0.6 a 7.3. La etiología y la patogenia siguen siendo desconocidas. Puede ocurrir posterior a la exposición a factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles. El cuadro clínico suele ser muy variado, con rasgos mucocutáneos distintivos como ulceración oral, pápulas palmares dolorosas, úlceras cutáneas, artritis y menor incidencia de miofítis (DM hipo o amiofática). Por tal razón, se dificulta el diagnóstico. El pronóstico puede ser extremadamente malo, debido a la alta incidencia de EPI-RP si no se diagnostica de manera temprana.¹⁻²⁻⁵

DESCRIPCIÓN DE CASO

Paciente femenina de 42 años, procedente de la zona rural Chone-Manabí, ama de casa que fue admitida en el hospital por presentar poliartalgias, tumefacción de carpos, rodilla y tobillo derecho, lesiones cutáneas eritematosas en región anterior del tórax, hombros, antebrazos y úlceras cutáneas acompañadas de caída de cabello, pérdida de peso aproximadamente 5 kilos, temblor fino de manos, dolor de garganta y sin registros febriles. Antecedentes personales asma en la infancia, 2 abortos, antecedentes paternos de psoriasis y su actividad laboral es la venta de aves de corral. El examen físico reveló leve edema de párpados, pápulas violáceas en pabellones auriculares, lesiones eritematosas e hiperpigmentadas en escote, pápulas en región palmar de manos, lesiones eritematosas lineales en brazos, úlceras en región anterolateral del muslo derecho y glútea izquierda (figura 1), sinovitis de carpos, rodillas y tobillo derecho, sin debilidad muscular, escala de Kendall 5/5 en miembro superiores e inferiores.⁶ Además, la paciente no presentaba sintomatología respiratoria. Los exámenes de laboratorio reportaron linfopenia, PCR 9.4ng/ml, ferritina 2000ng/ml, AST 273 U/L, ALT 108 U/L y gammaglutamil transferasa 978 U/L, con enzimas musculares y resto de laboratorios normales. La biopsia de piel reportó infiltrado perivascular y difuso de linfoplasmocitos con neutrófilos y en menor cantidad de eosinófilos, pero sin necrosis fibrinoide ni polvo nuclear neutrofilico. El diagnóstico fue respaldado por la presencia de anticuerpos anti-MDA5. La paciente además tenía anticuerpo anti Ro52 positivo, hipergammaglobulinemia policlonal y el resto de anticuerpos negativos (tabla 1). Espirometría FVC 70% FEV1 73% restricción leve, con respuesta broncodilatadora negativa (tabla 2) y DLCO ajustada a la Hb 12,3mil/min/mmHg 56%, disminuida moderada. Se evidenció enfermedad intersticial pulmonar con imágenes en vidrio esmerilado por tomografía computarizada de tórax (figura 2). Durante su internación se descartaron causas infecciosas y neoplásicas. Recibió tratamiento con pulsos de metilprednisolona 250mg/día (3días) y micofenolato mofetilo 1gr/día mejorando su compromiso cutáneo. Presentó progresión de su compromiso pulmonar a EPI-RP con requerimiento de oxígeno sin una causa alternativa documentada;⁷ se inició tratamiento con Rituximab 1gr cada 15 días y posteriormente alta médica.



Figura 1. Imágenes de dermatopoliomiositis: A) Se observan pápulas en pabellones auriculares, B) Lesiones eritematosas lineales (en brazos), C) Pápulas en manos, D) Ulcera cutánea en muslo derecho.

Tabla 1. Anticuerpos.

| ANTICUERPOS | VALOR | INTERPRETACIÓN |
|-----------------|-------------|----------------|
| ANA | -1/80 (ACO) | Negativo |
| Anti DNA | 1 U/ml | Negativo |
| Anti Ro | 4.8 U/ml | Negativo |
| Anti La | 6.6 U/ml | Negativo |
| Anti RNP | 1.3 U/ml | Negativo |
| Anti SM | 1 U/ml | Negativo |
| Anti Sc70 | 4 U/ml | Negativo |
| Anti Centrómero | 1 U/ml | negativo |
| ANCA | -1/20 U/ml | Negativo |
| Citrulina | -8 U/ml | Negativo |
| Mi-2alpha | 3 U/ml | Negativo |
| Mi-2beta | 3 U/ml | Negativo |
| TIFgamma | 2 U/ml | Negativo |
| MDA5 | 54 U/ml | Positivo ++ |
| NXP2 | 2 U/ml | Negativo |
| SAE1 | 1 U/ml | Negativo |
| Ku | 5 U/ml | Negativo |
| PM-Scl100 | 3 U/ml | Negativo |
| PM-scl75 | 1 U/ml | Negativo |
| Jo-1 | 4 U/ml | Negativo |
| SRP | 2 U/ml | Negativo |
| PL-7 | 1 U/ml | Negativo |
| PL-12 | 3 U/ml | Negativo |
| EJ | 1 U/ml | Negativo |
| OJ | 3 U/ml | Negativo |
| Ro52 | 15 U/ml | Positivo + |
| CN-1A | 1 U/ml | Negativo |
| Ha | 2 U/ml | Negativo |
| Ks | 3 U/ml | Negativo |
| zo | 5 U/ml | Negativo |

Tabla y figura 2. A: Espirometría restricción leve, con respuesta broncodilatadora negativa. B: Imágenes en vidrio esmerilado por tomografía computarizada de tórax.

A

| PARÁMETRO | PRED | LLN | MEJOR PRUEBA | PUNTUACIÓN Z | % PRED |
|---------------|-------|-------|--------------|--------------|--------|
| FVC(L) | 3,13 | 2,54 | 2,21 | -2,55 | 70 |
| FEV1(L) | 2,56 | 2,06 | 1,87 | -2,25 | 73 |
| FEV1/FVC | 0,818 | 0,720 | 0,847 | 0,48 | - |
| FEF25-75(L/s) | 2,8 | 1,74 | 2,33 | -0,73 | 83 |
| PEF(L/s) | 6,26 | 4,79 | 3,31 | -3,29 | 53 |
| FET (s) | - | - | 7,5 | - | - |



DISCUSIÓN

La DM-MDA5 se presenta típicamente con manifestaciones cutáneas y enfermedad pulmonar intersticial de progresión rápida. Aunque se desconoce la etiología; la evidencia epidemiológica implica a la infección viral como un desencadenante potencial. La etiopatogenia es compleja, con un posible papel contribuyente de las células T y B, neutrófilos, macrófagos y las células asesinas naturales.¹ Entre los factores de riesgo genético se ha descrito la susceptibilidad del HLA-DRB*01:01/*04:05 en japoneses.²⁻⁵

Las características típicas de DM, como el eritema en heliotropo, exantema eritematoso en la cara o la parte anterior del tórax (signo de la V) y en la espalda y hombros (signo del chal), las pápulas de Gottron en la parte dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas, pueden estar presentes en esta patología; sin embargo, uno de los signos más llamativos es la ulceración cutánea dolorosa, que se encuentra hasta en un 82% de los casos y generalmente profunda en sacabocados o costras hiperqueratósicas.¹⁻³⁻⁵

Se pueden presentar las pápulas de Gottron inversas, ubicadas en la superficie palmar de las articulaciones interfalángicas que se ven como pápulas o máculas dolorosas, pálidas y atróficas. Además, se han descrito lesiones cutáneas auriculares en antihélix/hélix que son de mal pronóstico; la poiquilodermia con atrofia y rayas lineales conocidas como eritema flagelado o rayas de cebra.⁴⁻⁵

Los síntomas constitucionales y musculoesqueléticos son comunes y se presentan como fiebre en el 74% de los casos, artralgias y mialgias. La artritis es simétrica, erosiva y afecta las pequeñas articulaciones de las manos, muñecas y tobillos. Otras manifestaciones clínicas son la ronquera, dolor de garganta y disfagia.⁵

La paciente que reportamos debutó con lesiones cutáneas similares a algunas de las antes mencionadas, síntomas constitucionales, articulares, sin debilidad muscular y con enfermedad intersticial pulmonar.

Los pacientes con DM-MDA5 tienen enfermedad muscular mínima o ausente en comparación con los pacientes con dermatomiositis típica, la cual afecta principalmente a los músculos proximales. El compromiso pulmonar se produce por el aumento de la expresi-

ción de citocinas profibróticas del parénquima pulmonar y se define por fibrosis u opacificación en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada (TC); son útiles las pruebas de función pulmonar y la capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono (DLCO): la presencia de ambas restricciones (capacidad vital forzada < 80% de los niveles predichos en ausencia de obstrucción) y la disminución de la DLCO (< 80% del valor teórico) nos indican compromiso del intersticio pulmonar.⁵

La EPI se encuentra entre las principales complicaciones extramusculares de las MII y está significativamente asociada con una supervivencia deficiente. Los autoanticuerpos específicos de miositis (MSA) se encuentran en aproximadamente el 60% de los pacientes con MII y están estrechamente asociados con manifestaciones clínicas únicas. En particular, el MDA5 identificado en el 13%–30% de los pacientes con MII está fuertemente asociado con la EPI (reportada en el 90%–95% de DM anti-MDA5-positivo), especialmente la EPI de rápida progresión (50%–80% de DM-MDA5+), lo que lleva a una resistencia refractaria al tratamiento convencional y altas tasas de mortalidad.⁴⁻⁵

La EPI-RP representa una subpoblación de EPI que se caracteriza por progresión de cambios intersticiales radiológicos, disnea progresiva e hipoxemia dentro de 1 mes después del inicio de los síntomas respiratorios. Los pacientes varones con DM MDA5+ presentan un mayor riesgo de EPI-RP, tasas de mortalidad elevadas y un tiempo de supervivencia general reducido en comparación con sus contrapartes femeninas, y la positividad de anti-Ro52 puede ser un factor pronóstico desfavorable para estos pacientes.⁹⁻¹⁰⁻¹² Nuestra paciente presentó en su debut enfermedad pulmonar intersticial, ferritina elevada y anti-Ro52 positivo por lo que mantiene estrictos controles para valorar la progresión pulmonar y así minimizar riesgos de mal pronóstico.

La asociación de DM-MDA5 con el cáncer se ha explorado en grandes cohortes sin que se haya reportado correlación. Se detectó carcinoma de células pequeñas metastásico con afección hepática 12 meses después del diagnóstico de DM-MDA5 en una mujer francesa de 60 años. Otro estudio presentó el caso de un hombre diagnosticado simultáneamente con DM-MDA5 y cáncer de tiroides. Incluso sino se establece un vínculo causal evidente, estos pocos casos destacan que la DM-MDA5 y el cáncer podrían no ser excluyentes.¹¹⁻¹²

El diagnóstico de DM-MDA5 depende de la detección de anticuerpos MDA5 por inmunoprecipitación o ELISA. Los niveles de ferritina sérica suelen estar elevados en personas con dermatomiositis anti-MDA5, con valores de corte informados que varían de 450 a 2000 ng/mL. Estos niveles parecen correlacionarse con la actividad de la enfermedad, en particular con la EPI, por lo que son útiles en la evaluación de la respuesta al tratamiento.⁵⁻¹³

No existen guías de tratamiento claras, la administración de altas dosis de glucocorticoides es utilizado como agente inicial en estos pacientes, Además se puede utilizar como terapia de mantenimiento: mico-fenolato mofetilo, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A o tacrolimus). Debido a que la enfermedad cutánea en la dermatomiositis anti-MDA5 puede ser difícil de manejar, también se utiliza inmunoglobulina intravenosa junto con micofenolato mofetilo en casos refractarios. En pacientes con enfermedad pulmonar grave o recalcitrante, se utiliza ciclofosfamida o rituximab que han demostrado eficacia en el tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial y lesiones vasculíticas. Considerando la importancia de la vía de señalización del IFN- γ en la DM-MDA5, los inhibidores de las Janus quinasas (JAK) parecen ser un tratamiento prometedor para la DM-MDA5. Su eficacia en las formas refractarias de EPI refuerza el posible papel de la IL21 en la fisiopatología de EPI, ya que la JAK es necesaria para la señalización de IL21/IL21R.⁸⁻⁹⁻¹¹⁻¹⁴

Estudios previos han reportado altas tasas de mortalidad superior al 60% entre los pacientes con anti-MDA5+DM-EPI, particularmente en las poblaciones del este de Asia, como China. La mayoría de las muertes ocurrieron dentro de los primeros 3 meses.¹³⁻¹⁴

Xin et al. reporto 263 pacientes con DM-EPI anti-MDA5 positiva se dividieron en diferentes grupos en su NLR (relación neutrófilo-linfocito) y si sobrevivieron o no dentro de los 30 días. Se observó que los pacientes con un NLR basal elevado ($\geq 12,45$) presentaron un riesgo significativamente mayor de mortalidad a los 30 días en comparación con aquellos con un NLR basal bajo ($< 5,93$) (cociente de riesgo: 2,68; intervalo de confianza del 95 % [IC]: 1,18-6,00; $p = 0,019$) en el modelo ajustado.¹⁵ En nuestra paciente el índice basal NLR fue 4,5.

Se reportó una cohorte de 125 pacientes con DMA-MDA5 positivo y EPI con una incidencia de EPI-RP del 37,6%, y una tasa de mortalidad global del 24,8%. Después del diagnóstico de EPI-RP se registró una tasa de mortalidad del 53,2% en los pacientes fallecidos a los 3 meses, y el del 5,6% en los que sobrevivieron más de 3 meses. El análisis multifactorial reveló que la proteína C reactiva (PCR) ≥ 10 mg/L ($p = 0,01$) anticuerpo anti Ro52 (+) ($p = 0,003$) se asociaron con un mayor riesgo EPI-RP en pacientes con anti-MDA5 + DM-EPI; PCR ≥ 10 mg/L ($p = 0,018$) y la presencia de EPI-RP ($p = 0,003$) se identificaron como los factores que influyen en tiempo de supervivencia en estos pacientes concluyendo que los pacientes con anti-MDA5 + DM-EPI tendrán una mayor mortalidad en los primeros 3 meses después del diagnóstico de EPI-RP.¹⁶

Nuestro caso también ilustra los desafíos en el diagnóstico de esta patología en el contexto de manifestaciones clínicas inespecíficas, la necesidad de sospecharla y la importancia de solicitar anticuerpos para ayudar en el diagnóstico temprano debido al riesgo de progresión rápida en estos pacientes.

CONCLUSIONES

El reconocimiento de las características clínicas distintivas de la DM-MDA5 y la realización de pruebas para detectar anticuerpos específicos para miositis son cruciales en pacientes con ulceración cutánea y hallazgos pulmonares anormales de etiología desconocida, ya que el diagnóstico temprano con un tratamiento agresivo y la anticipación de las complicaciones podrían marcar la diferencia en el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Xin Lu, Oinglin Peng, Guochun Wang. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: pathogenesis and clinical progress. *Nature Reviews Rheumatology* volume 20, pages 48–62 (2024).
2. Lu Cheng, Lingxiao Xu, Yan Xu, et. al. Differences in patients with anti-MDA5-positive dermatomyositis: a cohort study of 251 cases. *Clinical Rheumatologic* 2024 Nov. Volume 43, pages 339–347.

3. Timothy Kaniecki , Benita Moyers , Manuel Lubinus , et al. Patient Perspectives of the Manifestations and Treatment of Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis: An Observational Survey. *The Journal of Rheumatology* 2024; 51:934–7.
4. Xiaomeng Li, Yongmei Liu, Linlin Cheng, et al. Roles of biomarkers in anti-MDA5-positive dermatomyositis, associated interstitial lung disease, and rapidly progressive interstitial lung disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2022 nov Volume 36, Issue 11.
5. Sirenia Alejandra Castro-Molina, Silvia Méndez-Flores. Dermatomiositis anti-MDA5. Revisión de la literatura 2023. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 61(1):99-105.
6. Usker Naqvi; Andrew L. Sherman. Muscle Strength Grading. *Statpearls* 2023;8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436008/>
7. Sindhu R. Johnson, Elana J. Bernstein, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Care & Research* Vol. 76, No. 8, August 2024, pp 1051–1069.
8. Lydia Cassard, Noelle Seraly, Maureen Riegert, et al. Dermatomyositis Practical Guidance and Unmet Needs. *Immunotargets Ther* ,2024 Mar 6,13: 151-172 doi
9. Jutta Bauhammer , Norbert Blank, Regina Max , et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. *J. Rheumatol.* 2016; 43:1566–1574. doi:
10. Renuka Kannappan, Raagni Kumar, Kimberly Cichelli et al. Review of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease, *J Clin Med* 11 de Julio de 2024; 13(14):4055. doi: [org/10.3390/jcm13144055](https://doi.org/10.3390/jcm13144055)
11. Anaïs Nombel , Nicole Fabien , Frédéric Coutant. Dermatomyositis With Anti-MDA5 Antibodies: Bioclinical Features, Pathogenesis and Emerging Therapies *Front Immunol.* 2021 Oct 20; 12:773352.
12. Huaiya Xie , Dingding Zhang , Yuanzhuo Wang , et al. Risk factors for mortality in patients with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A meta-analysis and systematic review, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Volume 62, October 2023 152231
13. Takeshi Osawa , Kozo Morimoto , Yuka Sasaki , et al. The Serum Ferritin Level Is Associated with the Treatment Responsivity for Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease with Amyopathic Dermatomyositis, Irrespective of the Anti-MDA5 Antibody Level, *Inter med*, 2018 Feb 1,57(3) 387-391. doi 10.2169/internalmedicine.8335-16
14. Hui Li, Ruyi Z, Hongxia Xin, et al. Mortality Risk Prediction in Patients with Antimelanoma Differentiation-Associated, Gene 5 Antibody-Positive, Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease: Algorithm Development and Validation. *J Med Internet Res* 2025 vol. 27 p. 1-18.
15. Xin, Ping He, Bin Xi, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and short-term mortality in patients having anti-MDA5-positive dermatomyositis with interstitial lung disease: a retrospective study Hongxia. *BMC Pulmonary Medicine* 2025 25:40 pag. 2-8.
16. Wen Wang, Xiang Sun, Yan Xu, et al. Prognostic analysis of MDA5-associated clinically amyopathic dermatomyositis with interstitial lung disease. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12: pág. 1-12.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Esclerosis Sistémica Juvenil con Afectación del Sistema Nervioso Central: Reporte de Caso

Elizabeth Nicole Garzón Palacios,¹ Álvaro Nicolay Astudillo Mariño,²
Richard Eduardo Loor Chávez¹

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), Pediatría. Quito, Ecuador.

²Centro de Enfermedades Neurológicas y Nutricionales de niños y adolescentes- CENNA, Neurología Pediátrica. Quito, Ecuador

Juvenile Systemic Sclerosis with Central Nervous System Involvement: Case Report

PALABRAS CLAVE

esclerosis sistémica juvenil, convulsiones, afectación neurológica

KEYWORDS

Juvenile systemic sclerosis, seizures, neurological involvement

CORRESPONDENCIA

Elizabeth Nicole Garzón Palacios
nikyecua94@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8273-0784>

RESUMEN

La esclerosis sistémica juvenil (ESJ) es una enfermedad rara del tejido conectivo, de origen desconocido, caracterizado por aumento del depósito de colágeno que produce fibrosis y degeneración de la piel y de órganos internos. Sin embargo, la afectación del sistema nervioso central que incluye convulsiones es poco prevalente. La variante juvenil corresponde a menos 10% de casos de esclerosis sistémica (ES), con una incidencia anual 0.27 a 1 por millón de niños en Europa y EEUU. La edad promedio de inicio es 8 a 10.5 años. Aunque la incidencia es baja, describimos un caso raro de una niña de 14 años con ESJ que mostró afectación del sistema nervioso central.

ABSTRACT

Adult Still's disease (ASD) is a rare medical condition with rare Juvenile systemic sclerosis (JSS) is a rare connective tissue disease of unknown origin, characterized by increased collagen deposition that causes fibrosis and degeneration of the skin and internal organs. However, involvement of the central nervous system, including seizures, is rare. The juvenile variant accounts for less than 10% of systemic sclerosis (SSc) cases, with an annual incidence of 0.27 to 1 per million children in Europe and the USA. The average age of onset is 8 to 10.5 years. Although the incidence is low, we describe a rare case of a 14-year-old girl with JSS who exhibited central nervous system involvement.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica juvenil (ESJ) es una enfermedad rara del tejido conectivo de origen desconocido caracterizado por aumento del depósito de colágeno que produce fibrosis y degeneración de la piel y órganos internos.¹ La variante juvenil corresponde a menos del 10% de casos de esclerosis sistémica (ES), la incidencia anual va de 0.27 a 1 por millón de niños en Europa y Estados Unidos. La edad promedio de inicio es 8 a 10.5 años.^{2,3} Afecta 4 veces más a las mujeres que a los hombres.⁴ La presentación clínica más común es la esclerodactilia, otras manifestaciones de la enfermedad incluyen fenómeno de Raynaud, telangiectasia, calcinosis, miositis, artritis, tenosinovitis, falla renal, dismotilidad esofágica, fibrosis pulmonar, falla cardíaca y convulsiones.⁵⁻⁸ La afectación del sistema nervioso central (SNC) se produce en < 5%, se caracteriza por convulsiones, alteraciones cognitivas, infartos, isquemias transitorias (15%), y afectación del sistema nervioso periférico (SNP) en un 20% con disminución de la sensibilidad en las áreas de afectación cutánea, neuralgia trigémino y síndrome de túnel carpiano. Pueden existir síntomas neuropsiquiátricos como depresión y ansiedad.⁹

A continuación, describimos el caso de una niña de 14 años con ESJ que mostró afectación del sistema nervioso central.

REPORTE CASO

Paciente femenina de 45 años de edad, oriunda de MonPaciente adolescente femenino de 14 años, con antecedente de retraso específico del lenguaje durante la niñez, por lo que recibió terapia de lenguaje por 3 años e hipoparatiroidismo idiopático en tratamiento con carbonato de calcio y vitamina D. El cuadro clínico de la paciente inició con parestias en sus dedos al realizar actividades de la vida diaria. Presentando en su evolución fenómeno de Raynaud en manos, sensación de reflujo con líquidos y sólidos, así como disnea de medianos esfuerzos. Al examen físico se evidenció esclerosis grado II en metacarpos, cara y tórax, esclerodermia a nivel de tórax anterior de 3x3 cm, fenómeno de Raynaud intenso en manos y pies fase cianótica y eritematosa. Se realizaron estudios complementarios reportando anticuerpo anti SCL-70 negativo, anticuerpo antinuclear negativo, y resto de estudios dentro de la normalidad.

Paciente con datos clínicos de ESJ, con base a los criterios PRES / ACR / EULAR 2007 cumpliendo criterio mayor de esclerosis de la piel proximal a articulaciones metacarpofalángicas y metatarsfalángicas. Así como criterios menores: disfagia, fenómeno de Raynaud, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar en tomografía de alta resolución pulmonar y neuropatía periférica. Con escala de Rodnan 11 puntos y escala de gravedad ESJ de 6 puntos. Se inició inmunomodulación con hidroxycloquina 200 mg cada 24 horas, nifedipina 10 mg cada 24 horas, posteriormente a PPD negativo y dos dosis de vacuna contra COVID-19 se inició inmunosupresión a base de ciclofosfamida 750 mg/m²/mes y prednisona 2 mg/kilogramo/día con descenso progresivo hasta suspender a los 6 meses, así como terapia de mantenimiento con metotrexate.

Un año después del diagnóstico inicial la paciente presentó una crisis tónico-clónica generalizada, de aproximadamente 1 minuto de duración, acompañado de grito ictal y supravversión de la mirada. Al examen físico no existen signos de focalidad o deterioro neurológico. Se evidenció punta y polipunta-onda lenta generalizadas en el electroencefalograma. Se realizó el diagnóstico de epilepsia generalizada y se inició tratamiento con monoterapia con fármaco antiepiléptico (FAE) a base de levetiracetam (35 miligramos/kilogramos/día). Se realizó una resonancia magnética con espectroscopia, la cual mostró disminución de volumen de hipocampos especialmente del lado izquierdo donde se observaron alteración de la arquitectura interna a nivel de la cabeza y disminución de los valores de N-acetilaspártato (NAA) en la cabeza hipocampal izquierda, que corresponde a disminución de la población neuronal y alteración de la membrana neuronal. Con la monoterapia instaurada se logró el control adecuado de las crisis clínicas y eléctricas, con trazados normales en electroencefalograma en los últimos 2 años. Además, por problemas de memoria, se realizó una valoración psicopedagógica revelando un coeficiente intelectual normal (CI 80).

Al año de seguimiento debido a disnea de pequeños esfuerzos, tomografía de tórax de alta resolución con presencia de bandas parenquimatosas, engrosamientos septales, patrón reticular bilateral y bronquiectasias, se decidió inicio de fisioterapia respiratoria y cambio a micofenolato por progresión de afectación pulmonar, obteniéndose una puntuación J4S de 1 punto dado el fenómeno de Raynaud, por lo que se decide continuar con el tratamiento a base de micofenolato 1 gramo cada 12 horas, hidroxycloquina 200 mg cada día y nifedipina 10 mg cada día.

DISCUSIÓN

La ESJ es una enfermedad rara, que se caracteriza por fenómeno de Raynaud (90-95%), afectación difusa de la piel y una microvasculopatía que lleva a disfunción progresiva del esófago, pulmones, corazón, riñones.¹⁰

Se ha propuesto varias teorías de la patogénesis de ESJ, los hallazgos clínicos y de laboratorio soportan la hipótesis de que la vasculatura es el objetivo principal de la enfermedad. La permeabilidad vascular aumentada debido al daño de las células endoteliales está asociada con la infiltración de células mononucleares, llevando a engrosamiento de la íntima vascular, inflamación perivascular y estrechamiento de los vasos. Gradualmente las pequeñas arterias pierden su elasticidad y la media y adventicia se vuelven fibróticas y más propensas a oclusión. Este proceso se exagera por procesos trombóticos producidos por la activación de plaquetas. La pérdida de arterias y capilares se observa en varios órganos, y la sobreexpresión de agentes proangiogénicos (VEGF, IL8, FGF) y antiangiogénicos se ha documentado en estos pacientes.¹¹⁻¹³ Estudios recientes que usan RM y PET identifica hiperintensidades de la sustancia blanca en áreas de interfase, con zonas de hipoperfusión en más 50% de los pacientes con ESJ asintomáticos, apoyando la hipótesis de la fisiopatología de la enfermedad.^{7,14}

La afectación del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP), se reportan menor al 5%, y los pacientes con anticuerpos positivos anti U1RNP o anti SCL-70 tienen mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones neurológicas. El tratamiento de la afectación neurológicas varía de caso en caso, sin embargo, los corticoides y ciclofosfamida fueron prescritas en casos severos y convulsiones de difícil control generalmente requieren medicación inmunosupresora.¹⁵ Nuestra paciente presenta afectación del SNC con convulsiones generalizadas, con buena respuesta FAE e inmunosupresor.

Afectación pulmonar, puede ir desde asintomáticos o presentarse con disnea y tos. Nuestra paciente presentó disnea de medianos esfuerzos con signos discretos de fibrosis pulmonar.

Disfunción esofágica ocurre en la mayoría de los pacientes, es la causa principal de morbilidad gastrointestinal en los niños, nuestra paciente presenta disfagia.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones neurológicas de la ESJ son inusuales, la detección temprana y el tratamiento inmunosupresor adecuado evita incremento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes pediátricos. En niños y adolescentes con ESJ el manejo multidisciplinario y trabajo en equipo mejora la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Rahman A, Uddin M. Juvenile Systemic Sclerosis-A Case Report. TAJ J Teach Assoc [Internet]. 3 de diciembre de 2018;29(2):70-2. Disponible en: <https://www.banglajol.info/index.php/TAJ/article/view/39112>
2. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baidam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 28 de febrero de 2010;62(2):213-8. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20070>
3. Beukelman T, Xie F, Foeldvari I. Assessing the prevalence of juvenile systemic sclerosis in childhood using administrative claims data from the United States. J Scleroderma Relat Disord [Internet]. 27 de junio de 2018;3(2):189-90. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2397198318763701>
4. Lehman TJA. Systemic and localized scleroderma in children. Curr Opin Rheumatol [Internet]. noviembre de 1996;8(6):576-9. Disponible en: <http://journals.lww.com/00002281-199611000-00013>
5. Héron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger J-N. Brain Involvement in Scleroderma. Stroke [Internet]. marzo de 1998;29(3):719-21. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.29.3.719>
6. Navon P, Halevi A, Brand A, Branski D, Rubinow A. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma in a child presenting as nocturnal seizures and Raynaud's phenomenon. Acta Paediatr [Internet]. 21 de enero de 1993;82(1):122-3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12539.x>
7. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion

- in scleroderma patients. *Rheumatology* [Internet]. diciembre de 2000;39(12):1366-73. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/39.12.1366>
8. Bhardwaj A, Badesha PS. Seizures in a patient with diffuse scleroderma. *Postgrad Med J* [Internet]. 1 de noviembre de 1995;71(841):687-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/pmj/article/71/841/687/7044105>
 9. Medsger TA. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. noviembre de 2000;12(6):545-8. Disponible en: <http://journals.lww.com/00002281-200011000-00012>
 10. Tai CC, Lee P, Wood RE. Progressive systemic sclerosis in a child: case report. *Pediatr Dent* [Internet]. 1993;15(4):275-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8247904>
 11. Distler O, del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 30 de agosto de 2002;4(6):R11. Disponible en: <https://arthritis-research.biomed-central.com/articles/10.1186/ar596>
 12. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and Vasculopathy in Systemic Sclerosis: Evolving Concepts. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 9 de febrero de 2012;14(1):56-63. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-011-0219-1>
 13. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 28 de febrero de 2011;6(1):509-37. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-011110-130312>
 14. NOBILI F, CUTOLO M, SULLI A, VITALI P, VIGNOLA S, RODRIGUEZ G. Brain Functional Involvement by Perfusion SPECT in Systemic Sclerosis and Behçet's Disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 24 de junio de 2002;966(1):409-14. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04241.x>
 15. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. diciembre de 2013;43(3):335-47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017213000814>

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Mielopatía en Lupus Eritematoso Sistémico

Giovanny Homero Jacome Verdugo¹, Edison Tomás Yanez Paredes¹, Katherine Lizbeth Rodríguez Torres²

¹Médico especialista en Reumatología.
Hospital Carlos Andrade Marín. Quito,
Ecuador.

²Médico residente del Hospital Carlos
Andrade Marín. Quito, Ecuador.

Myelopathy in Systemic Lupus Erythematosus

PALABRAS CLAVE

Mielitis transversa, Disfunción autonómica, Lupus Eritematoso Sistémico

KEYWORDS

Transverse myelitis, Autonomic dysfunction, Systemic Lupus Erythematosus

CORRESPONDENCIA

Giovanny Jácome
Hospital Carlos Andrade Marín. Quito,
Ecuador.
giova_jacome@yahoo.com
+593 996711438
<https://orcid.org/0009-0000-9367-292X>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

La mielitis aguda es un cuadro inflamatorio de la médula espinal que se caracteriza por daño neuronal y axonal, provocando parálisis o paresia, déficit sensitivo y disfunción autonómica.¹ La incidencia en la población general es de 1 a 4 casos por millón de habitantes por año. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, los exámenes de laboratorio y el uso de la resonancia magnética nuclear (RMN).²

Presentamos el caso de una paciente femenina de 18 años con diagnóstico previo de Lupus Eritematoso Sistémico con afectación renal, tratada inicialmente con Ciclofosfamida y recibiendo inmunosupresión de mantenimiento con micofenolato mofetilo, que acude con un cuadro de debilidad muscular de miembros inferiores de 3 semanas de evolución que progresa a paraplejía y alteración sensitiva con compromiso motor, disfunción vesical e intestinal. Al examen físico con reflejo aquileo y rotuliano abolidos y anestesia desde nivel sensitivo T8, se mantenía con sonda vesical. Los datos de laboratorio revelaron elevación de reactantes de fase aguda e hipocomplementemia. SLEDAI 8 puntos. Se realiza RMN con evidencia de lesión hiperintensa a nivel de T6. La paciente fue tratada con corticoesteroides intravenosos en pulsos y Rituximab con respuesta clínica parcial al valorar sensibilidad y control de esfínteres, pero sin respuesta a nivel motor.

ABSTRACT

Acute myelitis is an inflammatory condition of the spinal cord that is characterized by neuronal and axonal damage, causing paralysis or paresis, sensory deficit and autonomic dysfunction.¹ The incidence in the general population is 1 to 4 cases per million inhabitants per year. Diagnosis is based on clinical findings, laboratory tests, and the use of MRI.

We present the case of an 18-year-old female patient with a previous diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus with renal involvement, initially treated with Cyclophosphamide and receiving maintenance with mycophenolate mofetil. The patient presented with muscle weakness in the lower limbs of 2 weeks' duration that progressed to paraplegia and sensory alteration with motor compromise, bladder and intestinal dysfunction. On physical examination, Achilles and patellar reflexes were abolished and anesthesia was administered from the T8 sensory level, and the patient was maintained with a urinary catheter. Laboratory data revealed elevated acute phase reactants and hypocomplementemia. SLEDAI 8 points. MRI was performed with evidence of a hyperintense lesion at the T6 level. The patient was treated with intravenous corticosteroids and Rituximab with partial clinical response in sensitivity and sphincter control, but without motor response.

INTRODUCCIÓN

La mielitis transversa aguda (MTA) es una patología neurológica que se caracteriza por la inflamación focal de la médula espinal, causada por una variedad de etiologías que incluyen infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias y procesos idiopáticos.² A pesar de que su incidencia en la población general es baja, oscilando entre 1 y 4 casos por millón de habitantes al año, las secuelas neurológicas que ocasiona pueden generar discapacidad significativa, lo que resalta la importancia de su diagnóstico temprano y manejo adecuado.³

La incidencia de la MTA relacionada con el lupus eritematoso sistémico (LES) se estima entre el 0,5% y el 1% de todos los pacientes.⁴ Una revisión reciente de la literatura encontró que la edad media en el momento del diagnóstico es 36 años.⁵

Clínicamente, la MTA se presenta con un inicio rápido o subagudo de síntomas motores y sensitivos, corres-

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos por el Transverse Myelitis Consortium Working Group para MTA idiopática.

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Desarrollo de déficit motor, sensitivo o disfunción autonómica, atribuible a lesión espinal. | Historia de radiación espinal dentro de los 10 años previos |
| Exclusión de etiología extraaxial por imágenes | Lesiones espinales vasculares Enfermedad infecciosa |
| Presencia de inflamación evidenciada mediante pleocitosis en LCR o realce de lesión medular con gadolinio | Enfermedad reumatológica ^a Enfermedad desmielinizante ^a |
| Progresión al déficit máximo entre 4 h y 21 días | Mielitis post-infecciosa y/o posvacunal ^a |

^aNo excluye MTA secundaria
MTA: Mielitis transversa aguda

pondientes al nivel de la lesión medular, junto con disfunciones autonómicas como alteraciones intestinales y vesicales.¹ Estudios recientes han destacado que el pronóstico funcional está fuertemente influenciado por la rapidez en el inicio del tratamiento, siendo crucial determinar la etiología sea esta autoinmune, infecciosa o paraneoplásica.⁶

Para establecer el diagnóstico de MTA, se utilizan los criterios propuestos por el Transverse Myelitis Consortium Working Group, los cuales incluyen: disfunción sensorial, motora o autonómica bilateral atribuible a la médula espinal; progresión hacia el nadir en un período de cuatro horas a 21 días; exclusión de lesiones medulares compresivas mediante resonancia magnética (RM); y evidencia de inflamación medular en el análisis del líquido cefalorraquídeo o realce con gadolinio en la RM.⁷ La actualización de estos criterios ha permitido una mayor precisión diagnóstica y una mejor orientación terapéutica.⁴

Además, las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple están estrechamente asociadas con la MTA, lo cual se debe tener en consideración para el inicio temprano del tratamiento que puede incluir corticosteroides, inmunosupresores, inmunoglobulina intravenosa o recambio plasmático, es determinante para prevenir complicaciones severas e irreversibles.^{1,2}

El objetivo de este reporte de caso es describir las características clínicas, hallazgos diagnósticos y estrategias terapéuticas en un paciente con MTA asociada a una enfermedad autoinmune preexistente, resaltando la importancia de un enfoque multidisciplinario para mejorar el pronóstico a corto y largo plazo.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 18 años con antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) diagnosticado hace 2 años con Nefropatía lúpica clase III, presencia de anticuerpos ANA, Anti DNA y Smith positivos, tratada inicialmente con Ciclofosfamida y recibiendo inmunosupresión de mantenimiento con micofenolato mofetilo.

Acudió con cuadro de debilidad bilateral progresiva de los miembros inferiores de 3 semanas de evolución que progresó a paraplejía, alteración de la sensibilidad con nivel sensitivo en T6 que se corresponde con el compromiso motor, hiperreflexia, disfunción intestinal y vesical.

Al examen físico presentó arreflexia aquilea y rotuliana bilateral, fuerza muscular en extremidades inferiores 0/5 en escala de Daniels, sensibilidad superficial y profunda desde T10 anestesia, resto de examen físico neurológico normal, piel presencia de maculas oscuras diseminadas en 4 extremidades.

En los exámenes de laboratorio se observó bicitopenia con neutrófilos 1300 μ l, linfocitos 900 μ l, anemia normocítica normocrómica con hemoglobina 10,1 g/dl, azoados normales, procalcitonina 1,37 negativa, PCR 147 mg/L. El estudio del líquido cefalorraquídeo reporta hiperproteinorraquia (120mg/dL), hipoglucoorraquia (35mg/dL), recuento celular 900 cel/mm³, 72% polimorfonucleares, tinción de Gram negativo. Cultivo de LCR resulta negativo. Las bandas oligoclonales de IgG son negativas, no se solicita anticuerpos anti-mielina oligodendrocito (anti-MOG).

El anticuerpo antinuclear (ANA) positivo en títulos altos 1:1280 patrón homogéneo, Anti DNA doble cadena positivo e hipocomplementemia, anticoagulante lúpico negativo, anticardiolipina IgG e IgM negativos, beta 2 glicoproteína IgG e IgM negativos.

Por la sospecha clínica de afectación medular se realizó Resonancia Magnética Nuclear de columna vertebral con evidencia de lesión hiperintensa en la región central a nivel de T6 (Figura 1), acompañada de aumento del grosor medular indicativo de edema (Figura 2).

En la evaluación de neurología fue solicitado anticuerpos antiacuaporina 4 que fueron negativos.

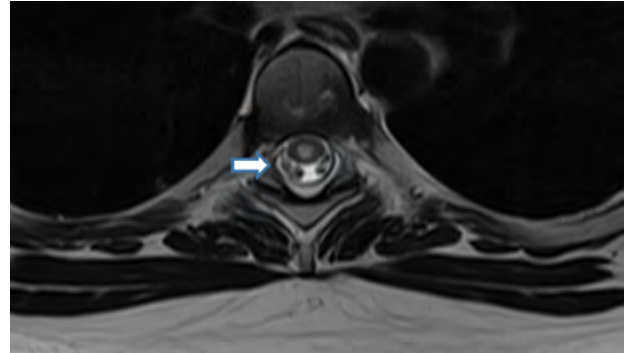


Figura 1. Resonancia magnética nuclear secuencia T2, en corte axial presenta alteración de la señal en la médula espinal a nivel de T6 compatible con una lesión inflamatoria.



Figura 2. Resonancia magnética nuclear secuencia T2, en corte sagital presenta engrosamiento de la médula espinal y señal hiperintensa.

Con estos hallazgos se confirmó diagnóstico de Mielitis transversa aguda secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico y se inicia manejo con Metilprednisolona 1 gramo IV durante 3 días, seguido de Rituximab 1 gramo IV cada 15 días en el primer ciclo. Posterior a primera infusión de Rituximab se indica alta médica e inicio de rehabilitación física. Se obtuvo respuesta clínica parcial con mejoría en la sensibilidad y control de esfínteres, pero sin respuesta a nivel motor.

DISCUSIÓN

La mielopatía es uno de los síndromes lúpicos neuropsiquiátricos.⁸ El caso presentado pone de manifiesto la relevancia del diagnóstico temprano y el manejo adecuado de la mielitis transversa asociada a lupus eritematoso sistémico (LES). La mielitis transversa es una complicación neurológica poco frecuente en pacientes con LES, con una incidencia estimada del 1% al 2% en esta población, pero que puede evolucionar a discapacidad significativa si no se trata oportunamente.⁹

Estudios recientes sugieren que la mielitis transversa asociada al LES se presenta con mayor frecuencia dentro de los primeros cinco años del diagnóstico de la enfermedad autoinmune y puede tener una fisiopatología multifactorial, incluyendo procesos inflamatorios, tromboticos y autoinmunes. En este contexto, la detección de anticoagulante lúpico resulta esencial, ya que su presencia podría justificar el inicio de terapia antitrombótica en combinación con inmunosupresores.⁹

La presentación clínica habitual consiste en paraparesia simétrica con hipoestesia, flacidez, disfunción de esfínter.¹⁰

Dentro del diagnóstico diferencial esta la neuromielitis óptica que se caracteriza por presentar anticuerpos anti-acuaporina 4 y también se debe solicitar anticuerpos anti MOG que pueden provocar desmielinización anormal afectando la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos y causar síntomas neurológicos.^{11,12}

Los factores de riesgo para un pronóstico neurológico desfavorable incluyen la presencia de hipoglucorraquia,¹⁰ actividad alta de la enfermedad y déficits neurológicos severos al inicio de la presentación.¹³ Se consideraba que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos podría tener peores resultados, pero un metaanálisis no encontró correlación.¹⁴

Por otro lado, investigaciones recientes han resaltado la importancia de la rehabilitación temprana en estos pacientes. Programas integrales de fisioterapia y terapia ocupacional pueden mejorar significativamente la función motora y la calidad de vida a largo plazo. Además, el seguimiento neurológico periódico es crucial para monitorizar la actividad de la enfermedad y prevenir recaídas.¹⁵

La mielitis transversa asociada al LES representa un desafío terapéutico que requiere un enfoque multidisciplinario. La combinación de diagnóstico precoz, manejo inmunosupresor agresivo y estrategias de rehabilitación personalizada puede mejorar significativamente los resultados clínicos y funcionales en estos pacientes. Estudios futuros deben centrarse en la identificación de biomarcadores pronósticos y en la optimización de terapias dirigidas.¹⁶

CONCLUSIONES

La mielitis transversa asociada al lupus eritematoso sistémico es una condición rara pero potencialmente devastadora que demanda un diagnóstico temprano y un manejo oportuno. Este caso ilustra la importancia de un enfoque multidisciplinario que integre diagnóstico precoz, terapias inmunosupresoras adecuadas y rehabilitación temprana para optimizar el pronóstico. Las estrategias terapéuticas personalizadas, basadas en la identificación de factores pronósticos y en los avances en el conocimiento de la fisiopatología, son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los progresos en el manejo, persisten desafíos importantes en la prevención de recaídas y la recuperación funcional completa. La investigación futura deberá centrarse en el desarrollo de biomarcadores específicos y en terapias dirigidas para abordar la complejidad de esta patología.

REFERENCIAS

1. Chiganer E, Hryb J, Contentti E. Mielitis y lupus: clínica, diagnóstico y tratamiento. Revisión. *Reumatología Clínica*. 2017 noviembre-diciembre; 13(6).
2. Martínez C, Mena A, Moreno E. Mielitis Transversa Análisis Clínico y Revisión de Caso. *Revista médica Risaralda*. 2018 diciembre; 24(2).
3. Beh S, Greenberg B, Frohman T. Transverse Myelitis. *Neurol Clin*. 2013; 31(79-138).

4. Jain S, Khormi A, Sangle S. Transverse myelitis associated with systemic lupus erythematosus (SLE-TM): A review article. *Lupus*. 2023 June; 32(9).
5. Wen X, Yuan D, Xhang J. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: A case report and systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2022 Jun; 21(6).
6. Bustamante N, Lituma MB, Rodriguez O. Lupus eritematoso Sistémico: Manifestaciones Neurológicas y Neuropsiquiátricas. *Ciencia Latina Revista Multidisciplinar*. 2024; 8(2).
7. Contentti C, Hryb J, Leguizamón F. Diagnósticos diferenciales y pronóstico de las mielitis longitudinales extensas en Buenos Aires, Argentina. Differential diagnosis and prognosis for longitudinally extensive myelitis in Buenos Aires, Argentina. *Neurología*. 2017 March; 32(2).
8. Hryb J, Chiganer E, Contentti E, Di pace J. Mielitis en el lupus eritematoso sistémico: características clínicas, perfil inmunológico y resonancia magnética de cinco casos. *Series y casos de médula espinal*. 2016 julio; 2(16005).
9. Vásconez-González E, Lopez MB, Cuchiparte D. Manifestaciones Neurológicas Del Lupus Eritematoso Sistémico: Revisión De Literatura. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2021 julio-septiembre; 30(2).
10. Chiganer E, Lessa C, Di Pace J. Mielitis transversa en el lupus eritematoso sistémico: características clínicas y factores pronósticos en una gran cohorte de pacientes latinoamericanos. *J Clin Rheumatol*. 2021 septiembre; 27.
11. Kümpfel T, Giehlhuber K, Aktas O. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *Journal of neurology*. 2024 january; 271(1).
12. Banwell B, Bennett J, Marignier R. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *The Lancet neurology*. 2023 marzo; 22(3).
13. Ahn SM, Hong S, Lim D. Clinical features and prognoses of acute transverse myelitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med*. 2019 marzo; 34(2).
14. Wang M, Wang Z, Zhang S. Relapse rates and risk factors for unfavorable neurological prognosis of transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 Feb; 21(2).
15. Reyes Flores C. Tecnologías THERA Trainer en la rehabilitación de pacientes con trastornos neurológicos. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación*. 2024; 16.
16. Bertsias G, Loannidis J, Bombardieri S. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals of Rheumatic Disease*. 2010 December; 69(12).

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Poliarteritis nodosa en paciente con epilepsia de difícil control. Reporte de un caso

Richard Eduardo Loor Chávez,¹ Álvaro Nicolay Astudillo Mariño,²
Maria Eliza Ruiz Aguirre,³ Sandra Gabriela Zambrano Palma³

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), Pediatría. Quito, Ecuador.

³Axxis Hospital de Especialidades Médicas. Quito, Ecuador.

²Centro de Enfermedades Neurológicas y Nutricionales de niños y adolescentes-CENNA. Quito, Ecuador.

Polyarteritis nodosa in patient with hard control of epilepsy. Case report

PALABRAS CLAVE

polyarteritis nodosa, convulsiones, epilepsia focal

KEYWORDS

polyarteritis nodosa, seizures, focal epilepsy

CORRESPONDENCIA

Loor Chavez Richard Eduardo
Departamento de Reumatología Pediátrica.
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), Pediatría, Av. Universitaria. Quito-Ecuador
0995814931
rieduard-09@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3601-5859>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

La Poliarteritis Nodosa (PAN) es una vasculitis de mediano vaso con afectación multiorgánica, lesiones cutáneas y anormalidades angiográficas, se diagnostica bajo los criterios EULAR/PRINTO/PRES, y su tratamiento, está basado en corticoides a dosis altas y agentes inmunosupresores. El objetivo es describir el caso de una paciente que debutó con epilepsia focal de difícil control como síntoma de PAN. Se trata de una adolescente de 13 años con antecedente de convulsiones desde los 3 años, valorada por neurología pediátrica por su evolución tórpida, quien envió estudios complementarios: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) estigmas glióticos con patrón microvascular localizados en región subcortical frontal bilateral no acordes con la edad y refirió a reumatología pediátrica quien encontró al examen físico lesiones vasculíticas en manos, livedo reticularis en brazos y pulsos disminuidos, solicitó angiografía encontrándose lesiones arteriales caracterizadas por irregularidad y discreta disminución del calibre que compromete la arteria subclavia y humeral derecha; con dichos hallazgos diagnóstica PAN e inició tratamiento con corticoide e infusión mensual de ciclofosfamida durante 6 meses para, finalmente continuar con azatioprina como mantenimiento, con lo que permaneció asintomática; además de levetiracetam por parte de neuropediatría para control de convulsiones, mismas que luego de 19 meses no se han presentado. Las vasculitis son una enfermedad de baja incidencia en la población pediátrica, en especial la PAN, cuya clínica neurológica no es su principal característica, por lo que esta presentación inusual nos llama a considerar el diagnóstico de una vasculitis para un tratamiento oportuno y adecuado.

ABSTRACT

Polyarteritis Nodosa (PAN) is a medium-vessel vasculitis with multiorgan involvement, skin lesions and angiographic abnormalities. It is diagnosed according to the EULAR/PRINTO/PRES criteria and its treatment is based on high-dose corticosteroids and immunosuppressive agents. The aim is to describe the case of a patient who presented with focal epilepsy that was difficult to control as a symptom of PAN. This is a 13-year-old adolescent with a history of seizures since she was 3 years old, assessed by pediatric neurology due to her torpid evolution, who sent complementary studies: Nuclear Magnetic Resonance (NMR) gliotic stigmata with microvascular pattern located in the bilateral frontal subcortical region not consistent with age and referred to pediatric rheumatology who found vasculitic lesions in the hands, livedo reticularis in the arms and decreased pulses. Angioresonance was requested, finding arterial lesions characterized by irregularity and slight decrease in caliber that compromise the right subclavian and brachial artery; With these findings, PAN was diagnosed and treatment with corticosteroids and monthly infusion of cyclophosphamide for 6 months is started, finally continuing with azathioprine as maintenance, with which she remained asymptomatic; in addition to levetiracetam by neuropediatrics to control seizures, which have not occurred after 19 months. Vasculitis is a disease with a low incidence in the pediatric population, especially PAN, whose neurological symptoms are not its main characteristic, so this unusual presentation calls us to consider the diagnosis of vasculitis for timely and adequate treatment.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son trastornos caracterizados por la inflamación en la pared de un vaso sanguíneo, poco frecuente en niños con una incidencia entre 2 a 9 pacientes por millón cada año, más prevalente en niños entre 9-10 años.¹

La poliarteritis nodosa (PAN) por su parte comprende el 9% de las vasculitis en niños y se caracteriza por ser necrotizante, involucra vasos de mediano calibre, excluyendo capilares, vénulas o arteriolas.²

Produce afectación multiorgánica y las lesiones cutáneas son su clínica más característica como: livedo reticularis, púrpura, nódulos dolorosos y úlceras.

En cuanto a lo neurológico, se pueden presentar desde trastornos cognitivos, depresión, convulsiones, psicosis hasta infartos cerebrales, lesiones por desmielinización o mielitis transversa.³ En general la afectación neurológica se presenta en un 75% y la afectación del sistema nervioso central es rara, en un 5%.⁴

De acuerdo a los criterios EULAR/PRINTO/PRES para establecer PAN en la infancia, se requiere de una enfermedad inflamatoria sistémica con evidencia de vasculitis necrotizante o la presencia de anomalías angiográficas en arterias de mediano o pequeño calibre (criterio mayor) más uno de los siguientes 5 criterios: afección cutánea (livedo reticularis, nódulos cutáneos o infartos), mialgia o hipersensibilidad muscular, hipertensión, neuropatía periférica y afección renal.⁵ Estos criterios de clasificación tienen una sensibilidad de 82.2% y una especificidad de 86.6%.⁴ El hallazgo de aneurismas arteriales es un dato muy importante en el proceso diagnóstico.⁶ Actualmente, el gold standard sigue siendo la angiografía convencional, pero hay que tener en cuenta que en algunos casos el resultado puede ser normal (fases muy tempranas o exposición a tratamiento con corticoides).⁷

El tratamiento de inducción se basa en corticoides a dosis altas y agentes inmunosupresores, como la ciclofosfamida.

Se ha observado que la tasa de recaída en niños puede llegar a ser hasta 3 veces mayor que en adultos; dependiendo de la serie descrita, las tasas de recaídas varían entre el 9 y el 35 %. Se ha descrito una mortalidad alrededor de un 4 %, predominantemente en niños con enfermedad agresiva avanzada.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente de 13 años de edad con antecedentes de neumonía a los 3 meses y a los 5 años de edad, quien desde los 3 años presentaba convulsiones tratadas con fármacos antiepilépticos (FAES), levetiracetam, carbamazepina y pulsos de corticoesteroides de manera intermitente y sin adecuado control. Por su evolución tórpida

y permanencia de crisis convulsivas caracterizadas por ser focales, con parestesias en manos y mialgias dorso-lumbares, fue valorada por neuropediatría a los 8 años de edad quien envió exámenes complementarios ANA negativo, PCR <5 mg/l, C3 y C4 normal, ANCA normal. Leucocitos 5340mm³, neutrófilos 2290mm³, linfocitos 2660mm³, hemoglobina 15.7g/dL, hematocrito 42.2%, plaquetas 344000mm³, bilirrubina total 0.42mg/dL, LDH 181U/L, Anticuerpo lúpico, anti cardiolipinas y anti B2 glicoproteínas negativas, hepatitis B y C negativos. FT3 4.35 pg/ml, FT4 1.34 ng/dl, creatinina 0.6 mg/dl, ácido úrico 3.3 mg/dl, PCR 2.5 mg/dl, AST 25.9 U/L, ALT 17.5 U/L, urea 29.7 mg/dL, VSG 6 mm/h, EGO normal.

Electroencefalograma (EEG): mapeo lento temporal bilateral, reporta epilepsia frontotemporal.

RMN: se describe en la figura (Figura 1)

ANGIORESONANCIA: se describe en la (Figura 2)

Con dichos resultados neuropediatría diagnosticó epilepsia idiopática relacionada con localizaciones focales, parciales, con ataques de inicio localizado y reinició tratamiento con lamotrigina más levetiracetam y refirió a reumatología pediátrica.

Dicha especialidad detectó en su primer contacto con la paciente, cefaleas persistentes de intensidad leve – moderada una vez cada 15 días, parestesias de manos, caída de cabello, eritema malar, fenómeno de Raynaud en manos, livedo reticularis en brazos, pulsos disminuidos a nivel radial, poplíteo y pedio bilateral, así como nistagmus horizontal. Basándose en criterios EULAR/PRINTO/PRES y en hallazgos de angiorensonancia, diagnosticando una poliarteritis nodosa, envió prednisona 20 mg cada 12 horas (0,5mg/kg/dosis). Se calculó el puntaje inicial de actividad de vasculitis pediátrica (PVAS) con un total de 7.

Exámenes de laboratorio: leucocitos 6170mm³, neutrófilos 83.9%, linfocitos 12.3% (760mm³), hemoglobina 16.9g/dL, hematocrito 51.8%, plaquetas 402000mm³, urea 30.3mg/dL, creatinina 1mg/dL, ácido úrico 3.1mg/dL, colesterol 273mg/dL, triglicéridos 90mg/dL, bilirrubina total 0.64mg/dL, ALT 23.5 U/L, AST 19.2U/L, C3 150.87, C4 41.43, cloro 105.89 mEq/L, potasio 4.65 mEq/L, sodio 138.9 mEq/L, IgA 850.2 mg/L, IgG 950 mg/L, IgM 1782.9 mg/L, IgE 33.39 mg/L, PCR 0.05 mg/dl,

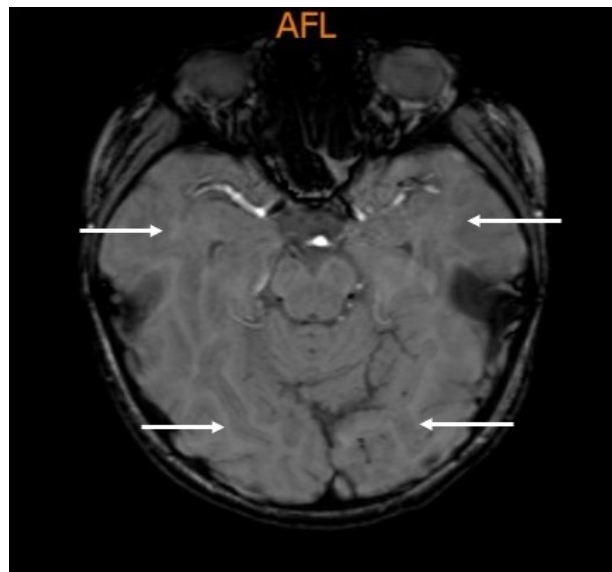


Figura 1. Resonancia magnética: Estigmas glióticos con patrón microvascular localizados en la región subcortical frontal bilateral no acordes con la edad del paciente, valorar alteraciones perinatales y o vasculíticas. Disminución de volumen de ambos hipocampos, con dilatación de las astas temporales predominantemente en el lado derecho y disminución de la sustancia blanca para hipocampal.

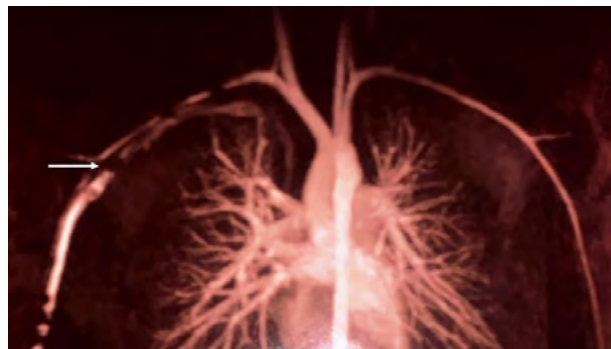


Figura 2. Angioresonancia: Estudio positivo para lesiones arteriales caracterizadas por irregularidad y discreta disminución del calibre que compromete la arteria subclavia y humeral derecha.

Paciente con facie cushingóide, hiperpigmentación en cuello y axilas, lesiones vasculíticas en palmas de manos, livedo reticularis continúa en brazos, al igual que los pulsos disminuídos. Se evidenció incremento de creatinina con tasa de filtrado glomerular de 59.059 ml/min por lo que se decidió inicio de ciclofosfamida 750mg/m²/mensual por 6 meses y se disminuyó la dosis del glucocorticoide en un 20%.

Evolución: paciente recibió 6 dosis de ciclofosfamida, clínicamente sin datos de actividad de la enfermedad, continuó con facies cushingoides y estrías, por lo que se decidió iniciar mantenimiento con azatioprina.

Neurología pediátrica reportó ausencia de crisis convulsivas por 1 año 7 meses, realizó EEG y RMN de control sin normalidades, por lo que en conjunto con reumatología pediátrica se decidió suspensión de glucocorticoides.

En siguientes controles reumatológicos paciente permaneció sin actividad de la enfermedad, con score de PVAS de 0 puntos, por lo que se suspendió inmunosupresión con azatioprina en septiembre de 2023. En cuanto a la parte neurológica se mantiene sin crisis y en tratamiento con levetiracetam 2 veces al día.

DISCUSIÓN

La poliarteritis nodosa (PAN) es una enfermedad sistémica, rara en la infancia, por lo que los estudios en esta población son escasos.

Además de sus criterios diagnósticos ya descritos previamente y de sus principales manifestaciones cutáneas, las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) en enfermedades reumáticas pediátricas de manera general, son diversas, y se pueden presentar desde una cefalea, convulsiones, corea, cambios de personalidad, depresión, problemas de memoria y concentración, deterioro cognitivo, accidentes cerebrovasculares, hasta coma y muerte.⁹

En general, son manifestaciones menos frecuentes que en adultos^{2,10} y existe escasa información o casos reportados sobre la asociación de estas con la PAN.

En el año 2012 se reportó el caso de una paciente de 13 años de edad cuya presentación inicial de poliarteritis

nodosa incluyó hipertensión, convulsiones y hallazgos en neuroimagen de edema vasogénico y síndrome de encefalopatía posterior reversible, sin embargo, las convulsiones fueron parte de la presentación de la encefalopatía y no en un principio como parte de la PAN.¹¹

En un estudio retrospectivo realizado en el año 2013 en población pediátrica, cuya edad media de inicio de la PAN fue a los 7.9 años y el seguimiento fue de 6.2 años, en lo que respecta al compromiso neurológico concomitante con la patología, se reportaron 2 fallecimientos por afectación cerebral grave, además de parálisis de nervios craneales, relacionada con un peor pronóstico y convulsiones durante la evolución de la enfermedad, asociadas a un desarrollo de daño orgánico irreversible. En esta cohorte de pacientes, el peor pronóstico se correlacionó significativamente con la afectación renal y neurológica.¹²

CONCLUSIONES

A pesar de que las manifestaciones neurológicas en la poliarteritis nodosa (PAN) no forman parte de las principales características ni criterios para diagnosticar esta patología, por lo que se convierte en un reto diagnóstico. Si el cuadro inicia con estas inusuales manifestaciones especialmente como fue el caso de las convulsiones, se alienta al personal de salud, a realizar la historia clínica, examen físico y exámenes complementarios de manera rigurosa e integral para diagnosticar patologías que las implican en menor frecuencia pero que no por ello dejan de hacerlo, como la poliarteritis nodosa.

REFERENCIAS

1. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, et al. Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young: A Single-Center Experience Over Thirty-Two Years. *Arthritis Rheum* [Internet]. 26 de septiembre de 2013;65(9):2476-85. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38024>
2. Sönmez HE, Armağan B, Ayan G, Barut K, Batu ED, Erden A, et al. Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2019;37 Suppl 1(2):52-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418125>

3. López AJ. Manifestaciones extraesqueléticas de las enfermedades reumáticas. AEPap ed Curso Actual Pediatría. 2008;Madrid: Ex:37-44.
4. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis Nodosa. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. febrero de 2015;41(1):33-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X14000945>
5. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* [Internet]. mayo de 2010;69(5):798-806. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724195088>
6. Özçakar ZB, Fitöz S, Yıldız AE, Yalçınkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. *Clin Rheumatol* [Internet]. 5 de enero de 2017;36(1):165-71. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-016-3440-5>
7. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitis syndrome—diagnosis and therapy. *J Gen Fam Med* [Internet]. 24 de abril de 2017;18(2):72-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgf2.4>
8. Masanet MM. Poliarteritis nodosa. Otras vasculitis. Clasificación. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;2:271-83. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/24_poliarteritis.pdf
9. Duzova A, Bakkaloglu A. Central Nervous System Involvement in Pediatric Rheumatic Diseases: Current Concepts in Treatment. *Curr Pharm Des* [Internet]. 1 de mayo de 2008;14(13):1295-301. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=14&issue=13&spage=1295>
10. Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, Merlin E, Agard C, Aouba A, et al. Childhood- versus Adult-Onset Polyarteritis Nodosa Results from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev* [Internet]. octubre de 2018;17(10):984-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997218301903>
11. Guirola R, Hunter J V., Perez M, Muscal E. Childhood Polyarteritis Nodosa Presenting With Central Nervous System Manifestations and the Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Child Neurol* [Internet]. 15 de enero de 2014;29(1):103-7. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073812465339>
12. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, Rigante D, Martini G, Corona F, et al. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2014;32(3 Suppl 82):S134-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529184>



REVISTA
REUMATOLOGÍA
AL DÍA