

Reumatología

Índice

TEMA 1. ESTRUCTURA ARTICULAR.....	1
1.1. Clasificación de las articulaciones.....	1
1.2. Estructura de las articulaciones diartrodiales o sinoviales.....	1
1.3. Articulaciones de los cuerpos vertebrales.....	2
TEMA 2. ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS.....	2
2.1. Historia clínica y exploración física.....	3
2.2. Exámenes de laboratorio.....	3
2.3. Métodos de imagen en el diagnóstico de las enfermedades articulares.....	4
TEMA 3. VASCULITIS.....	4
3.1. Definición.....	4
3.2. Clasificación.....	4
3.3. Patogenia.....	4
3.4. Diagnóstico.....	4
3.5. Poliarteritis nudosa.....	5
3.6. Poliangeítis microscópica.....	6
3.7. Angeítis y granulomatosis alérgica (enfermedad de Churg-Strauss).....	6
3.8. Síndrome poliangeítico de superposición.....	7
3.9. Granulomatosis de Wegener.....	7
3.10. Arteritis temporal.....	8
3.11. Arteritis de Takayasu.....	9
3.12. Púrpura de Schönlein-Henoch.....	10
3.13. Vasculitis predominantemente cutáneas.....	10
3.14. Enfermedad de Kawasaki.....	11
3.15. Vasculitis aislada del sistema nervioso central.....	11
3.16. Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger).....	11
3.17. Síndrome de Behçet.....	11
3.18. Crioglobulinemias.....	12
3.19. Otras vasculitis.....	12
TEMA 4. ARTRITIS POR MICROCRISTALES.....	12
4.1. Hiperuricemia y gota.....	12
4.2. Artritis debida a depósito de cristales de calcio.....	16
TEMA 5. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	18
5.1. Epidemiología.....	18
5.2. Etiopatogenia.....	18
5.3. Manifestaciones clínicas.....	18
5.4. Autoanticuerpos en el LES.....	21
5.5. Diagnóstico.....	22
5.6. Síndrome antifosfolípido.....	23
TEMA 6. ARTRITIS REUMATOIDE.....	24
6.1. Definición.....	24
6.2. Etiopatogenia.....	24
6.3. Anatomía patológica.....	24
6.4. Manifestaciones clínicas.....	24
6.5. Evolución y pronóstico.....	26
6.6. Diagnóstico.....	26
6.7. Tratamiento.....	27
6.8. Artritis idiopática juvenil.....	28

TEMA 7. ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS.	29
7.1. Espondilitis anquilosante.	29
7.2. Artritis reactiva.	31
7.3. Espondiloartropatías en pacientes VIH.	33
7.4. Artropatía psoriásica.	33
7.5. Artritis en la enfermedad inflamatoria intestinal.	34
7.6. Otras espondilopatías.	34
TEMA 8. ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS.	35
8.1. Osteoporosis.	35
8.2. Raquitismo y osteomalacia.	36
8.3. Enfermedad ósea de Paget.	37
TEMA 9. ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA.	40
9.1. Epidemiología.	40
9.2. Etiopatogenia.	40
9.3. Manifestaciones clinicopatológicas.	41
9.4. Datos de laboratorio.	42
9.5. Diagnóstico.	43
9.6. Evolución y pronóstico.	43
9.7. Tratamiento.	43
9.8. Síndrome de eosinofilia mialgia (SEM).	44
9.9. Síndrome del aceite tóxico (SAT).	44
9.10. Fascitis eosinófila.	44
9.11. Enfermedad mixta del tejido conectivo.	44
TEMA 10. ARTRITIS INFECCIOSAS.	44
10.1. Artritis séptica no gonocócica.	44
10.2. La artritis gonocócica.	45
10.3. Diagnóstico y tratamiento.	45
10.4. Artritis por espiroquetas.	46
10.5. Artritis monoarticular crónica.	46
10.6. Osteomielitis.	47
TEMA 11. AMILOIDOSIS.	48
11.1. Manifestaciones clínicas.	49
11.2. Diagnóstico.	49
11.3. Tratamiento.	50
11.4. Fiebre mediterránea familiar.	50
TEMA 12. SÍNDROME DE SJÖGREN.	50
12.1. Etiopatogenia.	50
12.2. Manifestaciones clínicas.	50
12.3. Alteraciones de laboratorio.	51
12.4. Diagnóstico.	51
12.5. Tratamiento.	51
TEMA 13. POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS.	51
13.1. Etiología.	51
13.2. Manifestaciones clínicas.	52
13.3. Diagnóstico.	52
13.4. Tratamiento.	53
TEMA 14. ARTROSIS.	53
14.1. Definición.	53
14.2. Anatomía patológica.	53
14.3. Manifestaciones clínicas.	53
14.4. Tratamiento.	54
TEMA 15. OTRAS ARTROPATÍAS.	55
15.1. Policondritis recidivante.	55
15.2. Artropatía neuropática (de Charcot).	55
15.3. Osteoartropatía hipertrófica.	56
15.4. Fibromialgia.	56
15.5. Polimialgia reumática.	56

TEMA 1. ESTRUCTURA ARTICULAR.

Definición de articulación: es el tejido o el conjunto de estructuras que sirven de unión a dos huesos adyacentes.

I.1. Clasificación de las articulaciones.

Las articulaciones se clasifican por la movilidad que permiten y por el elemento histológico que permite la unión entre los dos huesos que forman esta estructura. Así existen articulaciones:

- **Fibrosas:** inmóviles o sinartrosis:
 - Suturas (craneales).
 - Sindesmosis (unión tibioperonea).
 - Gonfosis (unión de dientes con mandíbula y maxilar).
- **Cartilagosas:** poca movilidad o anfiartrosis:
 - Sincondrosis (cartílago hialino): placa epifisaria en los huesos de crecimiento.
 - Sínfisis (fibrocartílago): sínfisis púbica y discos intervertebrales.
- **Sinoviales:** diartrodiales con gran movilidad:
 - Condilar: rodillas, humerorradial, radiocarpiana, MCF, MTE.
 - Esferoidal: hombros, caderas.
 - Bisagra: atlo-axoidea.
 - Planas o artrodias: tarso y carpo, interapofisarias vertebrales.
 - Silla de montar: trapeciometacarpiana.
 - Troclear: cubitohumeral, IF.

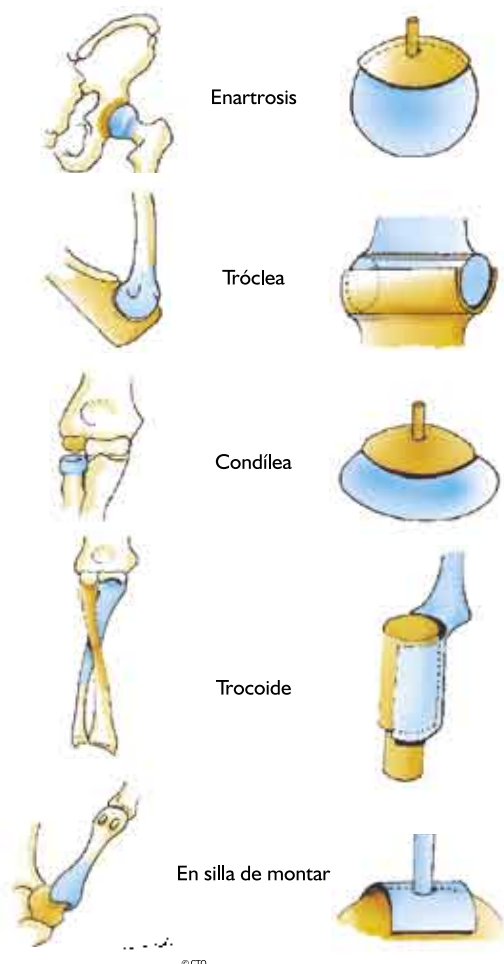


Figura 1. Tipos de articulaciones sinoviales.

I.2. Estructura de las articulaciones diartrodiales o sinoviales.

Las articulaciones sinoviales comprenden la mayoría de las articulaciones del organismo y se caracterizan por tener un alto rango de movimiento casi sin fricción. Constan de dos extremos óseos recubiertos por cartílago hialino, la membrana sinovial y la cápsula articular que une los dos huesos y de los ligamentos que mantienen

su contacto. La estabilidad depende de la configuración ósea de la articulación, los sistemas de soporte ligamentario y capsular, y los músculos que controlan la articulación. Los elementos fundamentales que debemos conocer son:

1. CARTÍLAGO ARTICULAR.

El cartílago articular que recubre las superficies óseas es liso, de color blancoazulado y de un espesor de 2-4 mm.

Las funciones de este cartílago hialino son fundamentalmente dos:

- Amortiguar la sobrecarga de presión de las superficies articulares.
- Permitir el desplazamiento de las superficies óseas sin que se produzca fricción entre ellas.

Para llevar a cabo estas dos funciones, el cartílago articular tiene una estructura histológica característica: el cartílago articular es **avascular** (no tiene vasos sanguíneos ni linfáticos), se nutre por difusión pasiva desde el líquido sinovial y el hueso subcondral (este último mecanismo **sólo** en cartílago joven); no tiene inervación (la percepción del dolor se realiza por las terminaciones nerviosas de la membrana sinovial, hueso subcondral, cápsula articular y músculo).

El cartílago está compuesto por una red de fibras de colágeno tipo II y proteoglicanos producidos por los condrocitos. Las fibras de colágeno forman más del 50% del peso seco y se encargan del mantenimiento de la integridad del tejido. Los proteoglicanos son muy viscosos e hidrófilos, lo que produce una gran resistencia a la compresión.

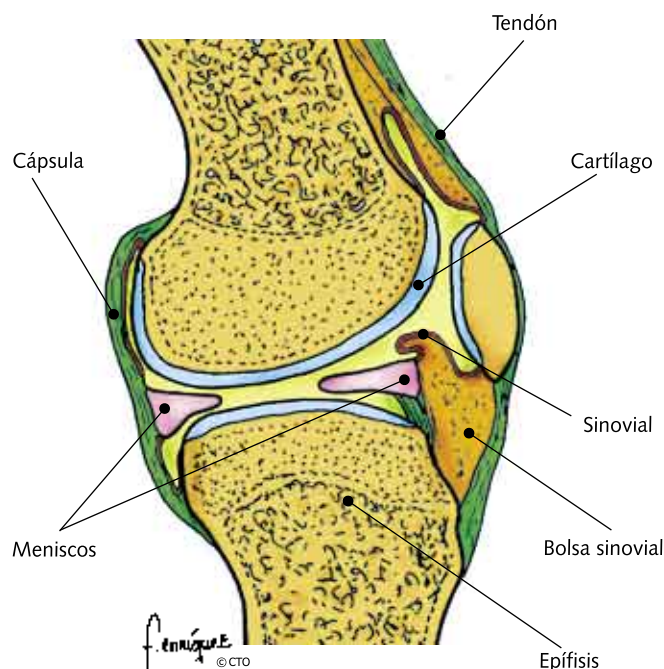


Figura 2. Estructura de la articulación sinovial.

2. MEMBRANA SINOVIAL.

La membrana sinovial es un tejido conjuntivo que reviste la cara interna de la cápsula articular y la cavidad articular, **excepto** el cartílago hialino. Carece de membrana basal (no existe límite neto entre la membrana sinovial y la cápsula articular).

Se divide en dos capas:

- a) **Capa interna.** Donde se encuentran los sinoviocitos; éstos son de dos tipos:
 - Sinoviocitos A. Semejantes a los macrófagos. El aparato de Golgi está muy desarrollado. Tienen función de fagocitosis.
 - Sinoviocitos B. Son células semejantes a los fibroblastos (su retículo endoplásmico rugoso es muy abundante). Producen ácido hialurónico, colagenasa, activador del plasminógeno, fibronectina y **lubricina** (principal lubricante del cartílago).
- b) **Capa subíntima.** Formada por un tejido fibroso (colágeno I y III), células adiposas, vasos sanguíneos y linfáticos, y nervios, que se encuentra en contacto con la capa fibrosa externa.

La membrana sinovial interviene de forma activa en el transporte de sustancias desde el plasma sanguíneo a la cavidad articular.

3. LÍQUIDO SINOVIAL.

El líquido sinovial es un ultrafiltrado del plasma al que se añade ácido hialurónico por los sinoviocitos B. Es viscoso, transparente, amarillo pálido y no coagula. Su concentración de electrolitos y glucosa es semejante al plasma. No contiene proteínas de alto peso molecular como el fibrinógeno y las inmunoglobulinas, siendo la mayoría albúmina. El número de células es de 0-200 células/mm³. El 25% son polimorfonucleares y el resto son mononucleares.

4. FIBROCARTÍLAGOS INTERARTICULARES O MENISCOS.

Algunas articulaciones diartrodiales tienen fibrocartílagos o meniscos firmemente fijados a la cápsula articular. Están formados sobre todo por colágeno tipo I y carecen de vascularización e inervación.

Sus funciones fundamentales son dar estabilidad, soportar la carga y amortiguar los aumentos de presión.

Estos meniscos se localizan en rodilla y articulaciones temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular y radiocubital distal.

5) CÁPSULA ARTICULAR Y LIGAMENTOS.

Ambas estructuras están formadas por agua (70%), colágeno tipo I y elastina.

Su función es aumentar la estabilidad de la articulación.

Los ligamentos tienen estructura cilíndrica o aplanada y se insertan en los dos extremos articulares.

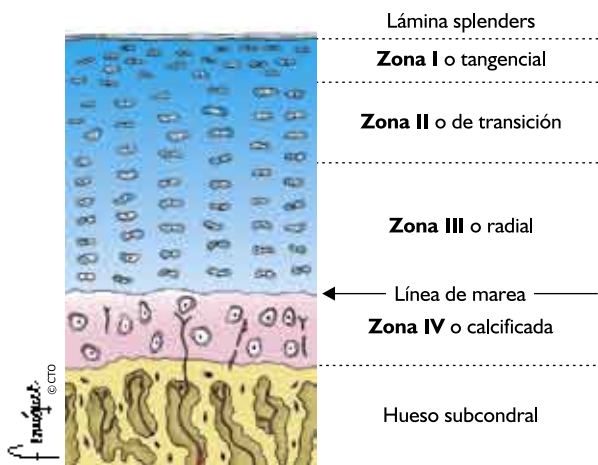


Figura 3. Estructura del cartílago articular.

1.3. Articulaciones de los cuerpos vertebrales.

Un tipo especial de articulación es la de los cuerpos vertebrales. Está formada por los discos intervertebrales, que son 23.

Los discos intervertebrales se interponen entre los cuerpos vertebrales; son como una lente bicóncava fijada anterior y posteriormente a los ligamentos vertebrales comunes.

La altura de estos discos aumenta en sentido descendente (son más altos a nivel de la columna lumbar).

La estructura de los discos intervertebrales es la siguiente:

- 1) Anillo fibroso. Haces concéntricos de laminillas fibrosas que se disponen formando una espiral.
- 2) Núcleo pulposo. Tejido conjuntivo laxo rodeado del anillo fibroso. Está situado en la zona posterexterna del anillo.
- 3) Placa cartilaginosa. Limita el disco por su parte superior e inferior. A esta placa se anclan el núcleo pulposo y las fibras del anillo fibroso.

Los discos intervertebrales sólo tienen vascularización en niños y adolescentes. No tienen nervios. Hay terminaciones nerviosas en los puntos de unión de los ligamentos vertebrales comunes. Estos discos permiten movimientos de flexión y extensión, lateralización y rotación axial.

TEMA 2. ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS.

Tabla I. Autoanticuerpos.

Antinucleares	LES (98%); Lupus inducido por fármacos (100%). Son positivos en múltiples enfermedades del tejido conectivo.
ADN monocatenario (ADNss)	LES (90%) inespecífico; aparecen en otras conectivopatías.
ADN Bicatenario	LES (70%) específico.
Sm	LES (30%) específico.
RNP	Marcador de la EMTC; también aparece en polimiositis, esclerodermia, LES (bajo riesgo de nefritis).
Histona	Lupus inducido por fármacos (95%). LES (70%).
Ro (SS-A)	Síndrome de Sjögren primario (60%); LES (30%); LES con AAN negativos (60%); lupus cutáneo subagudo (45-100%); LES del anciano; lupus neonatal; lupus asociado a déficit hereditario del complemento (50%); puede asociarse a nefritis en el LES (cuando no se asocian a anti-La).
La (SS-B)	Se asocian a anti-Ro. LES (15%); riesgo bajo de nefritis con anti-Ro en LES. Síndrome de Sjögren primario (50%).
Antifosfolípido	Producen anticoagulante lúpico (alargamiento del TTPA), anticuerpos anticardiolipina o test falsamente positivo de sífilis (pruebas reagínicas). Asociados en LES (50%) a trombosis, abortos de repetición, trombopenia y valvulopatía de Libman-Sachs. En pacientes sin LES: síndrome antifosfolípido primario.
Antígenos de células hemáticas	Hematías (50% en LES). Una pequeña proporción hacen anemia hemolítica. Plaquetas (10% en LES). Pueden producir trombopenia. Linfocitos (70% en LES). Asociados a linfopenia y a disfunción de linfocitos T.
Neuronales	LES (60%). Asociados en títulos altos a daño en SNC.
Proteínas P ribosomales	LES (20%). Asociados a psicosis lúpica.
c-ANCA	Granulomatosis de Wegener (90%) relacionado con la actividad. PAN microscópica (15-50%): GN necrosante con semilunas, GN paucimmune con/sin vasculitis sistémica.
p-ANCA	PAN microscópica (50-80%); PAN clásica (10-50%); enfermedad de Churg-Strauss (5-50%); granulomatosis de Wegener (1-30%). Pueden aparecer en enfermedades como LES y lupus inducido, SS, polimiositis, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil y espondiloartritis. También en enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) y hepatopatías autoinmunes (hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria).
ARNt sintetasa (Jo-1)	Polimiositis (30%); asociado a enfermedad pulmonar intersticial, artritis y fenómeno de Raynaud.
Centrómero	Esclerosis sistémica limitada (CREST) (70%); estos pacientes también pueden tener Ac anti-Th RNP y Ac anti-U1 RNP.
Topoisomerasa 1	Esclerosis sistémica difusa (40%); estos pacientes también pueden tener Ac anti-polimerasa de ARN (asociados a enfermedad renal y cardíaca).

Los individuos con síntomas musculoesqueléticos deben ser estudiados mediante la historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio. Con todo ello se puede establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos no se pueden clasificar

de manera inmediata. Muchas de estas enfermedades son similares en las primeras fases y pueden pasar meses, e incluso años, hasta que se establezca el cuadro específico.

Es importante el conocimiento de la zona anatómica afectada, si el proceso es inflamatorio o de características mecánicas, las posibles manifestaciones sistémicas y los datos de laboratorios compatibles con inflamación (VSG, trombocitosis, etc.). Según todo ello, el médico debe decidir si continuar el estudio con otras pruebas diagnósticas, iniciar un tratamiento o continuar con la observación durante un tiempo.

2.1. Historia clínica y exploración física.

1. HISTORIA CLÍNICA.

Son importantes aspectos del paciente como la edad, el sexo, la raza, y los antecedentes familiares. El LES y la artritis reactiva son más frecuentes en jóvenes, frente a la artrosis y a la polimialgia reumática, que lo son en ancianos. La gota y las espondiloartropatías en hombres y la artritis reumatoide en mujeres. La predilección racial se manifiesta en la arteritis de células gigantes (blancos) frente a la sarcoidosis (negros). La agregación familiar se observa en la espondilitis anquilosante, la gota, la artritis reumatoide, etc.

Es necesario identificar el número de articulaciones afectadas y su distribución. Los trastornos articulares se clasifican en: monoarticulares (una articulación), oligoarticulares (dos o tres) y poliarticular (más de tres). Otros datos a tener en cuenta en la historia clínica son: la forma de comienzo (aguda en artritis séptica y gota; crónica en artrosis), factores desencadenantes (trauma, fármacos); el número y patrón de las estructuras afectadas (focales como la gota) o difusas (artritis reumatoide, polimiositis), simétricas (artritis reumatoide), asimétricas (espondiloartropatías); la localización en extremidades superiores (artritis reumatoide), inferiores (artritis reactiva, gota), esqueleto axial (espondilitis anquilosante); así como la evolución crónica (artrosis), intermitente (gota), migratoria (fiebre reumática) y aditiva (artritis reactiva).

También pueden proporcionar información los rasgos no relacionados con el sistema musculoesquelético, como fiebre (lupus eritematoso sistémico), erupción cutánea (LES, ARE), rigidez matutina (artritis inflamatoria), afectación ocular (Behçet, ARE), digestiva o genitourinaria (ARE), o sistema nervioso (vasculitis, Lyme).

2. EXPLORACIÓN FÍSICA.

Su finalidad es determinar las estructuras afectadas, la naturaleza del proceso, la intensidad, las consecuencias funcionales y la presencia de manifestaciones generales.

Las articulaciones afectadas suelen presentar calor, eritema y tumefacción. El derrame sinovial puede diferenciarse de la hipertrofia sinovial u ósea mediante la palpación, los derrames en bolsas (olécranon, prerrotulianas) se localizan sobre las prominencias óseas y son fluctuantes con bordes bien definidos; la estabilidad articular, la presencia de subluxación y el volumen articular puede valorarse mediante la palpación. La distensión de la cápsula articular produce dolor que el paciente tratará de reducir manteniendo la articulación en la posición de mayor volumen y menor presión articular (habitualmente en flexión parcial).

La capacidad de movimiento se debe valorar en todos los planos. Puede percibirse crepitación, sobre todo en alteraciones de

tipo degenerativo. La deformidad articular generalmente indica la existencia de un proceso patológico de larga duración.

Debe valorarse la participación peri o extraarticular como posible origen del dolor, lo que evitará la realización de pruebas innecesarias.

2.2. Exámenes de laboratorio.

Además de la historia clínica y la exploración física, van a requerir estudios adicionales los pacientes con procesos monoarticulares agudos traumáticos o inflamatorios, los que presentan cambios neurológicos o manifestaciones generales, así como síntomas crónicos (más de 6 semanas). El estudio analítico general requiere recuento hemático completo y fórmula leucocitaria, la determinación de la velocidad de sedimentación y la proteína-C reactiva y la determinación del ácido úrico si existe indicación clínica.

1. EXAMEN DEL LÍQUIDO SINOVIAL (MIR 94-95, 181).

El objetivo primordial del análisis del líquido sinovial es diferenciar el derrame causado por procesos inflamatorios (principalmente la artritis séptica) y no inflamatorios. Este análisis es prioritario ante todo paciente con monoartritis aguda (MIR 00-01, 76; MIR 99-00, 117; MIR 99-00, 121). Según las características estudiadas, el líquido sinovial se divide en no inflamatorio, inflamatorio o infeccioso. Ver tabla 2.

El líquido puede ser hemorrágico en la artrosis y en los traumatismos.

El líquido debe ser analizado con microscopio de luz polarizada para investigar la presencia de cristales. Los cristales de urato monosódico que se encuentran en la gota aparecen como agujas finas y largas con birrefringencia muy negativa y son generalmente intracelulares. Los de dihidrato de pirofosfato cálcico de la condrocalcinosis suelen ser pequeños, romboidales y con birrefringencia débilmente positiva. Cuando se sospecha una infección se debe realizar la tinción de Gram y los cultivos apropiados (MIR 96-97, 105; MIR 96-97E, 90).

2. PRUEBAS SEROLÓGICAS ESPECÍFICAS.

Las pruebas serológicas para factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, niveles de complemento, etc., sólo deben realizarse cuando existen datos clínicos que sugieran un diagnóstico específico.

a) **Factor reumatoide.** Los factores reumatoides son anticuerpos IgM, IgG, IgA o IgE dirigidos contra determinantes del fragmento Fc de la IgG. El factor reumatoide convencional es IgM contra la fracción Fc de la IgG. El factor reumatoide IgM es detectado por métodos de aglutinación (aglutinación en látex: partículas de látex recubiertas de IgG humana; Waaler-Rose: hemátis de carnero recubiertos de IgG de conejo).

La determinación por métodos de RIA y ELISA es más sensible y permite el estudio de otros factores reumatoides diferentes al IgM.

Los factores reumatoides no son específicos de la artritis reumatoide y pueden encontrarse en otras enfermedades e incluso en personas sanas (su frecuencia aumenta con la edad). Sólo el 30% de los sujetos con factor reumatoide tienen criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide.

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 70% de los pacientes con artritis reumatoide tienen factor reumatoide (IgM) positivo.

Tabla 2. Características del líquido sinovial.

Tipo de Líquido	Aspecto	Viscosidad	Células (Mf)	Glucosa	Proteínas	Ejemplos
No inflamatorio	claro	alta	< 3.000 (Mononucleares)	normal	normal	• Artrosis. • Traumatismos.
Inflamatorio	turbio amarillo	baja	3.000-50.000 (Polimorfonucleares)	normal o baja	altas	• Artritis reumatoide. • Gota. • Artritis inflamatoria. • Alguna artritis séptica ocasionalmente (también hongos).
Infeccioso	turbio opaco	baja	> 50.000 (Polimorfonucleares)	baja	altas	• Artritis séptica. • A veces en inflamatorias (artritis reumatoide, gota, Reiter).

b) **Anticuerpos antinucleares (ANA).** Los anticuerpos antinucleares pueden detectarse por múltiples métodos, pero el más utilizado es la inmunofluorescencia indirecta. La positividad de los ANA en títulos bajos es inespecífica y puede aparecer en cualquier enfermedad del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes, infecciones virales agudas, procesos inflamatorios agudos e incluso en personas sanas.

La positividad a títulos altos es específica de los siguientes procesos: LES (95%), lupus por fármacos (100%), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC-100%) y esclerodermia (60-90%).

La **tabla 1** resume los distintos autoanticuerpos y las enfermedades que con más frecuencia se asocian a ellos (**MIR 99-00, 119**).

2.3. Métodos de imagen en el diagnóstico de las enfermedades articulares.

La **radiología convencional** es más útil cuando existen antecedentes de traumatismo, sospecha de infección crónica, incapacidad progresiva, afectación monoarticular o sospecha de un proceso crónico. Sin embargo, en los procesos inflamatorios, en sus fases iniciales, la radiología suele tener poco valor y suele mostrar tumefacción de los tejidos blandos y desmineralización yuxtaarticular.

La **ecografía** es útil en la detección de las alteraciones de partes blandas. Las situaciones en que es la técnica de elección son la evaluación de los quistes sinoviales (de Baker), los desgarros del manguito de los rotadores y las lesiones tendinosas. También es el mejor método para valorar la displasia congénita de cadera en menores de 3 meses.

La **gammagrafía isotópica** es útil para valorar el estado metabólico del hueso y el grado y distribución de la afectación musculoesquelética. Es una técnica muy sensible pero poco específica que detecta las alteraciones inflamatorias y metabólicas del hueso y de las estructuras periarticulares.

- Tanto el pertecnato de tecnecio (^{99m}Tc) como el difosfonato de ^{99m}Tc son útiles para el diagnóstico de procesos inflamatorios o infecciosos, estudio de metástasis óseas y evaluación de la enfermedad de Paget.
- El Galio (Ga^{67}) es útil para identificar las infecciones y los procesos neoplásicos.
- El Indio¹¹¹ se utiliza para detectar artritis infecciosas e inflamatorias.

La **tomografía computerizada (TC)** es útil en el diagnóstico de los síndromes de dolor lumbar, sacroileítis, necrosis avascular, osteoma osteoide, osteomielitis y fragmentos osteocondrales intraarticulares.

La **resonancia magnética (RM)** es sensible aunque inespecífica para detectar osteonecrosis y osteomielitis. Es más útil que la TC para el diagnóstico de lesiones de partes blandas, alteraciones intraarticulares y lesión medular secundaria a traumatismos vertebrales, subluxación y sinovitis. También es útil para el diagnóstico de la sinovitis villonodular pigmentada y en la patología muscular inflamatoria.

TEMA 3. VASCULITIS.

3.1. Definición.

Dentro del término de vasculitis se engloban un grupo heterogéneo de procesos cuya característica común es la destrucción inflamatoria de la pared vascular. Los síntomas dependen de la isquemia resultante en el territorio distal al vaso afectado por lo que las manifestaciones serán variadas en función del tamaño del vaso afectado y del tropismo por uno u otro órgano. Además, a menudo las vasculitis tienen síntomas inespecíficos sistémicos como la fiebre, anorexia, pérdida de peso, astenia, etc.

Las vasculitis pueden aparecer como un proceso aislado o como una manifestación más de otra enfermedad (conectivopatías, tumores, enfermedades infecciosas).

3.2. Clasificación.

Se han propuesto múltiples esquemas de clasificación de las vasculitis. Todas ellas son arbitrarias, puesto que en la mayoría de los casos se desconoce el agente etiológico y el mecanismo por el que

se produce la lesión. Además, en ocasiones, las manifestaciones clínicas comparten rasgos de más de una entidad (síndrome de superposición). La clasificación que se incluye en este manual (**tabla 3**) es útil para diferenciar procesos multisistémicos habitualmente graves, de procesos con afectación limitada a la piel de excelente pronóstico.

3.3. Patogenia.

Existe evidencia de que en la mayoría de las vasculitis hay un mecanismo inmunopatogénico responsable.

El más aceptado de éstos mecanismos es el **depósito de inmunocomplejos** en la pared vascular, estos activarían los componentes de la cascada del complemento que tendrían un efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos; estos infiltrarían la pared del vaso fagocitando los inmunocomplejos y liberando enzimas del citoplasma que exacerbarían el daño vascular.

Otro mecanismo inmunopatogénico posible sería la **hipersensibilidad retardada e inmunidad mediada por células**, como lo demuestra la presencia en la histología de algunos de estos procesos de granulomas.

La formación de inmunocomplejos "in situ" debido a la presencia de **anticuerpos dirigidos contra componentes de la pared vascular** (células endoteliales, membrana basal) es otro de los mecanismos probablemente implicados, aunque con menores evidencias que los anteriores.

El antígeno responsable de esta respuesta inmune es desconocido en la mayoría de los casos. Una de las excepciones es la presencia de antígeno de la hepatitis B formando parte de los inmunocomplejos circulantes o depositados del 20-30% de los pacientes con PAN (poliarteritis nudosa) clásica.

3.4. Diagnóstico.

En muchos casos los síndromes vasculíticos se presentan como cuadros de difícil diagnóstico por la presencia de síntomas inespecíficos frecuentemente referidos a diferentes órganos. Habitualmente remedan enfermedades neoplásicas o infecciosas.

Tabla 3. Clasificación de las vasculitis.

- Vasculitis necrotizantes sistémicas.**
 - Poliarteritis nudosa.
 - PAN clásica.
 - Poliangeítis microscópica.
 - Angeítis y granulomatosis alérgica de Churg-Strauss.
 - Síndrome poliangeítico de superposición.
- Granulomatosis de Wegener.**
- Arteritis temporal.**
- Arteritis de Takayasu.**
- Púrpura de Schönlein-Henoch.**
- Vasculitis predominantemente cutáneas (por hipersensibilidad).**
 - Estímulo exógeno (sospechado o confirmado).
 - Vasculitis inducidas por fármacos.
 - Enfermedad del suero y reacciones tipo enfermedad del suero.
 - Vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas.
 - Antígeno endógeno probablemente implicado.
 - Vasculitis asociadas a neoplasias.
 - Vasculitis asociadas a conectivopatías.
 - Vasculitis asociadas a déficit congénito del complemento.
 - Vasculitis asociadas a otras enfermedades subyacentes.
- Otros síndromes vasculíticos:**
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Vasculitis aislada del sistema nervioso central.
 - Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger).
 - Síndrome de Behçet.
 - Otras vasculitis.

Inicialmente el cuadro clínico, la exploración física y múltiples exploraciones complementarias no invasivas pueden establecer un diagnóstico de sospecha. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de la mayoría de las vasculitis se establece por la biopsia del tejido afectado que muestra los cambios histológicos característicos (**ta-**

bla 5). También es de utilidad la arteriografía del territorio vascular afectado. Las indicaciones de ésta serían:

- Afectación de territorios poco accesibles a la biopsia (sistema nervioso central e intestino).
- Sospecha de vasculitis que afecte a vasos de gran calibre (arteritis de Takayasu).

3.5. Poliarteritis nudosa.

La poliarteritis o panarteritis nudosa es una enfermedad multi-sistémica cuyo sustrato patológico es la inflamación de arterias de pequeño y mediano calibre. Es una enfermedad poco común, con ligero predominio masculino (2:1), puede afectar a pacientes de todas las edades, aunque la edad media en el diagnóstico se encuentra entre los 40-60 años. Esta patología se ha descrito en todas las razas.

Dentro del desconocimiento que caracteriza la patogenia de las vasculitis, la PAN es una de las entidades en que más evidencias existen de que esté mediada por la existencia de inmunocomplejos circulantes, que posteriormente, al depositarse en la pared vascular desencadenarían las lesiones que se observan en las arterias afectadas. Además de su relación con la hepatitis B (ya mencionada), también se asocia a la hepatitis C (5%) y a la tricoleucemia (MIR 96-97,114).

- La presencia de granulomas, células gigantes o abundantes eosinófilos. El hallazgo de alguno de estos tres datos debe hacernos replantear el diagnóstico de PAN para considerar que se trate de una granulomatosis alérgica (granulomatosis de Churg-Strauss) o un síndrome poliangeítico de superposición.

Todo ello produce una alteración de la arquitectura normal del vaso con ruptura de la lámina elástica y en fases avanzadas proliferación de la íntima, lo que puede contribuir a la oclusión de la luz vascular. Otra alteración característica es el desarrollo de **aneurismas** de hasta 1 cm de tamaño, cuya importancia radica en el valor diagnóstico que pueden tener en la arteriografía.

Estas alteraciones pueden aparecer en arterias de cualquier localización, aunque es excepcional que lo haga en las arterias pulmonares (aunque sí en las bronquiales) y en las esplénicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Como en muchas vasculitis, es habitual que los pacientes tengan síntomas inespecíficos sistémicos como fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, mialgias, artralgias, debilidad, etc. La afectación renal es la más característica, frecuente y de mayor trascendencia. El pulmón sin embargo no se afecta en la PAN clásica (tabla 4).

La **afectación renal** se produce en el 70% de los casos. Las alteraciones renales se producen por isquemia de los glomérulos secundaria a la afectación de las arterias y arteriolas arcuatas e interlobulares y en un pequeño porcentaje de pacientes por una auténtica glomerulonefritis. Los pacientes presentan proteinuria, en ocasiones de rango nefrótico, y hematuria. Puede aparecer hipertensión tanto por la afectación glomerular como por la alteración de las arterias renales. Es habitual que se desarrolle insuficiencia renal moderada.

La **manifestación cutánea** más característica de las vasculitis, y por lo tanto de la PAN, es la púrpura palpable, aunque también es posible encontrar livedo reticularis, infartos cutáneos y gangrena digital. En la descripción inicial de Kussmaul y Maier aparecían nódulos subcutáneos como manifestación clínica, actualmente no es frecuente, posiblemente por realizarse el diagnóstico en estadios más precoces. La afectación cutánea se produce en el 50% de los casos.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas PAN.

Órgano	Manifestación	Incidencia (%)
Renal	Insuficiencia renal, HTA	70
Musculoesquelética	Artralgias, mialgias, artritis	50-60
Cutánea	Purpura palpable	50
S. nervioso periférico	Mononeuritis múltiple	50
Tubo digestivo	Dolor abdominal	40
Corazón	ICC, IAM, pericarditis	30
Genitourinario	Dolor	25

PATOLOGÍA.

El diagnóstico de PAN se suele establecer por los hallazgos histológicos característicos de esta enfermedad. Son características de esta enfermedad:

- Afectación de arterias de pequeño y mediano calibre en las que aparecen lesiones inflamatorias necrotizantes.
- Distribución parcheada con mayor predominio por las áreas de bifurcación de los vasos.
- La lesión más característica es la **necrosis fibrinoide** y el intenso infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear. Pueden encontrarse células mononucleares en la fase crónica de las lesiones (pueden coexistir lesiones en distinto estadio evolutivo).

No son características de esta enfermedad:



Figura 4. Lesiones cutáneas en la PAN.

Tabla 5. Principales hallazgos AP de las vasculitis.

	Tamaño vaso	Necrosis Fibrinoide	PMN	Mononucleares	Eosinófilos	Células gigantes	Granulomas
PAN	Pequeño/mediano	++++	+++	Fase crónica	+	-	-
Wegener	Pequeño/mediano/capilares/vénulas	+++	+++	+++	+	++	+++
Churg-Strauss	Pequeño/mediano/capilares/vénulas	+++	+	++	++++	++	++++
Arteritis Temporal	Grandes	+	-	+++	+/-	++++	+++
Leucocitoclásticas	Pequeño/capilares/vénulas	++	+++	+++	+	-	+

La **afectación musculoesquelética** es frecuente (50-60%) pero habitualmente se trata de artralgias y mialgias, y por lo tanto es muy poco específica. En las fases iniciales incluso puede parecerse a la polimialgia reumática (dolor, rigidez e impotencia funcional con VSG elevada sin objetivar auténticos signos inflamatorios). Con menor frecuencia (20%) se pueden encontrar cuadros de poliartritis asimétrica de grandes articulaciones de miembros inferiores.

El **sistema nervioso periférico** se afecta con una frecuencia muy superior (50%) a la que encontramos en el sistema nervioso central (20%). La afectación del sistema nervioso periférico en las vasculitis se produce típicamente en forma de mononeuritis múltiple. Lo más común es que se trate de una neuropatía tanto sensitiva como motora, y que evolucione rápidamente (MIR 96-97,117).

La participación del **tracto gastrointestinal** es también relativamente frecuente (40%) y puede producirse tanto en cualquier tramo del trayecto intestinal como en el hígado o en la vesícula biliar. Las manifestaciones clínicas son por lo tanto variadas, aunque la más común es el dolor abdominal, generalmente difuso y que hace plantearse el diagnóstico de isquemia mesentérica. Otras veces, el dolor es limitado al ser producido por afectación exclusiva de la vesícula biliar (colecistitis alitiásica) o en forma de apendicitis. La afectación del hígado no es común clínicamente, aunque sí lo es en el estudio histológico y suele limitarse a alteraciones analíticas, sobre todo como elevación de la fosfatasa alcalina.

Son menos frecuentes la afectación del **corazón** (30%) en forma de insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis o infarto de miocardio y la afectación **genitourinaria** (25%) que se manifiesta como dolor testicular.

Por último, es importante recordar que la **afectación pulmonar es excepcional en la PAN clásica** (MIR 03-04, 12), de forma que su presencia debe hacer que nos replanteemos el diagnóstico hacia cuadros que presentan manifestaciones parecidas, pero en los que la afectación pulmonar es característica (Wegener, Churg- Strauss o poliangeítis microscópica).



Figura 5. Necrosis isquémica en la PAN.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

Los hallazgos de laboratorio que nos encontraremos son frecuentes pero inespecíficos, por lo que no permiten establecer el diagnóstico (MIR 98-99, 85). Es común la leucocitosis sin eosinofilia, la trombocitosis y la anemia propia de trastornos crónicos (normo o ligeramente hipocrómica). Pueden encontrarse alteraciones propias de la afectación de los diferentes órganos implicados (CPK en la afectación muscular, fosfatasa alcalina en la hepática, etc...).

El consumo de complemento (niveles disminuidos de C3, C4 y CH50) aparece en las fases de actividad de la enfermedad en la cuarta parte de los enfermos y los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) aparecen en algunos pacientes con patrón perinuclear (p-ANCA) (MIR 99-00F, 96).

El **diagnóstico** definitivo se establece por la confirmación histológica, que es fácilmente accesible en los casos de afectación cutánea, muscular o del sistema nervioso periférico e incluso renal, y más complicada en los casos de participación abdominal, donde sería precisa la laparotomía para obtener tejido. Como además la afectación es parcheada estaría indicada la realización de una arteriografía para valorar la presencia de los característicos aneurismas, lo que permitiría establecer el diagnóstico ante un cuadro clínico compatible.

PRONÓSTICO.

La supervivencia a los 5 años varía espectacularmente con el tratamiento. Es alrededor del 15% en los pacientes no tratados; el 40% en los pacientes que reciben corticoides y hasta el 90% en aquellos que son tratados con una combinación de corticoides e inmunosupresores, (habitualmente ciclofosfamida).

TRATAMIENTO.

La base del tratamiento es la administración de corticoides en dosis altas (1 mg/Kg/día). Cuando los síntomas de la actividad se controlen, esta dosis debe ser reducida a la mínima que permita controlar los síntomas, y si es posible, dentro de un régimen en días alternos que minimice los efectos secundarios de los corticoides.

La administración de inmunosupresores está indicada:

- Cuando las dosis altas de corticoides no controlan la enfermedad.
- Cuando no es posible la disminución de la cantidad de corticoides a dosis aceptablemente poco tóxicas sin que aparezca actividad de la enfermedad.
- Se debe administrar inicialmente si el paciente presenta afectación visceral extensa o progresiva.

El más usado es la ciclofosfamida a dosis de 2 mg/Kg/día.

Las formas asociadas a la hepatitis B responden al tratamiento con vidarabina e INF- α y plasmaféresis, precisando en ocasiones añadir corticoides.

3.6. Poliangeítis microscópica.

Este término hace referencia a una situación caracterizada por la presencia de los hallazgos histológicos propios de la poliarteritis nudosa clásica, pero limitado a los vasos de menor calibre (arteriolas, capilares y vénulas). Las principales diferencias que presenta respecto a la PAN clásica son:

- El mecanismo patogénico no parece estar relacionado con el depósito de inmunocomplejos.
- La afectación de las venas no es propia de la PAN clásica.
- La afectación pulmonar (**capilaritis pulmonar**) es habitual, mientras que era excepcional en la forma clásica. La complicación más temible es la hemorragia alveolar.
- La afectación renal se produce en forma de **glomerulonefritis**, y no como consecuencia de la isquemia secundaria a la vasculitis de arterias renales.
- No aparecen aneurismas.
- La asociación con la hepatitis B es más débil.
- El 50% de los pacientes presentan ANCA. De ellos, algo más de la mitad son de tipo perinuclear, y el resto tiene patrón citoplasmático.

El *tratamiento* no se diferencia del utilizado en la forma clásica de la enfermedad.

3.7. Angeítis y granulomatosis alérgica (enfermedad de Churg-Strauss).

Se trata de una vasculitis necrotizante sistémica en muchos aspectos similar a la PAN, pero que guarda con ella diferencias cruciales:

- La granulomatosis de Churg-Strauss (GCS) produce manifestaciones clínicas fundamentalmente a nivel pulmonar, en forma de infiltrados pulmonares migratorios, no cavitados y bilaterales.
- La afectación renal es menos habitual y menos grave (es decir, tienen menos tendencia a evolucionar a la insuficiencia renal) que la PAN.
- Es común que los enfermos tengan alguna manifestación alérgica previa en forma de rinitis, poliposis nasal o asma. Cuando coexiste con los infiltrados pulmonares, el asma que presentan estos pacientes es habitualmente grave con episodios de broncoespasmo severos, que a menudo han hecho al paciente corticodependiente.
- Es característica la presencia de eosinofilia periférica marcada (>1.000 eo/ml).
- La histología presenta, al igual que la PAN, marcada necrosis fibrinoide e infiltrado por polimorfonucleares, pero a diferencia de ésta, además de afectar a arterias de pequeño y mediano

calibre, afecta a vasos de menor calibre (capilares y vénulas) y es característica la presencia de **granulomas** y el infiltrado tisular compuesto predominantemente por eosinófilos.

- Las manifestaciones cardíacas son frecuentes, siendo la causa más frecuente de muerte (justifica hasta el 25% de las mismas). Se han descrito muchos tipos de afectaciones, entre ellas: miocarditis, miocardiopatía restrictiva, vasculitis coronaria, etc.
- Puede encontrarse afectación crónica de los senos paranasales (a diferencia de la PAN y al igual que puede producirse en la granulomatosis de Wegener) (MIR 96-97, 227).

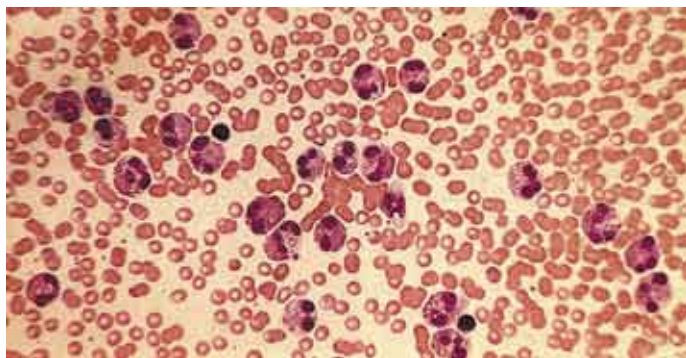


Figura 6. Extensión periférica con abundantes eosinófilos.

Al margen de estas diferencias, la enfermedad se comporta de forma similar a la PAN, con afectación multisistémica (cutánea, sistema nervioso periférico, intestinal, etc.) y tiene un pronóstico mejor que la PAN clásica (MIR 98-99F, 95).

El tratamiento es similar a la PAN clásica, aunque el porcentaje de pacientes que precisan añadir al tratamiento ciclofosfamida es menor.

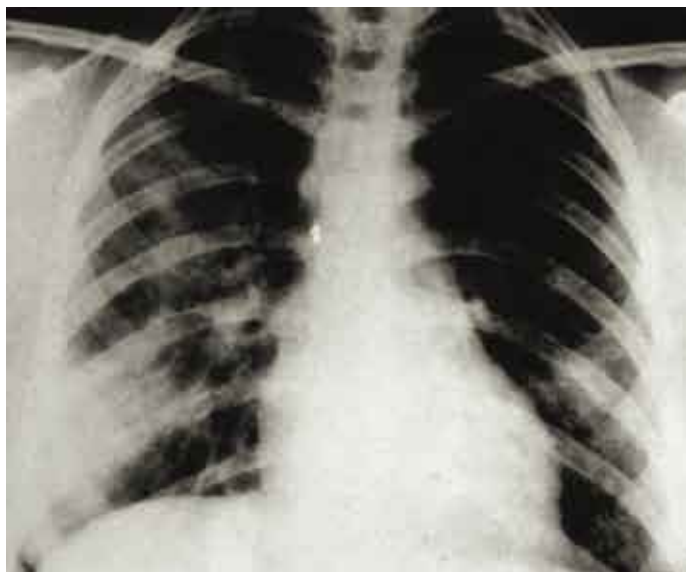


Figura 7. Afectación pulmonar en la enfermedad de Churg-Strauss.

3.8. Síndrome poliangeítico de superposición.

Dentro de este concepto se incluyen aquellos cuadros que comparan características de diferentes entidades, sin poder ser tipificados como uno concreto. Al tratarse de una vasculitis necrotizante sistémica tiene el mismo pronóstico y tratamiento que aquellas entidades de las que presenta rasgos.

3.9. Granulomatosis de Wegener.

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad multisistémica caracterizada por la inflamación necrotizante y formación de granulomas en vasos de la **vía respiratoria superior e inferior**. Muy frecuentemente se asocia a **glomerulonefritis**.

Se trata de una enfermedad poco frecuente, propia de la raza caucásica y excepcional de la raza negra, sin predominio sexual, y

que suele producirse en la edad media de la vida (media 41 años), aunque se han descrito casos en todas las edades.

PATOLOGÍA.

Los vasos afectados son arterias de mediano y pequeño calibre, capilares y vénulas, donde el hallazgo más característico es la aparición de **granulomas intra o extravasculares**. Es frecuente la necrosis fibrinoide y la presencia de un infiltrado formado por células polimorfonucleares o mononucleares. También es habitual la presencia de células gigantes multinucleadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La manifestación clínica más frecuente (96%), y a menudo la inicial, es la afectación de la **vía respiratoria superior**. Suele manifestarse en forma de sinusitis crónica con drenaje de material purulento o hemorrágico. Otras manifestaciones relacionadas con este área son: epistaxis, ulceración de la mucosa nasal, perforación o deformidad del tabique nasal, otitis media secundaria a obstrucción tubárica, pérdida de audición y estenosis traqueal. En ocasiones el tejido inflamatorio llega a alcanzar el espacio retroorbitario, produciendo proptosis.

La participación **pulmonar** se produce en algún momento de la enfermedad en el 85% de los pacientes. Clínicamente se puede manifestar como tos, hemoptisis, disnea o dolor torácico debido a la presencia de infiltrados o nódulos que suelen ser bilaterales, no migratorios, frecuentemente cavitados, y que constituyen el hallazgo radiológico más frecuente (tabla 6).

La participación **renal** no es un síntoma propio del comienzo de la enfermedad (25%), pero sí es frecuente que aparezca en el curso de la misma (77%). Inicialmente se produce una glomerulonefritis focal y segmentaria que si no se trata, evoluciona como una glomerulonefritis rápidamente progresiva, avocando a la insuficiencia renal. A diferencia de lo que ocurre en otros órganos afectados por la enfermedad de Wegener es poco frecuente encontrar granulomas en la biopsia renal.

La afectación **ocular** se produce en la mitad de los pacientes, y además de la proptosis, que es infrecuente pero muy específica, se puede encontrar conjuntivitis, episcleritis, escleritis, uveítis granulomatosa y vasculitis de los vasos ciliares.

Además de estos órganos, que son los más frecuentemente afectados, la enfermedad puede localizarse en prácticamente cualquier órgano como la **piel** (40%) en forma de púrpura palpable, nódulos subcutáneos, vesículas o pápulas; **sistema nervioso periférico** (20%) en forma de mononeuritis múltiple, o **central** (8%) como neuritis craneal, diabetes insípida o cuadros ictales. Las manifestaciones cardíacas como la pericarditis, miocardiopatía o vasculitis coronaria son poco frecuentes (8%) (MIR 97-98, 232).

Como en otras vasculitis son comunes la fiebre, la pérdida de peso y las artralgias o mialgias.

Las exploraciones complementarias suelen mostrar datos inespecíficos que reflejan la presencia de un proceso inflamatorio como aumento de la VSG, leucocitosis, anemia, trombocitosis e hipergammaglobulinemia (Ig A). Sin embargo, la determinación analítica de más trascendencia en la enfermedad de Wegener es la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) (MIR 94-95, 187).

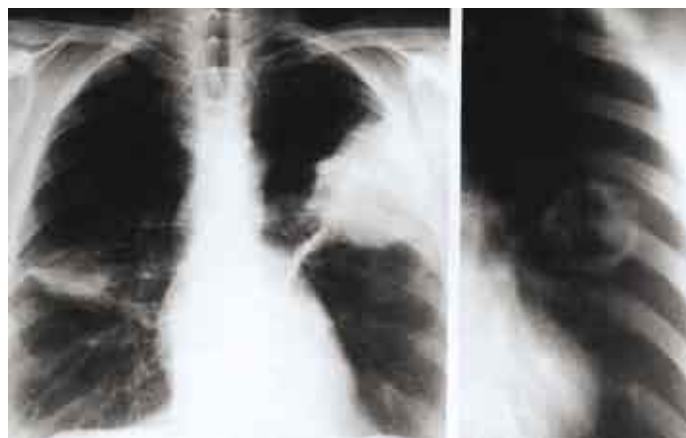


Figura 8. Afectación pulmonar en la enfermedad de Wegener.

Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos. Se trata de anticuerpos dirigidos contra determinadas proteínas presentes en el citoplasma de los neutrófilos. En función del patrón que adopte en la inmunofluorescencia indirecta se habla de:

- **c-ANCA** (patrón difuso citoplasmático) cuyo antígeno es la proteinasa 3.
- **p-ANCA** (patrón perinuclear) cuyos antígenos son la mieloperoxidasa y la elastasa.

Se puede encontrar p-ANCA en vasculitis diferentes al Wegener, varias glomerulonefritis o en el síndrome de Goodpasture, sin embargo, la presencia de c-ANCA es muy específica (95%) y sensible (88%) en la granulomatosis de Wegener (MIR 95-96, 64). Además, la positividad y los títulos de c-ANCA se correlacionan bien con la actividad de la enfermedad, de forma que su positividad es más frecuente y con títulos más elevados cuando la enfermedad está activa y la afectación es multiorgánica, mientras que cuando la enfermedad está limitada a un órgano o es inactiva, los títulos de c-ANCA son más bajos y la positividad es menor. A pesar de ello, es dudoso que en la actualidad se puedan utilizar los títulos de c-ANCA en el seguimiento de los pacientes para valorar la respuesta al tratamiento. De la misma forma, aunque la determinación de c-ANCA es muy útil en el diagnóstico diferencial de la enfermedad, no debe sustituir a la biopsia al establecer el diagnóstico de enfermedad de Wegener.

A pesar de la estrecha relación que existe entre la enfermedad de Wegener y los c-ANCA, éstos se pueden encontrar en otras situaciones como algunas glomerulonefritis, algunos casos de poliarteritis microscópica o la policondritis recidivante.

Tabla 6. Síndromes renopulmonares.

SÍNDROME	Manifestaciones mayores y serología	Afección pulmonar	Histología renal
Granulomatosis de Wegener	Sinusitis, GN, nódulos pulmonares. c-ANCA.	Nódulos, cavitaciones, infiltrados difusos.	GN necrosante focal.
Síndrome de Churg-Strauss	Asma, infiltrados pulmonares, nódulos cutáneos, neuritis. p-ANCA.	Infiltrados migratorios, derrame pleural, asma.	GN necrosante focal, microaneurismas.
PAN microscópica	GN, infiltrado pulmonar, púrpura. p-ANCA o c-ANCA.	Hemorragia pulmonar.	GN necrosante focal.
Lupus Eritematoso Sistémico	Artritis, cutáneas, serositis, GN. AAN, hipocomplementemia.	Infiltrados, derrame, neumonitis intersticial, hemorragia pulmonar.	GN proliferativa con depósito granular de Ig y C.
Síndrome de Goodpasture	GN, afectación pulmonar. Ac anti-MBG.	Hemorragia pulmonar.	GN necrosante con depósito lineal de Ig y C.
Púrpura trombótica trombocitopénica	Trombocitopenia, hemólisis, insuficiencia renal, encefalopatía.	Hemorragia pulmonar.	Microangiopatía trombótica.
Neumonía por neumococo, legionela, micoplasma	Neumonía, GN.	Neumonía.	GN proliferativa con depósitos granulares de Ig y C.

TRATAMIENTO.

La granulomatosis de Wegener es la vasculitis en la que la **ciclofosfamida** se ha mostrado más eficaz y ha modificado de forma más drástica el pronóstico, de tal forma que, de ser un proceso de pronóstico infausto antes del tratamiento con ciclofosfamida, ha pasado a ser una enfermedad tratable, en la que la mortalidad no supera el 15% y más del 90% de los pacientes tratados experimentan mejoría clínica (75% remisión completa), e incluso las recaídas que pueden producirse al disminuir o suspender el tratamiento

responden también a la reinducción del tratamiento (MIR 99-00F, 229; MIR 97-98, 225).

La dosis de ciclofosfamida es inicialmente de 2 mg/Kg/día. Esta dosis debe disminuirse en caso de que se produzca uno de sus efectos secundarios habituales, la leucopenia, de forma que deben mantenerse cifras de leucocitos superiores a 3.000/ml. (>1.500 neutrófilos). La ciclofosfamida se debe mantener al menos durante un año después de haber obtenido la mejoría clínica; al cabo de este tiempo se empieza una lenta y progresiva disminución de la dosis.

Durante los primeros meses de tratamiento se añade a la ciclofosfamida corticoides en dosis altas (1 mg/Kg/día durante el primer mes), que se disminuirán progresivamente (MIR 05-06, 86).

Los principales efectos secundarios de la ciclofosfamida son la pancitopenia, cistitis (40%), cáncer vesical (5%), mielodisplasia o toxicidad gonadal.

En aquellos pacientes en los que la toxicidad producida por la ciclofosfamida sea intolerable, puede ser útil el uso como inmunosupresor del metotrexate en dosis de hasta 20-25 mg semanales.

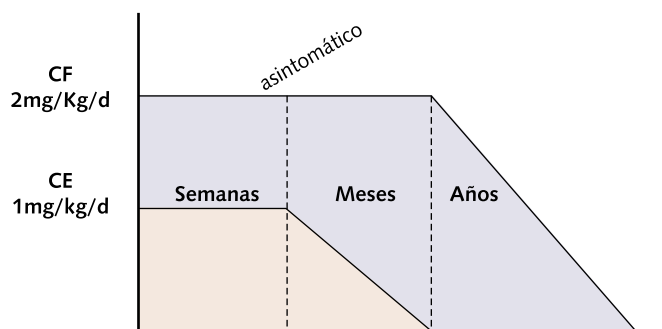


Figura 9. Tratamiento de las vasculitis necrotizantes.

3.10. Arteritis temporal.

La arteritis temporal, también denominada arteritis de células gigantes, arteritis craneal o enfermedad de Horton, afecta a vasos de mediano y gran calibre, predominantemente arterias craneales y especialmente a la arteria temporal.

La enfermedad afecta de forma casi exclusiva a pacientes por encima de los 55 años. No es tan infrecuente como la PAN, o las granulomatosis de Wegener y de Churg-Strauss. Es excepcional en la raza negra y es tres veces más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Se han descrito casos de agregación familiar que se ha atribuido a su asociación con el HLA DR-4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La edad media de comienzo de los síntomas se sitúa en los 70 años. Estos síntomas pueden comenzar tanto de forma brusca como insidiosa.

La presentación más habitual es como cefalea, fiebre, anemia y elevación de la VSG en un paciente de edad avanzada. Como en todas las vasculitis, es común que aparezcan síntomas inespecíficos como la pérdida de peso, astenia, anorexia, artralgias, sudoración. Esto hace que la enfermedad se presente como fiebre de origen desconocido o como un síndrome constitucional, aparentemente debido a una neoplasia oculta.

A menudo (50%) se asocia a la **polimialgia reumática**, un cuadro clínico más habitual que la arteritis de la temporal, caracterizado por dolor, rigidez e impotencia funcional especialmente referido a la cintura escapular y pelviana. En ocasiones se acompaña de sinovitis en rodillas, carpos y articulación esternoclavicular, que también es propio de población de edad avanzada. Cursa con elevación de la VSG. Se estima que entre el 10-15% de los pacientes con polimialgia reumática sin signos o síntomas de arteritis tienen, sin embargo, hallazgos histológicos en la biopsia de la arteria temporal. Puesto que el curso clínico de estos pacientes no difiere de aquellos que no muestran alteraciones histológicas en la arteria temporal, no está justificada la realización de biopsia en los pacientes con polimialgia reumática sin síntomas de arteritis de la temporal.

El síntoma más habitual es la **cefalea** (65%), de forma que en el momento del diagnóstico el enfermo suele referir la presencia, en las últimas semanas, de una cefalea no habitual en él, refractaria a los analgésicos habituales. En ocasiones se aprecian signos inflama-

torios sobre el cuero cabelludo, como engrosamiento de la arteria afectada, nódulos subcutáneos o ausencia de pulso. También es habitual que la palpación superficial sobre la zona desencadene dolor.

La manifestación más grave es la **ocular** (25-50%), que se produce por oclusión de diferentes arterias oculares u orbitarias. La importancia radica en que la ceguera, que se puede derivar de una neuritis óptica isquémica, puede ser prevenida con el tratamiento precoz, de tal forma que la incidencia de esta grave complicación actualmente no supera el 10% de los casos, gracias al diagnóstico y tratamiento precoz (MIR 00-01, 81; MIR 95-96, 51).

El **dolor facial**, especialmente la claudicación mandibular, se llega a producir hasta en el 60% de los pacientes. En ocasiones se manifiesta como pérdida del gusto o dolor en la lengua.

Sin embargo, aunque estos son los síntomas más habituales, el proceso tiene una naturaleza sistémica, de forma que pueden encontrarse alteraciones en otros territorios vasculares en forma de accidente cerebrovascular, neuropatía periférica, sordera, vasculitis coronaria e incluso disección y rotura aórtica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

La VSG está de forma casi invariable elevada (solo el 2% tienen VSG normal) y además es útil como método para monitorizar la eficacia del tratamiento. Hay que recordar que en la población anciana es habitual que, sin presentarse patología, se aprecien moderadas elevaciones de la VSG.

La anemia es también un hallazgo frecuente. Se trata de una anemia de trastornos crónicos, es decir normo o hipocrómica, que responde al tratamiento de la enfermedad.

Pueden encontrarse elevados otros reactantes de fase aguda, pero ninguno tiene tanta correlación con el curso clínico de la enfermedad como la VSG.

Son frecuentes las alteraciones de las pruebas de función hepática, especialmente la fosfatasa alcalina (70%).

A pesar de que los síntomas de polimialgia reumática pudieran sugerir la existencia de una miopatía inflamatoria, esto no ocurre y los niveles de CPK son normales (como lo son el EMG o la biopsia muscular).

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se debe sospechar ante el cuadro clínico compatible de cefalea, fiebre y anemia, pero a pesar de lo característico de las manifestaciones clínicas el diagnóstico definitivo se debe realizar por la **biopsia** de la arteria afectada, habitualmente la temporal. La biopsia se debe realizar lo antes posible, ya que el tratamiento con corticoides puede, al cabo de algunos días, negativizar los hallazgos histológicos. Sin embargo el tratamiento debe instaurarse precozmente, sin esperar al resultado de la biopsia, ya que el objetivo primordial no es sólo la mejoría sintomática, sino prevenir las complicaciones oculares que pueden conducir a la ceguera (MIR 97-98, 229).

La afectación patológica de la arteria temporal es parcheada, por lo que es preciso obtener una muestra amplia de tejido, a pesar de lo cual la biopsia normal no excluye definitivamente el diagnóstico.

Histológicamente se produce una inflamación de arterias de mediano y gran calibre caracterizada por un infiltrado de células mononucleares. Es frecuente la presencia de granulomas y células gigantes. Existe asimismo proliferación de la íntima y disrupción de la lámina elástica.

Se pueden encontrar alteraciones, generalmente inespecíficas, en la biopsia hepática en forma de inflamación periportal e intralobulillar con áreas de necrosis, e incluso en ocasiones, granulomas.

TRATAMIENTO.

El tratamiento se realiza con corticoides, que no sólo son eficaces en el alivio sintomático (que se produce de forma tan espectacular que la respuesta al tratamiento tiene también utilidad diagnóstica en aquellos casos que la biopsia no haya sido concluyente) sino que es también eficaz en la prevención de las complicaciones oculares, que como ya se ha citado son las más graves por el potencial desarrollo de pérdida de visión secundaria a la neuritis óptica isquémica.

La dosis usada es de 1 mg/Kg/día durante las primeras semanas (MIR 05-06, 83; MIR 03-04, 11), con lo que se controlan rápidamente los síntomas. Cuando esto se ha conseguido, se comienza a realizar un descenso gradual y progresivo de la dosis de corticoides hasta alcanzar la dosis mínima con la que se controlan los síntomas.

Además de la situación clínica del paciente, es útil para monitorizar el tratamiento la VSG. Suele ser preciso mantener el tratamiento durante un periodo prolongado, a menudo superior a 1 año.

Hay que recordar que el tratamiento de la polimialgia reumática sin síntomas de arteritis se puede realizar con antiinflamatorios no esteroideos con corticoides, pero en este caso sólo son precisas dosis bajas (15-20 mg/día), ya que no existe el riesgo de complicaciones oculares, que son las que justifican las dosis elevadas.

3.1.1. Arteritis de Takayasu.

También denominada síndrome del arco aórtico. Se trata de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la aorta y a sus principales ramas, produciendo fundamentalmente síntomas isquémicos. El proceso suele afectar a mujeres por debajo de los 40 años. La enfermedad es poco frecuente, más común en Oriente, y se ha descrito una relación con diferentes antígenos de histocompatibilidad (DR2 y MB1 en Oriente y DR4 y MB3 en Norteamérica).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (MIR 01-02, 50).

Aunque los síntomas más frecuentes son los fenómenos isquémicos referidos al sistema nervioso central, en la fase inicial se puede apreciar, como en otras vasculitis, síntomas sistémicos que reflejan la presencia de una inflamación subyacente, como fiebre, malestar, astenia y dolor sobre la arteria afectada.

Posteriormente, en la denominada "fase oclusiva" se producen los síntomas derivados de la hipoperfusión en los territorios distales a la arteria afectada, en forma de claudicación de los miembros superiores (subclavia), alteraciones visuales – visión borrosa, diplopía o amaurosis fugaz-, déficits hemisféricos transitorios o establecidos (arteria carótida común), hipertensión y deterioro de la función renal (arterias renales), insuficiencia aórtica e insuficiencia cardíaca congestiva (raíz y arco aórtico).

Se puede llegar a encontrar afectación de vasos de gran calibre de cualquier localización, pero las localizaciones más típicas se recogen en la **tabla 7**.

Tabla 7. Arterias afectadas en la Enfermedad de Takayasu.

Arteria	Incidencia (%)
Subclavia	93
Carótida común	58
Aorta abdominal	47
Renales	38
Cayado y raíz de la aorta	35
Vertebrales	35
Eje celíaco	18
Mesentérica superior	18
Íliacas	17
Pulmonares	10-40
Coronarias	< 10

DIAGNÓSTICO.

La exploración física suele mostrar la ausencia de pulsos, especialmente en miembros superiores, y soplos sobre las arterias afectadas.

Los datos de laboratorio son de poca utilidad: leucocitosis, anemia de trastornos crónicos y elevación de la VSG.

Dado el tamaño y la localización de los vasos afectados, el diagnóstico no se suele realizar por biopsia sino por **arteriografía**, que debe examinar toda la aorta y sus ramas, ya que la extensión del proceso puede ser muy amplia. Los hallazgos arteriográficos mostrarán la presencia de estenosis o incluso oclusiones con dilataciones postestenóticas y el posible desarrollo de circulación colateral. Se puede encontrar también desarrollo de aneurismas. Las alteraciones histológicas, que son, por lo tanto, infrecuentemente confirmadas, son superponibles a las que se aprecian en la arteritis temporal (infiltrado de células mononucleares con formación de granulomas y células gigantes).

TRATAMIENTO.

El tratamiento se basa en la angioplastia y en la cirugía vascular. Los corticoides pueden ser útiles en el control de la inflamación. De forma que, si es posible, se debe posponer la cirugía al momento en que se haya controlado ésta con tratamiento médico. En aquellos pacientes en los que los corticoides resulten insuficientes puede ser de utilidad la utilización de los inmunosupresores (metotrexate, ciclofosfamida o azatioprina). El curso de la enfermedad es variable, desde formas agresivas y rápidamente fatales, a casos en los que se produce una remisión espontánea o tendencia al curso crónico. La mortalidad a los 5 años alcanza el 20%. Las causas más habituales de muerte son la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares.

3.12. Púrpura de Schönlein-Henoch.

También denominada púrpura anafilactoide. En algunas de las clasificaciones de vasculitis se incluye dentro de las vasculitis por hipersensibilidad por la preponderancia de las manifestaciones cutáneas en ambas, la participación de vasos de pequeño calibre y el excelente pronóstico que comparten. La diferencia fundamental es que en el Schönlein-Henoch existe afectación articular, renal y gastrointestinal en la mayoría de los pacientes.

Afecta fundamentalmente a la población infantil y adultos jóvenes, aunque puede llegar a encontrarse en cualquier edad. Es más frecuente en varones (1,5/1) y en la población de nivel socioeconómico más bajo. Presenta un predominio estacional, siendo más frecuente en la primavera.

PATOGENIA.

Se desconoce el agente causal de la enfermedad, aunque el hecho de que se produzca a menudo después de una infección respiratoria ha hecho plantearse que algún microorganismo (*Streptococcus*) esté implicado en la patogenia. La presencia de inmunocomplejos circulantes y el depósito de éstos en los órganos afectados sería el mecanismo responsable de la enfermedad. La IgA es el tipo de anticuerpo que se encuentra en los inmunocomplejos (MIR 97-98F, 144).

La lesión histológica subyacente es similar a la de otras vasculitis predominantemente cutáneas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La manifestación inicial y más constante es la púrpura palpable no trombopénica en nalgas y miembros inferiores. En los adultos la afectación de otros órganos no es común, a diferencia de lo que ocurre en niños.

Las manifestaciones **gastrointestinales** son producidas por vasculitis en ese territorio con la aparición de edema en la pared intestinal. Se manifiesta como episodios de dolor abdominal de tipo cólico, náuseas y vómitos. Puede cursar con diarrea o estreñimiento y si se produce daño de la mucosa, aparecerá rectorragia. La invaginación intestinal es una complicación poco habitual.

La afectación **renal** es una glomerulonefritis habitualmente asintomática que mostrará la presencia de hematuria y proteinuria en el sedimento. En una minoría de los casos aparecerá hematuria macroscópica y síndrome nefrótico. Es raro que curse con deterioro de la función renal o evolucione a la insuficiencia renal crónica.

Entre el 60 y el 90% de los pacientes desarrollan síntomas **articulares**, generalmente limitados a artralgias, aunque algunos pacientes presentan una poliartritis que afecta fundamentalmente a tobillos, rodillas, carpos y pequeñas articulaciones de las manos. Suele ser transitoria y no es erosiva ni deja secuelas (MIR 99-00, 127; MIR 99-00, 213).

Las exploraciones complementarias mostrarán leucocitosis y elevación de la IgA (MIR 95-96F, 13).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.

La enfermedad suele ser autolimitada, incluso sin tratamiento, aunque pueden aparecer nuevos brotes (5-10%), que en cualquier caso se comportan como el primero de forma no agresiva. En casos aislados la enfermedad adopta un curso crónico, y cuando es así, la causa de muerte es la afectación renal.

Si es preciso el tratamiento (síntomas abdominales o articulares intensos), éste se realiza con corticoides en dosis altas (1 mg/Kg/día) durante un periodo de tiempo limitado (MIR 98-99, 183).

En todos los casos es obligatorio el reposo.

3.13. Vasculitis predominantemente cutáneas.

Dentro de este grupo se engloban aquellos cuadros que se caracterizan por presentar síntomas referidos de manera primordial a la piel, generalmente en forma de púrpura palpable y un pronóstico mucho más favorable que el resto de las vasculitis. Previamente eran denominadas **vasculitis leucocitoclásticas**, haciendo referencia a su hallazgo histológico más característico. Este término no es totalmente apropiado, puesto que no todas presentan esta alteración patológica. También son conocidas como **vasculitis por hipersensibilidad**, aludiendo al teórico mecanismo patogénico que las desencadena. Lo inapropiado de este término se deriva, por una parte, de que otras vasculitis con afectación sistémica se desencadenan probablemente por una respuesta anómala ante un antígeno, y además en la mayoría de los casos se desconoce cual es el antígeno desencadenante. A pesar de ello, en función del teórico antígeno que lo desencadena, se ha establecido la clasificación (ver tabla 3) de las diferentes circunstancias en las que pueden aparecer este tipo de vasculitis, que es mucho más frecuente que el resto y pueden aparecer a cualquier edad sin mostrar predominio sexual.

PATOLOGÍA.

Se afectan vasos de pequeño calibre, especialmente las vénulas postcapilares, y la alteración más típica es la leucocitoclasia, esto es, la presencia de restos nucleares de polimorfonucleares en la pared vascular. Cuando las lesiones se cronifican el infiltrado es predominantemente de células mononucleares y en algunos casos, de eosinófilos.

Probablemente el mecanismo patogénico es el depósito de inmunocomplejos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El rasgo clínico más identificador de este grupo de vasculitis es la afectación predominante o exclusivamente cutánea. Pueden afectarse otros órganos, aunque cuando existe participación sistémica nunca es tan grave ni con tanta tendencia al daño irreversible, como lo era en las vasculitis necrotizantes sistémicas. También aparecen síntomas sistémicos inespecíficos, aunque no tan marcados como en las vasculitis de peor pronóstico.

La lesión cutánea más habitual y típica es la púrpura palpable, que normalmente aparece en las extremidades inferiores. No debe olvidarse que la púrpura se diferencia del eritema en que no desaparece con la vitropresión. Además, el hecho de que esta púrpura sea palpable (son pápulas y no máculas), permite diferenciar las vasculitis de otras púrpuras como la trombopénica. Estas lesiones pueden convertirse en vesículas, ampollas o incluso úlceras. Otras manifestaciones cutáneas de vasculitis además de la púrpura pueden ser urticaria (denominándose entonces **vasculitis urticariforme**), nódulos, livedo reticularis, úlceras o vesículas.

DIAGNÓSTICO.

Es preciso realizar una biopsia cutánea para establecer el diagnóstico, lo cual suele ser sencillo en la mayoría de los casos por lo característico de la lesión y por la accesibilidad para obtener tejido para la confirmación histológica. Más difícil es determinar el supuesto antígeno desencadenante.

TRATAMIENTO.

A menudo no requieren tratamiento. En los casos en los que se identifique antígeno desencadenante o una enfermedad subyacente asociada, la eliminación de ese antígeno o el tratamiento de dicha enfermedad es la primera medida, que puede ser suficiente para controlar las lesiones cutáneas.

El tratamiento estaría indicado en aquellos casos en los que existiese afectación sistémica que pudiera condicionar daño orgánico persistente, y en estos casos, el régimen es similar al utilizado en las vasculitis necrotizante sistémicas.

Las situaciones en que pueden aparecer son múltiples:

- Vasculitis cutáneas relacionadas con antígenos exógenos:
 1. **Vasculitis secundaria a fármacos.** La vasculitis es sólo una de las posibles manifestaciones cutáneas de los efectos secundarios inducidos por fármacos (MIR 02-03, 220).
 2. **Enfermedad del suero y reacciones afines.** La vasculitis no es el mecanismo habitual por el que se produce este proceso, pero en ocasiones se encuentra venulitis cutánea como sus-

trato patológico. Sin embargo, la lesión cutánea más característica es la urticaria. Además de esto se suele producir fiebre, poliartralgias y adenopatías a los 7-10 días de la exposición primaria o 2-4 días después de la exposición secundaria.

3. **Vasculitis asociada a enfermedades infecciosas:** virus de Epstein-Barr, HIV, virus de la hepatitis B, estafilococos, estreptococos y *E. coli*.
- Vasculitis cutáneas relacionadas con “teóricos” antígenos endógenos:
 1. **Vasculitis asociadas a enfermedades neoplásicas.** Especialmente enfermedades linfoproliferativas.
 2. **Vasculitis asociadas a conectivopatías.** Sobre todo en la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.
 3. **Vasculitis asociada a otras enfermedades subyacentes.** Múltiples enfermedades de diversa naturaleza pueden presentar manifestaciones cutáneas en forma de vasculitis cutánea. Entre ellas se encuentran la cirrosis biliar primaria, la policondritis recidivante, el déficit de alfa-1 antitripsina, el by-pass intestinal, la colitis ulcerosa, el síndrome de Goodpasture o la crioglobulinemia mixta esencial.
 4. **Vasculitis asociadas a déficits congénitos del complemento.**
- Otras vasculitis cutáneas:
 1. **Vasculitis urticariforme.** Es una vasculitis en la que se produce un importante edema dérmico por el aumento de la permeabilidad de los pequeños vasos de la piel. Los habones que aparecen son persistentes (duran más de 24 horas, lo que los diferencia de la urticaria simple), y en muchas ocasiones dolorosos y poco pruriginosos; al desaparecer dejan una púrpura residual. Puede ser idiopática o asociarse a lupus, macroglobulinemias o infección por VHB. Se trata con corticoides orales.
 2. **Eritema elevatum diutinum.** Es una vasculitis leucocitoclástica de curso crónico que se manifiesta por pápulas y placas eritematovioláceas en las zonas de extensión de las extremidades (codos, rodillas, dorso de manos). Puede asociarse a lupus, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y gammapatías monoclonales IgA. Su tratamiento es la sulfona.

3.14. Enfermedad de Kawasaki.

También denominado síndrome **linfomucocutáneo**. Es una enfermedad infantil (80% por debajo de los 5 años) que aparece de forma esporádica o como brotes epidémicos. Aunque se ha descrito en todos los continentes, especialmente en países desarrollados, la enfermedad es más frecuente en Oriente. Presenta un ligero predominio masculino (1,5/1). La enfermedad se presenta como un cuadro **exantemático febril** y su sustrato patológico es la presencia de vasculitis en vasos de pequeño calibre, aunque su principal complicación, la afectación coronaria, demuestra que se produce también afectación de vasos de mediano calibre.

Las principales *manifestaciones clínicas* son:

- 1) **Fiebre** alta prolongada y que no responde a antibióticos.
- 2) **Congestión conjuntival** bilateral no exudativa.
- 3) Alteraciones en **labios** (enrojecimiento, fisuras, sangrado con formación de costras), **mucosa oral** (eritema) y **lengua** (en frambuesa).
- 4) Alteraciones **cutáneas palmoplantares:** eritema indurado que en las fase de convalecencia produce característicamente descamación de la piel de los pulpejos de los dedos.
- 5) **Adenopatías cervicales** indoloras.
- 6) **Exantema** en tronco y extremidades que puede adoptar diversos aspectos: morbiliforme, urticarial etc...

Sin embargo, la gravedad del cuadro viene determinada por la **afectación cardíaca**. Hasta el 80% de los pacientes llegan a presentar algún tipo de carditis. La formación de aneurismas coronarios (detectable en la edad infantil con ecocardiografía) se produce en el 25% de los pacientes y todos los casos fatales (0,5-2,8%) presentan vasculitis coronaria. La muerte se suele producir por miocarditis y arritmias en la fase inicial, o por rotura de los aneurismas e infarto de miocardio en la fase tardía.

La enfermedad tiene un carácter multisistémico y puede afectar a otros órganos, produciéndose artralgias y artritis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, meningitis, etc.

Las *exploraciones complementarias* muestran alteraciones inespecíficas como leucocitosis, elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR), por lo que el diagnóstico se establece ante la coexistencia de fiebre y 4 ó más manifestaciones clínicas.

El aspecto más importante del *tratamiento* es que la administración precoz de gammaglobulina (2 g/Kg en dosis única o 400 mg/Kg durante 4 días) junto con salicilatos, disminuye el desarrollo de complicaciones cardíacas. En los casos sin afectación coronaria el pronóstico es excelente.

3.15. Vasculitis aislada del sistema nervioso central.

Es un proceso grave e infrecuente caracterizado por la afectación exclusiva de los vasos del sistema nervioso central. Se puede afectar cualquier tipo de vaso, especialmente las arteriolas. La manifestación inicial suele ser la **cefalea intensa**, a la que de forma progresiva se añade el deterioro de las **funciones superiores** (alteraciones de la memoria o personalidad) y finalmente la aparición de **déficits neurológicos múltiples**.

La enfermedad responde mal al tratamiento con corticoides y probablemente la asociación de éstos con inmunosupresores podría mejorar discretamente el pronóstico, que es en cualquier caso muy sombrío.

3.16. Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger).

Es un proceso caracterizado por la isquemia de las extremidades, en la que la formación de trombos es el mecanismo fundamental. Se incluye en la clasificación de las vasculitis por el intenso componente inflamatorio que rodea la formación del trombo. Afecta a varones jóvenes, fumadores, sobre todo orientales. A diferencia de las vasculitis “auténticas”, no se produce afectación visceral. (*Ver cardiovascular*).

3.17. Síndrome de Behçet.

Es una enfermedad crónica, multisistémica y de carácter recidivante. La presencia de úlceras orales dolorosas recidivantes se presenta en todos los casos, y por lo tanto es condición indispensable para el diagnóstico.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA.

La enfermedad es más frecuente en Japón y en los países más orientales de la cuenca mediterránea. Afecta a adultos jóvenes, especialmente varones, en los que la enfermedad es además más agresiva. Se desconoce la etiopatogenia, aunque se ha sospechado una asociación genética por la aparición de casos de agregación familiar y la asociación a los antígenos de histocompatibilidad HLA DR5 y B5.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La presencia de **úlceras orales** (3 ó más episodios anuales) es un requisito imprescindible para el diagnóstico. Son dolorosas, pueden adoptar cualquier localización en la mucosa oral, y a pesar de ser profundas y presentar una base necrótica amarillenta, curan en 1 ó 2 semanas sin dejar cicatriz (**MIR 97-98, 233**).

Tabla 8. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet.

1. Presencia de úlceras orales recurrentes (**imprescindible**) asociadas a 2 de los siguientes:
2. Úlceras genitales recurrentes.
3. Lesión ocular (uveítis posterior o anterior).
4. Lesiones cutáneas (eritema nodoso, foliculitis ...).
5. Fenómeno de patergia positivo.

Las **úlceras genitales** (80%) tienen un aspecto similar a las orales, pero en este caso sí dejan cicatriz. En la mujer su localización en la vulva hacen que puedan pasar inadvertidas.

La **afectación cutánea** puede adoptar diferentes patrones: foliculitis (80%), eritema nodoso (50%) o erupciones “acneiformes”.



Figura 10. Úlceras orales en la enfermedad de Behçet.

La **afectación ocular** representa la complicación más grave y temida de la enfermedad de Behçet. La uveítis posterior es una manifestación grave que puede condicionar el desarrollo de pérdida de visión (20%) y por lo tanto requiere tratamiento agresivo con inmunosupresores (ciclosporina). La uveítis anterior aislada es infrecuente.

Fenómeno de patergia. El desarrollo de una reacción inflamatoria (pústula) tras la administración de suero salino intradérmico es propio y relativamente específico de la enfermedad de Behçet.

Las manifestaciones articulares suelen estar limitadas a la presencia de artralgias (30-60%), menos frecuente es la presencia de artritis franca, que no es deformante y suele afectar a rodillas y tobillos.

Aunque la alteración patológica está fundamentalmente limitada a vasos de pequeño calibre, en ocasiones se afectan vasos de gran calibre, habitualmente venas, que se manifiesta clínicamente como **tromboflebitis superficiales** (25%) y con menos frecuencia **trombosis venosas profundas**. La afectación arterial es aún menos frecuente con aortitis y aneurismas en arterias periféricas (MIR 95-96F, 142).

La afectación pulmonar puede producirse por vasculitis de las arterias pulmonares, produciendo disnea, hemoptisis, tos, dolor torácico e infiltrados radiológicos. Además es posible que se produzcan, como consecuencia de la afectación venosa, tromboembolismos pulmonares.

La afectación del sistema nervioso central suele aparecer en forma de meningoencefalitis asépticas o hipertensión intracraneal, que evolucionan hacia el deterioro cognitivo y la aparición de déficits neurológicos diversos.

A lo largo de todo el tracto digestivo pueden aparecer úlceras en la mucosa, sobre todo en la región ileocecal.

Otras manifestaciones más raras son la epididimitis o el desarrollo de amiloidosis secundaria.

DIAGNÓSTICO.

Puesto que los hallazgos de laboratorio sólo muestran alteraciones inespecíficas, el diagnóstico es clínico y para ello se establecen los criterios diagnósticos (Tabla 8) (MIR 97-98F, 209).

TRATAMIENTO.

Las úlceras orales pueden tratarse con corticoides tópicos, colchicina, pentoxifilina o talidomida. Las dosis altas de corticoides se reservan para las manifestaciones graves como la afectación del sistema nervioso central. En ocasiones es preciso añadir inmunosupresores. La complicación más grave y frecuente, la uveítis posterior se trata con ciclosporina (5-10 mg/Kg/día).

3.18. Crioglobulinemias.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan por exposición al frío (4°C) y que se disuelven por calentamiento.

CLASIFICACIÓN

Según el número de inmunoglobulinas que se encuentren presentes en el crioprecipitado y su carácter monoclonal o policlonal, las inmunoglobulinas se dividen en los siguientes tipos:

- **Tipo I:** constituidas por una sola inmunoglobulina, en general IgM. Se asocia a la macroglobulinemia de Waldenström o al mieloma.
- **Tipo II:** formadas por IgM monoclonal tipo K, que presenta actividad factor reumatoide, e IgG policlonal. Se asocia a síndromes linfoproliferativos o más frecuentemente a la forma esencial, cursando con artralgias, fenómenos de insuficiencia vascular periférica por exposición al frío (fenómeno de Raynaud, acrocianosis y *livedo reticularis*), púrpura vasculítica, astenia y con menor frecuencia glomerulonefritis, afección hepática y neuropatía periférica.
- **Tipo III:** constituidas por dos inmunoglobulinas (IgM-IgG) o tres (IgM-IgG-IgA) de carácter policlonal. Forman complejos Ag-Ac circulantes. Se asocian a procesos que cursan con inmunocomplejos como infecciones crónicas, cirrosis y conectivopatías.

Recientemente se ha comprobado que las de tipo II y algunas de las de tipo III se hallan fuertemente asociadas a la infección por VHC (84% de los casos) y en algún caso a VHB.

La investigación de las crioglobulinas está indicado en:

- Manifestaciones clínicas compatibles con síndrome de crioglobulinemia esencial.
- Gammapatías monoclonales asociadas a manifestaciones de síndrome de hiperviscosidad plasmática, acrocianosis, *livedo reticularis* o fenómeno de Raynaud.

ETIOLOGÍA DE LAS CRIOGLOBULINEMIAS MIXTAS POLICLONALES (TIPOS II Y III):

- Enfermedades autoinmunes.
 - LES.
 - AR.
 - Síndrome de Sjögren.
 - PAN.
- Enfermedades infecciosas.
 - Endocarditis subaguda.
 - Procesos supurativos crónicos.
 - Mononucleosis.
 - Citomegalovirus.
 - Lepra.
 - Sífilis.
 - Paludismo.
- Otros.
 - Glomerulonefritis.
 - Cirrosis hepática.
 - Hepatitis aguda y crónica.

3.19. Otras vasculitis.

Otros procesos muy infrecuentes tienen también como sustrato patológico la presencia de vasculitis.

SÍNDROME DE COGAN.

Afecta a individuos jóvenes. Se caracteriza por la presencia de **queratitis intersticial** no sifilítica asociada a **disfunción cocleovestibular**, que suele producir una hipoacusia severa. La vasculitis de la raíz aórtica puede producir insuficiencia aórtica (10%).

ENFERMEDAD DE EALES.

Se trata de una **vasculitis retiniana** que produce hemorragias vítreas y retinianas recidivantes que evolucionan a la pérdida de visión.

TEMA 4. ARTRITIS POR MICROCRISTALES.

4.1. Hiperuricemia y gota.

El ácido úrico es el producto de la degradación de las purinas. Los uratos son la forma ionizada del ácido úrico y predominan en plasma, líquido extracelular y líquido sinovial. El plasma está saturado con urato monosódico en una concentración de 6,8 mg/dl, por lo que en concentraciones superiores existe la posibilidad de precipitación.

El urato sólo se sintetiza en tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo hígado e intestino delgado. La cantidad de

uratos corporales en un momento dado viene determinado por la diferencia entre la cantidad producida, (que varía en función del contenido de purinas de la dieta, del estado anabólico y del sistema de ahorro de purinas) y la excretada. La mayor parte del urato se elimina en los riñones (entre el 60-75%) y gran parte del resto lo hace en el intestino.

La hiperuricemia se puede definir como la concentración plasmática de urato mayor de 7 mg/dl. Los niveles séricos de ácido úrico se mantienen muy bajos antes de la pubertad (MIR 98-99, 88). Posteriormente en los varones aumentan progresivamente y en las mujeres ascienden después de la menopausia, pero sin alcanzar los niveles de los varones. Esto puede explicarse por el efecto uricosúrico de los estrógenos.

CAUSAS DE HIPERURICEMIA.

SÍNTESIS DE URATO AUMENTADA.

1) Hiperuricemia por aumento del catabolismo de purinas

(MIR 00-01, 64).

En la mayoría de los pacientes con hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico, la anomalía subyacente es un aumento del catabolismo de las purinas. Se observa en las enfermedades mielo y linfoproliferativas, mieloma y otros tumores, sobre todo si son tratados con quimioterapia por la gran destrucción celular que se deriva. También puede observarse en la hemólisis, policitemia vera, psoriasis y enfermedad de Paget.

La dieta, aunque es también una fuente de purinas que se pueden metabolizar a ácido úrico, tiene mucha menor importancia. De hecho, la restricción estricta de la ingesta de purinas reduce la concentración plasmática media de urato en sólo 1 mg/dl y la eliminación urinaria de ácido úrico en 200 mg/día. Cuando se ingieren alimentos con alto contenido en ácidos nucleicos (riñones, hígado, etc.) se incrementa de forma significativa la concentración urinaria de urato.

2) Defectos hereditarios enzimáticos.

a) *Aumento de la actividad de la PRPP (fosforribosilpirofosfato) sintetasa.* Es un trastorno ligado al cromosoma X. El aumento de la actividad de la PRPP sintetasa incrementa la síntesis de PRPP y acelera la biosíntesis *de novo*. Los sujetos que presentan este trastorno metabólico congénito tienen sobreproducción de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria, por lo que presentan cálculos de ácido úrico y gota antes de los 20 años de edad.

b) *Déficit de HPRT (hipoxantina fosforribosiltransferasa).* Es un trastorno ligado al X. El déficit puede ser completo o parcial:

- Déficit completo de HPRT (síndrome de Lesch-Nyhan). Presenta hiperuricemia, hiperaciduria, cálculos de ácido úrico y gota por la sobreproducción de uratos. Asocia también automutilación, coreoatetosis y otros trastornos neurológicos.
- Déficit parcial de HPRT (síndrome de Kelley-Seegmiller). Sólo presenta gota y cálculos renales.

EXCRECIÓN DISMINUIDA DE ÁCIDO ÚRICO.

Este mecanismo causa al menos el 90% de las hiperuricemias. El ácido úrico realiza varias "entradas y salidas" a lo largo de su recorrido por la nefrona. El 10% del urato filtrado por el glomérulo se excreta por la orina en forma de ácido úrico. Tras la filtración inicial, prácticamente todo el urato se reabsorbe. Aún en el túbulo proximal, se secreta aproximadamente el 50% aunque de nuevo se reabsorbe el 40%. De esta manera, la hiperuricemia por alteración de la excreción, puede deberse a un aumento de la absorción de uratos, a una disminución de la secreción, o a la disminución en la filtración:

- El **aumento de la absorción** se produce en situaciones de disminución del volumen extracelular (uso de diuréticos, diabetes insípida, etc.) (MIR 01-02, 76; MIR 00-01E, 83). El uso de diuréticos constituye en la actualidad la causa identificable más frecuente de hiperuricemia. Otros fármacos como la aspirina en dosis bajas, el ácido nicotínico, el etambutol y la ciclosporina A pueden también causar hiperuricemia.
- La **disminución de la secreción** se produce en aquellas situaciones en las que hay ácidos que compiten con el ácido úrico en el sistema de transporte tubular (cetoacidosis diabética, acidosis láctica, ingesta de salicilatos, etc.).
- La **reducción de la filtración** de urato no parece ocasionar hiperuricemia primaria, pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal. A pesar de la presencia invariable de hiperuricemia en la insuficiencia renal, la artritis gotosa aparece en menos de un 1% de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La poliquistosis renal es una excepción, con una prevalencia del 30%. En los pacientes en hemodiálisis se pueden presentar ataques recurrentes de artritis o periartrosis aguda, tanto por cristales de urato como de fosfato cálcico (apatita) u oxalato cálcico.

En los pacientes con trasplante renal, podemos encontrar frecuentemente ataques de gota, sobre todo en los que reciben ciclosporina y corticoides (hasta el 10% de los pacientes la presentan), ya que la primera disminuye la depuración renal de uratos. Los ataques de gota son raros en pacientes trasplantados en tratamiento con corticoides y azatioprina.

Otras causas de hiperuricemia de causa renal son:

- Algunas enfermedades endocrinas como el hipotiroidismo y el hiper e hipoparatiroidismo.
- Intoxicación crónica por plomo (gota saturnina).

MECANISMOS COMBINADOS.

- *Déficit de glucosa-6-fosfatasa.* Enzima que hidroliza la glucosa 6 fosfato a glucosa. Presentan hiperuricemia desde la infancia. También pueden presentar hiperlactacidemia que bloquea la eliminación de ácido úrico, al reducir su secreción tubular.
- *Déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa.* Tienen intolerancia a la fructosa y presentan hiperuricemia por aumento de la síntesis y por disminución de la eliminación renal.

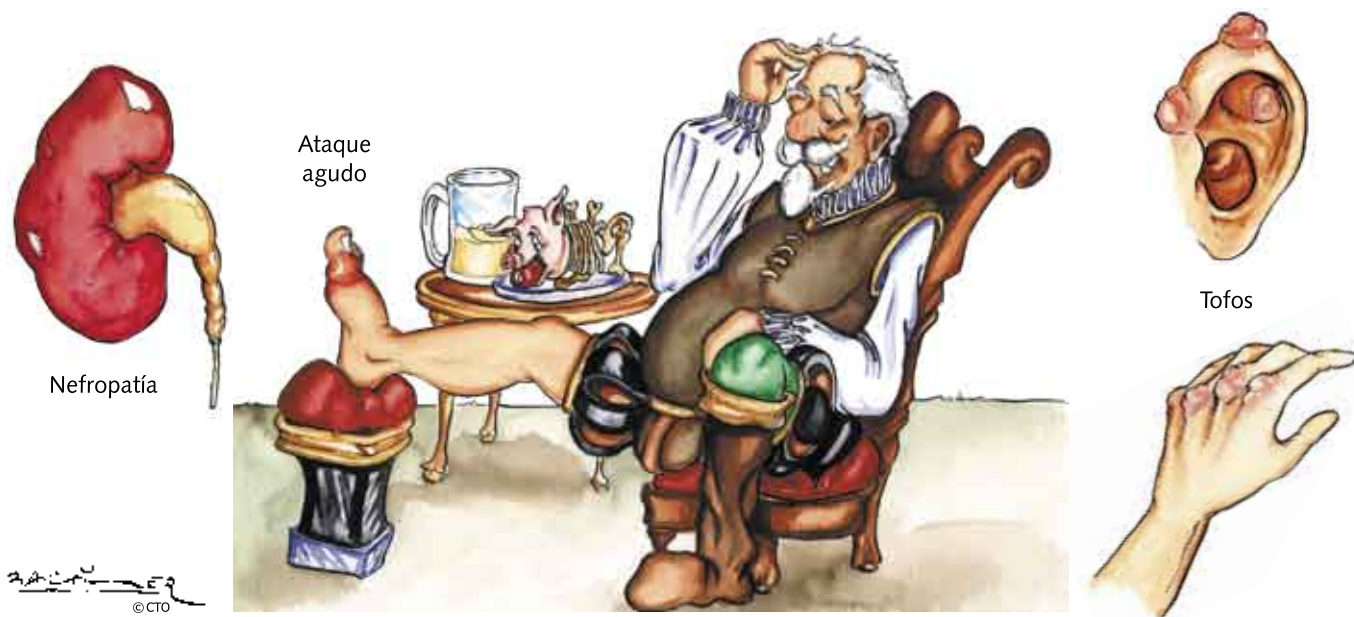


Figura 11. Gota.

- **Alcohol.** También produce hiperuricemia por ambos mecanismos, aumenta la síntesis de uratos y puede causar hiperlactacidemia que bloquea la secreción de ácido úrico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La secuencia habitual comprende la progresión desde hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica y gota crónica con formación de tofos. La nefrolitiasis puede aparecer antes o después del primer ataque de artritis gotosa.

La prevalencia de hiperuricemia oscila entre el 2 y 13,2%, mientras que la prevalencia de gota varía entre el 1,3 y el 3,7% de la población general. Cuanto mayor es la concentración plasmática de urato, mayores son las probabilidades de padecer gota.

1. ARTRITIS GOTOSA.

Típicamente la gota aparece como ataques **recurrentes de artritis monoarticular**. Sin embargo, aunque hablamos de artritis gotosa, debes recordar que frecuentemente se ven implicadas otras estructuras sinoviales como las bursas. El primer ataque comienza de forma aguda, frecuentemente por la noche, con dolor muy agudo y signos de intensa inflamación. Suele asociarse febrícula. La duración del cuadro es de unos días, remitiendo aun sin tratamiento (que acelera esta remisión y disminuye los síntomas). La piel sobre la zona afecta puede descamarse a medida que se resuelve el episodio.



Figura 12. Aspecto radiológico resaltado de las lesiones óseas en la hiperuricemia.

A veces, sobre todo en las mujeres, el ataque de gota puede ser poliarticular. Las articulaciones más afectadas son las periféricas de las extremidades inferiores, y de ellas la que lo hace más típica y frecuentemente es la primera metatarsofalángica. La gota aguda aparece como consecuencia de la interacción entre los cristales de urato y los leucocitos polimorfonucleares y comprende la activación de mecanismos inflamatorios humorales y celulares.

Tanto los aumentos como los descensos bruscos en la concentración plasmática de urato pueden provocar un ataque agudo, sobre todo el descenso brusco.

Los ataques se pueden ver asociados a diferentes situaciones precipitantes, como el estrés, traumatismos, infecciones, **hospitalización**, cirugía, ayuno, disminución de peso, hiperalimentación, comidas copiosas, alcohol y **medicamentos**.

Tras el primer ataque de gota, lo habitual es que se produzca alguna recurrencia en un tiempo que es variable. El 75% sufren un segundo ataque en los dos años siguientes, aunque este intervalo puede ser de hasta 40 años. Sin embargo, aunque menos frecuente, hay casos de un único episodio de gota sin afectación posterior. A los períodos asintomáticos entre los episodios de artritis aguda se les denomina intervalo de gota o **gota intercrítica**.

Con el tiempo, si no hay tratamiento, se puede desarrollar la **gota tofácea crónica**. Los tofos son granulomas que se forman alrededor de cristales de urato monosódico. Tienen gran capacidad erosiva en los huesos afectados. Sus localizaciones más típicas son la 1ª MTF, las articulaciones de manos, sobre tendones como el aquileo y en superficies cutáneas como el codo o pabellones auriculares.

La **alteración radiológica** típica que vemos en la gota es una erosión ósea, que puede ser intraarticular, paraarticular o a distancia de la articulación. Las erosiones suelen ser redondeadas y están rodeadas de un borde esclerótico (aspecto "resaltado"). Puede existir un margen o labio sobresaliente. El espacio intraarticular, cuando se afecta, lo hace más tardíamente.

2. NEFROPATÍA.

La hiperuricemia puede ocasionar diversos trastornos renales:

a) Nefrolitiasis. Las personas con hiperuricemia presentan litiasis con frecuencia. Cuando los ataques de gota y la nefrolitiasis se dan en un mismo paciente, el orden de aparición no es constante (la nefrolitiasis puede preceder a la instauración de la artritis gotosa en el 40% de los pacientes). El ambiente sobresaturado de cristales de urato no sólo favorece la formación de litiasis úrica; estos cristales pueden formar el núcleo sobre el que se depositan sales de calcio, formando cálculos de oxalato o fosfato cálcico (de todas formas, mucho menos frecuentes que los de ácido úrico).

b) Nefropatía por urato. Es un tipo de nefropatía intersticial causada por el depósito de este material, con desarrollo de una reacción inflamatoria con células gigantes. Se produce en fases avanzadas de la enfermedad y no puede diagnosticarse en ausencia de artritis gotosa. El espectro de afectación clínica es muy variable, ya que va desde casos asintomáticos, hasta el desarrollo de proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal. Hoy, gracias al uso de fármacos en fases menos avanzadas de la enfermedad, es mucho menos frecuente.

c) Nefropatía por ácido úrico. Se presenta en situaciones de producción intensa y aguda de ácido úrico (p.ej. quimioterapia). El urato se deposita en los túbulos distales y colectores produciendo insuficiencia renal aguda. Si se diagnostica de forma precoz, puede ser reversible. En la mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda oligúrica, el contenido de ácido úrico en la orina es normal o está reducido, y el índice ácido úrico/creatinina es menor de 1. En la nefropatía aguda por ácido úrico el índice ácido úrico/creatinina es mayor de 1.

TRATAMIENTO.

1) Hiperuricemia asintomática. Actualmente no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática (MIR 99-00, 123; MIR 94-95, 34; MIR 95-96, 3), pues la mayoría de los sujetos con hiperuricemia nunca desarrollan gota. Sólo está indicado para prevenir la nefropatía aguda por ácido úrico, por ejemplo en los pacientes con enfermedad neoplásica que van a recibir tratamiento citolítico. Habitualmente se utiliza el alopurinol pero recientemente se ha comercializado la Rasburicasa, que también puede utilizarse en la prevención del síndrome de lisis tumoral.

Si se diagnostica hiperuricemia asintomática es necesario determinar la causa. Si se trata de un trastorno secundario (como la ingestión de determinados fármacos como los diuréticos), se deben corregir los factores etiológicos y controlar los problemas asociados como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus y obesidad.

2) Artritis gotosa aguda. El tratamiento adecuado de esta alteración requiere un diagnóstico preciso. El diagnóstico **definitivo** requiere la aspiración de la articulación o del tejido articular afectado y la demostración de cristales de urato monosódico intracelulares en los leucocitos polimorfonucleares del líquido sinovial o en los agregados tofáceos (MIR 01-02, 81).

La asociación de artritis monoarticular aguda, hiperuricemia y respuesta al tratamiento con colchicina proporciona un diagnóstico de presunción de artritis gotosa, pero son un sustituto poco adecuado de la demostración de cristales (MIR 05-06, 85).

Una vez asegurado el diagnóstico de artritis gotosa, el tratamiento se puede realizar con:

- **Reposo de la articulación.**
- **Colchicina.** Es el agente usado de forma tradicional y se considera de elección en el paciente ambulatorio en el que no se dispone de diagnóstico de certeza. Inhibe la liberación del factor quimiotáctico leucocitario inducido por cristales. La colchicina también se puede administrar por vía intravenosa. Los efectos secundarios más habituales son los gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal), aunque puede presentarse en algunos casos toxicidad severa hematológica, renal o hepática.

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** Son mejor tolerados que la colchicina por lo que en la actualidad se eligen en la mayoría de los pacientes, mostrando una eficacia similar entre los distintos AINEs utilizados. El tratamiento es más eficaz cuanto más precoz se inicie y se mantiene 3-4 días después de la desaparición de los signos de inflamación. Están contraindicados en pacientes con enfermedad péptica activa y se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Pueden producir hiperpotasemia e insuficiencia renal.
- **Glucocorticoides.** Se ha recomendado la inyección intraarticular de glucocorticoides en pacientes con gota aguda **con diagnóstico confirmado** que no pueden tomar medicación oral, cuando la colchicina o los AINE están contraindicados o en los casos resistentes. En caso de no poder utilizar la vía intraarticular se pueden emplear por vía oral o parenteral.

(MIR 96-97, 109; MIR 96-97F, 92).



Figura 13. Artropatía tofácea.

3) **Gota intercrítica y crónica.** Debe tratarse la hiperuricemia en todos los pacientes con artritis aguda recidivante, los que han presentado artritis gotosa y nefrolitiasis y los que presentan artropatía crónica tofácea. Los niveles de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminución de la síntesis de ácido úrico (alopurinol) o aumento de su eliminación renal (uricosúrico). El alopurinol es hipouricemiente al ser sustrato de la enzima xantina oxidasa. Los uricosúricos son la benzobromarona, benziodarona, sulfipirazona y el probenecid. Antes de iniciar el tratamiento con agentes reductores de los uratos, el paciente no debe presentar signo alguno de inflamación y debe haber comenzado a tomar colchicina como profilaxis. El descenso brusco del urato plasmático como consecuencia del inicio del tratamiento con alopurinol o agentes uricosúricos puede prolongar o precipitar un ataque agudo. El papel de la **dieta** es limitado. Sin embargo, el consejo dietético es importante para el control completo del paciente y se dirige contra los factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión y consumo de alcohol.

Alopurinol. Está indicado en:

- a) Normosecretores (excreción renal mayor de 800 mg/24h con dieta normal y mayor de 600 mg/24h con dieta sin purinas) (MIR 95-96F, 170).
- b) Nefrolitiasis.
- c) Insuficiencia renal.
- d) Depósitos tofáceos.
- e) Pacientes con nefrolitiasis de cualquier tipo.
- f) Pacientes con nefropatía por ácido úrico o riesgo de padecerla.

Los efectos colaterales más frecuentes son: erupción cutánea, malestar digestivo, diarrea y cefaleas. Los efectos adversos graves

comprenden: alopecia, fiebre, linfadenopatías, supresión de la médula ósea, toxicidad hepática, nefritis intersticial, insuficiencia renal, vasculitis por hipersensibilidad y muerte. Esta toxicidad es rara pero aparece con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o tratamiento con diuréticos tiazídicos. Hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con el alopurinol. Dado que la 6-mercaptopurina y la azatioprina se inactivan por la xantina oxidasa, el alopurinol prolonga la vida media de ambos agentes y potencia sus efectos terapéuticos y tóxicos. También potencia la toxicidad de la ciclofosfamida. Hay hasta tres veces más frecuencia de erupciones cutáneas si se utiliza asociado con la ampicilina y amoxicilina.

Uricosúricos. Están indicados en:

- a) Hiperuricemia atribuible a un descenso de la excreción de ácido úrico (en ausencia de contraindicaciones).
 - b) Función renal satisfactoria.
 - c) Ausencia de antecedentes de nefrolitiasis.
- (MIR 97-98F, 208; MIR 95-96F, 153).

Los uricosúricos son eficaces en el 70-80% de los pacientes. Los salicilatos bloquean la acción uricosúrica de estos agentes, probablemente por inhibición de la secreción de urato. Los agentes uricosúricos pierden eficacia a medida que se reduce el aclaramiento de creatinina y son ineficaces cuando la filtración glomerular cae por debajo de 30 ml/min. Los agentes uricosúricos más utilizados son el probenecid y la sulfipirazona que no están comercializados en España. El único fármaco uricosúrico que se ha utilizado en nuestro medio es la benzobromarona, actualmente en desuso por la aparición de casos de hepatitis tóxica severa. Este hecho, junto con la ausencia de comercialización de probenecid y sulfipirazona hace que todos los pacientes con hiperuricemia que deban recibir tratamiento en nuestro medio reciban alopurinol como fármaco inicial.

Al favorecer la excreción de ácido úrico, los agentes uricosúricos pueden desencadenar la aparición de nefrolitiasis. Esta rara complicación se puede evitar si se inicia el tratamiento con dosis bajas, forzando la hidratación y alcalinizando la orina. Los principales efectos colaterales son hipersensibilidad, erupción cutánea y molestias digestivas. Es rara la toxicidad grave, pero puede aparecer necrosis hepática y síndrome nefrótico.

Podemos plantear el tratamiento combinado con alopurinol y uricosúricos en pacientes normo o hiposecretores con gota tofácea grave y en los que tienen respuesta insuficiente a monoterapia. Una vez que se instaura el tratamiento, es de por vida, manteniéndose la colchicina los primeros meses.

4) **Nefrolitiasis.** El tratamiento hipouricemiente es recomendable en pacientes con artritis gotosa y nefrolitiasis. Se recomienda la ingestión de agua suficiente para crear un volumen de orina al día mayor de dos litros, alcalinizar la orina con bicarbonato sódico o acetazolamida para aumentar la solubilidad del ácido úrico y administrar alopurinol para disminuir la uricemia. Una alternativa al alopurinol en el tratamiento de los cálculos de ácido úrico o mezcla de ácido úrico y calcio es el citrato potásico por vía oral.



Figura 14. Tofo gotoso.

5) **Nefropatía por ácido úrico.** La hidratación intravenosa intensa y la furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y aumentan el flujo de orina. La administración de acetazolamida y de bicarbonato sódico vía oral, aumenta la alcalinidad de la orina y así solubiliza más el ácido úrico. Además, se puede administrar una dosis de alopurinol para disminuir la uricemia.



Figura 15. Destrucción ósea en la gota tofácea.

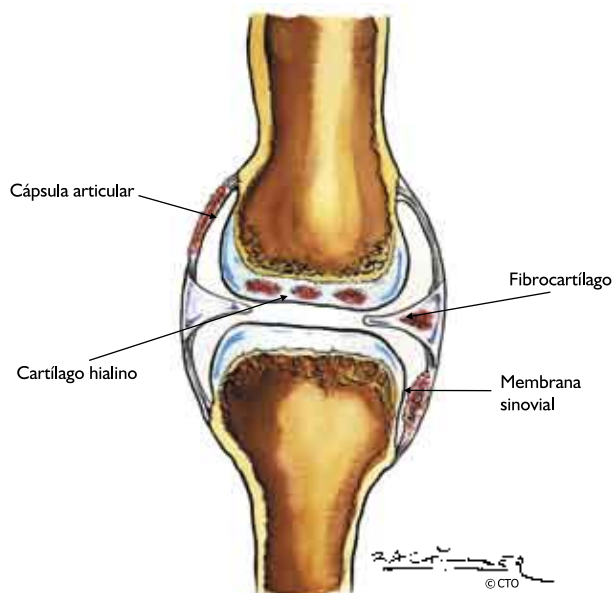


Figura 16. Depósitos de pirofosfato cálcico intraarticular.

4.2. Artritis debida a depósito de cristales de calcio.

1. DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO (PPCD) (MIR 95-96F, 144).

Los depósitos de cristales de PPCD en el cartilago articular, en la sinovial, y en los ligamentos y tendones periarticulares son más frecuentes en los ancianos. A pesar de que en la mayoría de los casos este depósito es un proceso asintomático, en ciertas ocasiones pueden producirse episodios de artritis aguda muy parecidos a la gota (pseudogota). También se puede producir un proceso articular destructivo crónico. En una minoría de pacientes con artritis por PPCD hay alguna enfermedad metabólica o hereditaria. Entre los procesos metabólicos que estimulan el depósito de PPCD cabe destacar: hiperparatiroidismo primario, hemocromatosis, hipofosfatasa, hipomagnesemia. La asociación con hipotiroidismo y también con la enfermedad de Wilson no se han confirmado en estudios controlados (MIR 99-00F, 97; MIR 95-96, 59). Es posible que la asociación entre condrocalcinosis y acromegalia, ocnosis y gota tofácea crónica sea el resultado de la predilección de estas enfermedades por individuos mayores de 60 años.

Las formas familiares suelen iniciarse entre la 3ª y la 5ª década de la vida, con afectación poliarticular severa. El mecanismo de

transmisión parece ser autosómico dominante, observándose en algunas familias defectos genéticos en los cromosomas 5q y 8q. Por esta razón, en los pacientes jóvenes que desarrollan la enfermedad (menos de 50 años), es necesario realizar pruebas para descartar las enfermedades antes mencionadas. Solicitaremos niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, ferritina, y realizaremos estudios de agregación familiar (MIR 97-98, 231; MIR 96-97, 106).



Figura 17. Mecanismos de afectación en la condrocalcinosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Artritis aguda (pseudogota). La articulación que más se afecta es la rodilla (MIR 00-01F, 78; MIR 98-99F, 99), seguida del carpo, del hombro, del tobillo, del codo y de las articulaciones de manos y pies. El diagnóstico se establece mediante el estudio del líquido sinovial que muestra cristales romboidales con **birrefringencia débilmente positiva**, en un líquido de características inflamatorias (MIR 97-98, 234). Puede acompañarse de febrícula o de fiebre. Se han descrito los mismos desencadenantes (hospitalización, intervenciones quirúrgicas, etc.) que describimos en la gota (MIR 99-00F, 94; MIR 94-95, 178).

Artropatía crónica (artropatía por pirofosfato). Aparece en la mitad de los enfermos con manifestaciones clínicas, sobre todo en las mujeres de más de 65 años. Su semiología es similar a la de la artrosis primaria, pero con una distribución diferente, simétrica y progresiva, mayor gravedad y moderada inflamación articular. La distribución articular puede aportar datos sugiriendo un proceso no artrósico. La artrosis primaria casi nunca afecta a las articulaciones metacarpofalángicas, muñeca, codo, hombro y tobillo. Si en las radiografías se observan depósitos densos puntiformes, lineales o ambos, en el menisco fibrocartilaginoso o en el cartilago articular (condrocalcinosis), es probable que se trate de depósito de PPCD (MIR 03-04, 19). Es típica la afectación, con calcificación, del ligamento triangular del carpo.

TRATAMIENTO.

La aspiración de la articulación (para disminuir la presión intraarticular) y la administración de agentes antiinflamatorios no esteroideos o la inyección intraarticular de corticoides son resolutivas en pocos días. La colchicina sirve para yugular las crisis agudas y como profilaxis para prevenir ataques en casos muy recidivantes cuando se administra de forma crónica.

2. ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE HIDROXIAPATITA CÁLCICA.

PATOGENIA.

La hidroxiapatita cálcica (HA) es el mineral principal del hueso y de los dientes. La mayoría de las calcificaciones de partes blandas del organismo son producidas por la hidroxiapatita. En la mayoría de los casos, como ocurre con el depósito de cristales de pirofosfato, el depósito es idiopático, pero existen una serie de enfermedades asociadas que debemos conocer. Entre estas incluimos:

- Enfermedades del tejido conectivo: LES, dermatomiositis infantil, esclerodermia.

- Enfermedades metabólicas: hiperparatiroidismo que se asocia a hipercalcemia, hiperfosfatemia, intoxicación por vitamina D, síndrome de leche-alcalinos, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis y diabetes mellitus.
- Trastornos neurológicos: ACV y traumas medulares.

CLÍNICA.

Los depósitos articulares y periarticulares suelen ser asintomáticos pero igual que ocurría con los otros cristales revisados, pueden asociarse a artritis aguda, artropatía crónica más o menos destructiva, bursitis y periartrosis sintomáticas. Los cuadros más relevantes son:

- **Periartritis calcificante:** el hombro es la localización más habitual. Puede ser asintomática o asociarse a dolor con la movilización del tendón calcificado. En la radiología suele observarse calcificación sobre la estructura afectada.
- **Artrosis:** se han identificado cristales en el líquido sinovial en un 50% aproximadamente de los pacientes con artrosis. Se desconoce si son un fenómeno primario que favorece el desarrollo de la artrosis o son secundarios a la degeneración del cartílago. La liberación de cristales puede estar asociada a la formación de nódulos de Heberden calientes.
- **Artritis:** similar al cuadro de pseudogota ya descrito.
- **Artropatía destructiva:** afecta preferentemente a la rodilla y al hombro ("hombro de Milwaukee") y predomina en mujeres mayores de 60 años. La rotura del manguito de los rotadores se suele asociar a la lesión del hombro. La rotura de las estructuras de soporte produce inestabilidad y gran deformidad.

DIAGNÓSTICO.

La radiología puede mostrar calcificaciones intraarticulares o periarticulares, con o sin cambios en el hueso vecino, como erosiones, destrucción o hipertrofia. También nos podemos encontrar

una radiología normal. El aspirado de líquido sinovial nos muestra un líquido con pocas células (menos de 1000/mm³), que puede ser hemático. El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de los cristales en el líquido o en el tejido sinovial. Los cristales son muy pequeños (**no identificables en microscopía óptica**), **no birrefringentes** y sólo pueden observarse con microscopía electrónica. Los acúmulos de cristales se pueden ver como glóbulos brillantes intra o extracelulares que **se tiñen de púrpura** con la tinción de Wright y de rojo brillante con alizarina roja.

TRATAMIENTO.

En los episodios de inflamación aguda se pueden administrar AINEs, colchicina o infiltraciones con esteroides. Puede ser necesaria la cirugía ortopédica reparativa en los casos con graves cambios destructivos.

3. ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE OXALATO CÁLCICO (OXCA).


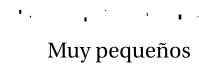
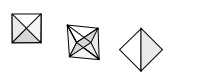




PATOGENIA.

El oxalato es un producto final del metabolismo del ácido ascórbico y de algunos aminoácidos. Se alcanzan concentraciones séricas de sobresaturación como consecuencia de una excreción renal disminuida y de otros factores como ingesta elevada de vitamina C. Aunque existe una forma de oxalosis primaria, enfermedad hereditaria infrecuente asociada a hiperoxalemia, nefrolitiasis, insuficiencia renal y muerte alrededor de los 20 años, la mayoría de los casos se asocian a insuficiencia renal terminal (oxalosis secundaria).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

Los agregados de OXCA pueden localizarse en el cartílago, la sinovial y los tejidos periarticulares, pudiendo producir artritis más

Tabla 9. Artritis por Microcristales.

	PIROFOSFATO CÁLCICO (PPCD)	HIDROXIAPATITA (HA)	OXALATO CÁLCICO (OxCa)	URATO MONOSÓDICO (UMS)
FORMA del CRISTAL	 Romboidal	 Muy pequeños	 Bipiramidal	 Aguja
BIRREFRINGENCIA	Débil +	No tiene	Muy +++	Muy - - - (MIR 02-03, 227)
LÍQUIDO SINOVIAL	INFLAMATORIO Predominio de neutrófilos	MECÁNICO Mononucleares	MECÁNICO, suele tener menos de 2000 cél. Neutrófilos y mononucleares	INFLAMATORIO, 24.000 cél. predominio de neutrófilos
RADIOLOGÍA	Condrocalcinosis simétrica	Calcificaciones DISTRÓFICAS y METASTÁSICAS	Condrocalcinosis	Erosiones Geodas
LOCALIZACIÓN más frecuente	RODILLA, MUÑECA, TOBILLO	RODILLA, HOMBRO	CUALQUIERA	1ª METATARSOFALÁNGICA
DIAGNÓSTICO	MICROSCOPIO POLARIZACIÓN 	Micr. electrónico, se tiñe de rojo con ALIZARINA ROJA	MICROSCOPIO POLARIZACIÓN 	MICROSCOPIO POLARIZACIÓN 
EDAD más frecuente	ANCIANOS con artrosis. Si <50a pensar en alteración metabólica o hereditaria	ANCIANOS	Oxalosis 2ª a IRT en diálisis y vit. C. Oxalosis 1ª en <20a	VARÓN en la 5ª década
PRESENTACIÓN CLÍNICA	ASINTOMÁTICOS En ocasiones aguda: "PSEUDOGOTA"	ASINTOMÁTICA Artritis aguda Artropatía destructiva	Sinovitis en paciente con IRT	GOTA aguda

o menos agresiva y periartritis. Se afectan con más frecuencia las articulaciones de rodillas y manos. La radiografía puede mostrar condrocalcinosis, un rasgo común al depósito de PPCD y OXCA. Los derrames sinoviales inducidos por OXCA no suelen ser inflamatorios y hay menos de 2.000 células por mililitro; suelen predominar los neutrófilos o los mononucleares. En la mayoría de los casos los depósitos son extracelulares, pero también se han identificado dentro de los neutrófilos. El aspecto y la birrefringencia de los cristales de OXCA es variable. Lo más frecuente es que sean **bipiramidales** y con **birrefringencia muy positiva**.

TRATAMIENTO.

En la oxalosis primaria el trasplante hepático reduce el depósito de cristales. La artropatía por cristales de OXCA se trata con AINEs, colchicina, corticoides intraarticulares.

Actualmente se evitan los suplementos de vitamina C en los pacientes con insuficiencia renal. El incremento de la frecuencia de la hemodiálisis sólo produce mejoría parcial.

TEMA 5. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune. Es una enfermedad multisistémica de carácter inflamatorio, con curso y pronóstico extremadamente variable, cuya alteración subyacente primordial es la producción exagerada de autoanticuerpos. Puede afectarse prácticamente cualquier órgano o sistema, produciendo cuadros benignos en algunos casos y otros de extrema gravedad. Entre las alteraciones inmunológicas, la más destacable por su frecuencia es la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA).

5.1. Epidemiología.

La enfermedad es propia de mujeres en edad fértil, sin embargo, se producen casos en varones, ancianos y niños. El marcado predominio femenino global de la enfermedad (9:1) se atenúa en estas situaciones (5/1 en la infancia y 3/1 en mayores de 65 años). La enfermedad tiene una distribución mundial, aunque no todas las razas presentan la misma frecuencia. En Estados Unidos se ha observado que el LES es tres veces más frecuente, y también más agresivo, en la raza negra. Otros grupos étnicos, como los hispanos y asiáticos son también más susceptibles a la enfermedad. A pesar de ello, la incidencia en zonas como Suecia, con una población exclusivamente caucásica, es también elevada. La prevalencia varía entre 15-50 casos/100.000 habitantes (MIR 97-98, 239).

5.2. Etiopatogenia.

Los agentes etiológicos concretos se desconocen, sin embargo diferentes observaciones clínicas y epidemiológicas hacen que se pueda afirmar que influyen varios factores en el desarrollo de la enfermedad:

- 1) **Factores genéticos.** La incidencia entre los familiares de los pacientes es mucho más elevada (10%) que en la población general. La concordancia entre gemelos monocigóticos es muy superior a la que aparece en gemelos dicigóticos. Además determinados haplotipos del sistema HLA (DR2, DR3 y B8) son más frecuentes entre los pacientes. Existe una asociación entre algunos haplotipos y determinadas manifestaciones clínicas (presencia de anticoagulante lúpico y HLA DR4 y DR7). Algunos déficits congénitos de factores del complemento se asocian a la presencia de LES. El factor genético más común asociado al LES es un alelo defectuoso de clase III, el C4AQO que no codifica la proteína C4A funcional. Este alelo se detecta en 40-50% de los pacientes con LES y en el 15% de los controles sanos. Diversos estudios han constatado la relación entre diversas regiones del cromosoma 1 y la agregación familiar de dicha enfermedad.
- 2) **Factores ambientales.** El más evidente es la **radiación ultravioleta** (B y en menor medida A), puesto de manifiesto en la frecuencia con que los pacientes presentan fotosensibilidad (70%). Determinados **fármacos** son capaces de inducir la aparición de ANA e incluso de síntomas de LES (procainamida, hidralcina, colorantes de cabello, etc.).

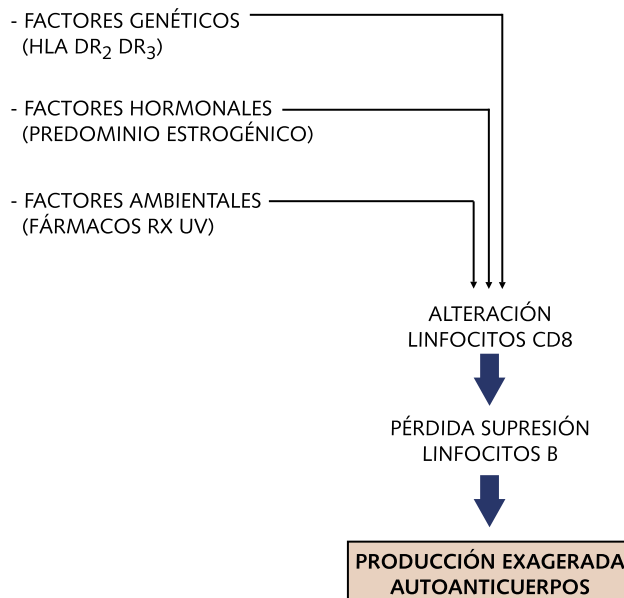


Figura 18. Patogenia del LES.

- 3) **Factores hormonales.** Las hormonas estrogénicas juegan un papel, probablemente favorecedor, en la patogenia de la enfermedad. Así se comprueba la elevada prevalencia de LES en el sexo femenino y la pérdida de ésta en las edades pre y postmenopáusicas; el aumento de la incidencia en los varones con síndrome de Klinefelter; la exacerbación de los síntomas que se puede producir en el puerperio o tras la administración de estrógenos exógenos.
- 4) **Factores inmunológicos.** El elemento común en todos los pacientes con LES es la existencia de un trastorno en la regulación de la inmunidad. En términos globales existiría una disminución de la supresión por parte de los linfocitos supresores, de tal forma que los linfocitos B producirían una cantidad desmesurada de autoanticuerpos. Estos anticuerpos podrían actuar de forma específica frente a determinados "antígenos" (anticuerpos antiplquetarios, antifosfolípido) o bien formar inmunocomplejos (circulantes o "in situ") que al depositarse generarían una respuesta inflamatoria responsable de las alteraciones patológicas y clínicas de la enfermedad.

En resumen: determinados individuos genéticamente predispuestos en un entorno estrogénico favorecedor, al exponerse a factores ambientales (desconocidos en la mayoría de los casos) desarrollarían la alteración inmune y las manifestaciones clínicas del LES.

5.3. Manifestaciones clínicas.

El curso clínico y la gravedad son muy variables. Las formas de evolución rápidamente fatal son actualmente raras. La mayoría de los pacientes experimentan un curso intermitente con periodos de actividad y remisión (esta última llega a ser completa, manteniendo al paciente asintomático y sin precisar tratamiento en el 20% de los casos).

Al tratarse de una enfermedad multisistémica, virtualmente cualquier órgano puede resultar afectado (tabla 13), de hecho frecuentemente (95%) los pacientes presentan **manifestaciones generales inespecíficas** como febrícula, malestar, astenia, anorexia y pérdida de peso.

- 1) Las **manifestaciones musculoesqueléticas** son las más frecuentes (95%), aunque habitualmente se trata de artralgiyas y mialgiyas, y por lo tanto carecen de especificidad (MIR 97-98, 224; MIR 96-97F, 94).

El 60% de los pacientes presentan artritis, que suele ser migratoria, no deformante y produce un dolor desproporcionado para los signos inflamatorios objetivos que se encuentran. Suele localizarse en IFPs, MCFs, carpos y rodillas. Aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan artritis persistente con deformidades, pero **sin** que existan **erosiones** (a diferencia de la artritis reumatoide). La deformidad más característica es la "**artropatía de Jaccoud**", que consiste en la desviación cubital en ráfaga reductible, junto con deformidad en cuello de cisne de los dedos.

Es también habitual la tumefacción difusa de manos y pies, la presencia de tenosinovitis y la laxitud ligamentaria. Incluso pueden encontrarse nódulos subcutáneos.

La afectación muscular suele producirse en forma de mialgias, aunque el 5% de los pacientes presentan una auténtica miopatía inflamatoria. Estos pacientes pueden presentar también miopatía secundaria a alguno de los tratamientos que se utilizan en el LES (hidroxicloroquina o esteroides).

La osteonecrosis aséptica o necrosis avascular es también frecuente en los pacientes con LES (15%).

2) Las **alteraciones hematológicas (85%)** suelen ser asintomáticas. La anemia es habitualmente la propia de trastornos crónicos y se correlaciona bien con la intensidad de la enfermedad. La presencia de un test de Coombs positivo se produce en el 25% de los casos y sólo un 10% desarrollará hemólisis (la anemia es la manifestación hematológica más frecuente).

En el 60% de los casos se produce leucopenia, que no es intensa, ni favorece las infecciones, y por lo tanto no requiere tratamiento. Es frecuente la linfopenia.

La presencia de trombopenia no suele tener importancia clínica, ya que sólo en menos del 5% de los casos ésta es intensa y se acompaña de fenómenos hemorrágicos. La asociación de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia se denomina **síndrome de Evans**.

Aunque en algunos pacientes se pueden detectar anticuerpos frente a diferentes factores de la coagulación (II, VIII, IX, XI, XII, XIII), la alteración más frecuente que se detecta en estos pacientes es la presencia de anticoagulante lúpico/anticuerpos antifosfolípido. Desde el punto de vista clínico son raras las manifestaciones hemorrágicas y más habituales los fenómenos trombóticos.

3) La **afectación cutánea** se produce en el 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad (**tabla 10**). Cabe distinguir entre manifestaciones inespecíficas, no exclusivas del LES y aquellas específicas del LES, y por lo tanto muy sugestivas de esta enfermedad. Éstas se subdividen a su vez en:

- **Lesiones agudas** (en el 50% de los pacientes con LES). La más característica es el eritema en "alas de mariposa" (rash malar o eritema en vespertilio). Se trata de un exantema eritematoso que se localiza sobre las mejillas y dorso de la nariz, respetando el surco nasogeniano y las áreas periorbitarias. Pueden aparecer también erupciones exantemáticas morbiliformes agudas por encima de la cintura. Estas lesiones son fotosensibles y suelen aparecer coincidiendo con un brote de actividad de la enfermedad.



Figura 19. Eritema en alas de mariposa.

- **Lesiones subagudas** (se observan en el 10% de los pacientes con LES). Se trata de lesiones eritematosas anulares confluentes (LECS anular policíclico), en las que en ocasiones predomina la descamación (LECS psoriasiforme). Aparecen en áreas expuestas al sol como cuello, escote, dorso de los brazos. Los pacientes con LECS

presentan un perfil peculiar. A menudo tienen manifestaciones articulares y fatigabilidad aunque **no** se produce ni afectación **renal ni del SNC**. Algunos de estos pacientes son ANA-negativos. En cambio la mayoría son positivos frente a antiRo (SS-A) o frente a ADN monocatenario (ss). También se asocia con la presencia de HLA DR3, DQW1, DQW2 (**MIR 00-01F, 150**).

Las lesiones agudas y subagudas curan sin dejar cicatriz, aunque en las subagudas puede aparecer como secuela un área hipo o hiperpigmentada.

- **Lesiones crónicas o Lupus discoide** (20%). Es la forma más frecuente de lupus cutáneo y sólo excepcionalmente (5% de los casos) evoluciona a LES. Sin embargo, un 20% de los pacientes con LES tiene lesiones de LECD. Las lesiones se localizan por encima del cuello (cara, cuero cabelludo y pabellones auriculares), así como en el dorso de las manos. Son lesiones circulares, infiltradas con un borde eritematoso elevado, que presentan descamación, taponamiento folicular y telangiectasias. A diferencia de las anteriores, dejan una cicatriz central deprimida, hipopigmentación y afectan a los anejos. Pueden coexistir con lesiones de paniculitis en miembros inferiores (lupus profundo). Existe una variante hipertrófica que cursa con placas hiperqueratósicas con aspecto verrugoso (herpes cretáceo de Devergie).

La fotosensibilidad se aprecia en el 70% de los enfermos con LES y además de cualquier tipo de lesiones agudas, puede producir lesiones ampollosas o urticariformes.

La presencia de úlceras orales o nasales dolorosas se considera criterio diagnóstico de la enfermedad y se produce en el 40% de los pacientes.

La inmunofluorescencia directa demostrará depósitos de IgM o IgG en la membrana basal de la piel lesional en casi todos los casos; sobre piel sana esto ocurrirá en los casos agudos, en algunos de los subagudos y rara vez en los lupus discoides.

Tabla 10. Manifestaciones cutáneas del LES.

Lesiones específicas.

- Agudas:
 - Eritema malar.
 - Lesiones eritematosas no malares.
 - Lesiones ampollosas.
- Subagudas:
 - Lupus anular policíclico.
 - Lupus psoriasiforme.
- Crónicas:
 - Lupus discoide localizado.
 - Lupus discoide generalizado.
 - Lupus profundo (paniculitis lúpica).

Lesiones inespecíficas.

- Fotosensibilidad.
- Telangiectasias.
- Livedo reticularis.
- Úlceras orales crónicas.
- Nódulos subcutáneos.
- Urticaria.
- Alopecia.
- Vasculitis cutánea.

4) La **afectación neurológica** se produce en el 50-60% de los casos y puede ser muy variada y afectar a cualquier parte del sistema nervioso central o periférico, ya que los posibles mecanismos patogénicos son múltiples (anticuerpos antineuronales, anticuerpos antimielina, depósito de inmunocomplejos en los plexos coroideos con pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica, vasculitis inflamatoria o lesiones vasculares trombóticas mediadas por la presencia de anticuerpos antifosfolípido).

Las manifestaciones que se consideran criterios diagnósticos son las **convulsiones** y la **psicosis**, esta última se puede encontrar formando parte del síndrome mental orgánico, que es la manifestación mayor más frecuente (35%). Se pueden producir cuadros de meningitis aséptica, pseudotumor cerebral, disfunción cerebelosa, neuritis craneal, hemorragia subaracnoidea, polineuropatía sensitivo motora,

accidentes cerebrovasculares y alteraciones psiquiátricas menores como la depresión y la ansiedad. La alteración más frecuente es la **disfunción cognitiva leve** que presentan el 50% de los pacientes.

El diagnóstico de la afectación del sistema nervioso central es fundamentalmente clínico, ya que la correlación con los datos analíticos es pobre. El 70% de los pacientes tienen alteraciones inespecíficas en el EEG. Hasta el 50% muestran alteraciones en el LCR como proteinorraquia o pleocitosis mononuclear. La RM es la técnica más sensible para detectar lesiones agudas o crónicas, aunque éstas son inespecíficas. En caso de focalidad, la TC descarta la presencia de hemorragias o lesiones ocupantes de espacio. La angiografía, aunque detecta émbolos, oclusiones vasculares o signos de vasculitis no visualiza vasos de menos de 50 mm, que son los que habitualmente se afectan en la vasculitis lúpica.

La vasculitis retiniana requiere un tratamiento inmunosupresor agresivo, dado que evoluciona a ceguera irreversible en el plazo de unos días por afectación de las arteriolas de la retina.

5) La pleuritis (50%) habitualmente bilateral y que puede producir o no derrame pleural (30%) es la más frecuente de las **alteraciones cardiopulmonares**, que se aprecian en el 60% de los enfermos de LES. La neumonitis lúpica (10%) produce fiebre, dolor pleurítico, tos, infiltrados pulmonares fugaces y atelectasias laminares. Sin embargo la causa más común de infiltrados pulmonares en el LES es la infección (MIR 99-00, 54; MIR 99-00F, 31). Otras manifestaciones pulmonares menos habituales son la enfermedad intersticial pulmonar difusa, que sólo excepcionalmente evoluciona a la fibrosis pulmonar (10%). La manifestación pulmonar que más mortalidad conlleva es la hemorragia alveolar masiva que se produce por una vasculitis necrotizante de vasos de pequeño calibre.

Dentro de la afectación cardíaca, la pericarditis (30%) es la más común. Para detectar la presencia de derrame pericárdico el ecocardiograma es el mejor método diagnóstico. No son frecuentes ni el taponamiento cardíaco ni la pericarditis constrictiva. La miocarditis (15%) se debe sospechar ante la existencia de cardiomegalia, fallo cardíaco izquierdo, arritmias o alteraciones de la conducción sin causa que lo justifique. La endocarditis de Libman-Sacks (10%), que habitualmente es asintomática, puede producir insuficiencia aórtica o mitral. En fases avanzadas, como consecuencia de la corticoterapia prolongada se produce un aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica arterioesclerótica.



Figura 20. Lesiones en el lupus cutáneo subagudo.



Figura 21. Lupus discoide.

6) La **afectación renal** tiene lugar en forma de nefritis (proteinuria) en el 50% de los pacientes, aunque prácticamente todos los pacientes con LES presentarían lesiones en el glomérulo si se investigase por inmunofluorescencia o microscopía electrónica. Las formas histológicas se recogen en la **tabla 11**. Es la más trascendente de todas las manifestaciones clínicas por ser la que condiciona el pronóstico (MIR 00-01, 80).

Tabla 11. Clasificación histológica de la nefritis lúpica.

- Riñón normal.
- GN membranosa.
- GN mesangial.
- GN proliferativa focal.
- GN proliferativa difusa.
- Esclerosis renal.

- La **glomerulonefritis membranosa** suele producir proteinuria de rango nefrótico, sin hematuria ni deterioro de la función renal.
- La glomerulonefritis **mesangial** produce mínima proteinuria y hematuria con buen pronóstico, ya que no evoluciona a la insuficiencia renal.
- La situación más preocupante es la existencia de depósitos y proliferación, no sólo en el mesangio, sino también en la vertiente endotelial de la nefrona, lo que constituye una glomerulonefritis proliferativa focal (si se afectan menos del 50% de los glomérulos) o difusa (si se afectan más de la mitad):
 - Cuando la afectación es **focal** se produce hematuria y proteinuria, que no suele producir un síndrome nefrótico, y no se altera el filtrado glomerular.
 - En la GN **proliferativa difusa** sin embargo se produce síndrome nefrótico, hematuria con cilindros hemáticos y la mitad de los pacientes presentan deterioro de la función renal.

Por ello, esta forma es tributaria de tratamiento agresivo para intentar detener su progresión a formas irreversibles de daño renal, como la esclerosis renal.

La afectación tubulointersticial puede ser frecuente, pero habitualmente es subclínica.

La separación entre un tipo histológico y otro no es tan neta, y además, tanto como el tipo histológico, interesa conocer si las lesiones son reversibles (y con ello tratables) o irreversibles y crónicas, que hacen inútil (y por lo tanto contraindicado) el tratamiento agresivo de ellas. (Tabla 12).

Tabla 12. Hallazgos reversibles/irreversibles en la nefritis lúpica.

Reversibles	Irreversibles
Necrosis glomerular	Esclerosis
Semilunas epiteliales	Semilunas fibrosas
Infiltrados inflamatorios intersticiales	Fibrosis intersticial
Vasculitis necrotizante	Atrofia tubular

Otra lesión renal que puede producir insuficiencia renal es la microangiopatía trombótica. A diferencia de las descritas previamente es una lesión poco inflamatoria que se encuentra en pacientes con anticuerpos antifosfolípido y cursa con síndrome nefrótico e HTA. Se asocia a la anemia hemolítica microangiopática.

La insuficiencia renal terminal se alcanza en el 5-10% del total de los pacientes con LES. Los datos que indican mal pronóstico son: a) HTA; b) creatinina >1,4 mg/dl; c) GN proliferativa difusa; d) cambios crónicos en la biopsia renal.

La indicación de biopsia renal es un tema controvertido. Se debería realizar en aquellos casos en que de su resultado, se derivara una actitud terapéutica diferente, es decir, en la sospecha de GN proliferativa difusa. Sin embargo hay opiniones que afirman que ante el desarrollo de proteinuria de rango nefrótico, hematuria y deterioro de la función renal se puede asumir que se trata de una forma proliferativa difusa y no sería precisa la biopsia para iniciar el tratamiento. Conviene recordar sin embargo, la trascendencia que tiene la reversibilidad o cronicidad de las lesiones y la sospecha de microangiopatía trombótica renal al valorar la indicación de biopsia.

Tabla 13. Manifestaciones clínicas del LES.

Porcentaje de pacientes con positividad durante la evolución de la enfermedad	
Sistémicas	95
• Fatiga, malestar, fiebre, anorexia, náuseas, pérdida de peso.	
Musculoesqueléticas	95
• Artralgias/mialgias.	95
• Poliartritis no erosiva.	60
• Deformidades en manos.	10
• Miopatía/miositis.	40/5
• Necrosis ósea isquémica.	15
Cutáneas	80
• Erupción malar.	50
• Erupción discoide.	15
• Fotosensibilidad.	70
• Úlceras bucales.	40
• Otras erupciones: máculopapular, urticante, ampollosa, lupus cutáneo subagudo.	40
• Alopecia.	40
• Vasculitis.	20
• Paniculitis.	5
Hematológicas	85
• Anemia (en la enfermedad crónica).	70
• Anemia hemolítica.	10
• Leucopenia (<4.000/mm ³).	65
• Linfopenia (<1.500/mm ³).	50
• Trombocitopenia (<100.000/mm ³).	15
• Anticoagulante circulante.	10-20
• Esplenomegalia.	15
• Linfadenopatía.	20
Neurológicas	60
• Disfunción cognitiva.	50
• Síndromes cerebrales orgánicos:	35
- Psicosis.	10
- Convulsiones.	20
• Otras alteraciones del SNC (véase el texto).	15
• Neuropatía periférica.	15
Cardiopulmonares	60
• Pleuresía.	50
• Pericarditis.	30
• Miocarditis.	10
• Endocarditis (Libman-Sachs).	10
• Derrames pleurales.	30
• Neumonitis lúpica.	10
• Fibrosis intersticial.	5
• Hipertensión pulmonar.	<5
• SDRA/hemorragia.	<5
Renales	50
• Proteinuria >500 mg/24 horas.	50
• Cilindros celulares.	50
• Síndrome nefrótico.	25
• Insuficiencia renal terminal.	5-10
Gastrointestinales	45
• Inespecíficas (anorexia, náuseas, dolor leve, diarrea).	30
• Vasculitis con hemorragia o perforación.	5
• Ascitis.	<5
• Alteraciones en la concentración de enzimas hepáticas.	40
Trombosis	15
• Venosa.	10
• Arterial.	5
Aborto	30 (de embarazos)
Oculares	15
• Vasculitis retiniana.	5
• Conjuntivitis/episcleritis.	10
• Queratoconjuntivitis seca.	15

El trasplante renal fracasa dos veces más que en enfermos con GN de otras etiologías, aunque la supervivencia de estos pacientes es muy elevada.

7) Las **manifestaciones gastrointestinales** (30%) suelen ser inespecíficas y a menudo derivadas de la toxicidad del tratamiento (alteración de las transaminasas, diarrea, náuseas, dolor abdominal, etc.). La ascitis se produce en el 5% de los pacientes y puede obedecer a diferentes causas. La manifestación gastrointestinal más grave es la vasculitis intestinal, cuya clínica es inespecífica, y que generalmente se controla con tratamiento esteroideo, salvo que se produzca una perforación, en cuyo caso es precisa la cirugía. Puede haber pancreatitis aguda, a causa del LES o de etiología farmacológica. Las transaminasas suelen estar elevadas, pero sin que esto traduzca lesión hepática alguna.

Otras manifestaciones que podemos encontrar en el LES son la esplenomegalia (20%), adenopatías (50%), el SIADH o el hipotiroidismo subclínico. (Tabla 13) (MIR 98-99F, 102).

8) **Manifestaciones vasculares.** Es frecuente la afectación vascular por varias causas: anticuerpos frente a fosfolípidos, vasculitis, alteraciones degenerativas vasculares por exposición prolongada a inmunocomplejos o hiperlipemia por el tratamiento esteroideo crónico. Por ello por lo que algunos pacientes se benefician más de una anticoagulación eficaz que del tratamiento inmunosupresor.

5.4. Autoanticuerpos en el LES.

La alteración analítica más característica del LES es la presencia de diferentes autoanticuerpos, especialmente los anticuerpos antinucleares. El 95% de los pacientes tienen ANA, estos no son específicos de la enfermedad (aparecen en el 4% de la población sana), pero su negatividad hace improbable el diagnóstico. (Ver tabla 1).

Algunos de estos anticuerpos se asocian a determinadas manifestaciones o formas clínicas del LES:

- Los **anticuerpos anti-ADN** (70%) y **anti-Sm** (30%) son los más específicos de la enfermedad. Los primeros se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de nefritis (MIR 99-00F, 241).
- Los **anticuerpos anti RNP** aparecen en el 40% de los pacientes, especialmente en aquellos que comparten rasgos con la esclerosis sistémica progresiva o la enfermedad mixta del tejido conectivo como el edema de manos o el fenómeno de Raynaud.
- Los **anticuerpos anti-Ro** (SS-A) y **anti-La** (SS-B), propios del síndrome de Sjögren primario, se encuentran en el 30% y 15% respectivamente de los pacientes con LES. Mientras la presencia aislada de anti-Ro se asocia a un aumento del riesgo de nefritis, la presencia de anti-La (que siempre que aparece lo hace asociado al Ro) disminuye el riesgo de nefritis. Además la presencia de anti-Ro se asocia con el LES ANA negativo, lupus cutáneo subagudo, LES del anciano, lupus neonatal y LES asociado a déficit de complemento.
- Los **anticuerpos antihistona** se encuentran en el 75% de los pacientes con LES espontáneo y se asocian estrechamente al lupus inducido por fármacos (95%).
- Los **anticuerpos antirribosomales (anti P)** presentes en el 20% de los pacientes con LES se asocian a las manifestaciones neuropsiquiátricas (psicosis y depresión).

Otros anticuerpos con menor especificidad son los antieritrocitarios (60%), antiplaquetarios (>10%), antilinfocitarios (70%), antineuronales (60%). Se correlacionan con la presencia de anemia hemolítica, trombopenia, leucopenia o disfunción linfocitaria, y afectación difusa del sistema nervioso central respectivamente.

OTRAS ALTERACIONES DE LABORATORIO.

- En las fases de actividad de la enfermedad es habitual la **elevación de la VSG**, la exacerbación de la anemia de trastornos crónicos, los títulos elevados de anti-ADN y el **consumo de complemento** (niveles bajos de C3, C4 y CH50).
- El factor reumatoide aparece en el 25% de los casos y las crioglobulinas en el 20%.
- Es frecuente la hipergammaglobulinemia. El LES y la artritis reumatoide se asocian frecuentemente al **déficit de IgA**.

Tabla 14. Criterios diagnósticos del LES.

- Eritema malar.
- Lupus discoide.
- Fotosensibilidad.
- Úlceras orales o nasofaríngeas.
- Artritis.
- Serositis (pleuritis o pericarditis).
- Enfermedad renal (proteinuria o cilindros celulares).
- Enfermedad neurológica (psicosis o convulsiones).
- Alteración hematológica.
 - Leucopenia <4000/mm³.
 - Linfopenia <1500/mm³.
 - Trombopenia <100.000 plaquetas /mm³.
 - Anemia hemolítica.
- Trastorno inmunológico: anticuerpos antiDNAs, antiSm, anti fosfolípido o cualquier combinación de ellos.
- Anticuerpos antinucleares.

5.5. Diagnóstico.

Dado que se desconoce la etiología exacta y que las alteraciones histológicas no son específicas, el diagnóstico se debe realizar mediante los criterios diagnósticos (tabla 14). Este se establece cuando se encuentran 4 de los 11 criterios utilizados (MIR 02-03, 230; MIR 96-97F, 99; MIR 94-95, 184).

SITUACIONES CLÍNICAS PECULIARES.

Lupus inducido por fármacos. Aunque se han relacionado múltiples fármacos con el desarrollo del LES, la asociación más estrecha se ha encontrado con la procainamida y la hidralacina. Muchos de los pacientes desarrollan ANAs durante el tratamiento prolongado con procainamida (50-75%) o hidralacina (25-30%), sin llegar a presentar síntomas (MIR 96-97F, 87). El desarrollo completo de la enfermedad es menos frecuente y se produce en el 10-20% de aquellos en los que han aparecido anticuerpos antinucleares. Otros fármacos relacionados con este cuadro son isoniacida, clorpromacina, D-penicilamina, quinidina, interferón alfa, fenitoína, etc.

En estos casos no se aprecia predominio femenino, es más frecuente en los acetiladores lentos y se asocia al HLA DR4. Las manifestaciones clínicas se limitan a la afectación cutánea, articular o de serosas, sin que se produzca afectación del riñón o del sistema nervioso central.

Todos los pacientes tienen ANA, la mayoría con especificidad antihistona. La principal diferencia con el lupus espontáneo es la negatividad de los anticuerpos anti-ADNs.

La primera medida terapéutica es la supresión del fármaco que lo ha desencadenado. Si no desaparecen los síntomas se puede tratar con corticoides en dosis bajas. El uso de estos fármacos en pacientes con LES espontáneo no está contraindicado.

Lupus cutáneo subagudo. La mitad de los enfermos con lupus cutáneo subagudo desarrollan manifestaciones clínicas como artralgias, artritis, astenia y fiebre, aunque es poco habitual que se asocie a manifestaciones neurológicas o afectación renal. Pueden presentar leucopenia y los ANA sólo aparecen en el 80% de los pacientes. Se asocia a los anticuerpos anti-Ro y anti-La y a los haplotipos B8 y DR3.

Lupus y embarazo. La fertilidad es normal en los pacientes con LES, a pesar de que es frecuente que las pacientes presenten amenorrea. Sin embargo los abortos espontáneos, prematuridad y muertes fetales alcanzan el 30-40%, especialmente en las portadoras de anticuerpos antifosfolípido, o las pacientes con nefritis activa durante la gestación.

Mujeres con abortos previos y anticuerpos antifosfolípido deben recibir durante el parto heparina en dosis bajas o, en caso de que ésta esté contraindicada, AAS o dosis bajas de esteroides.

Aunque no está completamente demostrado que el embarazo suponga un empeoramiento para el curso clínico del LES, se aconseja que éste se produzca cuando la enfermedad esté inactiva (MIR 99-00, 42). En este sentido se recomiendan como método anticonceptivo las medidas físicas evitando los dispositivos intrauterinos. No existe evidencia definitiva de que los anticonceptivos orales sean perjudiciales, pero sí se acepta que al suponer un factor añadido de riesgo cardiovascular deben evitarse en los pacientes con anticuerpos antifosfolípido.

Durante el embarazo, si se precisan corticoides, deben evitarse los de vida media prolongada (dexametasona, betametasona), ya que no son inactivados por la beta-hidroxilasa placentaria, y por lo tanto sólo estarían indicados cuando se pretendiera que estos tuviesen algún efecto terapéutico sobre el feto (miocarditis fetal). Los AINEs, inmunosupresores y antipalúdicos deben evitarse durante el embarazo.

En algunos casos se desarrollan brotes de la enfermedad, o incluso el debut de la misma durante el periodo postparto.

Lupus neonatal. Se produce en un pequeño porcentaje (menos del 5%) de los recién nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, bien se trate de síndrome de Sjögren o LES, y hasta el 25% se produce en recién nacidos de madres sanas. Las manifestaciones clínicas consisten en la aparición de **lesiones cutáneas** similares a las de LECS en áreas fotoexpuestas a partir de los 2 meses de vida, **bloqueo AV permanente** y **alteraciones hematológicas**.

La causa es el paso de anticuerpos anti-Ro desde la madre al feto. Estos se mantienen durante 6 meses, negativizándose posteriormente, momento en que las lesiones cutáneas desaparecen. Es excepcional que estos niños desarrollen una enfermedad autoinmune en la edad adulta.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

El curso clínico es variable, desde formas poco agresivas que no modifican la supervivencia, hasta formas rápidamente progresivas que llevan al paciente a la muerte. Lo más frecuente es la presencia de un **curso intermitente con exacerbaciones y remisiones**. Las remisiones "auténticas", que permiten al paciente prescindir de los tratamientos, se producen en el 20% de los pacientes.

El principal factor que condiciona la supervivencia del enfermo es la **afectación renal**, de forma que son factores de mal pronóstico el deterioro de la función renal que provoque la creatinina >1,4 mg/dl, la presencia de hipertensión o el síndrome nefrótico. Otros datos "extrarrenales" que indican mal pronóstico son la anemia, hipoalbuminemia o el consumo de complemento en el momento del diagnóstico, el nivel socioeconómico bajo y con menor evidencia, la presencia de anticuerpos antifosfolípido, la afectación difusa del SNC y la trombopenia. También tienen peor pronóstico los pacientes de raza no caucásica.

La principal causa de muerte son las **infecciones**, la **nefropatía** y la afectación del **sistema nervioso central**. Los fenómenos trombóticos derivados de la arteriosclerosis secundaria al tratamiento corticoideo prolongado, se manifiestan en las formas de larga evolución de la enfermedad.

La supervivencia global de los pacientes con LES alcanza aproximadamente los siguientes valores: 2 años: 95%/5 años: 85%/10 años: 75%.

TRATAMIENTO.

De la misma forma que la expresión clínica es muy variable, el tratamiento que puede necesitar cada paciente debe ser individualizado. Al tratarse de una enfermedad crónica con requerimientos prolongados de corticoides, siempre se debe buscar la dosis mínima que permita controlar los síntomas para minimizar los efectos secundarios y limitar su uso a aquellas manifestaciones no controlables mediante otros tratamientos menos tóxicos.

1) **AINES.** Resultan útiles para el tratamiento de manifestaciones "menores" como artralgias, artritis, mialgias, fiebre, astenia y serositis moderada. Algunos de los efectos secundarios de estos fármacos resultan más frecuentes en pacientes con LES, como la meningitis aséptica, la hepatotoxicidad y el deterioro de la función renal.

Es posible que los inhibidores de la COX2 sean útiles en el LES, si bien esto aún no ha sido estudiado adecuadamente.

2) **Antipalúdicos.** La hidroxicloroquina en dosis de 400 mg/día está indicada para el manejo de las manifestaciones cutáneas, la astenia y la artritis. La principal toxicidad de este fármaco es la retiniana, lo que exige controles oftalmológicos cada 6 meses. A su vez se puede producir toxicidad neuromuscular y rash. Las manifestaciones cutáneas también pueden responder a los corticoides tópicos, y en cualquier caso la fotoprotección es obligatoria para prevenir el desarrollo de las lesiones cutáneas, e incluso el de un brote sistémico.

3) **Corticoides.** Son los fármacos más importantes en el manejo del LES. Los corticoides en dosis bajas (<20 mg/día) resultan de utilidad para manifestaciones que no producen riesgo vital, pero que no pue-

den ser controladas con tratamientos menos agresivos (antipalúdicos o AINES), como la artritis o la serositis (MIR 98-99, 86).

Las dosis altas (1-2 mg/Kg/día) en dosis divididas cada 8 o 12 horas se deben reservar para manifestaciones que suponen un riesgo vital o condicionar un daño orgánico persistente como la afectación difusa del sistema nervioso central, la glomerulonefritis proliferativa o la afectación pulmonar (neumonitis), anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia grave.

El uso de bolos de corticoides en dosis muy altas (1 g i.v. durante 3-5 días) se utiliza en pacientes con enfermedad grave activa. El mecanismo de acción en estos casos no es el mismo que con las dosis convencionales, y aunque puede ser eficaz en el control de la enfermedad a corto plazo es dudoso que modifique el curso de la enfermedad a largo plazo. Además, estas dosis se han asociado a efectos secundarios potencialmente graves como arritmias que pueden producir una muerte súbita, convulsiones o reacciones alérgicas.

Los frecuentes e importantes efectos secundarios del tratamiento con corticoides se pueden minimizar con el uso de la dosis mínima eficaz, disminuyendo la dosis de forma paulatina una vez que se han controlado los síntomas y administrando una dosis única diaria y, si es posible, un régimen en días alternos.

Los principales efectos secundarios son hiperglucemia, hipertensión, hirsutismo, acné, hábito cushingoide, aumento de peso, osteoporosis, osteonecrosis aséptica, glaucoma, miopatía, hipopotasemia, irregularidades menstruales, irritabilidad, euforia, insomnio y psicosis.

4) Inmunosupresores. Están indicados en pacientes con afectación grave que no responden al tratamiento con corticoides en dosis altas o en los que requieren dosis de corticoides para su control que condicionen efectos secundarios inaceptables.

El más utilizado es la ciclofosfamida, aunque también se han utilizado la ciclosporina, la azatioprina o el metotrexato, este último especialmente en la afectación articular persistente. La lesión donde más eficacia ha mostrado la ciclofosfamida asociada a glucocorticoides es en la glomerulonefritis proliferativa difusa, administrada en pulsos intravenosos mensuales de 10-15 mg/Kg (que producen menos toxicidad vesical que las dosis diarias), dado que la proporción de pacientes receptores de dicho tratamiento que evolucionan a insuficiencia renal es significativamente menor. Es posible que el micofenolato y el metotrexato sean fármacos útiles en aquellos casos que no responden a la combinación ciclofosfamida-glucocorticoides (MIR 94-95, 179). Sin embargo hay otras manifestaciones clínicas que no responden a la inmunosupresión:

- El manejo de las manifestaciones trombóticas o los abortos de repetición asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípido no responden al tratamiento inmunosupresor, y sí precisan tratamiento anticoagulante o antiagregante.
- Algunas manifestaciones neuropsiquiátricas no son sensibles al tratamiento corticoideo o inmunosupresor. De hecho, los corticoides pueden producir o empeorar las alteraciones de tipo psicótico.
- En la afectación renal, en sus fases avanzadas, cuando las alteraciones histológicas son crónicas y por lo tanto no reversibles, los tratamientos que resultaban eficaces en las fases iniciales de la glomerulonefritis proliferativa difusa (corticoides en dosis altas y ciclofosfamida) no son útiles. En esa fase el tratamiento debe dirigirse a las manifestaciones extrarrenales. Cuando se alcance la insuficiencia renal terminal se tratará con diálisis o trasplante renal. La supervivencia de los pacientes con LES tratados con estos procedimientos es similar a la de los pacientes con insuficiencia renal derivada de otras glomerulonefritis (MIR 99-00F, 257).

5.6. Síndrome antifosfolípido.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define por la coexistencia de uno de los siguientes criterios clínicos (trombosis arteriales o venosas, abortos de repetición) con la presencia de anticuerpos antifosfolípido, frecuentemente anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG. Cuando aparece de forma aislada hablamos de SAF primario, pero lo más frecuente es que lo encontremos dentro de otra enfermedad, frecuentemente de naturaleza autoinmune, tratándose entonces de SAF secundario.

Lo más habitual es que aparezca en pacientes con LES, y probablemente por ello, y porque uno de los criterios diagnósticos utilizados son los abortos de repetición, es más frecuente en mujeres (80%).

Es muy probable que los fenómenos trombóticos se deriven de la unión de estos anticuerpos con las células endoteliales y con las plaquetas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- Las trombosis pueden ser tanto arteriales como venosas. Las más comunes son las **trombosis venosas profundas** de los miembros inferiores, que pueden generar tromboembolismos pulmonares. Son también frecuentes los fenómenos trombóticos arteriales cerebrales (MIR 97-98, 227).
- Las muertes fetales se pueden producir en cualquier momento de la gestación, pero son más comunes en el 2º y 3º trimestre.
- Además de las manifestaciones clínicas que forman parte de los criterios diagnósticos, los anticuerpos antifosfolípido se asocian a otras múltiples manifestaciones clínicas como *livedo reticularis*, valvulopatía, trombopenia, anemia hemolítica, mielitis transversa, hipertensión pulmonar y síndrome de Guillain-Barré, entre otras.

DIAGNÓSTICO (MIR 01-02, 51).

Anticuerpos antifosfolípido. La presencia de anticuerpos antifosfolípido es imprescindible para el diagnóstico. Estos pueden ponerse de manifiesto por diferentes técnicas:

- *Inmunológicas.* Permiten la detección directa de estos anticuerpos. Frecuentemente se trata de anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG.
- *Coagulométricas.* Se denomina anticoagulante lúpico (ALE) a la alteración coagulométrica consistente en la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada que no se corrige al añadir plasma fresco (como sería de esperar si la causa fuese un déficit de factores de la coagulación).
- *Reagínicas.* La presencia de serología luética falsamente positiva (VDRL, RPR) indica de forma indirecta la presencia de anticuerpos dirigidos contra diferentes fosfolípidos.

Estas técnicas no son completamente superponibles debido a la gran heterogeneidad de los diferentes anticuerpos, por lo que a menudo un paciente no tiene las tres pruebas positivas cuando es portador de anticuerpos antifosfolípido.

El diagnóstico se establece mediante los criterios siguientes (tabla 15) (MIR 98-99F, 97; MIR 97-98F, 213).

Tabla 15. Criterios diagnósticos del SAF.

Manifestaciones clínicas:

- Trombosis arterial o venosa.
- Abortos de repetición.

Alteraciones analíticas:

- Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM.
- Anticoagulante lúpico.

El diagnóstico se establece cuando se presente un criterio clínico acompañado de un criterio analítico.

Tabla 16. Tratamiento del síndrome antifosfolípido.

1) No embarazada

- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos sin clínica asociada Nada o AAS
- Trombosis Anticoagulación mantenida con INR 2.5-3.5 (MIR 03-04, 13)
- Trombopenia severa con clínica hemorrágica Manejo de forma similar a la púrpura trombocitopénica idiopática (corticoides)

2) Embarazada

- Presencia de anticuerpos antifosfolípido sin clínica asociada (trombosis o abortos previos) Nada o AAS
- Trombosis o abortos previos HBPM ± AAS (MIR 02-03, 218)

TEMA 6. ARTRITIS REUMATOIDE.

6.1. Definición.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, sistémica, de etiología desconocida, que afecta de forma predominante a las articulaciones periféricas produciendo una **sinovitis inflamatoria** con distribución simétrica. Se produce destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases tardías. La evolución de la AR es variable, desde un proceso oligoarticular breve y con lesiones articulares mínimas, hasta una poliartritis progresiva con deformidades articulares importantes; la mayoría tiene una evolución intermedia. La prevalencia de la AR es cercana al 0,8% (0,3 a 2,1%), En España es del 0.5%, similar a la de otros países europeos. La incidencia varía entre 2-26 casos/100.000 habitantes/año. Es más habitual que se inicie en el cuarto y quinto decenios de la vida, siendo la afectación en las mujeres más frecuente (3:1), aunque esta tendencia se hace menor en las edades avanzadas y en las formas seropositivas de la enfermedad.

6.2. Etiopatogenia.

La etiología de la AR permanece aún desconocida. Se postula, como teoría más aceptada, la existencia de un agente infeccioso como desencadenante de la enfermedad sobre un individuo genéticamente predispuesto. La **predisposición genética** parece clara, ya que un 10% de los pacientes con AR tienen un familiar con la enfermedad, existe un 20% de concordancia en homocigotos y una elevada asociación con HLA DR4 (70% en pacientes con AR respecto a 30% de la población general). De los múltiples estudios sobre la susceptibilidad genética, se han identificado como factores de riesgo genético, el alelo HLA DR4 (DRβ1*0401) y los alelos relacionados con el complejo de histocompatibilidad de clase II. Se ha demostrado en algún estudio cierta asociación entre determinados grupos poblacionales o raciales con AR y HLA DR-1, DR-9 y DR-10. Sin embargo ciertos alelos HLA-DR como DR-2, DR-3, DR-5 y DR-7 podrían "proteger" frente a la aparición de AR. La presencia de HLA-DR3 se asocia al desarrollo de toxicidad renal por sales de oro y D-penicilamina, y a la aparición de toxicidad cutánea y hematológica por sales de oro (MIR 03-04, 25). La enfermedad agresiva, con inicio precoz y manifestaciones extraarticulares se asocia a DRβ1*0401 o DRβ1*0404; mientras que la progresión más lenta se asocia a DRβ1*0101.

Respecto al **factor ambiental** responsable del desarrollo de la enfermedad, se han involucrado distintos microorganismos como el *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, rubéola o lentivirus, sin haberse demostrado claramente su participación. Se han involucrado distintos superantígenos producidos por diversos microorganismos como estafilococos, estreptococos y *M. arthritidis*.

La forma en la que un desencadenante perpetúa la inflamación no se conoce pero existen varias teorías: incluyen la teoría del superantígeno, la de la similitud antigénica, la reacción inmunitaria frente a componentes de la articulación como reacción a una infección que desenmascara péptidos antigénicos de la articulación (se han demostrado autoanticuerpos frente al colágeno tipo II), la infección persistente de la articulación o la persistencia de partículas infecciosas en la articulación.

El antígeno desata una respuesta inmune en el huésped, que produce una reacción inflamatoria. Se activan linfocitos T en el infiltrado sinovial que son predominantemente CD4 con actividad TH1. Estas células producen INF gamma (citocina proinflamatoria) y en escasa medida citocina antiinflamatoria (IL4). EL interferon sin la influencia reguladora de IL4 activa macrófagos que producen varias citoquinas, fundamentalmente TNF e IL1. Estas citoquinas tienen un papel muy importante en la AR ya que favorecen la neovascularización, el reclutamiento de células proinflamatorias (perpetuando el proceso) y la producción de proteasas que degradan el cartílago, así como la osteoporosis yuxtaarticular a través de la activación de los osteoclastos. Las manifestaciones sistémicas de la AR también se explican por la liberación de estas citocinas, lo que produciría malestar general, la fatiga y el aumento de los reactantes de fase aguda. Es posible que los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial y que pasan a la circulación, también contribuyan a manifestaciones sistémicas, como las vasculitis (MIR 01-02, 79).

6.3. Anatomía patológica.

Las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide son a nivel microvascular y el aumento de células de revestimiento sinovial. Posteriormente hay un aumento de estas células junto con inflamación perivascular por células mononucleares. En fases más avanzadas la sinovial aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas (pannus sinovial). La sinovial de las bandas tendinosas se comporta de forma similar a la de las articulaciones (tenosinovitis), pudiéndose producir roturas tendinosas.

La célula infiltrante predominante es el **linfocito T**. Las células CD4+ (colaboradoras) predominan sobre las CD8+ (supresoras) y suelen hallarse en íntima vecindad a los macrófagos HLA-DR+ y células dendríticas. Las CD8+ pertenecen sobre todo al fenotipo citotóxico y no al supresor (MIR 02-03, 225).

El mecanismo por el que se produce la destrucción ósea-cartilaginosa no está claro. El líquido sinovial contiene diferentes enzimas capaces de degradar el cartílago, pero la mayor parte de su destrucción se produce por el pannus, que es un tejido de granulación vascular formado por fibroblastos, vasos sanguíneos de pequeño tamaño y células mononucleares; producen gran cantidad de enzimas de degradación que facilitan el daño tisular. Las citocinas IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TFN) estimulan las células del pannus, activan los condrocitos "in situ" (estimulándolos a producir enzimas proteolíticas que degradan el cartílago) y pueden contribuir a la desmineralización local del hueso, activando los osteoclastos junto con la prostaglandina E2.

Por último hay que recordar que el nódulo reumatoide tiene una histología característica, con una zona central necrótica, una intermedia con macrófagos en empalizada que expresan antígenos DR y una zona externa con tejido de granulación.

6.4. Manifestaciones clínicas.

La AR es una poliartritis crónica. Aproximadamente en un 50-70% de los pacientes comienza de forma insidiosa con astenia, anorexia y sintomatología musculoesquelética imprecisa hasta que se produce la sinovitis. La clínica específica aparece de forma gradual con afectación poliarticular sobre todo de manos, muñecas, rodillas y pies y casi siempre simétrica (MIR 97-98F, 201). En un pequeño porcentaje el inicio es más agudo, con una poliartritis aguda con sintomatología general como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia y, en un tercio aproximadamente puede iniciarse con afectación de una o pocas articulaciones.

1. AFECTACIÓN ARTICULAR (tabla 17).

DISTRIBUCIÓN.

La AR puede dañar prácticamente cualquier articulación diartrodial, salvo las interfalángicas distales, (MIR 95-96F, 146) que se afectan con escasa frecuencia. Las articulaciones que más habitualmente se afectan al inicio de la enfermedad son las metacarpofalángicas, y, casi con igual frecuencia, muñecas. Algo menos pero también muy frecuente al inicio es la inflamación de interfalángicas proximales y metatarsofalángicas. A nivel axial el daño se puede producir a nivel de la columna cervical con desarrollo de subluxación atloaxoidea, mientras que si se da dolor a nivel lumbar o sacroilíaco hay que considerar que se debe a otro motivo y no a afectación por la enfermedad a diferencia de lo que ocurre en las espondiloartropatías. (MIR 97-98, 236). La subluxación atloaxoidea suele manifestarse como dolor occipital, siendo rara, aunque posible, la compresión medular.

Tabla 17. Afectación articular en A.R.

	A.R. de inicio %	A.R. tardía %
• MCFs	52	87
• Muñecas	48	82
• IFPs	45	63
• MTFs	43	48
• Hombros	30	47
• Rodillas	24	56
• Tobillos	18	53
• Codos	14	21

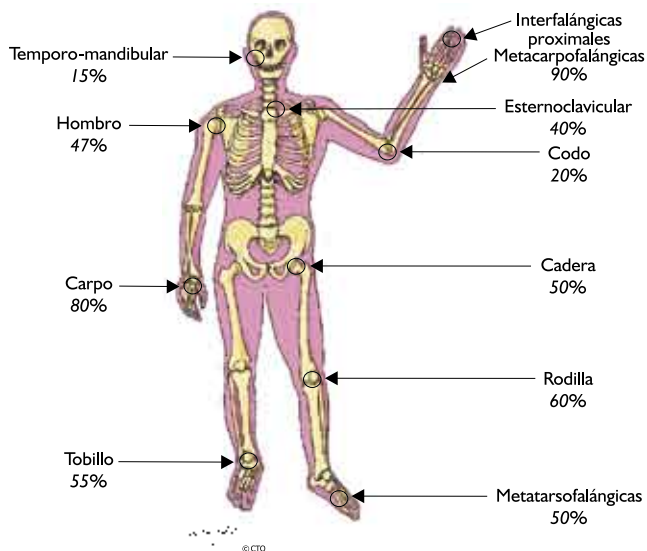


Figura 22. Frecuencia de afectación articular en la AR.

CLÍNICA.

La clínica suele comenzar por **dolor** en las articulaciones afectadas que se origina por distensión de la cápsula articular que esta muy inervada por fibras dolorosas. Las articulaciones afectadas se encuentran **inflamadas**, lo que a la exploración se demuestra por aumento de volumen de la articulación. Este aumento de volumen se puede deber a derrame articular o bien a la hipertrofia sinovial o incluso a la inflamación de vainas tendinosas. En la rodilla, el aumento de volumen y dolor en la zona posterior puede deberse a la aparición de un quiste de Baker. Es habitual y muy característica también la aparición de **rigidez** matutina prolongada por más de una hora. En fases evolucionadas aparecen **deformidades** articulares. Se desarrollan subluxaciones y luxaciones provocadas por laxitud de las estructuras de apoyo de la articulación, por anquilosis y destrucción ósea, o por debilitamiento e incluso ruptura de tendones y ligamentos. Puede encontrarse también otro tipo de lesiones como tenosinovitis y debilidad muscular y/o atrofia que aumenta la incapacidad funcional. Las deformidades más características de la enfermedad son: desviación en ráfaga cubital por subluxación de articulaciones metacarpofalángicas, flexión de IFD (dedo en martillo) y en el primer dedo hiperextensión de la MCF con flexión de IF (deformidad en Z). En pies, la lesión más característica es el hundimiento del antepié, pero también el ensanchamiento del metatarso, el hallux valgus, la subluxación plantar de la cabeza de los metatarsianos, los dedos en martillo con desviación lateral, de forma que el primero se sitúa en ocasiones por encima o por debajo del segundo (MIR 97-98, 228).

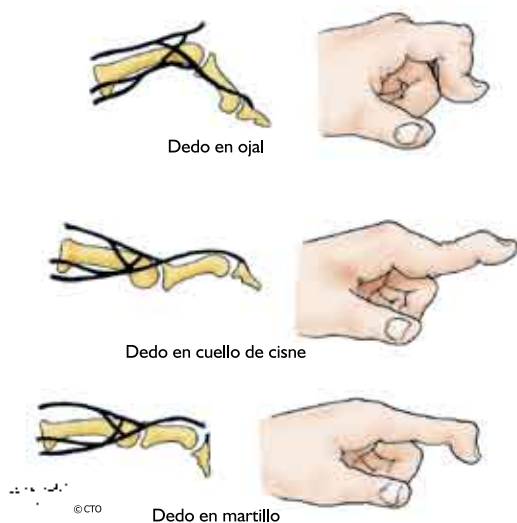


Figura 23. Deformidades de las falanges en la AR.

2. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.

A veces éstas son el signo principal de actividad de la enfermedad, aunque en la mayoría de los casos no tiene una gran importancia

clínica. Estas manifestaciones aparecen más frecuentemente en pacientes con títulos altos de factor reumatoide.

a) **Nódulos reumatoides** (20-30% de pacientes con AR). Pueden aparecer en cualquier órgano, pero habitualmente se localizan bajo la en zonas de presión como la bolsa olecránica, zona proximal del cúbito, tendón de Aquiles y occipucio. Son de consistencia firme, están adheridos a planos profundos, y salvo cuando se sobreinfectan, no suelen ser dolorosos. El fenómeno inicial parece ser una vasculitis focal (MIR 95-96, 54).



Figura 24. Nódulo reumatoide.

b) **Vasculitis reumatoide** puede afectar a cualquier órgano. Es más frecuente en AR grave, de larga evolución y con títulos altos de FR. Puede producir desde lesiones digitales aisladas, hasta lesiones graves necrosantes con afectación del SNP (mononeuritis múltiple o polineuropatía), afectación cutánea (úlceras isquémicas, sobre todo de MMII o necrosis cutánea) o afectación visceral (pulmón, intestino, hígado, bazo, etc). La vasculitis renal es rara. Los hallazgos histológicos de esta vasculitis son similares a los de la PAN clásica. La arteritis digital produce infartos hemorrágicos en el lecho ungual y en los pulpejos de los dedos.

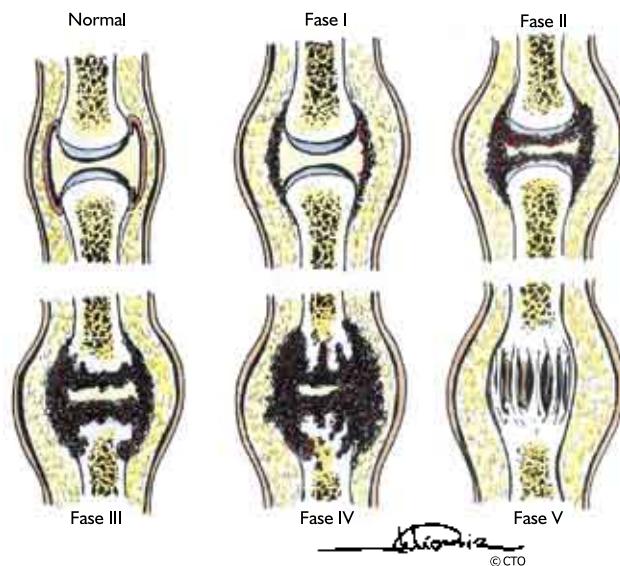


Figura 25. Afectación articular en la AR.

c) **Manifestaciones pleuropulmonares** (MIR 01-02, 26). Más frecuentes en varones. Las más importantes son:

- **Pleuritis**: es la más frecuente, aunque suele ser asintomática. El líquido pleural presenta aumento de proteínas (4 g/dl), LDH y ADA con un marcado descenso de los niveles de glucosa (30 mg/dl) y de complemento. El factor reumatoide es positivo. A menudo se resuelven cuando mejora la afectación articular.
- **Neumonitis intersticial/Fibrosis pulmonar**: sobre todo en bases. Aparece en AR graves. Puede producir una alteración de la capacidad de difusión pulmonar inicialmente y posteriormente el patrón en panel característico. Empeora el pronóstico de la enfermedad.

- Nódulos pulmonares: Puede ser únicos o múltiples y suelen localizarse en situación periférica. Suelen ser asintomáticos aunque pueden cavitarse y sobreinfectarse o provocar un neumotórax. Si aparecen en pacientes con neumoconiosis, se denomina síndrome de Caplan (MIR 95-96F, 149).
 - Bronquiolitis obliterante: con obstrucción de pequeños bronquios y bronquiolos. Poco frecuente.
 - Hipertensión pulmonar: poco frecuente pero empeora el pronóstico.
- d) **Manifestaciones cardíacas.** La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente, y suele ser asintomática, descubierta con más frecuencia en los estudios necrópsicos. El derrame pericárdico tiene características similares al descrito en la pleuritis. Otras formas de afectación cardíaca son la pericarditis constrictiva crónica, endocarditis (valvulitis sobre todo de válvula aórtica), miocarditis o depósito de amiloide
- e) **Manifestaciones neurológicas.** La compresión de nervios periféricos por la sinovitis inflamatoria o por las deformidades articulares es la manifestación más habitual. Puede producirse síndrome del túnel del carpo (mediano) que se produce por la frecuente afectación de muñecas, atrapamiento cubital, radial o tibial anterior. La presencia de vasculitis se puede asociar a neuropatía periférica. A veces hay manifestaciones neurológicas secundarias a la subluxación atloaxoidea (mielopatía cervical que cursa con babinski, hiperreflexia y pérdida de fuerza en extremidades). La afectación del SNC es excepcional.
- f) **Manifestaciones oculares.** La queratoconjuntivitis seca derivada de un síndrome de Sjögren secundario es la manifestación más frecuente (20%). La presencia de epiescleritis (suele ser leve y transitoria) o escleritis (con afectación de capas profundas y más grave) es poco habitual (1%). La lesión es similar al nódulo reumatoide y puede causar un adelgazamiento con perforación del globo ocular (escleromalacia perforante).
- g) **Manifestaciones óseas.** Aparte de la osteopenia yuxtaarticular que se produce por la inflamación en las articulaciones afectas, se puede producir también una osteoporosis generalizada multifactorial (inmovilidad, tratamiento corticoideo y por la actividad de la enfermedad)
- h) **Manifestaciones renales:** Generalmente se produce por el uso de fármacos (glomerulonefritis membranosa por sales de oro o D-penicilamina; nefropatía por AINES) Ante una proteinuria en un paciente con AR de larga evolución también debemos considerar la posibilidad de amiloidosis.
- i) **Manifestaciones hepáticas:** Puede producirse elevación de las enzimas hepáticas en relación a la actividad de la enfermedad y asociada a la presencia de otros parámetros de actividad. Es habitual la elevación enzimática aislada secundaria al uso de fármacos hepatotóxicos como AINES y, fundamentalmente MTX o Leflunomida. Habitualmente se produce normalización de los niveles al suspenderlos
- j) **Síndrome de Felty.** Aparición de esplenomegalia y neutropenia en pacientes con AR crónica. A veces presentan anemia y trombopenia. Es más frecuente en AR de larga evolución con niveles altos de FR, nódulos subcutáneos y otras afectaciones sistémicas. Suelen presentar inmunocomplejos circulantes y consumo sistémico del complemento. Pueden presentar infecciones como consecuencia de la neutropenia
- k) **Amiloidosis.** Es una complicación infrecuente de los pacientes con AR de larga evolución y persistencia de la actividad de la enfermedad. Puede dar múltiples síntomas por afectarse cualquier órgano (colestasis por depósito en hígado, diarrea por depósito en intestino o insuficiencia cardíaca), aunque habitualmente produce proteinuria que puede alcanzar rango nefrótico (MIR 97-98F, 203).
- l) **Manifestaciones hematológicas.** La anemia es multifactorial, asociada tanto al proceso inflamatorio crónico como a la ferropenia. Suele existir una anemia normocítica normocrómica como reflejo de una alteración de la eritropoyesis. Se relaciona con el grado de afectación articular y es la manifestación hematológica más frecuente (MIR 99-00, 92). Puede observarse en casos graves eosinofilia. En relación con la actividad de la enfermedad se puede observar trombocitosis. Puede haber leucocitosis o leucopenia en el sde de Felty. Se ha relacionado la artritis reumatoide con una mayor probabilidad de desarrollar

linfoma, sobre todo de células B grandes. Esta complicación se da con mayor probabilidad en los pacientes con actividad inflamatoria marcada.

6.5. Evolución y pronóstico.

La evolución de la AR es variable (MIR 98-99F, 238). La mayoría tienen una actividad mantenida, fluctuante con un grado variable de deformidad articular. Las remisiones son más probables durante el primer año. La progresión de la enfermedad es mayor en los 6 primeros años y luego tiende a remitir. Tienen peor pronóstico los pacientes con títulos elevados de FR, elevación de la VSG, PCR y haptoglobina, nódulos subcutáneos, erosión radiológica en la valoración inicial, presencia de más de 20 articulaciones afectadas, nivel socioeconómico bajo y HLA-DRB1*0401 o DRβ*0404.

La esperanza de vida se acorta en la AR. La mortalidad está ligada a la afectación articular más grave y se atribuye a infección, hemorragia gastrointestinal y efectos secundarios de los fármacos. Además recientemente se ha descrito que las enfermedades cardiovasculares contribuyen también a un aumento de la mortalidad en los pacientes con AR, que puede disminuirse mediante un eficaz control de la actividad inflamatoria.

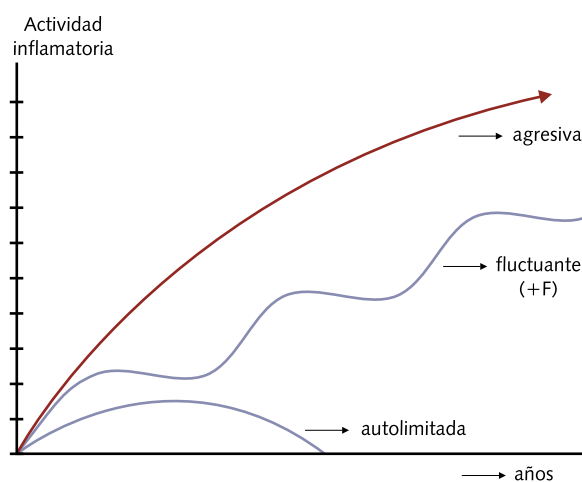


Figura 26. Evolución de la artritis reumatoide.

6.6. Diagnóstico.

DATOS DE LABORATORIO.

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de AR. Los factores reumatoides (FR) son anticuerpos que reaccionan con la porción Fc de la IgG. En las pruebas de laboratorio habituales el tipo de anticuerpo detectado suele ser IgM. El FR aparece en las dos terceras partes de los pacientes adultos con AR aunque no es específico de esta enfermedad, aparece en otras enfermedades como Sde de Sjögren, LES, hepatopatías crónicas, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, y enfermedades infecciosas (leishmaniasis, esquistosomiasis, paludismo, endocarditis bacteriana subaguda, mononucleosis infecciosa, hepatitis B, TBC, sífilis, lepra). También se encuentra FR en un 5% de la población sana y más frecuentemente cuanto más ancianos (10-20% de la población mayor de 65 años).

El FR NO establece el diagnóstico de AR, pero puede tener importancia pronóstica, ya que los pacientes con títulos elevados suelen tener una afectación más grave y progresiva con clínica extraarticular. Suele ser constante en pacientes con nódulos o vasculitis.

Existen otros anticuerpos que aparecen en la AR como aquellos dirigidos contra la citrulina que pueden tener utilidad en el diagnóstico.

En el 15-40% se encuentra ANA en títulos bajos con patrón homogéneo. No se encuentran anti-ADN como en el LES. El complemento sérico suele estar normal, salvo en los casos graves, sobre todo asociados a vasculitis, en que desciende.

En la AR existe con frecuencia anemia normocítica y normocrómica, que se relaciona con la actividad de la enfermedad.

La VSG, la PCR y otros reactantes de fase aguda como la ceruloplasmina, suelen estar elevados en la AR y se correlacionan con la

actividad (el FR tiene menos utilidad para monitorizar la actividad de la enfermedad) (MIR 98-99, 84).

El líquido sinovial es **inflamatorio** con complemento bajo.

RADIOLOGÍA.

Inicialmente, sólo hay tumefacción de partes blandas y no es útil para el diagnóstico. Cuando avanza la enfermedad hay un patrón característico con afectación articular simétrica, osteopenia yuxtaarticular (“en banda”), pérdida de cartilago articular y erosiones óseas (subcondrales). Otras pruebas de imagen como la gammagrafía ósea o la RNM detectan con mayor anticipación las lesiones óseas, aunque no suelen ser necesarias para el diagnóstico

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

El “American College of Rheumatology” ha revisado los criterios para el diagnóstico de AR (tabla 18), con una sensibilidad y especificidad cercana al 90%. No obstante, el hecho de no cumplir estos criterios, sobre todo durante las primeras fases de la enfermedad, no excluye el diagnóstico (MIR 99-00F, 89; MIR 95-96F, 148).

Tabla 18. Criterios revisados en 1.987 para la clasificación de la artritis reumatoide.

1. **Líneas básicas para la clasificación:**
 - a. Se necesitan cuatro de los siete criterios para clasificar a un paciente como afectado de artritis reumatoide.
 - b. Los pacientes con dos o más diagnósticos clínicos no quedan excluidos.
2. **Criterios:**
 - a. **Rigidez matutina:** rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura una hora antes de que se alcance la mejoría funcional máxima.
 - b. **Artritis de tres o más áreas articulares:** al menos tres áreas articulares, observadas simultáneamente por un médico, con tumefacción de partes blandas o derrame articular, no solamente sobre áreas con hipertrofia ósea. Las 14 áreas articulares que se pueden afectar son interfalángica proximal derecha e izquierda, metacarpofalángica, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángica.
 - c. **Artritis de las articulaciones de la mano:** artritis de la muñeca, articulación metacarpofalángica o articulación interfalángica proximal.
 - d. **Artritis simétrica:** afectación simultánea de las mismas áreas articulares en ambos lados del cuerpo.
 - e. **Nódulos reumatoides:** nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
 - f. **Factor reumatoide sérico:** demostración de concentraciones séricas anómalas de factor reumatoide por cualquier método con el que el resultado haya sido positivo en menos del 5% de personas control normales.
 - g. **Alteraciones radiológicas:** alteraciones típicas de AR en radiografías posteroanteriores de mano y muñeca, como erosiones o descalcificaciones óseas inequívocas, localizadas (o más intensas) en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas.

* Los criterios a-d deben estar presentes durante al menos 6 semanas. Los criterios b-e deben ser observados por un médico.

6.7. Tratamiento.

El tratamiento en la AR tiene un enfoque global y persigue fundamentalmente el control del dolor y de la inflamación articular. Consecuentemente pretende preservar la función articular, evitar su deformidad y conseguir una buena capacidad funcional., así como controlar los síntomas extraarticulares cuando aparecen.

Consideramos un tratamiento multidisciplinar: de fisioterapia, farmacológico y finalmente quirúrgico cuando no es efectivo el tratamiento farmacológico o se precisa intervención sobre una articulación.

A) Fisioterapia y rehabilitación.

Aunque el reposo puede ayudar durante las fases muy sintomáticas, es preciso el ejercicio para mantener la movilidad articular y evitar

la atrofia muscular. El uso de férulas puede contribuir a mejorar o evitar las deformidades.

B) Alimentación.

Existen algunos estudios que promulgan el consumo de alimentos ricos en grasas poliinsaturadas para disminuir la actividad inflamatoria.

C) Fármacos.

1. **Analgésicos y AINES:** Son precisos prácticamente en todos los pacientes durante muchos periodos de la enfermedad. Puede usarse cualquiera, ya que ningún AINE ha demostrado ser más eficaz que el AAS en el control de los síntomas. Su misión es disminuir la inflamación y el dolor, pero no alteran el curso de la enfermedad, por lo que se usan de forma concomitante a los tratamientos modificadores siempre que sean precisos. La aspirina y otros AINES, debido a la capacidad que tienen de bloquear a la ciclooxigenasa (y por tanto la producción de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano) tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Estos fármacos tienen muchos efectos adversos relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa 1, como son la irritación gástrica, hiperazoemia, disfunción plaquetaria, exacerbación de rinitis alérgica y asma. Los inhibidores selectivos de la COX-2 ofrecen la ventaja de menor riesgo de complicaciones gastrointestinales, aunque hay que tener cuidado con su uso debido a los efectos secundarios a nivel cardiovascular que pueden presentar. (MIR 96-97, 116).

2. **Corticoides:** Se usan a dosis bajas (< de 10 mg de prednisona) como fármaco antiinflamatorio, y, en la mayoría de los casos mejoran los síntomas. Incluso, han demostrado en algunos estudios que retrasan la progresión radiológica. Sin embargo, debido a la alta tasa de efectos secundarios, incluso a dosis bajas, deben ser usados con precaución. Se pueden usar también infiltraciones locales intraarticulares.

3. **Fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES):** Se incluyen dentro de este grupo fármacos que frenan o retrasan la destrucción articular. El tratamiento con estos fármacos debe iniciarse desde el primer momento en que se diagnostica la enfermedad, ya que han demostrado que su uso temprano modifica la progresión de la enfermedad. Su efecto no empieza a notarse hasta semanas o meses de iniciarlos. Se usan de forma conjunta con AINES y/o corticoides. Si no se produce respuesta a uno de ellos puede cambiarse por otro o incluso usarse en terapia combinada (MIR 00-01, 79; MIR 97-98F, 205; MIR 96-97, 256; MIR 94-95, 182).

Se incluyen:

- **Metotrexato.** Actualmente es el fármaco preferido para el tratamiento de la AR debido a su eficacia y tolerancia (MIR 05-06, 79). Se administra en una única dosis semanal de 7,5 a 25 mgr semanales. El uso simultáneo de ácido fólico o folínico disminuye algunos efectos adversos. Los efectos secundarios que hay que tener en cuenta para su control son: molestias gastrointestinales (que se minimizan con su administración parenteral), úlceras orales, toxicidad hematológica, hepática, y desarrollo de neumonitis (MIR 02-03, 226).
- **Sulfasalazina:** fármaco eficaz aunque con frecuencia presenta intolerancia a nivel gastrointestinal. Suele utilizarse en combinación con otros fármacos (MTX fundamentalmente +/- HCQ).
- **Antipalúdicos:** actualmente se usa más la hidroxiclороquina que la cloroquina debido a su menor frecuencia de efectos secundarios (retinopatía fundamentalmente) (MIR 99-00, 109). Se usa en terapia combinada sobre todo (con MTX habitualmente +/- SSZ).
- **Leflunomida:** Inhibe la proliferación de linfocitos T, inhibiendo la síntesis de pirimidinas. Se puede administrar sola o en combinación con metotrexato atendiendo a su principal efecto secundario, la hepatotoxicidad, que aparece más frecuentemente cuando se usa en combinación con MTX. Constituye la principal alternativa al tratamiento con MTX.
- **Sales de oro y D-penicilamina:** apenas se usan actualmente debido a su toxicidad hematológica y renal (desarrollo de GN membranosa) y a la existencia de otros fármacos, aunque es un tratamiento válido y eficaz en algunos casos.

4. **Agentes biológicos:** son sustancias dirigidas contra citoquinas implicadas en la AR. Han demostrado eficacia en pacientes en los

que la terapia convencional con FAMEs no ha resultado efectiva y también al principio de la enfermedad. Disminuyen la incapacidad y el deterioro articular:

- Fármacos anti TNF: **INFLIXIMAB** (Anticuerpo monoclonal quimérico (humano/ratón) dirigido contra el TNF alfa), **ADALIMUMAB** (anticuerpo totalmente humanizado frente a TNF) o **ETANERCEPT** (receptor soluble del TNF unido a una IgG1). Esto fármacos se utilizan actualmente con mucha frecuencia sobre todo en pacientes en los que no ha sido efectivo el tratamiento anterior. Resultan eficaces con o sin MTX asociado. Como efectos secundarios: 1.aumentan la posibilidad de padecer infecciones y sobre todo de reactivar una tuberculosis latente (hay que realizar mantoux y Rx de tórax para valorar profilaxis); 2. pueden inducir la formación de anticuerpos anti-DNA aunque rara vez se desarrolla un lupus inducido; 3. reacciones locales en el lugar de inyección o reacciones alérgicas; 4.empeoramiento de insuficiencia cardíaca; 5. rara vez pueden provocar una enfermedad desmielinizante
- Otras interleukinas: **ANAKINRA** (fármaco antagonista recombinante de los receptores de IL-1) es menos usado en la AR que los anti-TNF aunque también es eficaz en el tratamiento de la enfermedad.

5. Inmunosupresores: La azatioprina, la ciclofosfamida y la ciclosporina han sido utilizadas en los pacientes con enfermedad severa y parecen tan eficaces como los FAMEs, aunque dados sus efectos secundarios han sido relegados pacientes que no responden a los fármacos modificadores de la enfermedad y terapias biológicas, o que presentan manifestaciones severas extraarticulares como vasculitis.

D) Cirugía.

Se realiza en articulaciones gravemente lesionadas mediante artroplastia (rodilla, cadera).

También puede realizarse de forma más precoz sinovectomía, reduciendo el daño que el pannus sinovial puede desarrollar en el hueso.

6.8. Artritis idiopática juvenil.

Se engloban bajo este término todas las artritis de causa desconocida, de más de seis semanas de duración que aparecen en pacientes de menos de 16 años. Hablamos de inicio poliarticular cuando se

afectan 5 o más articulaciones, mientras que hablamos de inicio oligoarticular cuando se afectan 4 o menos articulaciones.

La *etiopatogenia* es desconocida. Se han valorado infecciones extraarticulares por patógenos como el virus de Epstein-Barr, parvovirus o rubéola y también una cierta base hereditaria, aunque son raros los casos dentro de una misma familia.

Se clasifican en ocho grupos según su evolución durante los primeros seis meses de enfermedad:

1. Artritis sistémica o enfermedad de Still
2. Poliartitis seropositiva.
3. Poliartitis seronegativa.
4. Oligoartritis persistente.
5. Oligoartritis extendida.
6. Artritis asociada a entesitis.
7. Artritis psoriásica.
8. Artritis indiferenciadas.

Al hablar de la AIJ conviene hacer una reseña especial a dos tipos:

A) Los pacientes con forma sistémica o enfermedad de Still (20%) (MIR 03-04,23), ya que suelen debutar inicialmente solo con fiebre y síntomas generales antes del debut de la artritis, por lo que muchos de estos pacientes son estudiados como fiebre de origen desconocido. La fiebre es intermitente con uno o dos picos diarios y el rash maculopapular, localizado en tronco y extremidades. Es evanescente (coincidiendo con la fiebre), migratorio y no suele ser pruriginoso. Se afectan principalmente rodillas, tobillos, muñecas y columna cervical. En el 70% aparecen adenopatías simétricas en región cervical, axilar, epitroclear o inguinal que pueden hacer sospechar un linfoma. Las adenopatías mesentéricas pueden producir dolor abdominal que simule un abdomen agudo. En un 25% hay esplenomegalia. La hepatomegalia es menos frecuente, pero sí lo es un moderado aumento de las transaminasas. La pericarditis suele ser subclínica. La miocarditis y la endocarditis son excepcionales. En un 20% de los casos se aprecia pleuritis aislada o asociada a pericarditis. La proteinuria persistente puede indicar la evolución a amiloidosis. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada.

Durante los períodos de actividad de la enfermedad se produce retraso del crecimiento. La VSG y la proteína C reactiva (PCR) están elevadas y son marcadores de la actividad de la enfermedad. Hay leucocitosis y trombocitosis durante los picos febriles. La anemia es progresiva y se produce por la propia enfermedad y por el déficit de

Tabla 19. Formas clínicas en la ACJ.

Formas clínicas	Edad	Sexo	FR	ANA	HLA	Afectación articular	Complicaciones sistémicas
Sistémica	< 5	M=H	-	-	DR4,DR5,DR8	Poliartitis	Fiebre, rash en cara, tronco y extremidades evanescente, adenopatías, hepatoesplenomegalia, serositis
Poliartitis FR+	>14	M>H	+	50-75%+	DR4,DR5,DR7	Poliartitis simétrica similar al adulto	Fiebre, Sde de Felty...
Poliartitis FR-	<14	M>H	-	20%+	DR8,DQ4	Poliartitis menos agresiva, puede ser asimétrica	Febrícula, anemia...
Oligoarticular persistente	<6	M>H	-	75-90% +	DR5	Oligoarticular asimétrica con afectación de grandes articulaciones y pequeñas de las manos	Iridociclitis crónica (sobre todo en ANA+)
Oligoarticular expandida						Similar, pero luego se extiende a poliarticular	
A. asociada a entesitis	> 8	H>M	-	-	HLA B27	Se engloban las espondiloartropatías (EII, EA, ARe). Oligoartritis asimétrica de MMII. Suelen iniciarse como entesitis. Afectación axial posterior.	EA: uveítis aguda anterior. AReactiva: uretritis, conjuntivitis, lesiones cutáneas excepcionalA. EII: sint. gastrointestinales, eritema nodoso, aftas...
A. psoriásica	Variable	H<M	-	25-50% +	DR1 y DR6HLA B27 si sacroileitis	Oligoartritis asimétrica de grandes y pequeñas articulaciones	Dactilitis, pitting, psoriasis (o antecedentes familiares), sacroileitis, entesitis

EII: Enfermedad Inflamatoria intestinal; A Re: Artritis reactiva; EA: Espondilitis anquilosante

hierro. La ferritina, las inmunoglobulinas y el complemento están elevados en las fases de actividad. El factor reumatoide y los ANA son negativos.

El 50% de los casos evoluciona en brotes y después entra en un período de remisión. La mayoría de los niños se recuperan completamente con una mínima secuela articular. Un 30-40% desarrollan una poliartritis crónica con incapacidad funcional moderada-severa. El 5% de las AIJ evolucionan hacia amiloidosis, siendo más frecuente en las formas sistémicas de larga evolución y representa un dato de mal pronóstico. La mortalidad es de un 4% y sus causas principales son el fallo renal y las infecciones.

B) AIJ oligoarticular. Aparece en un 35% de los casos, siendo por lo tanto la forma más frecuente. Predomina en niñas menores de 6 años. La artritis afecta sobre todo a grandes articulaciones (rodillas, tobillos y codos), respetando habitualmente la cadera. Es frecuente la asimetría. El FR es negativo y más del 50% tiene ANA positivo.

Un tercio de los niños tiene una artritis persistente mono u oligoarticular con buen pronóstico funcional, otro tercio desarrolla una poliartritis similar a las formas poliarticulares con peor pronóstico. Pero lo que empeora el pronóstico en este grupo, es la aparición de una uveítis crónica (20%) que puede evolucionar hacia la ceguera. Suele aparecer durante los dos primeros años de la enfermedad e incluso puede preceder a la artritis.

La exploración con lámpara de hendidura demuestra un exudado inflamatorio en la cámara anterior y un precipitado querático puntiforme en la cara posterior de la córnea. Si evoluciona se complica con queratopatía en banda, sinequias posteriores, cataratas secundarias y glaucoma. Los ANA son positivos en más del 75% y hay asociación con el HLA-DR5.

El pronóstico depende del diagnóstico y del tratamiento precoz, por lo que se deben examinar con lámpara de hendidura cada 3 meses durante los dos primeros años, y luego cada 6 meses. El tratamiento se inicia con corticoides y midriáticos tópicos, y si no se controla se pueden administrar corticoides subconjuntivales, esteroides sistémicos o inmunosupresores (siendo la ciclosporina el más utilizado).

TRATAMIENTO.

El tratamiento es similar al tratamiento del adulto, adecuando la dosis de los fármacos al peso del niño.

Las medidas generales como fisioterapia, férulas y el ejercicio de movilización de las articulaciones afectadas son especialmente importantes en los niños para evitar deformidades, atrofia muscular y conservar la función articular.

1. Los AINEs son la base del tratamiento inicial, sobre todo en las formas oligoarticulares y con buen pronóstico aunque en aquellas formas agresivas y poliarticulares se debe realizar un tratamiento precoz con modificadores de la enfermedad igual que en el adulto. Los salicatos han dejado de usarse debido a los efectos secundarios como sde de Reye. Los más usados son naproxeno, ibuprofeno o tolmetin. Puede considerarse el uso de indometacina o de COX-2 en algunos casos.
2. **Corticoides:** debido a la alta tasa de efectos secundarios debe limitarse su uso a las situaciones indiscutiblemente necesarias, fundamentalmente en complicaciones y brotes de la forma sistémica. Sin embargo los corticoides intraarticulares son muy usados en las formas oligoarticulares.
3. **FAME:** se usan MTX (de primera elección en formas poliarticulares o en aquellas con afectación persistente o severa e incluso en uveítis crónica resistente a corticoides), Sulfasalazina (en las espondiloartropatías) e hidroxcloroquina (en combinación con MTX +/-SSZ)
4. **Fármacos biológicos:** el único que presenta indicación actualmente para la AIJ es el Etanercept, el resto están pendientes de ser aprobados. Se usa en aquellos casos poliarticulares refractarios a MTX
5. **Inmunosupresores:** Se usan poco debido a sus efectos secundarios, aunque pueden considerarse en casos de formas sistémicas graves. Además la ciclosporina puede ser útil en el tratamiento de la uveítis crónica refractaria a corticoides y el clorambucil en casos de amiloidosis (pero tiene riesgo de neoplasias posteriores por lo que apenas se usa).

TEMA 7. ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS.

Dentro del grupo de las espondiloartropatías o espondiloartritis, se engloban un conjunto de enfermedades que comparten características clínicas, radiológicas, patogénicas y especialmente de predisposición genética peculiares para este grupo y que las diferencia de otras enfermedades reumáticas, sobre todo de la artritis reumatoide.

Las características comunes de estas enfermedades (**tabla 20**) se encuentran de forma más exacerbada en la espondilitis anquilosante, que es el paradigma de ellas (**MIR 99-00, 116**).

Tabla 20. Características de las espondiloartropatías.

- Ausencia de factor reumatoide.
- Ausencia de nódulos reumatoides.
- Artritis asimétrica de predominio en miembros inferiores, mono u oligoarticular.
- Sacroileitis y frecuente afectación axial.
- Manifestaciones sistémicas características (mucocutáneas, genitourinarias, intestinales y oculares).
- Asociación a antígeno HLA B27.
- Agregación familiar.
- Presencia de entesitis.

Las enfermedades que se incluyen dentro de este grupo se reflejan en la (**tabla 21**). La enfermedad de Whipple, e incluso la enfermedad de Behçet, que llegaron a considerarse integrantes de este tipo de enfermedades, hoy no forman parte de ellas.

Tabla 21. Entidades incluidas dentro de la espondiloartritis.

- Espondilitis anquilosante.
- Artropatía psoriásica.
- Artritis reactiva.
- Artritis de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Espondilitis juvenil.
- Espondiloartropatías indiferenciadas.
- Síndrome SAPHO.

La espondiloartropatía indiferenciada incluiría aquellos pacientes con rasgos clínicos, biológicos y radiológicos de las espondiloartropatías, pero que no pueden ser tipificados dentro de una entidad nosológica concreta de acuerdo con los criterios clásicos que se utiliza para el diagnóstico de cada una de ellas.

La entesitis o entesopatía es la inflamación de las zonas adyacentes al hueso donde se insertan los ligamentos, tendones y fascias. La localización más típica es la inserción de la fascia plantar o del tendón de Aquiles en el calcáneo.

7.1. Espondilitis anquilosante.

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad crónica, inflamatoria y sistémica que afecta predominantemente al esqueleto axial. Su hallazgo distintivo es la afectación de las sacroilíacas.

EPIDEMIOLOGÍA.

La enfermedad es más frecuente en varones (3/1) y suele comenzar entre los 15 y los 30 años. Es raro el comienzo antes de los 9 años o después de los 40. La incidencia de la enfermedad es paralela a la prevalencia del antígeno HLA B-27, al que se asocia estrechamente. Más del 90% de los pacientes con EA son HLA B27 positivos, mientras que en la población general esta prevalencia es del 7% (**MIR 97-98, 237**). Existen sin embargo otros determinantes, también genéticos, que favorecen la aparición de la enfermedad. Así mientras que el 2% de la población HLA B27 positiva padece EA, esta incidencia se eleva al 20% cuando la población HLA B-27 analizada es familiar en primer grado de pacientes con EA. Esta predisposición genética suplementaria podría estar mediada por el HLA B-60.

Además, la concordancia en gemelos univitelinos es del 67%, mientras que sólo alcanza el 12% en gemelos dicigóticos. Todo ello sugiere un modelo de susceptibilidad genética poligénica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las principales manifestaciones clínicas son las referidas al esqueleto axial.

El **dolor lumbar** es el síntoma inicial más característico y frecuente. Las cualidades del dolor propio de la EA (que lo distinguen de otras causas de dolor de naturaleza no inflamatoria y mucho más frecuentes) son el comienzo insidioso, duración superior a 3 meses y su carácter inflamatorio, esto es, que empeora con el reposo, llegando a despertar al paciente durante la noche y mejora con el ejercicio, tras un periodo más o menos prolongado de **rigidez** matutina. Suele localizarse en la región glútea o sacroilíaca y generalmente es bilateral (MIR 97-98, 223).

Pueden aparecer **dolores extraarticulares** producidos por la entesopatía en crestas ilíacas, trocánter mayor, tuberosidad isquiática y sobre todo talones.

El dolor torácico se produce por afectación de la columna dorsal, incluyendo las articulaciones costovertebrales o la entesopatía en las articulaciones costoesternales. Aunque se produce limitación de la expansión torácica, ésta no llega a condicionar una limitación ventilatoria.

La evolución hacia la anquilosis se produce sólo en algunos casos de la enfermedad. Cuando esto ocurre, generalmente al cabo de más de 10 años, llega a afectarse la columna cervical, de forma que el paciente adopta una postura inconfundible con la pérdida de la lordosis lumbar, la cifosis dorsal, el aplanamiento torácico y la cifosis cervical.

La afectación de las **articulaciones periféricas** no es habitual. Cuando se produce suele localizarse en el hombro y en la cadera. Esto suele suceder cuando la enfermedad comienza en la adolescencia y suele manifestarse en los primeros 10 años de evolución de la enfermedad. La participación de la cadera lo normal es que presente un curso insidioso, localización bilateral y carácter muy invalidante.

La participación de otras articulaciones periféricas es mucho más rara. Las rodillas, tobillos, carpos y metacarpofalángicas se afectan con un patrón oligoarticular y asimétrico. Suele producir síntomas leves y transitorios y es excepcional que sea erosiva (MIR 99-00F, 90).

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.

• **Uveítis anterior aguda.** Es la manifestación extraarticular más habitual (25-30%) (MIR 95-96F, 145). Es más común en los pacientes HLA B27. Suele ser unilateral y se manifiesta como dolor, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa. Los ataques de uveítis no duran más de 2-3 meses y curan sin dejar secuelas, aunque con una gran tendencia a recurrir incluso en el ojo contralateral.



Figura 27. Sinequia pupilar en una uveítis anterior, manifestación extraarticular más frecuente en la EA.

- **Afectación cardiovascular.** En pacientes con enfermedad evolucionada puede encontrarse inflamación de la raíz aórtica, que puede ser clínica o hemodinámicamente significativa, produciendo insuficiencia aórtica (10% de los pacientes con más de 30 años de evolución de la enfermedad). También se puede encontrar fibrosis del tejido de excitación-conducción que provoca diferentes grados de bloqueo AV.
- **Manifestaciones pleuropulmonares.** Son poco frecuentes y se producen tardíamente. La más frecuente y característica es la aparición de fibrosis en los dos lóbulos superiores pulmonares,

que adopta un patrón quístico y puede ser colonizada por *Aspergillus*, originando un micetoma. Se manifiesta clínicamente por tos, aumento de la disnea y ocasionalmente hemoptisis.

- **Manifestaciones neurológicas.** Se pueden producir por fracturas-luxación vertebrales, sobre todo a nivel cervical (C5-C6, C6-C7), subluxación atloaxoidea o síndrome de cola de caballo secundaria a aracnoiditis crónica.
- **Manifestaciones genitourinarias.** Las más frecuentes son la prostatitis crónica y la nefropatía IgA. También se puede producir proteinuria, deterioro de la función renal y necrosis papilar inducida por analgésicos.
- Es muy frecuente (30-60%) la presencia de **alteraciones inflamatorias** histológicas en colon e íleon, similar a la enfermedad de Crohn, pero no suelen dar clínica. Menos frecuente es la coexistencia de una auténtica enfermedad inflamatoria intestinal, junto con la espondilitis anquilosante (5-10%).
- La **amiloidosis** secundaria (AA) se llega a producir en el 6-8% de las formas de larga evolución.

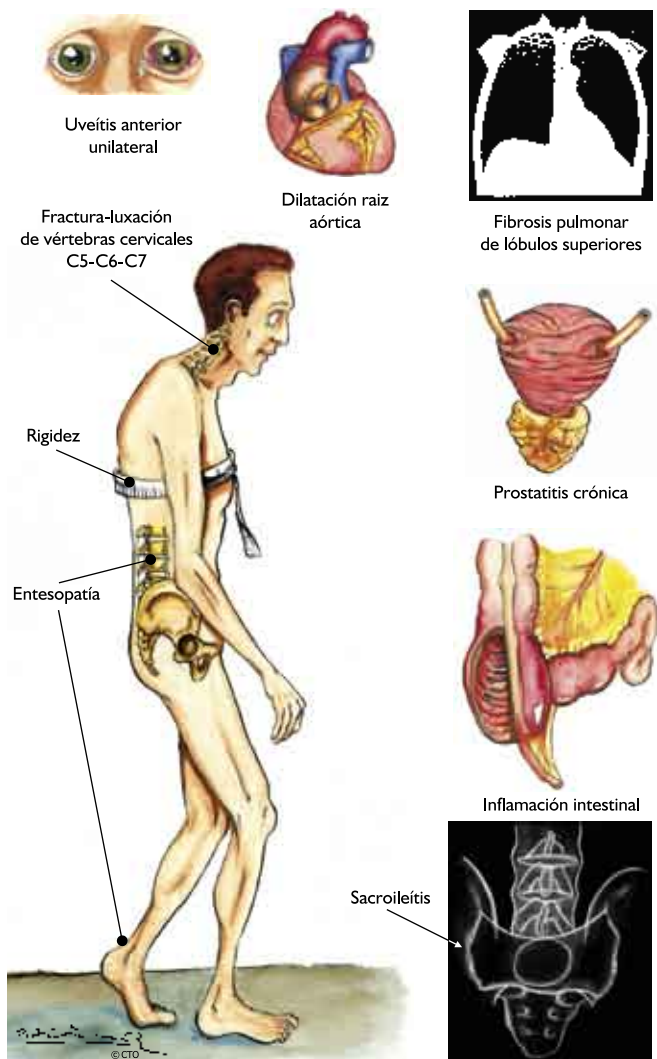


Figura 28. Espondilitis anquilosante (MIR 05-06, 81).

EXPLORACIÓN FÍSICA.

Puesto que inicialmente las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden ser muy sutiles, resulta fundamental la demostración de la limitación de la movilidad de la columna lumbar y el tórax, así como la presencia de sacroileítis.

- **Test de Schöber.** Valora la limitación de la movilidad de la columna lumbar. Se realiza con el paciente de pie, midiendo 10 cm por encima y 5 cm por debajo de la unión lumbosacra. Cuando la movilidad esté conservada, al realizar el paciente la flexión del tronco, la distancia entre las dos marcas establecida aumentará más de 5 cm (MIR 98-99F, 96).
- **Expansión torácica.** Se cuantifica midiendo la diferencia del perímetro torácico entre la inspiración y la espiración forzada. La expansión normal es superior a 5 cm. Se realiza en el 4º espacio intercostal en varones o bien submamario en mujeres.

- La sacroileítis puede demostrarse en la exploración por la palpación directa de las sacroilíacas o diferentes maniobras de provocación que desencadenan dolor. Estas maniobras son útiles en las fases iniciales de la enfermedad, ya que en fases avanzadas las sacroilíacas evolucionan hacia la anquilosis y las maniobras son negativas.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

Es habitual la elevación de la VSG, que no guarda una correlación estrecha con la actividad de la enfermedad axial y sí con la actividad de la enfermedad articular periférica. La PCR (proteína C reactiva) también está elevada y guarda quizá una mejor correlación con la actividad de la enfermedad. Aparece hipergammaglobulinemia a expensas de IgA. Los niveles de complemento suelen estar normales o elevados. No es propio de la enfermedad la presencia de ANA ni de factor reumatoide (que aparecen con la misma frecuencia que lo hacen en la población sana).

El líquido articular es de características inflamatorias, sin ninguna peculiaridad respecto a otras artropatías inflamatorias.

Los tests de función pulmonar no suelen estar alterados por la compensación que realiza el diafragma. Puede encontrarse una discreta disminución de la capacidad vital y un aumento del volumen residual.

RADIOLOGÍA.

La presencia de sacroileítis radiológica es condición **imprescindible** para el diagnóstico de EA. Habitualmente es bilateral, simétrica y de grado avanzado (tabla 22). Se produce "borramiento" del hueso subcondral y aparición de erosiones y esclerosis en el hueso subyacente. Estos cambios aparecen en los 2/3 inferiores de la articulación y son el resultado de la condritis y la osteítis adyacente. La afectación aparece inicialmente en el borde ilíaco, ya que el cartílago es aquí más fino que en la vertiente sacra.

Tabla 22. Clasificación de la sacroileítis.

Grado 0	Sacroilíacas normales.
Grado I	Pseudoensanchamiento del espacio articular.
Grado II	Estrechamiento del espacio articular, esclerosis y erosiones.
Grado III	Formación de puentes óseos.
Grado IV	Anquilosis completa de la articulación.

En la columna vertebral se afectan inicialmente las capas externas del anillo fibroso, allí donde se insertan en los bordes del cuerpo vertebral. Se produce una esclerosis ósea reactiva que se traduce radiológicamente como un realce óseo de los ángulos anterosuperior y anteroinferior de la vértebra, que forma cuadratura de las vértebras ("squaring"). Posteriormente se va desarrollando la gradual osificación de las capas superficiales del anillo fibroso, formando puentes entre las vértebras en sentido vertical (denominados sindesmofitos). Simultáneamente se puede producir inflamación y posterior anquilosis de las articulaciones interapofisarias y osificación de algunos ligamentos, lo que origina en fases tardías el aspecto de columna en caña de bambú.

Por lo tanto, la radiología convencional es suficiente para el diagnóstico en las fases avanzadas de la enfermedad. En las fases más precoces, donde los hallazgos radiológicos resulten menos evidentes es de utilidad la TC, gammagrafía ósea o la RM para depurar dichas imágenes. Esta última es de especial utilidad en los pacientes con síndrome de cola de caballo, en los que puede identificar divertículos aracnoideos (MIR 01-02, 80; MIR 98-99, 89; MIR 96-97F, 95).

DIAGNÓSTICO.

Para el diagnóstico de la EA se utilizan los criterios de Nueva York modificados de 1.984 (tabla 23).

A pesar de que el 90% de los pacientes son HLA B27 positivos, la presencia de éste no es condición necesaria ni suficiente para el diagnóstico de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El principal diagnóstico diferencial se debe establecer con la hiperostosis anquilosante vertebral (enfermedad de Forestier), que

afecta a individuos de edad más avanzada, suele ser asintomática y no afecta a las sacroilíacas ni a las articulaciones interapofisarias. En ambas se producen puentes óseos que pueden llegar a fusionar la columna por completo, pero éstos son más gruesos y exuberantes en la hiperostosis anquilosante.

Tabla 23. Criterios diagnósticos de la EA.

Criterios clínicos.

1. Limitación de la movilidad de la columna en los planos frontal y sagital.
2. Dolor lumbar de características inflamatorias.
3. Limitación de la expansión torácica.

Criterios radiológicos.

1. Sacroileítis bilateral grado II o superior.
2. Sacroileítis unilateral grado III o IV.

El diagnóstico se establece cuando el paciente cumple el criterio radiológico y al menos un criterio clínico.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

La enfermedad tiene un curso lento, con exacerbaciones y sobre todo remisiones prolongadas. Las formas invalidantes con anquilosis no son la norma, e incluso muchos de los pacientes con cambios radiológicos muy acusados, tienen una capacidad funcional aceptable. Los factores que se asocian a mal pronóstico son:

- El comienzo precoz de la enfermedad (antes de los 16 años).
- La afectación persistente de las articulaciones periféricas, fundamentalmente de la cadera.

Con todo, la enfermedad, en la mayoría de los casos, permite al paciente desarrollar una vida normal con escasas secuelas.

TRATAMIENTO.

No existe tratamiento específico que detenga el curso de la enfermedad, por lo que la actitud va dirigida a controlar la inflamación y a mantener la mejor capacidad funcional posible, previniendo las deformidades. Por ello, la principal medida es evitar la inmovilidad con ejercicios físicos adaptados al dolor y la situación funcional del paciente. Una de las actividades más beneficiosas es la natación.

El tratamiento médico es fundamentalmente el uso de AINEs (MIR 03-04, 16). Aunque la fenilbutazona es el fármaco más eficaz en el control sintomático de esta enfermedad, su uso se ha limitado a las formas especialmente graves por su toxicidad hematológica (anemia aplásica y agranulocitosis). La indometacina (75-150 mg/día) es el fármaco más utilizado.

La afectación periférica puede responder al uso de sulfasalacina o metrotexate, que sin embargo son ineficaces en el control de la enfermedad axial.

En los últimos años el empleo de infliximab y etanercept en estos pacientes ha mostrado una mejoría espectacular en el curso de la enfermedad, incluyendo la afectación del esqueleto axial. Aunque aún no podemos afirmar que el tratamiento detenga la progresión de la enfermedad parece razonable incluirlo como un arma terapéutica más.

Los corticoides pueden ser de utilidad de forma intralesional en la entesopatía o la sinovitis persistente que no responda al tratamiento con AINEs. Incluso pueden ser de utilidad en el control de la sacroileítis, aunque para la administración intralesional en estos casos es necesario el control con TC (MIR95-96F, 154).

El tratamiento quirúrgico de la afectación de la cadera puede ofrecer gran alivio sintomático, dada la marcada incapacidad funcional que origina.

7.2. Artritis reactiva.

La artritis reactiva (ARe) es una sinovitis estéril, que puede ser mono u oligoarticular y que se produce después de un proceso infeccioso (no siempre demostrado) con un periodo de latencia no superior a un mes. No se trata de una artritis infecciosa ya que no es posible aislar al germen en la articulación.

Aunque atendiendo a esta definición y en sentido estricto, podríamos incluir en este concepto enfermedades como la fiebre reumática, la enfermedad de Lyme, algunas artritis víricas o formas

de enfermedad gonocócica diseminada, lo que entendemos en la actualidad como ARE es un cuadro clínico incluido dentro de las espondiloartropatías, que se caracteriza por artritis periférica, entesopatía, sacroileítis, y que se asocia a menudo al HLA B27.

Este cuadro aparece tras una infección genitourinaria o gastrointestinal. El síndrome de Reiter se define como la asociación de uretritis, conjuntivitis y artritis. Representa sólo una parte del espectro de la ARE, y por lo tanto es más correcto utilizar esta última denominación, aunque en ocasiones ambas nomenclaturas se intercambian (MIR 94-95, 185).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA.

Existen dos formas de ARE, de origen entérico (más frecuente en Europa) y genitourinario (más frecuente en EEUU y Reino Unido). Los principales gérmenes responsables de una infección gastrointestinal que se complica con la aparición de una ARE son la *Shigella flexneri*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*. En las formas de origen genitourinario el agente desencadenante suele ser la *Chlamydia trachomatis* y con menor frecuencia el *Ureoplasma urealiticum* (MIR 97-98, 235).

Las formas de origen genitourinario son más frecuentes en varones (quizá porque es más fácil diagnosticar la uretritis que la cervicitis). Las formas entéricas no muestran predominio sexual.

Se trata de una enfermedad propia de **adultos jóvenes**, aunque se han descrito casos en ancianos y niños. El 60-80% de los pacientes son HLA B27 +, siendo además en ellos en los que aparecen las formas más agresivas y con más tendencia a la cronicidad. Existe además predisposición familiar a padecer la enfermedad.

PATOGENIA.

Todas las bacterias involucradas en el desarrollo de artritis reactivas son intracelulares y afectan característicamente a las mucosas, sugiriendo una respuesta inmune anormal en éstas. Probablemente el mecanismo sería la aparición de una respuesta antibacteriana local, que posteriormente se reproduciría en la sinovial al existir en ésta componentes que guardarían una similitud morfológica con alguna estructura bacteriana.

Aunque el papel del HLA B27 no esté completamente desvelado, probablemente la molécula HLA jugaría un papel en la presentación del antígeno bacteriano a los linfocitos T, en los que induciría una respuesta que produciría la reacción cruzada entre un péptido bacteriano y otro estructuralmente similar derivado del tejido articular normal.

Los pacientes con SIDA desarrollan con frecuencia ARE, además con formas agresivas, especialmente en los pacientes homosexuales, siendo de hecho la causa más frecuente de artritis en estos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El antecedente de infección no se recoge en todos los casos de la enfermedad e incluso la evidencia analítica de dicha infección no se encuentra siempre.

Las manifestaciones articulares suelen ser las que dominan el cuadro clínico en forma de **artritis de comienzo abrupto mono u oligoarticular**, aditiva, asimétrica y de predominio en miembros inferiores, que afecta a rodillas, tobillos, metatarsofalángicas e interfalángicas de los dedos de los pies. La artritis, al presentarse de forma aguda, suele ser inicialmente monoarticular y mostrar signos inflamatorios muy acusados (intenso dolor, abundante líquido sinovial con características de líquido inflamatorio, superando en ocasiones los 50.000 PMN en el recuento). Plantea diagnóstico diferencial con la artritis séptica y las artritis microcristalinas.

La dactilitis o "dedo en salchicha", es la tumefacción difusa de un dedo producida por afectación de la IFP e IFD. Es propia de la artropatía psoriásica y de la ARE.

Se puede encontrar dolores producidos por la entesitis, sobre todo en forma de talalgia (por afectación de la inserción en el calcáneo de la fascia plantar o del tendón aquileo).

Es frecuente la presencia de dolor lumbar, que puede estar producido por la sacroileítis o por la entesopatía.

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.

1) **Urogenitales.** Tanto la uretritis como la diarrea pueden ser, además del síntoma propio de la infección desencadenante, una manifestación clínica de la fase "reactiva" de la enfermedad. De manera

que, en las formas urogenitales, puede aparecer diarrea no infecciosa y en las formas de origen entérico puede aparecer una uretritis estéril como manifestación clínica de la fase reactiva de la enfermedad.

En los varones es común el desarrollo de prostatitis, mientras que en las mujeres se puede producir uretritis, cistitis y cervicitis, tanto manifestación desencadenante como manifestación clínica acompañante, en ese caso estéril, durante la fase de estado.

2) **Lesiones en piel y mucosas.** Independientemente de cual sea el origen, se encuentran lesiones ungueales distróficas, de aspecto hiperqueratósico, similares a las que aparecen en la psoriasis. También aparecen úlceras orales tanto en la forma postvenérea, como en la forma de origen entérico. Se trata de lesiones superficiales, transitorias y a menudo asintomáticas, por lo que suelen pasar desapercibidas para el enfermo.

A diferencia de las anteriores, la queratodermia blenorragica y la balanitis circinada sólo aparecen en las formas de origen urogenital.

- La **queratodermia blenorragica** son lesiones en forma de vesícula o pústula que se vuelven hiperqueratósicas y son indistinguibles clínica e histológicamente de la psoriasis pustular. Suelen localizarse en palmas y plantas.
- La **balanitis circinada** son lesiones vesiculares localizadas en el glande, indoloras y que al romperse producen una lesión erosiva superficial rodeada de un halo eritematoso.

3) **Alteraciones oculares.** Es frecuente la presencia de una conjuntivitis leve, que a menudo suele pasar desapercibida, mientras que el desarrollo de una uveítis anterior grave es menos habitual.

Los pacientes pueden presentar síntomas generales como fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso.



Figura 29. Queratodermia blenorragica.

EVOLUCIÓN.

La mayoría de los pacientes (60%) van a presentar, después de la fase inicial, recurrencias o bien un curso crónico, con nuevos episodios de artritis o síntomas referidos al esqueleto axial. Éstos pueden llegar a ser indistinguibles de la EA, con la presencia de sacroileítis (que es más frecuente en las formas recurrentes y en los pacientes HLA B27 positivos). Probablemente los casos desencadenados por una infección por *Yersinia* tengan menos tendencia a la cronicidad.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

La VSG y otros reactantes de fase aguda se elevan durante los períodos inflamatorios. Incluso puede aparecer anemia. El 60-80% de los pacientes son HLA B27 positivos (MIR 94-95, 190) y su positividad se asocia a un peor pronóstico (MIR 00-01, 77).

Cuando se presentan los síntomas articulares y por lo tanto se plantea el diagnóstico, la infección desencadenante ya ha desaparecido de forma que sólo se puede tener constancia de ésta mediante las serologías, ya que los cultivos (exudado uretral, coprocultivos, hemocultivos) son negativos en esta fase.

El análisis del líquido sinovial muestra características inflamatorias inespecíficas.

Las alteraciones radiológicas no aparecen en las fases iniciales de la enfermedad, sino en las formas evolucionadas. Suelen producirse en esos momentos erosiones marginales y disminución del espacio articular. También es propia de la enfermedad la presencia de periostitis y de alteraciones en las entesis, como un “desdibujamiento” de la zona ósea adyacente en las fases iniciales o un espolón (especialmente a nivel calcáneo) en las fases avanzadas.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es **clínico** y se establece ante la presencia de un cuadro articular compatible (asimétrica y de predominio en miembros inferiores) asociada a alguna de las manifestaciones extraarticulares características (uretritis, cervicitis, diarrea, conjuntivitis, aftas orales, queratodermia o balanitis) (MIR 02-03, 222).

El principal diagnóstico diferencial se debe establecer con la artropatía psoriásica, con la que comparte algunos rasgos clínicos (como la dactilitis, la onicopatía, las lesiones cutáneas que pueden ser indistinguibles, o la uveítis). Las principales diferencias radican en la distribución de la afectación articular. La artropatía psoriásica no muestra predominio por los miembros inferiores, suele tener un comienzo progresivo y no abrupto como la ARE, tampoco se produce uretritis, úlceras orales ni síntomas gastrointestinales. La asociación con el HLA B27 sólo se produce en la artropatía psoriásica cuando esta presenta afectación del esqueleto axial, aproximadamente en el 25% de los pacientes.

En las formas de origen venéreo se debe realizar el diagnóstico diferencial con la gonococia diseminada donde también existe oligoartritis, fiebre, uretritis, conjuntivitis y lesiones cutáneas. Sin embargo no se produce afectación del esqueleto axial. Se afectan con igual frecuencia las extremidades superiores que las inferiores, no se producen queratodermia blenorragica ni balanitis, no hay entesopatía, no se asocia al HLA B27 y la respuesta al tratamiento antibiótico es espectacular.

TRATAMIENTO.

No existe tratamiento específico para la ARE. El control de las manifestaciones articulares se consigue, aunque no de forma completamente satisfactoria, con AINEs, sobre todo con indometacina. Puede ser necesario en formas refractarias recurrir a la fenilbutazona, aunque se debe restringir su uso dados sus posibles efectos secundarios. Ya que los corticoides no ofrecen ninguna ventaja en el tratamiento de estas manifestaciones, se debe evitar su uso sistémico.

En las formas refractarias puede resultar de utilidad el uso de sulfasalacina (3 g/día), metotrexate (7,5-15 mg/ semanales) o azatioprina (1-2 mg/día). Existe poca evidencia de la eficacia de los anti-TNF que podrían utilizarse en aquellas situaciones crónicas, graves y que no respondan al tratamiento convencional.

El uso de antibióticos frente a la infección desencadenante no ha sido contrastado como útil para el tratamiento de la enfermedad. Sólo existen datos de que pudieran ser eficaces en los casos producidos por *Chlamydia* (administrando tetraciclina). También es posible que el tratamiento precoz y eficaz de la uretritis por *Chlamydia* puede evitar o atenuar el desarrollo de la ARE. En el resto de los gérmenes no se ha constatado la eficacia del tratamiento antibiótico.

El uso intralesional de corticoides es eficaz en el control de la entesitis o la tendinitis.

7.3. Espondiloartropatías en pacientes VIH.

Los pacientes con infección por VIH presentan formas de espondiloartropatías especialmente agresivas, sobre todo en cuanto a las lesiones cutáneas, que suelen ser las que protagonizan el cuadro clínico. La ARE es la forma más frecuente de artritis en estos pacientes. Esta complicación se produce en pacientes HLA B27 positivos. En el *tratamiento* se debe evitar el uso de inmunosupresores. Sin embargo el uso de zidovudina es eficaz en el tratamiento de las lesiones cutáneas.

7.4. Artropatía psoriásica.

EPIDEMIOLOGÍA.

La artropatía psoriásica se produce en una proporción variable de pacientes con psoriasis, en torno a 5-8%, aunque en determi-

nadas poblaciones se llega a encontrar una frecuencia del 40%. El comienzo de la enfermedad articular se produce alrededor de los 20-40 años, mientras que la enfermedad cutánea suele comenzar antes, entre los 5 y 15 años; es decir, que lo habitual es que la afectación articular, cuando se produce, lo haga después de años de afectación cutánea.

Aunque globalmente no existe predominio sexual, las diferentes formas clínicas tienen mayor tendencia a producirse en varones (afectación de las IFP o del esqueleto axial) o en mujeres (formas poliarticulares simétricas).

Los estudios en familias hacen pensar que existe una predisposición genética a padecer la enfermedad, aunque las asociaciones con haplotipos HLA son más complejas que en otras patologías. La asociación con el HLA B27 se limita a las formas con sacroileítis bilateral (88%) o unilateral (22%), mientras que en las formas con afectación articular exclusivamente periférica, no se aprecia asociación con el HLA B27. La poliartritis simétrica se asocia al HLA DR4. Los haplotipos HLA B17 y CW6 son más frecuentes en pacientes con oligoartritis, en el caso del B17 cuando esta se asocia a espondilitis.



Figura 30. Artropatía psoriásica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Se aprecian diferentes patrones clínicos de la enfermedad:

- 1) **Oligoartritis asimétrica.** Es el patrón más frecuente (50%) y aparece con la misma frecuencia en ambos sexos (MIR 01-02, 78; MIR 98-99F, 100). Las manifestaciones articulares aparecen después de años de clínica cutánea. Se afectan con similar frecuencia las extremidades superiores y las inferiores. Es frecuente la afectación de las IFD (que no se producía en la artritis reumatoide) y que cuando se produce simultáneamente con la artritis de la IFP, da el aspecto de “dedo en salchicha” (dactilitis). Es frecuente la presencia de onicopatía (“pitting” y onicodistrofia).
- 2) **Poliartrosis simétrica.** La presencia de afectación articular simétrica se produce en el 25% de los pacientes, remediando a la artritis reumatoide. Al igual que en ella, es más frecuente en mujeres, se asocia al HLA DR4 y una cuarta parte de los pacientes tienen incluso factor reumatoide positivo. Las diferencias con la AR son: la presencia de onicopatía, la afectación de las IFD, y la ausencia de nódulos subcutáneos. En esta forma no se produce afectación ocular.
- 3) **Espondilitis.** En el 25% de los pacientes se produce afectación del esqueleto axial (en forma de sacroileítis o espondilitis) aisladamente o acompañando a cualquiera de las formas de afectación articular periférica. Se manifiesta clínicamente por la presencia de dolor lumbar con rigidez matutina, que no suele ser tan invalidante como la EA. Al igual que en ella se puede producir entesopatía en forma de tendinitis aquilea. Esta forma clínica se produce también después de años de afectación cutánea y es más frecuente en varones. Es habitual la onicopatía, pero no las complicaciones oculares. A diferencia de las otras formas clínicas, se acompaña de lesiones inflamatorias intestinales en el 30% de los casos (similar a la EA).

4) **Afectación aislada de las IFD.** Se produce en el 5% de los pacientes y se acompaña de afección de la uña correspondiente. Habitualmente se trata de una forma de comienzo que evoluciona posteriormente a uno de los otros patrones de afectación periférica (oligoarticular o poliarticular).

5) **Forma mutilante.** El 5% de los pacientes desarrollan una forma de artritis muy destructiva con reabsorción de las falanges, metacarpianos y metatarsianos. Es común que se presente en las formas con sacroileítis. Puede ser una forma aislada o bien la evolución de algunas de las otras formas clínicas.

(MIR 99-00F, 91; MIR 96-97F, 89).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

Datos de laboratorio. No son muy relevantes ni de utilidad para el diagnóstico. Además de la elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, proteína C reactiva), podemos encontrar factor reumatoide en las formas de artritis simétricas, hipergammaglobulinemia (especialmente IgA) e hiperuricemia.

Radiología. Las principales alteraciones radiológicas son las erosiones y la disminución del espacio articular. A diferencia de la artritis reumatoide, en la artropatía psoriásica no es propia la osteoporosis yuxtarticular; se afectan las IFD, se producen en ocasiones reabsorción de las falanges distales o de una de las partes de una articulación interfalángica distal o proximal. En esas ocasiones, el otro extremo presenta una proliferación ósea, produciendo una imagen característica de “lápiz-copa”; en otros casos se reabsorben las dos extremidades, produciendo entonces una imagen de “lápiz-lápiz”.

Las alteraciones radiológicas en el esqueleto axial se presentan en forma de sacroileítis asimétrica y sindesmofitos, que son también más asimétricos e irregulares que en la EA.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es **clínico** al encontrar la existencia de artritis y psoriasis. Sin embargo hay que recordar que las lesiones cutáneas de psoriasis (MIR 00-01F, 84) pueden ser mínimas y ocultas (cuero cabelludo, pliegue interglúteo).

Es muy útil para el diagnóstico recordar que:

- La onicopatía es más frecuente cuando existe afectación articular que en las formas no complicadas.
- La afectación de las articulaciones IFD es característica de la artropatía psoriásica dentro de las afectaciones inflamatorias, pero los pacientes con psoriasis pueden tener también afectación de las IFD de causa no inflamatoria (artrosis). En estos casos, la presencia de nódulos de Heberden y de Bouchard y las alteraciones radiológicas (esclerosis y osteofitos) permiten el diagnóstico.

TRATAMIENTO.

El tratamiento es muy similar al de la artritis reumatoide, procurando:

- **Obtener alivio sintomático** mediante el uso de AINEs o si es preciso corticoides en dosis bajas.
- **Evitar la progresión de la enfermedad** mediante el uso de tratamientos de segunda línea o fármacos modificadores de la enfermedad. Éstos, cuando muestran eficacia, lo hacen en las manifestaciones periféricas, pero no en la afectación axial. Asimismo no parecen ser útiles en el control de las formas mutilantes.

Dentro de éstos es de especial utilidad el metotrexato, que es eficaz frente a la afectación articular y cutánea. La dosis, efectos secundarios y precauciones son similares a las expresadas en el uso de este fármaco en la artritis reumatoide. El uso del metotrexato en los pacientes con infección por VIH puede resultar peligroso por el riesgo de empeorar la enfermedad.

Los antipalúdicos (hidroxicloroquina) pueden mejorar los síntomas articulares, pero no se utilizan por el riesgo de empeorar las lesiones cutáneas.

También se han utilizado otros tratamientos de segunda línea como las sales de oro o la sulfasalacina, que pueden resultar eficaces.

En los casos que no respondan a los tratamientos previos puede utilizarse ciclosporina o azatioprina.

El tratamiento con anti TNF (infliximab, etanercept) ha mostrado resultados espectaculares tanto a nivel articular como cutáneo,

por lo que aún tratándose de resultados preliminares la “terapia biológica” revolucionará el enfoque tradicional y limitado de que hasta ahora disponíamos.

7.5. Artritis en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa, pueden presentar manifestaciones articulares (que representa la manifestación extraintestinal más frecuente) que se engloban dentro de las espondiloartropatías. Otras patologías intestinales de carácter no necesariamente inflamatorio, como la enfermedad de Whipple o la anastomosis intestinal, se asocian a síntomas articulares, aunque en estos casos no adoptan las características propias de las espondiloartropatías (MIR 98-99F, 98).

La EII se puede asociar a artritis periférica o bien a espondilitis-sacroileítis.

La **artritis periférica** aparece en el 25% de los casos. Se produce con más frecuencia en los pacientes que tienen afectación de colon, poliposis pseudomembranosa, hemorragia masiva, eritema nodoso, estomatitis, uveítis y pioderma gangrenoso. Se afectan con similar frecuencia ambos sexos y el curso de los síntomas articulares es paralelo al de la afectación gastrointestinal. La afectación articular es posterior a los síntomas gastrointestinales. Cuando no existe afectación axial no hay asociación con el HLA B27. Hay una asociación sin embargo con el HLA BW62.

Se produce una artritis de comienzo agudo, simétrica, y a menudo migratoria, que afecta a rodillas, tobillos, codos y carpos. No es destructiva, y por lo tanto no aparecen erosiones en la radiología.

La afectación articular se controla con los tratamientos que resulten eficaces en los síntomas gastrointestinales: corticoides, colectomía, metotrexato o sulfasalacina. El infliximab es eficaz en la enfermedad de Crohn. Los AINEs son eficaces para el control de los síntomas articulares, aunque deben evitarse por los efectos secundarios gastrointestinales que pueden producir.

La **espondilitis/sacroileítis** se produce en el 20% de los pacientes con EII. Es más frecuente en varones y puede preceder a los síntomas gastrointestinales. El curso clínico no se asocia de forma tan estrecha como en la artritis periférica a los síntomas gastrointestinales. Los síntomas son similares a los de la EA con dolor y rigidez lumbar de características inflamatorias. Cuando se afectan simultáneamente las articulaciones periféricas suele localizarse en la cadera y los hombros. Existe una asociación con el HLA B27 (50-75%) y los hallazgos radiológicos son similares a los de la EA (sacroileítis bilateral y sindesmofitos).

Algunos pacientes (<25%) con EII presentan alteraciones radiológicas (sacroileítis) asintomáticas. En ellos no hay asociación al HLA B27 ni la enfermedad progresa a una espondilitis.

Otras manifestaciones musculoesqueléticas que se pueden encontrar en pacientes con EII son las acropaquias, amiloidosis secundaria, osteoporosis y osteomalacia.

7.6. Otras espondilopatías.

ARTRITIS CRÓNICA JUVENIL DE COMIENZO OLIGOARTICULAR TARDÍO.

Afecta a varones por encima de los 8-10 años, con artritis asimétrica de articulaciones de extremidades inferiores y entesopatía. Se asocia al HLA B27 (80%) y suele evolucionar a una EA.

ESPONDILOARTROPATÍA INDIFERENCIADA

Dentro de este grupo se incluyen aquellos pacientes que presentan rasgos clínicos, radiológicos y biológicos propios de las espondiloartropatías, pero que no pueden ser tipificados dentro de una entidad nosológica concreta por no cumplir los criterios utilizados habitualmente para el diagnóstico de éstas (psoriasis cutánea, infección genitourinaria desencadenante, EII o criterios de EA). Podrían representar fases abortivas de dichas enfermedades, formas de superposición o fases precoces que posteriormente se diferenciaran a una entidad nosológica concreta.

Se trata de un concepto de **diagnóstico provisional** que se diferencia de otras enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, conectivopatías), con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que eso implica.

Tabla 24. Manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías.

	HLA B27	AFECCION AXIAL: Espondilitis Sacroileitis	ARTRITIS PERIFERICA	MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES	TRATAMIENTO
Espondilitis Anquilosante	90%	Manifestación predominante Precoz, simétrica y ascendente Fase final "caña de Bambú"	Rara La cadera es la más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> • Uveitis anterior (30%). • Fibrosis pulmonar biapical (aspergillus). • IA, Bloqueos. • Prostatitis, Nefropatia IgA. 	AINES. Rehabilitación. SSZ o MTX si periféricas Anti TNF
Artritis Reactiva	60-80%	25% No es lo que protagoniza la clínica	Síntoma predominante. Artritis aguda, aditiva, asimétrica st en MMII. Dactilitis, entesitis.	<ul style="list-style-type: none"> • Conjuntivitis y uveitis anterior. • Úlceras orales. Onicopatía. Balanitis, queratodermia palmoplantar. 	AINES. SSZ, AZATIOPRINA. MTX.
Artropatía Psoriasica	SI unilateral 22% SI bilateral 88% Sin SI 8%	25% parecida a la EA pero con sindesmoftos irregulares y asimétricos.	Oligoartritis asimétrica (50%) Poliartritis simétrica manos (25%) Artritis aislada IFD (5%) Artritis Erosiva (<5%) Dactilitis, Lapiz-Copa	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación cutánea. • Onicopatía. • Uretritis. 	AINES. MTX. Anti TNE
Artritis asociada a la EII.	Axial 70% Periféricas 8%	20% Independiente de los síntomas GI. Predomina en varones.	25% paralela a los síntomas GI No erosiva	<ul style="list-style-type: none"> • Clínica digestiva. Malabsorción. • Acropaquias. • Amiloidosis. 	Axial: AINES. Periférica: Tto del brote intestinal e INFLIXIMAB

TEMA 8. ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS.

8.1. Osteoporosis.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, por delante de la enfermedad de Paget. Se caracteriza por una reducción de masa ósea con una pérdida paralela de mineral óseo y de matriz colágena, debido a una tasa de resorción ósea superior a la de síntesis. Desde un punto de vista histológico, la enfermedad se caracteriza por disminución del grosor cortical y del número y grosor de las trabéculas del hueso esponjoso, lo que confiere una fragilidad ósea aumentada y un riesgo de fractura elevado. Una densidad mineral ósea por debajo de 2,5 desviaciones estándar respecto a la de un adulto joven del mismo sexo, implica un riesgo elevado de fractura ósea y se considera característica de un hueso osteoporótico. La presencia de osteopenia se define por un descenso de masa ósea situado entre -1 y -2,5DE respecto a la masa ósea de los adultos jóvenes (T score).

La masa ósea adquiere su pico máximo entre los 30-35 años, y a partir de este momento se produce un descenso progresivo que hará perder entre un 20-30% de masa ósea a los varones y un 40-50% a las mujeres.

CLASIFICACIÓN.

Aunque podemos ver la aparición de osteoporosis en el seno de otras enfermedades fundamentalmente endocrinas o en ciertos trastornos hereditarios, la mayoría de los casos pertenecen al grupo de osteoporosis primarias o no asociadas a otras enfermedades.

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

- **Osteoporosis primaria.**
Postmenopáusica.
Senil.
Idiopática juvenil y del adulto joven.
- **Osteoporosis secundaria.**
Enfermedades endocrinas y metabólicas.
 - Hipogonadismo.
 - Hiperparatiroidismo.
 - Hiper corticismo (exógeno o endógeno).
 - Hipertiroidismo.
 - Hipofosfatasa.
 - Asociada a otras enfermedades metabólicas.
 Genéticas.
 - Osteogénesis imperfecta.
 - Homocistinuria.
 - Síndrome de Ehlers-Danlos.
 - Síndrome de Marfan.
 Hematológicas.
 - Mieloma.

Fármacos.

- Corticoides.
- Heparina.
- Antiestrógenos.

Inmovilización.

Otras.

- Escorbuto.
- Artritis reumatoide.
- Desnutrición.
- Alcoholismo.
- Mastocitosis sistémica.
- Asociación de factores favorecedores: sexo femenino, raza blanca, talla baja, dieta pobre en calcio y exceso de proteínas, falta de ejercicio, alcohol, cafeína (MIR 96-97, 110).

- **La osteoporosis tipo I** (postmenopáusica) ocurre en mujeres postmenopáusicas entre 50 y 75 años y se caracteriza por una pérdida acelerada de hueso trabecular, en comparación con el cortical. Las fracturas de los cuerpos vertebrales y la distal del antebrazo (fractura de Colles) son complicaciones frecuentes.
- **La osteoporosis tipo II** (senil) se detecta en mujeres y varones por encima de los 70 años y se asocia con fracturas vertebrales, de cuello femoral, de húmero proximal, de tibia proximal y de pelvis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las secuelas clínicas de la osteoporosis dependen de las fracturas que se produzcan, siendo hasta ese momento la enfermedad asintomática. Sin embargo se estima que solo el 30% de las fracturas vertebrales se manifiestan con dolor de espalda brusco. La fractura del cuerpo vertebral produce dolor de espalda de inicio agudo con irradiación frecuente hacia el abdomen, así como deformidad de la columna. El episodio suele ocurrir después de flexiones súbitas pero a veces no hay factor desencadenante claro. La localización más habitual es en las **vértebras dorsales medias y bajas** y en la **columna lumbar**. La presencia de fracturas por encima de D4 debe hacer sospechar enfermedad tumoral maligna con infiltración del cuerpo vertebral (p.ej. mieloma). Las fracturas por colapso del cuerpo vertebral suelen ser anteriores y producen una deformidad en cuña que contribuye a la disminución de la talla y a la cifosis dorsal.

MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS.

Antes de que se produzca el colapso vertebral se observa una disminución de la densidad mineral y de la prominencia de los platillos, adoptando la vértebra una configuración bicóncava. Sin embargo, la radiología convencional es un método **poco sensible** para el diagnóstico de osteopenia, ya que se precisa una pérdida mayor del 30% de la masa ósea para que se detecte radiológicamente. La densitometría es la técnica de elección para el estudio de la osteopenia. La fractura reduce la altura anterior del cuerpo vertebral, produciendo un acunamiento.

DIAGNÓSTICO.

La determinación de la densidad ósea mediante densitometría nos informa de la masa ósea en una localización precisa. La medición de la densidad en la columna vertebral tiene fundamentalmente dos indicaciones: confirmar que la densidad es baja, lo que sugiere que la fractura es efectivamente osteoporótica y valorar la eficacia del tratamiento (MIR 00-01F, 77).

El patrón bioquímico de recambio óseo más habitual de la osteoporosis es el normal, aunque en un 20% de los casos de osteoporosis tipo I se encuentra hipercalcemia (MIR 95-96, 57).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con aquellos procesos que produzcan pérdida de masa ósea y fracturas. Los más habituales son:

- **Mieloma.** En este proceso se encuentra una velocidad de sedimentación elevada, así como hipercalcemia y una paraproteína monoclonal en suero y/o orina. Un 2% de los mielomas son "no secretores", siendo preciso realizar un estudio de médula ósea.
- **Osteomalacia.** Se sospecha ante la presencia de hipocalcemia, hipofosforemia y elevación de la fosfatasa alcalina. Un dato radiológico característico son las pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman.
- **Osteogénesis imperfecta.** Los pacientes con formas leves de esta enfermedad sólo presentan un descenso difuso de la densidad ósea, siendo necesaria la biopsia ósea para su diagnóstico.
- **Hiperparatiroidismo primario.** Cursa con hipercalcemia, hiperosfaturia con hipofosfatemia e hipercalcemia secundarias, así como elevación de la PTH.
- **Metástasis óseas.** Debidas fundamentalmente a neoplasias de pulmón, mama, próstata, riñón y aparato digestivo. Radiológicamente se afectan también el pedículo y el arco posterior vertebral, que no son zonas típicas de afectación osteoporótica. La velocidad de sedimentación está elevada.
- **Enfermedad de Paget.** En la fase inicial osteoporótica, el diagnóstico diferencial puede presentar alguna duda. Sin embargo, encontraremos elevación de los parámetros bioquímicos de formación y resorción ósea (fosfatasa alcalina, hidroxiprolinuria o piridolina), así como una captación gammagráfica característica.

TRATAMIENTO.**1. Tratamiento de las fracturas osteoporóticas.**

Las fracturas de cadera generalmente requieren tratamiento quirúrgico asociado al rehabilitador con el fin de recuperar funcionalmente al paciente. El manejo de las fracturas vertebrales es fundamentalmente sintomático, con analgesia y reposo cuando duelen. La inyección percutánea de cemento artificial también logra mejoría (vertebroplastia o cifoplastia).

2. Tratamiento a largo plazo.

Incluye evitar factores de riesgo como tabaquismo o alcoholismo, una nutrición inadecuada, así como ejercicio adecuado y terapia farmacológica:

- **Estrógenos.** La administración de estrógenos con o sin progestágenos reduce de forma significativa la aparición de fracturas vertebrales y en cuello de fémur en mujeres postmenopáusicas. Se añade como potencial efecto beneficioso la reducción del cáncer colorrectal. Sin embargo se ha demostrado que pueden aumentar la aparición de infarto de miocardio, ictus, cáncer de mama y de trombosis venosa profunda con tromboembolia de pulmón. No se ha observado efecto alguno del tratamiento hormonal sobre el riesgo de cáncer uterino (cuando se combinan con progestágenos) o la mortalidad total. La combinación de efectos secundarios ha hecho que estos fármacos no se consideren actualmente de elección para el tratamiento de la osteoporosis.
- **Modificadores selectivos de los receptores estrogénicos o SERM:** raloxifeno y tamoxifeno. Reducen el recambio y la pérdida de masa ósea, disminuyendo la incidencia de fracturas vertebrales, sin haber demostrado su efecto en la prevención de las fracturas de cuello femoral. El raloxifeno está actualmente aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. Otro efecto favorable es la mejoría en el perfil lipoprotéico, aunque sin que esto último se correlacione con un efecto protector sobre la enfermedad

cardiovascular. Además, el raloxifeno reduce el cáncer de mama sin incremento en el riesgo de cáncer de útero (a diferencia del tamoxifeno). Al igual que los estrógenos aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica. También hay que tener en cuenta que el raloxifeno aumenta la sintomatología del climaterio, especialmente si se administra en los dos años siguientes a la menopausia. En mujeres de menos de 65 años, con menor riesgo de fractura de cadera y una perspectiva de tratamiento más larga, se puede empezar utilizando raloxifeno, por tratarse de un fármaco con pocos efectos secundarios. No obstante, si se supone un riesgo aumentado en la paciente de fractura de cadera, se prefieren los bifosfonatos.

- **Bifosfonatos:** alendronato, risedronato. Son análogos del pirofosfato inorgánico y se caracterizan por ser potentes inhibidores de la resorción ósea. Disminuyen la aparición de fracturas vertebrales y de cuello de fémur. Sus efectos secundarios son principalmente gastrointestinales tipo esofagitis.
- **PTH:** se utiliza la forma recombinante del fragmento amino-terminal 1-34 de la hormona, conocida como teriparatida. Ha demostrado su eficacia como fármaco osteoformador, disminuyendo la aparición de fracturas vertebrales y de cuello de fémur. La vía de administración (subcutánea) y su elevado precio hace que su uso se restrinja a las formas más graves de enfermedad.
- **Calcitonina.** Es una hormona polipeptídica sintetizada por las células C o parafoliculares del tiroides que actúa sobre los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea. Está aceptado su uso en la enfermedad de Paget, la hipercalcemia y la osteoporosis. Es menos eficaz que los bifosfonatos, habiendo demostrado un descenso en la aparición de fracturas vertebrales pero no de cuello femoral.
- **Calcio y vitamina D:** Se considera adecuada la administración de calcio y vitamina D en todos los pacientes diagnosticados de osteoporosis, independientemente de que reciban o no otro tratamiento farmacológico adicional. Diversos ensayos controlados con calcio y vitamina D han confirmado la reducción de la tasa de fracturas, incluidas las de cadera. Aunque los efectos secundarios de los complementos de calcio son mínimos, en pacientes con antecedentes de cálculos renales es necesario medir el calcio en orina de 24 horas antes de hincar el tratamiento para evitar la hipercalcemia.
- **Otros tratamientos:** el fluoruro sódico es un fármaco que activa directamente los osteoblastos y produce un aumento de masa ósea trabecular, sin modificaciones significativas sobre el hueso cortical. A pesar de los incrementos de masa ósea de hasta el 10% que produce, no parece tener efectos sostenidos sobre la aparición de fracturas. Recientemente se ha aprobado en nuestro país el ranelato de estroncio con capacidad para aumentar la osteosíntesis.

Las tiacidas pueden corregir la hipercalcemia que aparece en algunas osteoporosis y los andrógenos en las osteoporosis del varón con hipogonadismo.

8.2. Raquitismo y osteomalacia.

El raquitismo y la osteomalacia son trastornos que cursan con un defecto de la mineralización de la matriz orgánica del esqueleto. El trastorno de mineralización se debe sobre todo a un déficit local de los iones calcio y fósforo necesarios para la formación de cristales de apatita, y por tanto, para la mineralización del tejido osteoide. El raquitismo afecta al esqueleto en crecimiento, reservándose el término osteomalacia para el trastorno que aparece en el adulto.

ETIOLOGÍA.

Existe una larga lista de enfermedades y situaciones que se pueden acompañar de osteomalacia o raquitismo, que pueden agruparse en dos grupos:

- 1) **Déficit de vitamina D,** ya sea por aporte extrínseco insuficiente (ingestión inadecuada, exposición insuficiente a la radiación ultravioleta, malabsorción intestinal de vitamina D, incluyendo la enfermedad hepatoiliar o insuficiencia pancreática crónica) o por otras alteraciones de su circuito metabólico (insuficiencia renal, raquitismo hereditario dependiente de vitamina D tipo I -provocado por déficit de la 25-OH hidroxilasa-, tratamiento

con anticonvulsivantes, defectos hereditarios del receptor de la $1, 25(\text{OH})_2$ vitD, que produce el raquitismo hereditario dependiente de vitamina D tipo II -provocado por alteración del receptor de la vitamina D).

- 2) **Hipofosforemia** crónica tanto por déficit de aporte (abuso de antiácidos con aluminio) o por la pérdida tubular de fosfato (raquitismo resistente a la vitamina D ligado al cromosoma X, osteomalacia hipofosfatémica resistente a la vitamina D de aparición en el adulto, acidosis tubular renal, ingesta de fármacos, síndrome de Fanconi).

FISIOPATOLOGÍA.

La figura 31 resume el metabolismo de la vitamina D y los cambios que aparecen en los pacientes con osteomalacia secundaria a su déficit.

La reducción de fosfato produce por sí misma osteomalacia, como ocurre con los pacientes que consumen grandes cantidades de antiácidos no absorbibles y en las pérdidas renales por enfermedad tubular. En estos casos no se observa hiperparatiroidismo secundario.

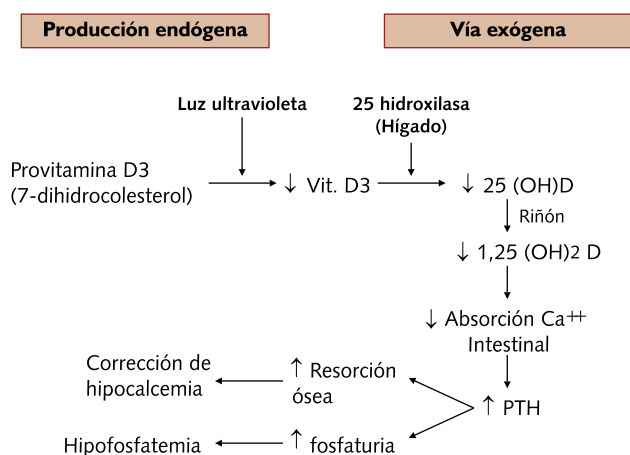


Figura 31. Metabolismo de la vitamina D.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas del **raquitismo** son consecuencia de las deformidades óseas, de las fracturas patológicas, de la debilidad e hipotonía derivada de la hipocalcemia y del trastorno del crecimiento. En algunos casos extremos de raquitismo por déficit de vit. D puede llegar a existir hipocalcemia severa y tetania. El cráneo muestra un abombamiento patológico con ensanchamiento de las suturas (craneotabes). La prominencia de las uniones condrocostales se denomina rosario raquítico. Si no se trata aparecen deformidades en pelvis y extremidades, arqueándose la tibia, el fémur, el cúbito y el radio.

Las manifestaciones de la **osteomalacia** son menos claras. Las deformidades óseas suelen pasar desapercibidas. El síntoma más característico es la presencia de dolor óseo sordo difuso que se exagera a la palpación, así como debilidad muscular, sobre todo proximal, afectando a cintura escapular y pelviana. No produce alteraciones específicas en el EMG ni en la biopsia. Pueden existir fracturas patológicas, en las que distinguimos auténticas fracturas (por lo general, en el cuello de fémur) y las **pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman**, que son bandas radiotransparentes que cruzan de forma perpendicular la cortical (MIR95-96F, 3).

LABORATORIO.

Déficit de vitamina D. Calcio normal o descendido, fósforo descendido, descenso de $25(\text{OH})\text{D}$. En cambio los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pueden estar normales o incluso elevados por el hiperparatiroidismo secundario, que activa la hidroxilasa renal. Cuando los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ se reducen significativamente, las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ acaban también disminuyendo. Existe una elevación de PTH (por hiperparatiroidismo secundario) (MIR 99-00, 124).

Trastornos tubulares renales. Mantienen concentraciones séricas de calcio dentro del nivel normal y padecen hipofosfatemia. PTH normal.

Insuficiencia renal crónica. Encontraremos niveles normales de $25(\text{OH})\text{D}$ y reducidos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, así como hipocalcemia e hiper-

fosfatemia. Elevación de PTH (hiperparatiroidismo secundario).

Hepatopatía colestásica, obstrucción biliar extrahepática. Muestran unos niveles séricos reducidos de $25(\text{OH})\text{D}$ no sólo por la disminución de absorción de vitamina D, sino también por la disminución de la producción hepática de $25(\text{OH})\text{D}$.

Los niveles de fosfatasa alcalina se elevan generalmente en el raquitismo y osteomalacia.

RADIOLOGÍA.

En el **raquitismo** las alteraciones más evidentes aparecen en el cartílago de crecimiento epifisario, que aumenta de tamaño, con forma de copa. En la **osteomalacia** la lesión más característica son las líneas de Looser-Milkman. Los cuerpos vertebrales suelen adoptar forma bicóncava, borrándose el patrón trabecular, y dando un aspecto de vidrio esmerilado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Procesos que producen dolor óseo: metástasis óseas.
- Debilidad muscular: miopatías.
- Hipocalcemia: hipoparatiroidismo.
- Fosfatasa alcalina elevada: hepatopatías a expensas de la forma hepática, otras osteopatías como la enfermedad de Paget.

El diagnóstico definitivo de la osteomalacia se hace con la biopsia ósea, que muestra un tejido osteoide de grosor aumentado, con un tiempo de desfase en la mineralización, detectado mediante el marcaje con tetraciclinas, de más de 100 días. Sin embargo, en la mayoría de los hospitales no se puede realizar esta técnica, por lo que el diagnóstico debe ser clínico y bioquímico.

TRATAMIENTO.

- Déficit de vitamina D (formas carenciales): vitamina D_2 (ergocalciferol) o vitamina D_3 (colecalciferol) vía oral de 800 a 4000 UI durante 3 meses, con mantenimiento posterior en dosis fisiológicas (400 UI).
- Malabsorción intestinal: si existe esteatorrea se necesitan dosis de vitamina D de 50.000-100.000 UI al día vía oral, junto con grandes cantidades de calcio (4 gramos de carbonato cálcico).
- Tratamiento crónico con anticonvulsivantes: vitamina D, 1000 UI/día.
- Insuficiencia renal crónica: calcitriol 0,25 microgramos/día.
- Osteomalacia hipofosfatémica (osteomalacia resistente a la vitamina D): fósforo 1-4 gramos/día y calcitriol 0,2 microgramos/día.
- Síndrome nefrótico con niveles reducidos de $25(\text{OH})\text{D}$: suplemento de vitamina D (800 UI/día).

8.3. Enfermedad ósea de Paget.

La enfermedad de Paget es, tras la osteoporosis, la osteopatía más frecuente en los países de nuestro entorno. Se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres y la prevalencia aumenta con la edad, alcanzando su pico máximo hacia los 65 años. Su distribución geográfica es irregular con fuerte tendencia a la agregación familiar (compatible con una herencia autosómica dominante o con un mecanismo multifactorial, varios genes actuando de forma conjunta con agentes ambientales). En nuestro medio la prevalencia de la enfermedad se sitúa en 1,5% en la población mayor de 55 años. La presencia de inclusiones virales (paramixovirus como el sarampión, virus respiratorio sincitial o del moquillo canino) en los osteoclastos de estos pacientes hace postular que una infección viral, que ocurriría en una edad temprana, pudiera producir la enfermedad en sujetos predispuestos genéticamente, al alterar la actividad de los osteoclastos (MIR 01-02, 81).

FISIOPATOLOGÍA.

La característica principal de esta enfermedad es el aumento de resorción ósea, seguido de un incremento en la síntesis compensatorio (el recambio óseo puede ser hasta 20 veces superior al normal). En la fase inicial predomina la resorción ósea (fase osteoporótica, osteolítica o destructiva), seguida de una fase mixta en la que la formación ósea se acopla a la resorción. A medida que disminuye la actividad osteoclástica aumenta la formación de hueso denso y menos vascularizado (fase osteoblástica o esclerótica).

Se considera que la principal alteración radica en el aumento de actividad de los osteoclastos. Se observa aumento de produc-

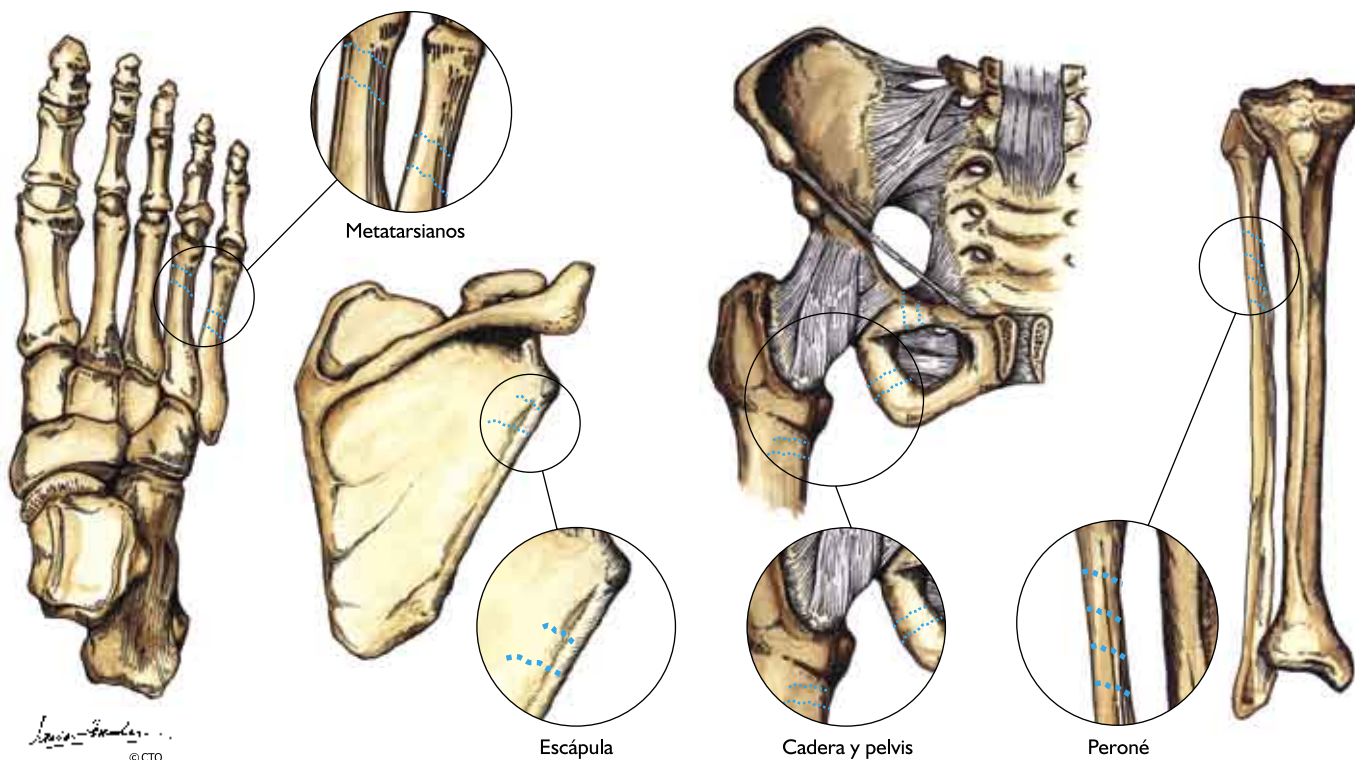


Figura 32. Localizaciones más frecuentes de pseudofracturas de Looser.

ción de IL-6 en los focos de la enfermedad, que puede contribuir a la activación osteoclástica. El aumento de recambio depende de la extensión de la enfermedad y se relaciona con el aumento de las concentraciones plasmáticas de fosfatasa alcalina ósea y de los parámetros bioquímicos de resorción ósea (hidroxiprolinuria, piridolina, deoxipiridolina):

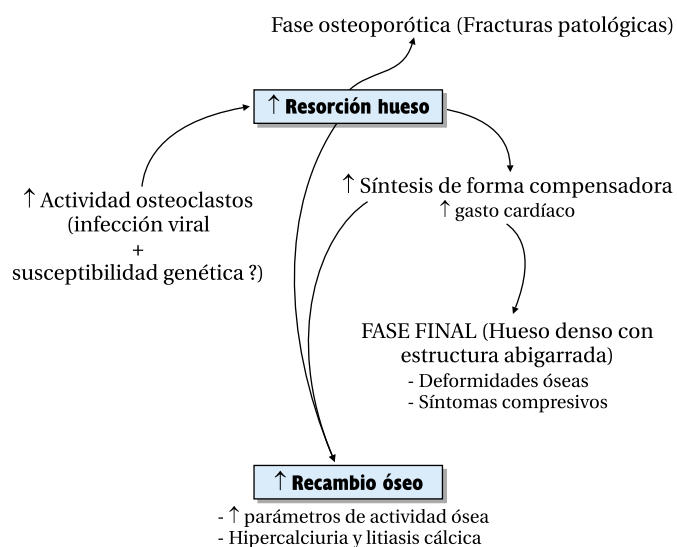


Figura 33. Fisiopatología de la enfermedad de Paget.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos y el diagnóstico se realiza de forma casual por la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina o por la aparición de alteraciones radiológicas características. El **dolor óseo** primario es la manifestación clínica más habitual. Suele ser de intensidad moderada, no relacionado con el movimiento y puede acompañarse de deformidad local.

Algunos pacientes refieren la aparición gradual de deformaciones o tumefacción en extremidades, dificultad para la marcha por desigualdad en la longitud de los miembros, cefalea y dolor en la región facial, dolor de espalda y de miembros inferiores. Si hay afectación de la cadera puede simular una enfermedad articular degenerativa. La pérdida de audición se debe a una afectación directa de los huesecillos del oído interno o a la compresión del VIII par en el orificio auditivo interno. Las complicaciones neurológicas más

graves se producen por crecimiento del hueso en la base del cráneo, que puede comprimir la médula y producir paraplejía (figura 34).

DATOS ANALÍTICOS.

La enfermedad de Paget no modifica el hemograma ni la VSG. Algunos pacientes con enfermedad inicial muy activa pueden presentar aumento de la calciuria, y rara vez hipercalcemia moderada. Tanto los parámetros bioquímicos de formación (fosfatasa alcalina, osteocalcina, procolágeno) como de resorción ósea (hidroxiprolina, fosfatasa ácida, piridolina y deoxipiridolina) suelen estar elevados (MIR 97-98F, 215; MIR 95-96, 53).

ALTERACIONES RADIOLÓGICAS.

La **pelvis** es la estructura ósea más afectada seguida del fémur, cráneo, tibia, columna lumbosacra y dorsal, costillas y clavícula. La fase lítica de la enfermedad, cuando afecta al cráneo, produce una afectación característica con áreas de radiotransparencia nítida (osteoporosis circunscrita) en los huesos frontal, parietal y occipital. En los huesos largos esta fase produce una lesión en forma de V.

Al evolucionar, las lesiones craneales adquieren un aspecto de condensación algodonosa; en los huesos largos se observa una esclerosis intensa y un patrón trabecular muy irregular. El cuerpo vertebral puede adoptar una forma característica (patrón en marco) al aumentar las estrías verticales y el refuerzo periférico.

Un rasgo radiológico casi constante, importante para el diagnóstico diferencial con otros procesos, es el aumento local del tamaño óseo, secundario a la formación de hueso cortical subperióstico.

Los huesos largos se arquean, el cráneo se ensancha y aumenta de grosor el díploe externo, en la pelvis suele aparecer engrosamiento característico del orificio pelviano superior.

Las áreas líticas producen una expansión de la cortical que puede sugerir malignidad. El estudio con TC permite definir las lesiones atípicas. La gammagrafía con bifosfonatos marcados con Tc-99 permite comprobar la extensión de la enfermedad (MIR 05-06, 80).

COMPLICACIONES.

- 1) Elevación del gasto cardíaco. La proliferación de vasos sanguíneos produce un aumento de flujo sanguíneo en el hueso, con incremento de las redes de retorno venoso en las zonas afectas; si la enfermedad afecta a más de 1/3 del esqueleto, puede producir una elevación del gasto cardíaco, aunque rara vez produce insuficiencia cardíaca.
- 2) Fracturas patológicas, artropatía por vecindad (más frecuente coxofemoral), síndromes neurológicos compresivos, trastornos bucodentales.

ALTERACIONES DE LOS HUESOS DEL CRÁNEO



Osteoporosis circunscritas en los huesos del cráneo e impresión basilar

ALTERACIONES CARDÍACAS

- Insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto
- Calcificación endocárdica
- Calcificación de la válvula aórtica



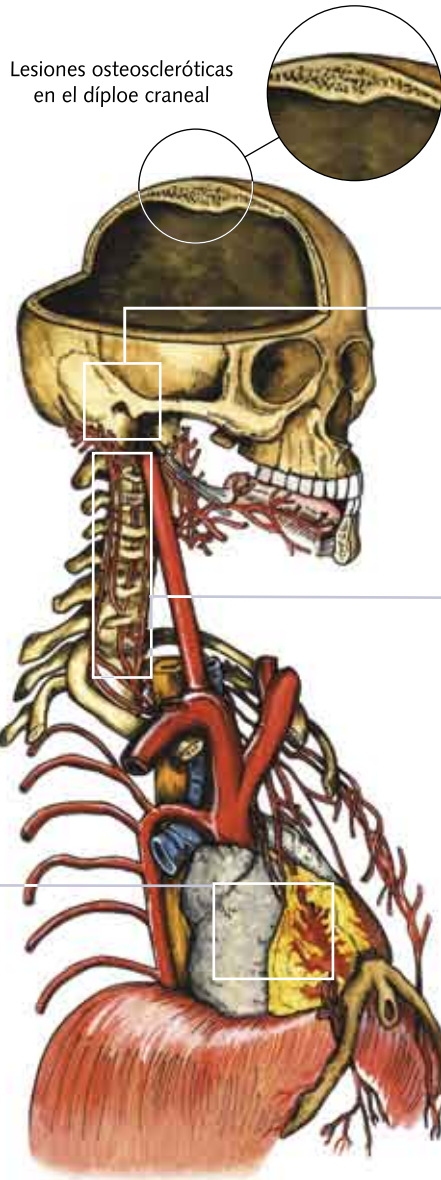
ALTERACIONES RENALES

- Hipercalcemia con hipercalciuria



Osteoartritis y dolor óseo

John Paget
© CTO



Lesiones osteoscleróticas en el diploe craneal



ALTERACIONES AUDITIVAS

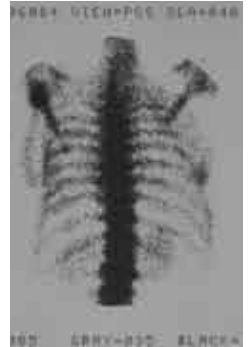


Sordera de conducción y neurosensorial

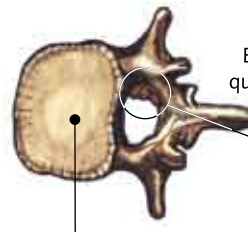
ALTERACIONES DE LAS COSTILLAS Y LAS VÉRTEBRAS DORSALES



Vertebras en marco



Gammagrafía: afectación dorsal y costal intensa

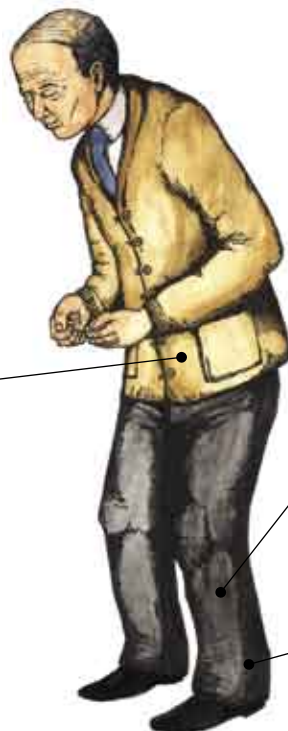


Cuerpos vertebrales cuadrados

Estenosis del canal medular que predispone a neuropatías



Imagen TAC



Tibia en sable y otras deformidades óseas

Fracturas de estrés en las zonas de distensión



Osteosarcomas (1%)

Figura 34. Enfermedad de Paget.

- 3) Mayor incidencia de cálculos urinarios por hipercalcemia. Rara vez se produce hipercalcemia. También hay mayor incidencia de hiperuricemia y gota.
- 4) Sarcoma. Aparece en el 1% de los pacientes. Es la complicación más grave, suele localizarse en fémur, húmero, cráneo, huesos de la cara y pelvis. El aumento del dolor y de la tumefacción, junto con un aumento exagerado de los niveles de fosfatasa alcalina nos deben hacer sospechar su presencia (MIR 05-06, 255; MIR 96-97F, 101).

TRATAMIENTO.

Muchos pacientes no requieren tratamiento porque la enfermedad es localizada y asintomática.

Las indicaciones del tratamiento son: dolor óseo persistente, compresión nerviosa, deformidad ósea de progresión rápida que dificulta la marcha, insuficiencia cardíaca, hipercalcemia e hipercalcemia, fracturas óseas y la preparación para cirugía ortopédica. La respuesta al tratamiento suele ser escasa en la artropatía por vecindad, necesitando en los casos sintomáticos la sustitución protésica de la articulación.

Disponemos de 2 tipos de fármacos, la calcitonina y los bifosfonatos (clodronato, pamidronato, tiludronato o alendronato), que coinciden en su efecto inhibitor sobre los osteoclastos y por lo tanto sobre la resorción ósea. Ambos se han mostrado útiles para reducir los parámetros bioquímicos del remodelado óseo y mejorar las manifestaciones clínicas asociadas. Los nuevos bifosfonatos tienen una acción más potente y sostenida que la calcitonina, por lo que parecen de elección en la actualidad (MIR 99-00, 118).

TEMA 9. ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA.

La esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la fibrosis fundamentalmente cutánea (por lo que en ocasiones se denomina esclerodermia), pero que también afecta a otros órganos (tubo digestivo, corazón, riñón, pulmón, etc.) y cuyo mecanismo desencadenante es probablemente una alteración vascular.

Dentro de la ESP se distinguen dos formas clínicas fundamentales:

- Con **afectación cutánea difusa** (tanto distal como proximal en las extremidades y que puede afectar al tronco) rápidamente progresiva y que se acompaña de afectación visceral extensa, y por lo tanto de mayor gravedad, cuyo marcador serológico son los anticuerpos antitopoisomerasa 1 (antiSCL-70).
- Con **afectación cutánea limitada** (a las zonas distales de las extremidades y cara) que suele presentarse clínicamente como síndrome de **CREST** (calcinosis, Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), que tiene un pronóstico más favorable por no acompañarse habitualmente de afectación visceral o hacerlo de forma más tardía (MIR 95-96, 60). Sin embargo, el pronóstico empeora cuando aparece alguna de las dos complicaciones viscerales a las que se asocia: la **hipertensión pulmonar** y la **cirrosis biliar primaria**. Su marcador serológico son los anticuerpos anticentrómero (tabla 25).
- La afectación visceral sin manifestaciones cutáneas (**esclerosis sistémica sin esclerodermia**) es un cuadro más raro.
- Esclerodermias **exclusivamente cutáneas**: *localizada o morfea* (en placas, lineal, en gotas, profunda o subcutánea -paniculitis-); *regional*: esclerodactilia lineal de extremidades; *generalizada*: fascitis eosinofílica. También existen síndromes esclerodermiformes: inducidos por *productos químicos*: síndrome del aceite tóxico, enfermedad por cloruro de polivinilo, ingestión de L-triptófano; *inmunológicos*: enfermedad injerto contra huésped crónica.

La esclerosis sistémica se encuentra en ocasiones asociada a otras manifestaciones clínicas propias de otras conectivopatías, formando parte de un cuadro bien definido como la **enfermedad mixta del tejido conectivo** o bien sin llegar a cumplir criterios que permitan englobarla dentro de una entidad nosológica determinada, denominándose entonces **enfermedad indiferenciada del tejido conectivo**.

CLÍNICA DE LAS FORMAS EXCLUSIVAMENTE CUTÁNEAS.

Describimos ahora brevemente las formas clínicas con afectación exclusivamente cutánea; en el resto del tema nos referiremos siempre a la esclerosis sistémica.

Morfea en placas. Es la forma más frecuente. Son placas nacaras, escleróticas, de tamaño variable, que afectan fundamentalmente al tronco. Alrededor de ellas se puede observar un halo violáceo ("lilac ring"). Pueden estar edematosas al inicio y no se adhieren a estructuras profundas. Se resuelven dejando atrofia, alteraciones de la pigmentación y ausencia de anejos.

Esclerodermia lineal. Más frecuente en los niños. Puede afectar al cuero cabelludo y frente ("coup de sabre") o bien a las extremidades, como una banda lineal unilateral que ocupa toda la longitud del miembro. Puede fijarse a planos profundos, limitando la movilidad, provocando atrofias musculares y en ocasiones produce lesiones en la cortical del hueso (forma melorreostósica).

Morfea en gotas. Múltiples lesiones de pequeño tamaño que afectan a cuello y tronco y sólo están discretamente engrosadas.

Morfea generalizada. Placas diseminadas por toda la superficie cutánea. Es una forma severa, con dificultad para la movilidad y atrofia muscular. No hay afectación sistémica.

Tabla 25. Diferencias entre afectación difusa y localizada.

	Difusa	Localizada
Afectación cutánea	Distal, proximal, cara y tronco.	Distal y cara. No afecta a tronco.
Raynaud	Comienza en el año previo a las manifestaciones cutáneas.	Comienza años antes de la afectación cutánea.
Capilaroscopia	Asas capilares dilatadas, tortuosas con pérdida de asas capilares.	Dilatación de asas sin pérdida de asas capilares
Afectación visceral	• Fibrosis pulmonar. • Crisis renales.	• Cirrosis biliar primaria. • Hipertensión pulmonar.
Anticuerpos	Antitopoisomerasa 1 (antiSCL70).	Anticentrómero.
Curso	Rápidamente progresivo.	Lentamente progresivo.

9.1. Epidemiología.

Suele aparecer en la edad media de la vida y es más frecuente en mujeres (3:1) especialmente durante la edad fértil (15:1). Es rara en la infancia. La enfermedad tiene una distribución mundial con diferencias en la incidencia en determinados grupos étnicos de causa desconocida. Se muestra más agresiva en la raza negra.

9.2. Etiopatogenia.

Aunque es desconocida parece que, al igual que en otras enfermedades reumáticas, intervienen varios factores (hereditarios, ambientales e inmunológicos) cuya conjunción podría dar lugar a la aparición de la enfermedad. El mecanismo responsable de que estos factores acaben produciendo un aumento de la síntesis de colágeno que produzca la fibrosis característica de la enfermedad, sería a través del daño vascular, concretamente del endotelio.

1) **Factores genéticos.** La presencia de casos familiares de la enfermedad y la asociación con diferentes haplotipos del sistema HLA (DR1, DR2, DR3 y DR5) son argumentos a favor de la existencia de una predisposición genética.

2) **Factores ambientales.** La sospecha más fuerte de que determinados factores ambientales puedan estar implicados en la aparición de la enfermedad, radica en el hecho de que la exposición a diferentes agentes puede generar manifestaciones clínicas parecidas a la ESP (cloruro de polivinilo, hidrocarburos, resinas epoxi, bleomicina, pentazocina, implantes de silicona, etc.). Los casos peculiares del aceite tóxico y del L-triptófano se detallan más adelante en este capítulo.

3) **Factores inmunológicos.** Aunque existe una alteración de la inmunidad humoral, que queda reflejada en la presencia de anticuerpos en gran parte de los pacientes (incluyendo los dirigidos contra componentes habituales de la membrana basal del endotelio, como

los anticuerpos antilamina o los anticuerpos frente al colágeno tipo IV), la principal alteración se encuentra en la inmunidad celular.

En resumen, un agente lesivo frente al endotelio desencadenaría la activación de diferentes tipos celulares (linfocitos, plaquetas, mastocitos, monocitos y células endoteliales), que sintetizarían factores que exacerbarían el daño endotelial (TNF, óxido nítrico, endotelina 1, granzima A, factor VII de la coagulación y factor de crecimiento plaquetario), manteniendo a los fibroblastos en una situación de activación permanente, produciendo colágeno de características normales, pero en cantidad exagerada.

9.3. Manifestaciones clinicopatológicas.

1) **Fenómeno de Raynaud** (MIR 00-01F, 82; MIR 01-02, 82). Es una manifestación habitual (95%) que suele ser la inicial, precediendo en las formas con afectación cutánea limitada al resto de las manifestaciones en años. En las formas de afectación cutánea difusa los demás síntomas se manifiestan en menos de 1 año desde la aparición de fenómeno de Raynaud, que se caracteriza por el desarrollo de palidez, cianosis (que se acompaña de parestesias) y rubor (acompañado de dolor) de forma consecutiva, aunque algunos pacientes no presentan las tres fases del fenómeno. Este se suele desencadenar ante estímulos emocionales y sobre todo ante la exposición al frío.

2) **Alteraciones cutáneas.** A excepción de los raros casos de ESP sin esclerodermia, la afectación cutánea es una constante de la enfermedad. Se produce inicialmente una **fase edematosa**, en la que se produce una tumefacción de las manos que se acompaña de eritema y progresa en sentido proximal. Este edema va adquiriendo una consistencia progresivamente mayor, de forma que se alcanza la **fase indurativa**, en la que la piel además de engrosada se vuelve tirante. Después de años de evolución la piel se adelgaza en la denominada **fase atrófica**. El curso de estas fases es gradual y lentamente progresivo en las formas con afectación cutánea limitada. La rapidez en la evolución de los cambios cutáneos se correlaciona con la gravedad de la afectación visceral (MIR 05-06, 82).



Figura 35. Fenómeno de Raynaud.

Estas alteraciones hacen que en las extremidades se limite la movilidad, aparezcan contracturas en flexión y úlceras, que pueden sobreinfectarse en los extremos de los dedos o en las prominencias óseas. En la cara se produce falta de expresividad y limitación de la apertura bucal (**microstomía**) con surcos peribucales marcados, perpendiculares a los labios. Las alteraciones cutáneas afectan a los anejos, produciendo alopecia y desaparición de las glándulas sudoríparas, originando una piel áspera y seca.

También se pueden encontrar hiper o hipopigmentación y telangiectasias.

En las formas con afectación cutánea limitada es frecuente la calcinosis en forma de depósitos cálcicos localizados en tejido ce-

lular subcutáneo. Estos depósitos pueden romperse, permitiendo la salida de material cálcico.

Anatomopatológicamente, aparece una epidermis adelgazada con una dermis donde unos haces compactos de colágeno emiten unas proyecciones digitiformes que unen firmemente la dermis a los tejidos subyacentes.



Figura 36. Calcinosis en el síndrome de CREST.

3) **Alteraciones musculoesqueléticas.** Más de la mitad de los pacientes presentan dolor, tumefacción y rigidez e incluso algunos desarrollan una poliartritis simétrica similar a la artritis reumatoide, aunque con un carácter menos inflamatorio, y por lo tanto, con menor tendencia a producir erosiones. En fases relativamente precoces se pueden producir engrosamientos tendinosos, lo que se manifiesta por la aparición de crepitación y dolor con el movimiento, e incluso por un síndrome del túnel del carpo. En fases avanzadas las alteraciones musculares son secundarias a la afectación cutánea, de forma que se produce una atrofia muscular secundaria a la limitación de la movilidad, que genera las contracturas por flexión. Es más raro el desarrollo de una auténtica miopatía inflamatoria.

Las alteraciones radiológicas más características son las calcificaciones de partes blandas y, sobre todo, la acroosteólisis (reabsorción de los penachos de las falanges distales).

Las alteraciones histológicas son muy parecidas a las encontradas en la artritis reumatoide, con algún hallazgo característico como la presencia de una gruesa capa de fibrina en la sinovial y la evolución hacia la fibrosis de la sinovial.

4) **Alteraciones gastrointestinales:** es la manifestación visceral más frecuente.

- **Esófago.** La mayoría de los pacientes presentan disfunción esofágica con alteración de la motilidad en los 2/3 inferiores y disfunción del esfínter esofágico, lo que se traduce en esofagitis por reflujo, que puede producir metaplasia de Barrett y estenosis esofágica inferior. Los síntomas que origina son disfagia, pirosis, plenitud epigástrica y dolor retroesternal. Sin embargo, es poco común que se produzca sangrado o evolución hacia un adenocarcinoma. La manometría demuestra la disminución de las ondas peristálticas en los 2/3 inferiores del esófago. La histología muestra un adelgazamiento de la mucosa y aumento del colágeno en la lámina propia, submucosa y serosa. La alteración más trascendente es la atrofia de la muscular. Los pacientes con fenómeno de Raynaud aislado (sin conectivopatía) presentan también alteraciones en la motilidad esofágica.
- **Intestino delgado.** La alteración de la motilidad del intestino delgado produce un cuadro clínico que puede semejar una obstrucción intestinal o un íleo paralítico (produciendo náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal) y que además se puede asociar a la aparición de malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano (de forma que aparezcan diarrea, pérdida de peso y anemia). Una manifestación menos frecuente es la neumatosis cistoide, que se aprecia radiológicamente por la presencia de quistes radiolucos en la pared del intestino delgado. La rotura de estos quistes puede producir neumoperitoneo.
- **Intestino grueso.** Su afectación se manifiesta como estreñimiento y, con menos frecuencia, como incontinencia o prolapso anal. La radiología muestra dilatación y atonía de las asas intestinales y divertículos de boca ancha.

- **Alteración hepática.** No es común, excepto la ya mencionada asociación de las formas de afectación cutánea limitada con la cirrosis biliar primaria.



Figura 37. Afectación esofágica en la ES.

5) **Afectación pulmonar.** Dentro de la afectación visceral sólo es superada en frecuencia por la alteración digestiva. Además, la afectación pulmonar ha sustituido a la renal como **principal causa de muerte** en la ESP. La fibrosis pulmonar de los lóbulos inferiores es la alteración más característica (MIR 03-04, 15), aunque se puede encontrar síntomas como la disnea de esfuerzo y la tos seca, sin alteraciones radiográficas. La radiología puede ser normal en fases iniciales, en las que sin embargo se pueden encontrar alteraciones de los tests de función pulmonar (disminución de la difusión de CO o disminución de la PO₂ con el ejercicio).

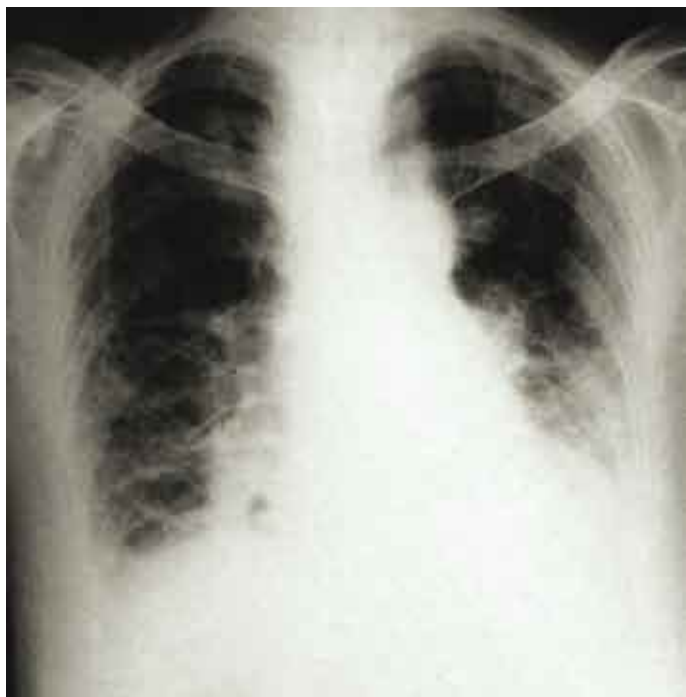


Figura 38. Afectación pulmonar en la ES.

El *tratamiento* de la fibrosis pulmonar sólo es posible durante las fases iniciales, en las que la alveolitis puede responder al tratamiento

inmunosupresor con ciclofosfamida o corticoides, mientras que en las fases avanzadas el único tratamiento útil es la administración de oxígeno. La HTP primaria (en ausencia de fibrosis pulmonar) se produce en el 10% de los pacientes con afectación cutánea limitada (MIR 96-97F, 93).

En la ESP hay un aumento de la incidencia de carcinoma alveolar y broncogénico en los pacientes con fibrosis pulmonar. Se pueden producir también neumonías aspirativas (secundarias a la afectación esofágica). Lo que no es habitual es que la afectación cutánea extensa del tórax condicione una insuficiencia ventilatoria.

6) **Alteraciones cardíacas.** No suelen ser clínicamente llamativas, aunque cuando aparecen se asocian a mal pronóstico. Se puede encontrar pericarditis con o sin derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca y diferentes tipos de arritmias o bloqueos. La alteración vascular propia de la enfermedad es la responsable de que, incluso sin alteración de las coronarias, se produzca angina de pecho por vasoespasmos, lo que da lugar a una alteración patológica característica denominada "necrosis en banda".

7) **Afectación renal.** Se produce como una hipertensión arterial maligna con la repercusión visceral correspondiente (encefalopatía, cefalea, convulsiones, retinopatía e insuficiencia cardíaca). El mecanismo de este proceso es la activación del sistema renina-angiotensina. Por ello, se dispone de un tratamiento eficaz gracias a los IECA, lo que ha hecho que la afectación renal haya dejado de ser la principal causa de muerte en estos pacientes, para que la afectación pulmonar ocupe ese puesto. Estos cambios pueden encontrarse en ausencia de hipertensión.

La anemia hemolítica microangiopática y el derrame pericárdico crónico suelen preceder al desarrollo de una crisis renal. Ésta es más frecuente en las formas en las que la afectación cutánea es difusa y rápidamente progresiva (MIR 98-99, 87; MIR 97-98, 209).

Sin embargo, la presencia de hipertensión, cuando ésta es moderada, no se asocia en la mayoría de los casos al desarrollo de una crisis renal.

La alteración histológica es la presencia de hiperplasia concéntrica de la íntima de las arterias interlobulares y la necrosis fibrinoide de las arterias aferentes y del ovillo glomerular. Es un hallazgo indistinguible de los que aparecen en la hipertensión maligna, aunque en esta última la necrosis fibrinoide es más prominente.

8) **Otras alteraciones.** El síndrome seco, que en ocasiones aparece en la enfermedad, puede ser producido por un síndrome de Sjögren secundario o por la atrofia de las glándulas exocrinas producidas por la fibrosis propia de la enfermedad.

Se pueden encontrar también hipo o hipertiroidismo, así como tiroiditis autoinmune, hipogonadismo, neuropatía periférica y neuralgia del trigémino.

9.4. Datos de laboratorio.

Es habitual la elevación de la VSG. Se puede producir anemia por diferentes causas, la anemia de trastornos crónicos es la más común. La afectación digestiva puede originar sangrado crónico, que origina una anemia ferropénica. En los casos en que se produzca una malabsorción, el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico puede ser la causa de una anemia macrocítica. También se puede encontrar una anemia hemolítica microangiopática.

Casi todos los pacientes presentan ANAs (95%) con diferentes especificidades en función del cuadro clínico asociado.

- **Antitopoisomerasa I** (anti SCL-70). Aparecen en el 40% de los pacientes, especialmente en las formas con afectación cutánea difusa, enfermedad intersticial pulmonar o participación visceral extensa.
- **Anticentrómero.** Es el marcador de las formas con afectación cutánea limitada (60-80%), mientras que aparece sólo en el 10% de las formas con afectación cutánea difusa y no aparecen en otras conectivopatías.
- **Anticuerpos antinucleolares.**
 - Anti ARN polimerasas I, II y III (afectación difusa con participación renal y cardíaca).
 - Anti Th ribonucleoproteína (Anti RNP). En la afectación cutánea limitada.
 - Anti U3 RNP (antifibrilarina). Es muy específica de la ESP y se asocia a las formas con afectación intestinal, a la HTP y a la afectación musculoesquelética.

- **Anticuerpos anti PM.** Propios de las formas con polimiositis. Podemos encontrar también hipergammaglobulinemia, y en el 25% de los casos, factor reumatoide.



Figura 39. Acroosteolisis.

9.5. Diagnóstico.

Cuando la enfermedad alcanza una fase avanzada el diagnóstico es obvio. Sin embargo, para el diagnóstico precoz de la enfermedad, cuando sus manifestaciones características están en una fase inicial, resultan muy útiles los hallazgos de la capilaroscopia, que estudia la microcirculación del lecho ungueal. Los pacientes con fenómeno de Raynaud aislado muestran una capilaroscopia normal. Los pacientes con afectación cutánea limitada muestran asas dilatadas sin pérdida de capilares. Las formas con afectación cutánea difusa muestran cambios muy llamativos en los capilares del lecho ungueal, con pérdida de capilares y presencia de otros desestructurados y muy dilatados (megacapilares) (MIR 94-95, 191).

Los criterios diagnósticos se exponen en la **tabla 26**, aunque resultan ineficaces para detectar formas poco evolucionadas o incluso las formas con afectación cutánea limitada.

Tabla 26. Criterios para la clasificación de la ESP.

Criterio mayor.

- Esclerodermia proximal (a las articulaciones MCF).

Criterios menores.

- Esclerodactilia.
- Fibrosis pulmonar bibasal.
- Cicatrices puntiformes en los pulpejos de los dedos.

El diagnóstico se establece cuando se presenta un criterio mayor o dos criterios menores.

Dentro del diagnóstico diferencial se deben incluir algunas entidades que producen lesiones cutáneas esclerodermiformes sin afectación visceral:

- **Escleredema.** Se trata de un cuadro autolimitado (en meses) que afecta a niños a menudo tras padecer una infección estreptocócica. Se produce un edema indurado e indoloro de predominio proximal (cara, cuero cabelludo, cuello y tronco).
- **Escleromixedema.** Es una enfermedad poco común que se caracteriza por la aparición de pápulas amarillentas o rojizas, acompañadas de engrosamiento cutáneo difuso en cara y manos.

9.6. Evolución y pronóstico.

La evolución es variable en las diferentes formas clínicas. Mientras es favorable para las formas con afectación cutánea limitada (supervivencia a 10 años 75%), exceptuando aquellos casos en que se produce hipertensión pulmonar primaria o cirrosis biliar primaria, el pronósti-

co es peor en las formas con afectación cutánea difusa (supervivencia a los 10 años 55%) con afectación visceral, a pesar de que se disponga de un tratamiento eficaz, los IECAs, para el tratamiento de las crisis renales, lo que ha hecho que éstas hayan dejado de ser la principal causa de muerte en estos pacientes (MIR 99-00f, 98).

9.7. Tratamiento.

Se trata de una enfermedad crónica debilitante para la que no disponemos de un tratamiento curativo. El objetivo de las diferentes medidas terapéuticas va encaminado a aliviar los síntomas, atenuar la disfunción orgánica e intentar enlentecer la progresión de la enfermedad.

D-Penicilamina. Este fármaco interfiere con la síntesis de colágeno de forma que puede disminuir el engrosamiento cutáneo e impedir la afectación orgánica. Se utiliza en dosis de 0,5-1 g/día. Sus principales efectos secundarios son los descritos en su uso para la artritis reumatoide.

- El uso de colchicina, interferón gamma o fotoquimioterapia no ha demostrado claramente su utilidad en el control de la progresión de la enfermedad, aunque en ocasiones resulte beneficioso.
- Los inmunosupresores como la azatioprina han sido utilizados en las formas con afectación visceral grave y rápidamente progresiva que suponen riesgo vital.

Las medidas específicas utilizadas para el tratamiento de la afectación de cada órgano concreto ofrecen una eficacia más objetiva, aunque no modifiquen la progresión de la enfermedad de forma global.

Fenómeno de Raynaud. Se deben evitar los factores desencadenantes, especialmente el frío, y los fármacos vasoconstrictores (betabloqueantes). El uso de vasodilatadores, especialmente de calcioantagonistas como la nifedipina o el diltiacem, resultan de utilidad. También son eficaces la ketanserina (antagonista de la serotonina), el iloprost (análogo de la prostaciclina), la pentoxifilina, el sildenafil, (inhibidor de la fosfodiesterasa), el bosentan y el epoprosterenol (antagonistas de los receptores de la endotelina 1). Estos últimos fármacos además son de utilidad en el manejo de la hipertensión pulmonar. Las técnicas como el bloqueo del ganglio estrellado o la simpatectomía sólo ofrecen un beneficio temporal.

Afectación esofágica. Los antiácidos y el omeprazol están indicados en los casos de esofagitis. Los procinéticos como la metoclopramida o el cisapride aumentan el tono del esfínter esofágico inferior y son útiles en algunos pacientes. Las medidas no farmacológicas como elevar la cabecera de la cama, evitar tumbarse hasta transcurridas 2-3 horas desde la ingesta, hacer comidas frecuentes y no copiosas y evitar los alimentos que disminuyan el tono del esfínter esofágico inferior siempre deben realizarse.

La **malabsorción** se debe tratar con antibióticos para controlar el sobrecrecimiento bacteriano y con suplementos nutricionales, ya que incluso pueden llegar a requerir alimentación parenteral. En los casos en que se produzca alteración de la motilidad del **intestino grueso** se deben utilizar laxantes suaves.

La **afectación articular** se debe controlar con AINEs, que deben, no obstante, ser utilizados con cautela, ya que sus efectos secundarios (renales, digestivos, etc.) pueden exacerbar el daño de órganos afectados por la enfermedad. Cuando estos efectos secundarios sean intolerables o los AINEs resulten ineficaces para controlar los síntomas se utilizan corticoides en dosis bajas.

La **afectación intersticial pulmonar** responde a los corticoides en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que se alcance la fase de fibrosis, momento en que sólo la oxigenoterapia en bajas concentraciones es de utilidad. Esta medida es también el principal tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria sin afectación parenquimatosa. En este último caso también se utilizan vasodilatadores (nifedipina), que sólo proporcionan un beneficio temporal, lo que hace que la supervivencia en estas situaciones no supere los 5 años.

El **tratamiento** de elección de la crisis **renal** son los IECAs. En el control de la HTA, que a menudo (aunque no necesariamente) acompaña a las manifestaciones renales, se pueden utilizar otros antihipertensivos. El uso de diuréticos, que pueden requerirse para el manejo de los síntomas de insuficiencia cardíaca, debe ser cuidadoso por el riesgo de desencadenar un fallo prerrenal en estos pacientes que tienen un compromiso del flujo vascular renal.

El trasplante renal o pulmonar sólo está indicado cuando la afectación sistémica no sea relevante.

9.8. Síndrome de eosinofilia mialgia (SEM).

Se describió en 1.989 en la mayoría de los casos en relación con el consumo de productos que contenían **L-triptófano adulterado**. Durante la fase inicial de la enfermedad, que podía aparecer de forma brusca o insidiosa, aparecían manifestaciones como la febrícula, astenia, disnea y tos en ocasiones con infiltrados pulmonares, artralgias, artritis, lesiones cutáneas eritematosas, calambres musculares y mialgias. Posteriormente se producían síntomas de naturaleza más crónica como cambios cutáneos esclerodermiformes, polineuropatía ascendente que puede llegar a producir parálisis de la musculatura respiratoria, alteraciones cognitivas, especialmente en forma de trastornos de la memoria, miocarditis y arritmias. La mayoría de los pacientes presentaban una eosinofilia periférica marcada (>1.000/ml).

La enfermedad presentaba un curso crónico, en el que la disfunción cognitiva era la manifestación más duradera. Se describieron unos 1.500 casos con una mortalidad en torno al 3%.

En las fases iniciales de la enfermedad el tratamiento con corticoides controlaba algunas manifestaciones (infiltrados pulmonares, mialgias y edemas). Durante la fase crónica no se encontró ningún tratamiento eficaz.

9.9. Síndrome del aceite tóxico (SAT).

En la primavera de 1.981 se describió en España una enfermedad multisistémica producida por la ingesta de aceite de colza desnaturalizado con anilinas. Se produjeron aproximadamente 20.000 casos y produjo una mortalidad cercana al 4%.

El curso clínico atravesaba diferentes fases.

En la *fase aguda* se producía fiebre, infiltrados pulmonares inflamatorios intersticiales o alveolares, que producían tos y disnea, mialgias, astenia y lesiones cutáneas eritematosas pruriginosas.

En los *siguientes meses* se exacerbaban las mialgias y artralgias y comenzaba a producirse un edema subcutáneo, una infiltración y un adelgazamiento de la piel, generando contracturas articulares incipientes. Se empezaban a apreciar en este momento fenómenos tromboembólicos que se mantenían después a lo largo de la enfermedad.

La *fase crónica* se desarrollaba a partir del 6º mes. Se producían calambres musculares, dolorimiento generalizado, cambios esclerodermiformes, polineuropatía, afectación pulmonar crónica y la hipertensión pulmonar. En esta fase a menudo se encontraban trastornos cognitivos como ansiedad, depresión e insomnio.

El *tratamiento* de la enfermedad se limita a las fases iniciales en las que los corticoides pueden aliviar los síntomas, pero no evitar la evolución a la fase crónica.

Estos dos cuadros comparten algunas características, como su carácter epidémico y tóxico con una evolución en fases, que a menudo lleva a la cronicidad. En ambas enfermedades se producen ANA en el 50% de los pacientes y hay eosinofilia. En el SAT es frecuente el fenómeno de Raynaud y las alteraciones tromboembólicas, que no se presentan en el SEM. Las manifestaciones pulmonares son menos habituales en el SEM, a diferencia de las amiotrofias y la neuropatía, que son más graves y más frecuentes en esta entidad.

9.10. Fascitis eosinófila.

Se trata de una enfermedad caracterizada por la fascitis (inflamación y posteriormente esclerosis de la dermis, tejido subcutáneo y fascia profunda), eosinofilia periférica, e hipergammaglobulinemia sin manifestaciones sistémicas. La enfermedad aparece en la edad media de la vida en ocasiones después de un esfuerzo físico extenuante. Se produce una fase inicial inflamatoria que rápidamente se transforma en induración, que puede producir contracturas en flexión, síndromes compartimentales o síndrome del túnel del carpo. El diagnóstico de la enfermedad requiere confirmación histológica, para la que es preciso obtener una muestra de tejido amplia, que incluya piel, fascia y músculo. En ella encontraremos inicialmente un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos y posteriormente esclerosis. Puede producirse una moderada miositis sin elevación de enzimas musculares.

Aunque no se producen alteraciones viscerales, sí se puede asociar a alteraciones hematológicas como la anemia aplásica, la trombocitopenia o el síndrome mielodisplásico.

La enfermedad puede mejorar de forma espontánea o tras tratamiento con corticoides en 3-5 años.

9.11. Enfermedad mixta del tejido conectivo.

Algunos pacientes con enfermedades del tejido conectivo presentan rasgos propios de varias enfermedades sin que se pueda definir como una entidad nosológica concreta. En muchos de estos pacientes se habla de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.

En otras ocasiones los pacientes presentan un cuadro clínico que, aunque comparte rasgos de diferentes conectivopatías (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjögren o dermatomiositis), presenta un perfil más definido y cuenta con un marcador serológico específico, los **anticuerpos antiRNP**, denominándose esta entidad, enfermedad mixta del tejido conectivo.

Las manifestaciones clínicas características del cuadro son el fenómeno de Raynaud, los cambios cutáneos esclerodermiformes similares a la los de la ESP en su forma limitada, la miopatía inflamatoria, la artritis de IFP, MCE, rodillas y codos, la afectación esofágica y la presencia de daño pulmonar similar al que podemos encontrar en la ESP, aunque la manifestación más grave es la hipertensión pulmonar.

Se pueden encontrar también otras lesiones cutáneas como, rash malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, telangiectasias o calcinosis.

A diferencia de lo que ocurre en el LES, las manifestaciones renales no son ni tan frecuentes (25%) ni tan graves.

Otras alteraciones propias de la enfermedad son la neuralgia del trigémino, la neuropatía periférica, la pericarditis, el síndrome de Sjögren y la meningitis aséptica.

El hallazgo característico e imprescindible para establecer el diagnóstico es la presencia de anticuerpos **antiRNP a título elevado (> 1.600)**. Otros hallazgos menos específicos son la elevación de la VSG, la anemia de trastornos crónicos, la leucopenia y la trombopenia. Casi todos los pacientes presentan ANA con patrón moteado y el 25% factor reumatoide. Para su diagnóstico se utilizan los criterios reflejados en la **tabla 27**.

No existe *tratamiento* específico para la enfermedad. El control de cada síntoma concreto se realiza de forma similar a como se ha descrito en cada conectivopatía determinada.

Tabla 27. Criterios diagnósticos de la EMTC.

Serológicos:

- Anticuerpos anti RNP >1/1600.

Clínicos:

- Edema de manos.
- Miositis.
- Fenómeno de Raynaud.
- Esclerodactilia.
- Sinovitis.

El diagnóstico se establece con la coexistencia del criterio serológico con 3 criterios clínicos.

TEMA 10. ARTRITIS INFECCIOSAS.

10.1. Artritis séptica no gonocócica.

Es un proceso infeccioso con tendencia a la destrucción articular, secundario a la colonización por un germen de una articulación. La afectación, en más del 90% de los casos, es **monoarticular** y de **evolución aguda**. La monoartritis u oligoartritis subaguda o crónica sugiere una infección por micobacterias, *Brucella* y hongos. La inflamación poliarticular aguda puede aparecer en el curso de la endocarditis, fiebre reumática, infección diseminada meningocócica o gonocócica o en la hepatitis B (**MIR 96-97, 112**).

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y FACTORES PREDISONENTES.

La vía de infección más frecuente en cualquier edad es la **hematógena**; menos habituales son la extensión desde una infección vecina (osteomielitis, bursitis) (MIR 97-98F, 204) o por inoculación externa directa (infiltración intraarticular, fracturas abiertas, cirugía).

Los gérmenes más frecuentes dependen de la edad considerada. En los lactantes, los gérmenes más habituales son el *Staphylococcus aureus*, las enterobacterias y los estreptococos del grupo B. En los niños menores de 5 años dependerá de la zona: si se ha producido vacunación contra *Haemophilus influenzae* predominan el *Staphylococcus aureus* y estreptococo del grupo A; en el caso de que no se haya vacunado, el *H. influenzae* es el germen más frecuente al menos hasta los 2 años. La artritis gonocócica es responsable del 70% de las artritis entre los 15-40 años. El *Staphylococcus aureus* es el responsable de la mayoría de las artritis no gonocócicas en los adultos de todas las edades.

Las infecciones por inoculación directa suelen producirse por *Staphylococcus aureus*, y en menor medida, por otros gérmenes como el *S. epidermidis*. En el caso de fracturas abiertas, es habitual la infección polimicrobiana. Los gérmenes anaerobios son habituales en artritis secundaria a mordeduras humanas, úlceras por decúbito o abscesos intraabdominales. Los arañazos o mordeduras de gato pueden producir artritis por *Pasteurella multocida*.

La infección de una prótesis cursa con frecuencia de forma indolente, con síntomas leves y retraso en el diagnóstico de 2 a 8 meses. Aunque las causas más frecuentes son el *S. epidermidis* y *S. aureus*, también son frecuentes los bacilos gramnegativos y los anaerobios.

En los pacientes ADVP el germen más frecuente en las infecciones articulares y osteomielitis es el *Staphylococcus aureus*, aunque otros gérmenes gramnegativos como la *P. aeruginosa* son habituales.

Las enfermedades como la diabetes, la AR, la utilización de corticoides y la hemodiálisis aumentan el riesgo de infección por *S. aureus* y bacilos gramnegativos. En pacientes alcohólicos o con hemoglobinopatías es frecuente el neumococo.

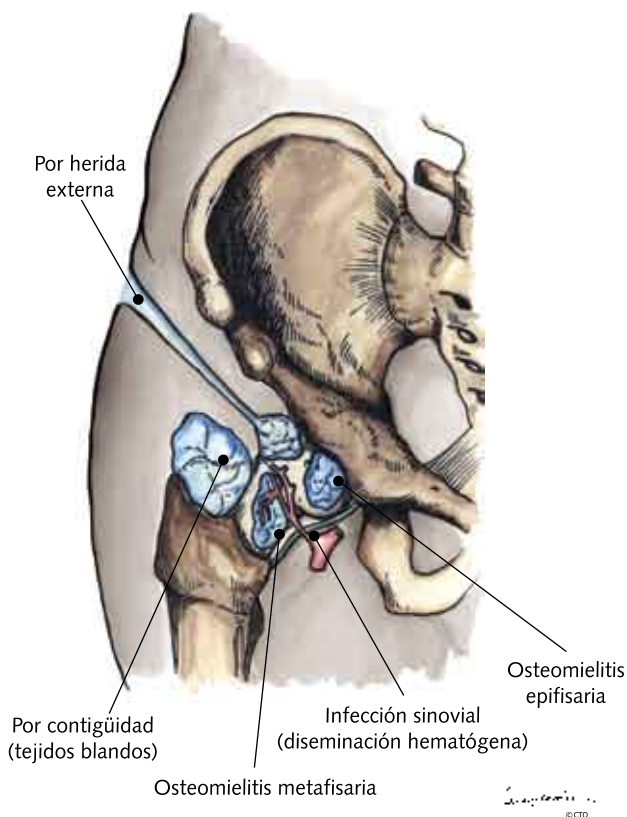


Figura 40. Vías de infección en las artritis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La artritis bacteriana aguda suele manifestarse como una artritis monoarticular que afecta más frecuentemente a las articulaciones que soportan carga, siendo la más afectada la rodilla (MIR 98-99F, 119) seguida de la cadera. El incremento de producción de líquido sinovial y la distensión de la cápsula articular producen dolor. Sin embargo, en el periodo neonatal, por debajo del primer año, los sín-

tomas predominantes son los de sepsis (más que los de inflamación local). La artritis por gramnegativos tiene un curso más indolente, con síntomas generales más moderados y molestias articulares menos importantes, que la infección por cocos grampositivos.

Los ADVP tienen con frecuencia infecciones de la columna vertebral, articulaciones sacroilíacas o esternoclaviculares. Suele presentarse como un proceso agudo con síntomas generales, aumento de temperatura, hinchazón y limitación de la movilidad.

Tabla 28. Microbiología de la artritis séptica.

EDAD	GERMEN
Lactancia.	<i>S. aureus</i> . Enterobacterias. <i>Streptococcus grupo B</i> .
<5 años.	<i>H. influenzae</i> (si no vacunación). <i>S. aureus</i> (si vacunación <i>H. influenzae</i>). <i>Streptococcus grupo A</i> (si vacuna <i>H. influenzae</i>).
15-40 años.	Gonococo. <i>S. aureus</i> .
>40 años.	<i>S. aureus</i> .

10.2. La artritis gonocócica.

Es la primera causa de artritis bacteriana en los jóvenes y adultos menores de 40 años (MIR 98-99, 103; MIR 95-96F, 151). Debe sospecharse en los pacientes con promiscuidad sexual, antecedentes de infección venérea en el último mes (menos del 25% de los pacientes con infección gonocócica diseminada presentan síntomas genitourinarios) (MIR 00-01F, 79) y aparición de poliartalgias migratorias, tenosinovitis y/o lesiones cutáneas (vesiculopústulas). La infección diseminada es más frecuente durante la menstruación o el embarazo.

10.3. Diagnóstico y tratamiento.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO.

En todo paciente con sospecha de artritis séptica deberemos realizar hemograma y fórmula leucocitaria, así como determinación de VSG o PCR. El examen fundamental será el estudio del líquido sinovial (MIR 99-00, 115) (Gram, cultivo para aerobios y anaerobios, micobacterias y hongos), pero además podemos realizar hemocultivos y urocultivos, y en los adultos sexualmente activos, cultivo en medio de Thayer-Martin de un frotis uretral, cervical, rectal o faríngeo para investigar la presencia de gonococo.

La radiología convencional es útil en el seguimiento del proceso, pero no para realizar el diagnóstico inicial. El estudio gammagráfico puede tener utilidad en las articulaciones profundas. El tecnecio99 permite observar acúmulos patológicos en las primeras 24-48 horas, pero es inespecífico. Para aumentar la especificidad se recomienda la utilización de galio o leucocitos marcados con indio.

La ecografía puede ser útil para determinar la presencia de colecciones líquidas en articulaciones profundas. EL TC y la RM son útiles para determinar la presencia de osteítis o de absceso, y en consecuencia, para valorar la necesidad de cirugía, además del diagnóstico.

Análisis de líquido sinovial: líquido de características infecciosas (ver tabla 2).

Para el diagnóstico etiológico es importante la tinción de Gram. Esta tinción es positiva en la mayoría de las infecciones por cocos grampositivos, siendo el rendimiento menor en las infecciones por bacilos gramnegativos. El cultivo del líquido nos dará el diagnóstico etiológico en más del 90 % de los casos y nos permitirá, mediante el antibiograma, la elección del tratamiento antibiótico específico. En el caso de la artritis gonocócica el rendimiento del cultivo se sitúa en el 50%.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.

El tratamiento se basa en la administración de **antibióticos** sistémicos y del **drenaje** de la articulación infectada.

Cuando la articulación tiene un fácil acceso, como ocurre en la rodilla, el drenaje del pus se puede realizar diariamente mediante artrocentesis mientras que persista el derrame articular. En la artritis

séptica de cadera del niño y en la artritis del adulto con evolución clínica desfavorable o cultivo persistentemente positivo a los 5-7 días de tratamiento, hay que considerar la práctica de desbridamiento y drenaje quirúrgico por artrotomía o artroscopia. La infección de una prótesis articular requiere, en general, la extracción de la prótesis, del cemento y del hueso necrótico. Se ha visto, sin embargo, que la asociación de ofloxacino (300 mg/12 h) con rifampicina (600 mg/día) oral, administradas durante varios meses, consigue la curación de un elevado porcentaje de casos sin retirar la prótesis.

La elección del antibiótico se basa en el resultado de la tinción de Gram del líquido articular, y en su defecto, al posible foco origen de la infección, la edad del paciente y/o el grupo de riesgo al que pertenece.

- 1) Presencia de gérmenes en la tinción de Gram: **cocos gramnegativos**, ceftriaxona o cefotaxima i.v.; **cocos grampositivos**, cloxacilina (8-12 g/24 h) con o sin aminoglucósidos en los 3-5 primeros días. **Bacilos gramnegativos**, cefalosporina de 3ª generación, aztreonam, carbapenem o ciprofloxacino (400 mg/12 h i.v.).
- 2) Tinción de Gram negativa o imposibilidad para su obtención: dependiendo de la edad del paciente podemos seguir la siguiente pauta tabla 30.

Tabla 29. Etiología de la artritis séptica.

SITUACIÓN CLÍNICA	GERMEN
Inoculación	• <i>S. aureus</i> menos frecuente, <i>S. epidermidis</i> .
Fracturas abiertas.	Polimicrobiana
• Mordeduras humanas • Úlceras decúbito • Abscesos intraabdominales	Anaerobios
Arañazos o mordeduras de gato	<i>Pasteurella multocida</i>
Infección protésica	• <i>S. epidermidis</i> . • <i>S. aureus</i> .
ADVP.	• <i>Staph. aureus</i> . • Gramnegativo. • <i>Pseudomona aeruginosa</i> .

Tabla 30. Tratamiento de la artritis infecciosa
(MIR 99-00, 140; MIR 97-98F, 206).

Infección	Gérmenes más probables	Antibiótico de elección
Artritis séptica (<2 meses)	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , BGN	Cloxacilina 100 mg/Kg/día + Cefotaxima 100 mg/Kg/día
Artritis séptica (2 meses-3 años)	<i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i>	Cloxacilina 100 mg/Kg/día + Cefotaxima 100 mg/Kg/día
Artritis séptica (>3 años)	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina 100 mg/Kg/día
Artritis gonocócica	<i>N. gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona 1 g/día
Artritis en ADVP	<i>S.aureus</i> , BGN	Cloxacilina 2 g/8 h i.v. + Gentamicina 240 mg/día
Artritis en inmunodeprimidos	<i>Enterobacterias</i> , <i>P. aeruginosa</i> , CGP	Ceftazidima 2 g/8 h i.v. + Amikacina 1 g/día i.v.
Infección postoperatoria	<i>Staphylococcus</i> , BCN	Vancomicina 1 g/12 h i.v. + Amikacina 1 g/día i.v.
Fractura abierta	CGP aerobios y anaerobios, clostridios	Amoxicilina/clavulánico

10.4. Artritis por espiroquetas.

La enfermedad de Lyme, que está producida por la *Borrelia burgdorfferi*, la cual se transmite a través de la picadura del *Ixodes* o garrapata, muestra de forma precoz en los pacientes no tratados manifestaciones en el sistema nervioso (mono o polineuritis, encefalitis), manifestaciones cardíacas (bloques, miocarditis) o clínica articular, generalmente en forma de mono u oligoartritis con afectación de grandes articulaciones como la rodilla. El tratamiento en fases avanzadas se realiza con cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona. (Ver infecciosas).

La sífilis puede producir manifestaciones articulares en sus distintas fases. En la sífilis congénita precoz se puede producir inflamación de la extremidad afectada (pseudoparálisis de Parrot), también puede aparecer sinovitis crónica (articulación de Clutton). En la sífilis secundaria se puede ver una artritis de curso subagudo o crónico con líquido escasamente inflamatorio. En la sífilis terciaria se produce la tabes dorsal, y secundariamente, la articulación de Charcot en extremidades inferiores.

10.5. Artritis monoarticular crónica.

1) **Artritis tuberculosa.** El *Mycobacterium tuberculosis* origina una artritis lentamente que es monoarticular en el 90% de los casos. Es más frecuente la localización en articulaciones que soportan peso como rodilla, cadera o tobillo. La osteomielitis vertebral supone el 50% de los casos. La enfermedad de Poncet es una forma de poliartritis simétrica que aparece en pacientes con tuberculosis visceral. La infección articular supone el 10% de las infecciones tuberculosas extrapulmonares y se produce tras la reactivación de focos linfohematógenos latentes. Antes de aparecer signos inflamatorios o lesiones radiológicas puede haber dolor localizado durante semanas o meses, en esta situación el diagnóstico puede retrasarse.

En el líquido sinovial muestra un menor número de células que en las artritis sépticas agudas (unas 20.000 células/mm³), con un 50% de neutrófilos. Se observan bacilos ácido alcohol resistentes en un 20% de los casos en el líquido sinovial, pero el cultivo es positivo en un 90%. La sensibilidad aumenta si se hace biopsia sinovial. Las micobacterias atípicas (*M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*) pueden producir una artritis granulomatosa crónica, clínica e histológicamente similar. La afectación es frecuente en los dedos de las manos. Puede asociarse a inmunodepresión por infección VIH o fármacos citostáticos.

2) **Artritis micótica.** Cualquier micosis invasiva puede infectar las estructuras óseas y articulares. La infección por *Candida* suele producir una monoartritis granulomatosa crónica que asienta en grandes articulaciones como rodilla, cadera u hombro, secundaria a intervenciones quirúrgicas, inyecciones intraarticulares o por diseminación hematógena. En los ADVP es típica la afectación de columna dorsal, sacroilíacas y otras articulaciones fibrocartilaginosas. El tratamiento se realiza con antimicóticos sistémicos como la anfotericina B, fluconazol o itraconazol.



Figura 41. Sacroileítis tuberculosa.

3) **Artritis brucelósica.** Aproximadamente un 40% de los pacientes con brucelosis presentan afectación musculoesquelética. La artritis

puede cursar de forma aguda, crónica o recurrente. Al inicio del cuadro pueden aparecer artralgias o artritis erráticas, pero lo más característico es que sea una monoartritis, generalmente de grandes articulaciones de miembros inferiores, sobre todo de rodilla. También se pueden afectar las articulaciones intervertebrales, sobre todo lumbares, sacroilíacas y coxofemoral.

La espondilitis brucelar es más frecuente en mayores de 40 años y cursa con dolor en la región afectada con posible irradiación radicular y rigidez. Las alteraciones radiológicas, que son tardías, son: estrechamiento del disco intervertebral, erosión de las carillas articulares adyacentes y a veces desprendimiento del ángulo epifisario anterosuperior (signo de Pedro Pons, característico de la enfermedad). La sacroileítis es más frecuente en jóvenes y el dolor tiene una localización más baja que el de la espondilitis.

El hemocultivo sólo es positivo en la forma aguda (en medio de Castañeda). El cultivo del líquido sinovial es positivo en sólo un 50%. Muchas veces el diagnóstico se obtiene mediante pruebas serológicas. En un 50% de los casos el mecanismo de la artritis es reactivo, mediado por inmunocomplejos, y en el resto es por la presencia de la *Brucella* en la articulación.

Se han utilizado varias pautas terapéuticas con similares características, tales como la combinación de tetraciclinas y estreptomina, o la de doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol.

4) **Artritis viral.** Desde el punto de vista clínico, la sintomatología previa o de acompañamiento de la infección viral facilita su reconocimiento, como, por ejemplo, las manifestaciones dérmicas de las enfermedades exantemáticas infantiles, del exantema infeccioso (parvovirus B19), viriásis herpética, hepatitis B, enterovirus, adenovirus o citomegalovirus. Los síntomas previos de infección de vías respiratorias altas o de gastroenteritis son frecuentes en las infecciones por enterovirus o adenovirus. En el caso de la hepatitis B, la sintomatología articular precede a la hepática con frecuencia.

La presentación clínica es variable con artralgias, artritis migratoria, oligoartritis o poliartritis generalmente autolimitadas (MIR 94-95, 188).

10.6. Osteomielitis.

La osteomielitis implica la presencia de un foco séptico intraóseo. Dependiendo de su mecanismo de producción podemos diferenciar las de **origen hematógeno** (el más habitual), las secundarias a un foco de infección contiguo y las asociadas a enfermedad vascular periférica. La localización de la infección en el hueso tubular depende de la anatomía vascular, que varía según la edad. Desde el punto de vista de la extensión anatómica, se distinguen 4 estadios:

- El **estadio I**. Es la osteomielitis medular (metástasis hematógena en la médula ósea).
- **Estadio II**. Osteomielitis superficial (invasión del periostio a partir de una infección contigua). Los dos primeros estadios pueden progresar al siguiente estadio.
- La osteomielitis localizada o **estadio III**, se caracteriza por la existencia de un sequestro del hueso cortical bien delimitado, que puede extenderse sin comprometer la estabilidad del hueso.
- En la osteomielitis difusa o **estadio IV**, la infección se extiende por la totalidad o la mayor parte de la sección del hueso. En este estadio el hueso es inestable.

En la columna vertebral la infección se localiza inicialmente en la región subcondral anterior del cuerpo vertebral, junto al disco intervertebral, produciendo una espondilodiscitis infecciosa. Esta localización afecta con más frecuencia a adultos entre la 5ª y 6ª década de la vida y supone el 5% de todos los casos de osteomielitis. La mayoría de los gérmenes alcanzan la columna vertebral por el torrente circulatorio (vía hematógena). El síntoma cardinal lo constituye el dolor vertebral de características inflamatorias. La fiebre se objetiva en más del 50% de los pacientes, siendo muy habitual el aumento de VSG. La localización por orden decreciente es la columna lumbar, dorsal y cervical.

En general, la espondilodiscitis se produce con más frecuencia por *S. aureus*, aunque en la población anciana la frecuencia de infecciones por gramnegativos aumenta progresivamente. En los pacientes ADVP el *S. aureus* es también el germen más frecuente en nuestro medio, en contraste con series extranjeras donde se observa con más frecuencia *P. aeruginosa*. Ante una espondilitis crónica la posibilidad de una TBC debe estar siempre presente.

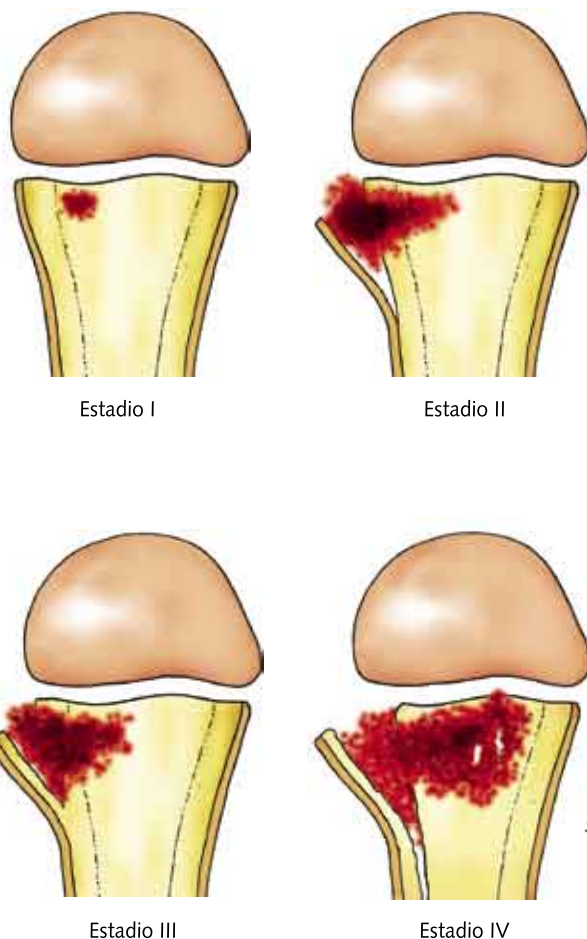


Figura 42. Estadios evolutivos de la osteomielitis.



Figura 43. Espondilodiscitis infecciosa.

La presencia de complicaciones neurológicas oscila entre el 20-50% en espondilitis piógenas y entre el 30-80% en las tuberculosas. Son más frecuentes en la localización cervical y dorsal. El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos de compresión medular y cuando fracasa la terapia antimicrobiana.

A continuación tienes una tabla con los gérmenes más frecuentes dependiendo de la edad y otros factores de riesgo asociados (tabla 31).

La prueba diagnóstica de elección es la **punción-aspiración o biopsia ósea**, que permiten la determinación mediante cultivo del germen responsable de la infección.

El tratamiento empírico puede resumirse así:

- Osteomielitis hematógena en mayores de 5 años y adultos: cloxacilina (2 g/4 h i.v.) asociada o no a gentamicina (3-5 mg/Kg/día i.v.).
- Osteomielitis hematógena en menores de 5 años y en el paciente inmunodeprimido, osteomielitis secundaria a fractura abierta y osteomielitis vertebral: cloxacilina (2 g/4 h) asociada a cefotaxima (2 g/8 h) o ceftriaxona (2 g/día i.v.).
- Osteomielitis en paciente ADVP: cloxacilina (2 g/4 h) asociada a ceftazidima (2 g/8 h i.v.).
- Infección de prótesis o material de osteosíntesis: un glucopéptido (teicoplanina 600 mg/día) o vancomicina (1 g/12 h) asociado a rifampicina oral (600 mg/día).
- Osteomielitis secundaria a úlcera (decúbito o isquémica) o herida por mordedura: amoxicilina-clavulánico o imipenem o piperacilina-tazobactam.
- Osteomielitis por herida punzante en la planta del pie: meroopenem (1 g/6 h i.v.) o ceftazidima o ciprofloxacino asociados a amikacina o tobramicina.

Tabla 31. Gérmenes más frecuentes edad/factores de riesgo.

Entidad	Origen	Microorganismos
Osteomielitis por inoculación hematógena	Niños <1 año	<i>S.aureus, Streptococcus grupo B, E.coli</i>
	Niño de 1 a 10 años	<i>S.aureus, Streptococcus grupo A, H. influenzae, M. tuberculosis</i>
	Niño >10 años y adultos previamente sanos	<i>S.aureus</i>
	ADVP	<i>S.aureus, P.aeruginosa, Enterobacterias, Candida</i>
	Anemia falciforme	<i>S.pneumoniae, Salmonella</i>
	Osteomielitis vertebral	<i>S.aureus, Brucella, E. coli, Salmonella, P.aeruginosa, M.tuberculosis</i>
	Inmunodeprimidos	<i>S.aureus, enterobacterias, hongos</i>
Osteomielitis por extensión de un foco séptico contiguo o por inoculación directa	Úlcera por decúbito o isquemia vascular	Infección polimicrobiana con participación de <i>S.aureus, BGN, estreptococos, enterococos y anaerobios</i>
	Infección odontógena	<i>Eikenella corrodens, anaerobios de orofaringe, Actinomyces</i>
	Herida punzante de la planta del pie Otitis externa maligna	<i>P.aeruginosa</i>
	Fractura abierta	<i>S.aureus, BGN, Clostridium, Bacillus</i>
	Herida por mordedura	<i>Pasteurella multocida</i> (animal), <i>Eikenella corrodens</i> (humana) solas o asociadas a <i>S.aureus</i> y/o anaerobios orofaríngeos
	Infección de prótesis o material de osteosíntesis	Estafilococo coagulasa negativo, <i>S.aureus, BGN</i>

El tratamiento debe mantenerse entre 4 y 6 semanas, las primeras dos, i.v. y el resto oral. En el caso de osteomielitis de hueso largo

en estadio II, III o IV y en el estadio I, si la fiebre persiste al 3º-4º día de tratamiento antibiótico o si se documenta un absceso, hay que desbridar el tejido afecto.

TEMA 11. AMILOIDOSIS.

La amiloidosis agrupa a un conjunto de entidades que tienen en común la misma etiología, esto es, el depósito en el espacio extracelular de proteínas de estructura fibrilar. La gravedad de este proceso viene definida por la extensión de los depósitos.

El amiloide está formado por un componente fibrilar, que está compuesto por material inmunoglobulínico en la forma primaria y en la asociada al mieloma, y el componente P derivado de una alfa globulina sérica sintetizada por los hepatocitos.

Teniendo en cuenta las entidades clínicas en las que puede aparecer la amiloidosis, podríamos clasificarla de la siguiente forma:

Tabla 32. Clasificación de la amiloidosis.

Proteína amiloide	Clínica.
*Amiloidosis por amiloide A	
AA	Reactiva (secundaria). Fiebre mediterránea familiar.
*Amiloidosis relacionada con cadenas ligeras	
AL	Idiopática (primaria), excepto la asociada a mieloma múltiple
*Amiloidosis relacionada con cadenas pesadas	
AH	Macroglobulinemia.
*Amiloidosis asociada a beta₂ microglobulina	
Aβ ₂ M	Asociada a diálisis crónica.
*Amiloidosis localizadas en órganos	
Aβ	Enfermedad de Alzheimer. Síndrome de Down. Angiopatia cerebral hereditaria.
APRPSc	Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, síndrome de Gerstmann-Straussler, Kuru.
ACal	Carcinoma medular de tiroides.
AIAPP	Diabetes tipo II, insulinoma.
AANF	Amiloidosis cardíaca senil.
*Amiloidosis heredofamiliares	
ATTR	Polineuropatía amiloide familiar. Amiloidosis cardíaca sistémica senil.
AGel	Polineuropatía amiloide familiar.
AAporAl	Polineuropatía amiloide familiar.
ACys	Angiopatia cerebral hereditaria.
AfibA	Amiloide hereditario no neuropático con afectación renal.
ALys	Amiloide hereditario no neuropático con afectación renal.

- 1) **Amiloidosis primaria** (tipo AL) (sin signos de otra enfermedad preexistente ni coexistente) (MIR 01-02, 85).
- 2) **Amiloidosis asociada a mieloma múltiple** (también de tipo AL).
- 3) **Amiloidosis secundaria o reactiva** (tipo AA), asociada con enfermedades infecciosas crónicas (p. ej., osteomielitis, tuberculosis, lepra) o con procesos inflamatorios crónicos (p. ej., artritis reumatoide) (MIR 97-98F 17).
- 4) **Amiloidosis heredofamiliar**, que comprende una serie de síndromes neuropáticos (MIR 01-02, 60) (de tipo transtirretina, prealbúmina, AF), renales, cardiovasculares y otros, y la amiloidosis asociada con la fiebre mediterránea familiar (tipo AA).

- 5) **Amiloidosis local** (a menudo en forma de lesión que ocupa espacio y en órganos aislados, con frecuencia endocrinos, sin signos de afectación sistémica).
- 6) **Amiloidosis asociada con el envejecimiento**, sobre todo en el corazón y el cerebro.
- 7) **Amiloidosis secundaria a la hemodiálisis crónica (beta 2 microglobulina)** (MIR 00-01F, 80; MIR 00-01F, 215).

11.1. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas dependen de los órganos afectados. La edad media de presentación es de 65 años en las formas primarias y de 50 en las secundarias, con similar frecuencia en ambos sexos. La manifestación más habitual en ambas formas es el edema maleolar, ya que el órgano más frecuentemente afectado es el riñón (90%). A continuación se presenta un resumen de la afectación clínica más habitual:

- 1) **Riñón.** La afectación renal suele iniciarse en forma de proteinuria leve que empeora progresivamente hasta producir un síndrome nefrótico. La lesión renal produce finalmente insuficiencia renal, constituyendo ésta la primera causa de muerte en la amiloidosis secundaria (AA) y la segunda causa, después de la afectación cardíaca, en la amiloidosis primaria (AL).
- 2) **Corazón.** Las manifestaciones cardíacas aparecen habitualmente en la amiloidosis primaria en forma de miopatía infiltrativa de tipo congestivo, con arritmias, y en ocasiones, con angor. Es característica la imagen de “centelleo granular” en la ecocardiografía y la especial sensibilidad a la digital que, de utilizarse, ha de emplearse con especial precaución.
- 3) **Aparato digestivo.** La infiltración del tubo digestivo también es habitual; por este motivo, el recto es uno de los lugares que se pueden elegir para la realización de una biopsia. El amiloide es una sustancia que se deposita en el tejido, pudiendo obstruir la luz, provocar úlceras, malabsorción, hemorragia (los capilares son frágiles por la presencia del amiloide), pérdida de proteínas y diarrea. Es típica la infiltración de la lengua, que puede producir macroglosia. La afectación del hígado es frecuente, pero en la mayoría de los casos irrelevante desde el punto de vista clínico. Puede aparecer hepatomegalia en un tercio de los casos, así como elevación moderada de la fosfatasa alcalina y la GGT (MIR 96-97, 113). La amiloidosis puede asociarse a otras entidades que afectan al aparato gastrointestinal, sobre todo a tuberculosis, enteritis granulomatosa, linfoma y enfermedad de Whipple. A veces la amiloidosis gástrica puede simular un carcinoma gástrico, produciendo obstrucción, aclorhidria y proliferaciones que radiológicamente pueden simular masas tumorales.
- 4) **Aparato locomotor.** El material amiloide puede afectar de forma directa a las estructuras articulares (sinovial), produciendo artralgiás y artritis. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son los hombros (“hombro de jugador de rugby”), rodillas, carpos, MCFs e IFs. La mayoría de los pacientes con artropatía amiloide son diagnosticados finalmente de mieloma múltiple. Como ya hemos señalado, el síndrome del túnel del carpo es una manifestación habitual. En la **tabla 33** aparece un resumen de las enfermedades que producen este síndrome.

Tabla 33. Enf. asociadas al síndrome del tunel del carpo.

Lesiones ocupantes de espacio	Hemangioma, osteoma osteoide, lipoma etc.
Enfermedades del tejido conectivo	Artritis reumatoide, esclerosis sistémica, polimiositis, polimialgia reumática.
Enfermedades por depósito de cristales	Gota, PPCD, hidroxipatita.
Enfermedad ocupacional	Músicos, etc.
Enfermedades metabólicas y endocrinas	Diabetes, mixedema, acromegalia, mucopolisacaridosis.
Infección	Osteomielitis (huesos del carpo), tenosinovitis, <i>M. tuberculosis</i> , hongos.
Iatrógenas	Flebitis, hematoma.
Miscelanea	Embarazo, amiloidosis, diálisis, fracturas.

5) **Piel.** La afectación cutánea es una de las manifestaciones más características de la amiloidosis primaria. Las lesiones toman la apariencia de pequeñas placas o pápulas de aspecto céreo localizadas con mayor frecuencia en región anal o inguinal, pliegues de axilas, cara y cuello, oído y lengua. La fragilidad capilar, de la que antes hemos hablado, produce en ocasiones lesiones purpúricas, sobre todo en la región periorbitaria (“síndrome del ojo negro”).

6) **Sistema nervioso.** La neuropatía periférica es especialmente frecuente en las formas hereditarias, aunque también aparece en el 15% de las amiloidosis sistémicas. La afectación del sistema nervioso autónomo es típica y puede producir hipotensión ortostática, incapacidad para sudar, pupila de Adie e incontinencia esfinteriana. Sin embargo, los pares craneales no suelen dañarse, a excepción de los que se relacionan con los reflejos pupilares. El síndrome del túnel carpiano aparece especialmente en la amiloidosis primaria (AL) y en la asociada con la hemodiálisis crónica (β_2 M).

7) **Sistema endocrino.** Se puede producir infiltración de material amiloide en distintas glándulas endocrinas, aunque no suele producirse alteración de la función. El carcinoma medular de tiroides suele acompañarse de depósito focal de material amiloide.

8) **Aparato respiratorio.** La infiltración de las vías aéreas superiores (senos nasales, laringe y tráquea) bloquea los conductos (en el caso de los senos) o las vías respiratorias, favoreciendo la aparición de infecciones. Las vías respiratorias inferiores se afectan con mayor frecuencia en la amiloidosis primaria, pudiéndose encontrar infiltración pulmonar difusa con disnea e insuficiencia respiratoria restrictiva y nódulos pulmonares.

11.2. Diagnóstico.

El diagnóstico específico de la amiloidosis depende de la demostración de la presencia de los depósitos que la producen. Para ello, se necesita obtener **una muestra tisular** y teñirla de forma adecuada.

Cuando se sospecha la presencia de amiloidosis sistémica, lo más adecuado es realizar una aspiración de la grasa subcutánea abdominal, o una biopsia rectal o renal. Todas las muestras tisulares obtenidas deben teñirse con rojo Congo y examinarse bajo luz polarizada para observar la típica birrefringencia verde. Si estos métodos diagnósticos fallan, la biopsia directa del órgano afecto (riñón, hígado, nervio periférico) permite en la mayoría de los casos llegar al diagnóstico. Si tratamos el material con permanganato potásico podremos diferenciar las formas primarias (resistentes) de las secundarias (sensibles).

Debemos sospechar amiloidosis primaria (AL) en un paciente con gammapatía monoclonal en suero o en orina que presente síndrome nefrótico, hepatomegalia, síndrome del túnel del carpo, macroglosia, malabsorción o diarrea crónica, neuropatía periférica o miocardiopatía. La amiloidosis secundaria (AA) la sospecharemos en un paciente con infección crónica (TBC, bronquiectasias, osteomielitis) o inflamación crónica (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis crónica juvenil, lupus eritematoso sistémico, etc.) que presente proteinuria o síntomas gastrointestinales como malabsorción, diarrea o hepatomegalia que no se expliquen por otra causa.

Las formas de amiloidosis hereditaria habrá que sospecharlas cuando existan antecedentes familiares de neuropatía y la asociación de síntomas de afectación del sistema nervioso autónomo, enfermedad cardíaca, renal o gastrointestinal.

11.3. Tratamiento.

El tratamiento de la amiloidosis secundaria será, en primer lugar, el de la enfermedad de base que la produce. En el caso de la amiloidosis AL se han utilizado tratamientos citostáticos (aún en la no asociada a mieloma) con resultados variables. La administración de **prednisona** con **melfalán** y **colchicina** puede mejorar la supervivencia.

Una vez establecida la insuficiencia renal, está indicada la hemodiálisis y el trasplante renal.

En la insuficiencia cardíaca el tratamiento suele ser el de esta entidad (diuréticos, vasodilatadores...), utilizando con precaución los digitálicos, ya que la intoxicación es frecuente. El trasplante cardíaco se ha empleado en formas seleccionadas de amiloidosis AL y de amiloidosis familiar.

En las amiloidosis heredofamiliares es importante el consejo genético. Se admite la posibilidad de realizar trasplante hepático, lo cual eliminaría la producción de la proteína mutante.

El *pronóstico* de la amiloidosis generalizada es malo, ya que, de forma lentamente progresiva, provoca la muerte del paciente al cabo de varios años. De todas formas en la actualidad tiene un pronóstico algo mejor que en épocas anteriores. La supervivencia media en la mayor parte de las series es de 1 a 4 años, aunque algunos pacientes con amiloidosis han permanecido con vida 5 a 10 años o más.

11.4 Fiebre mediterránea familiar.

La Fiebre mediterránea familiar es una enfermedad caracterizada por la presencia de episodios recurrentes de fiebre y dolor producido por la inflamación de una o varias serosas.

ETIOLOGÍA.

Es una enfermedad autosómica recesiva, ligada a un defecto en el cromosoma 16. Esto provoca algún tipo de déficit relacionado con la susceptibilidad a los episodios de inflamación (probablemente por disminución del inhibidor del C_{3a}).

CLÍNICA (MIR 05-06, 258; MIR 00-01F, 256).

Se caracteriza por episodios recurrentes de **fiebre elevada** que típicamente dura 24-48 horas. Prácticamente todos los pacientes presentan **dolor abdominal**, que se localiza más frecuentemente en HCD y FID. En aproximadamente el 50% encontramos **dolor torácico** por inflamación de la pleura o el pericardio. Otras manifestaciones menos frecuentes son la presencia de mono u oligoartritis migratoria o las manifestaciones cutáneas (en forma de eritema o de nódulos).

La complicación más grave es el desarrollo de amiloidosis (AA).

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es clínico. En algunos casos poco claros se ha utilizado la prueba del metaraminol (que es una prueba de provocación, y por lo tanto positiva si consigue producir los síntomas típicos).

TRATAMIENTO.

La colchicina es eficaz tanto para disminuir el número de brotes y su intensidad, como para prevenir la amiloidosis (MIR 99-00, 122; MIR 98-99F, 101).

TEMA 12. SÍNDROME DE SJÖGREN.

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía autoinmune, en la que se produce una insuficiencia de las glándulas exocrinas producida por la infiltración de éstas por linfocitos CD4. Las glándulas más comúnmente afectadas son las salivares y lacrimales, por lo que las manifestaciones características de la enfermedad son la xerostomía y xeroftalmía.

La enfermedad puede presentarse de forma aislada (sd. de Sjögren primario) o asociada a otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el LES o la ESP (S. de Sjögren secundario).

La enfermedad es propia de mujeres (9/1) de edad media.

12.1. Etiopatogenia.

Se desconoce la etiología de la enfermedad, aunque indudablemente tiene una base autoinmune. La alteración fundamental es el infiltrado de las glándulas por una población de linfocitos T con fenotipo CD4 que secretan interleuquina 2 e interferón gamma. Se ha especulado con que el inicio del proceso autoinmune estuviese desencadenado por un retrovirus.

Aunque los linfocitos B no forman parte del infiltrado que se observa en las glándulas en una proporción importante, existe una hiperactividad de estas células que es la responsable de los anticuerpos circulantes (anti-Ro y anti-La) propios de la enfermedad.

Estas alteraciones se producirían en sujetos genéticamente predispuestos, como lo demuestran los estudios de susceptibilidad genética que demuestra una mayor incidencia de los haplotipos HLA B8, DR3 y DRw52 en los casos de Sjögren primario, y de DR4 en el Sjögren secundario a la artritis reumatoide.

12.2. Manifestaciones clínicas (MIR 94-95, 24).

El cuadro clínico está dominado por la afectación glandular.

La **xerostomía o sequedad bucal** es producida por la hipofunción de las glándulas salivares, produciendo dificultad para masticar alimentos secos, sensación urente, aumento de las caries dentales e incluso dificultad para hablar de forma prolongada. **Es la manifestación más frecuente.** En la exploración encontramos una mucosa oral seca, pegajosa y eritematosa. La saliva está ausente o es escasa y turbia. Además se puede apreciar la atrofia de las papilas filiformes de la lengua. El aumento de tamaño de las glándulas salivares se produce hasta en el 60% de los casos de Sjögren primario y, sin embargo, no es frecuente en las formas secundarias. Los episodios suelen ser unilaterales y, cuando sean muy prolongados, obliga a descartar un linfoma.

Entre las exploraciones diagnósticas disponibles (sialografía, gammagrafía parotídea, sialometría, ecografía o incluso resonancia parotídea etc..) la más específica es la **biopsia de glándula salivar menor**, que permite demostrar la presencia de un infiltrado inflamatorio de células mononucleares con desestructuración de los acinos glandulares.



Figura 44. Xerostomía.

La **xeroftalmía (sequedad ocular)** produce la **queratoconjuntivitis seca (QCS)** se manifiesta por la sensación de arenilla en los ojos, enrojecimiento y quemazón. Para el diagnóstico se puede utilizar el test de Schirmer (que sólo diagnostica hiposecreción lacrimal), el tiempo de ruptura de la lágrima o el contenido en lisozima de esta. Para diagnosticar la QCS es necesario el estudio con **lámpara de hendidura** después de teñir con **rosa de Bengala** es positivo cuando aparecen erosiones puntiformes corneales y filamentos adheridos al epitelio corneal.



Figura 45. Test de Schirmer.

Aunque de forma menos característica, también resultan afectadas otras glándulas exocrinas, que producen manifestaciones clínicas variables, como la aparición de infecciones del árbol traqueobronquial, la atrofia de la mucosa esofágica, la gastritis atrófica y la pancreatitis subclínica o la dispareunia (MIR 94-95, 259).

Las **manifestaciones extraglandulares** son propias del Sjögren primario (30%) y no suelen aparecer en las formas secundarias. Son

las que marcan el pronóstico. Su importancia varía (desde artralgias aisladas a la presencia de afectación visceral grave).

Articulares. Lo más habitual es que los pacientes presenten una artromialgia de distribución y características parecidas a la fibromialgia. En algunos casos se llega a producir una auténtica poliartritis que no es erosiva. Evidentemente la artritis será erosiva cuando se trate de un síndrome Sjögren secundario a la artritis reumatoide. No es frecuente la miopatía inflamatoria.

Pulmonares. Se suele producir una enfermedad pulmonar intersticial difusa que no produce, en la mayoría de los casos, manifestaciones clínicas, de tal forma que, para detectarla, será necesario realizar pruebas de función pulmonar o lavados broncoalveolares.

Renales. La afectación renal es **intersticial** en forma de una nefritis linfocitaria, que puede producir hipostenuria con disfunción tubular que condiciona en ocasiones acidosis tubular renal. Ésta debe ser tratada, aun cuando sea asintomática, para evitar el desarrollo de nefrocalcinosis. La glomerulonefritis es rara y la encontraremos en los casos en que exista vasculitis, crioglobulinemia o el síndrome de Sjögren sea secundario a un LES.

Vasculitis. Además de poder encontrar una vasculitis leucocitoclástica, se produce una vasculitis que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre y que clínicamente se manifiesta como púrpura, úlceras cutáneas, mononeuritis múltiple y glomerulonefritis.

Neurológicas. Lo más habitual es la afectación del sistema nervioso periférico. Se puede producir una polineuritis de predominio sensitivo, un síndrome del túnel del carpo, o una mononeuritis múltiple propia de las formas asociadas a vasculitis. La afectación del SNC parece producirse en las formas en las que aparece vasculitis en forma de episodios recidivantes, progresivos y multifocales. Se manifiestan clínicamente por déficits hemisféricos motores o sensitivos, mielitis transversa o convulsiones.

El **fenómeno de Raynaud** aparece en el 30% de los pacientes. En los pacientes con síndrome de Sjögren hay una mayor incidencia de linfomas no Hodgkin de células B y macroglobulinemia de Waldenström. La presencia de un linfoma debe ser sospechada específicamente cuando un paciente con Sjögren presente tumefacción parotídea de forma prolongada o reducción de los títulos de factor reumatoide. Además, la presencia de adenopatías, nódulos pulmonares, y adenopatías hiliares o mediastínicas también obliga a descartar esta complicación (MIR 94-95, 24; MIR 01-02, 83).

12.3. Alteraciones de laboratorio.

Es habitual la elevación de la VSG y la presencia de anemia de trastornos crónicos. La mayoría de los pacientes tienen ANA, pero no anti ADN. El factor reumatoide aparece en el 80% de los pacientes.

Los anticuerpos más característicos de la enfermedad son los anti-Ro (SS-A) y anti La (SS-B), que aparecen en el 60 y 50% de los casos respectivamente. Aparecen con más frecuencia en las formas primarias y su presencia se asocia a comienzo más precoz, mayor duración de la enfermedad, afectación extraglandular, tumefacción de las glándulas salivares y mayor infiltrado inflamatorio.

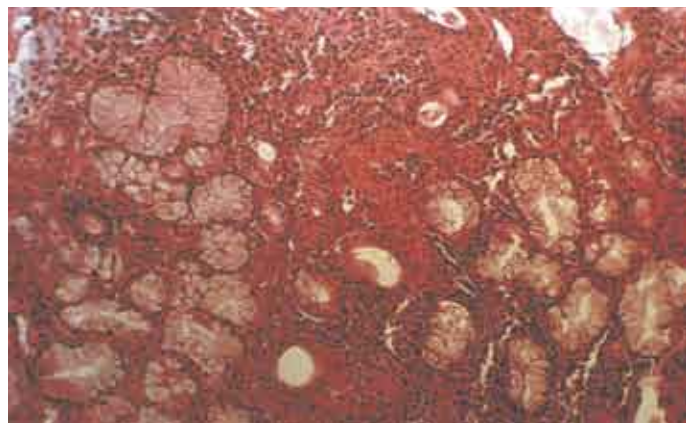


Figura 46. Biopsia de una glándula salival en el Sjögren.

12.4. Diagnóstico.

Los principales diagnósticos diferenciales se deben establecer con aquellos cuadros clínicos que pueden producir tumefacción de las

glándulas salivares como la amiloidosis, sarcoidosis o linfomas. Algunas infecciones víricas de curso crónico como la hepatitis C, y sobre todo la infección por HIV, pueden también producir un síndrome seco similar.

12.5. Tratamiento.

No existe tratamiento y el manejo se limita a aliviar la xerostomía y xeroftalmía. Para esta última es preciso utilizar lágrimas artificiales e intentar evitar aquellos fármacos que pueden exacerbar la disfunción de las glándulas lacrimales, como los diuréticos, los antidepresivos o los hipotensores. La sequedad bucal se debe intentar controlar con el uso de abundantes líquidos acompañando a las comidas y el uso de bromhexina oral.

Las manifestaciones articulares pueden responder a la hidroxiquina. El empleo de corticoides se debe reservar para la afectación visceral grave, como es la vasculitis sistémica, la afectación pulmonar con repercusión clínica o la afectación renal.

TEMA 13. POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas agrupan a un conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de debilidad muscular de predominio proximal, como resultado de un proceso inflamatorio no supurativo con predominio de la inflamación linfocitaria y necrosis muscular. Los procesos más característicos son la polimiositis (PM) (cuando se respeta la piel), la dermatomiositis (DM) (cuando la polimiositis se asocia a una erupción cutánea característica) y la miopatía por cuerpos de inclusión.

La incidencia de las miopatías inflamatorias es muy baja, aproximadamente de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes. La DM afecta a niños y adultos, mientras que la PM suele manifestarse tras la segunda década de la vida y solo muy raramente en niños. Tanto la PM como la DM predominan en mujeres, mientras que la miopatía por cuerpos de inclusión lo hace en hombres.

13.1. Etiología.

La causa de estas enfermedades es desconocida, pero parece que contribuyen varios factores:

- Factores genéticos.** Discreta prevalencia mayor de los antígenos HLA-DR3, HLA-DR8 y HLA-DRW52. En la miopatía por cuerpos de inclusión existe una ligera agregación familiar.
- Virus.** Se han involucrado los virus coxsackie y el de la gripe.
- Mecanismo inmunitario.**
 - **Inmunidad humoral:** basado en la frecuente presencia de anticuerpos séricos, frente a varias ribonucleoproteínas citoplasmáticas que pudieran ser el resultado de una respuesta inmunitaria frente a virus alterados que sirvan como inmunógenos; de esta manera, estos anticuerpos constituirían un ejemplo de un fenómeno de reactividad cruzada. Algunos anticuerpos son bastante específicos como los antisintetasa (Jo-1), anti-SRP o anti-Mi-2.
 - **Inmunidad celular:** se han encontrado linfocitos B y T-CD4 en la biopsia muscular de la DM, que sugieren una reacción de citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Algunos pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión, y especialmente con PM, presentan en la biopsia muscular un predominio de linfocitos T-CD8 y de macrófagos que invaden y destruyen la fibra muscular.

CLASIFICACIÓN DE LA POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS (BOHAN Y COL).

- Grupo I: polimiositis idiopática primaria.
- Grupo II: dermatomiositis idiopática primaria.
- Grupo III: dermatomiositis o polimiositis asociada a neoplasia.
- Grupo IV: dermatomiositis o polimiositis infantil asociada con vasculitis.
- Grupo V: polimiositis o dermatomiositis asociada con enfermedad del colágeno.

13.2. Manifestaciones clínicas.

a) **Grupo 1: polimiositis idiopática primaria.** Representa el 34% de todos los casos de miopatía inflamatoria. La evolución de la

afectación muscular suele ser simétrica y proximal e insidiosa, desarrollándose en semanas o meses (subaguda), generalmente es más rápida que las distrofias musculares (años), con las que podría confundirse. Con menor frecuencia la evolución es aguda. El comienzo del cuadro viene marcado por la presencia de dificultad inicial para la realización de actividades diarias, tales como levantarse de una silla, subir escaleras o levantar los brazos. Aparece disfagia por afectación de la musculatura estriada de la faringe y del tercio superior del esófago. Las mialgias no son un síntoma muy habitual y sólo el 20% las presentan a la palpación muscular. Es muy rara la afectación de los músculos oculares. La presencia de dolor muscular incluye un gran número de enfermedades que debemos de diferenciar de la PM.

Tabla 34. Causas de dolor muscular generalizado.

Con debilidad muscular
1. Miopatía inflamatoria (PM, DM). 2. Infección (toxoplasmosis, triquinosis, miopatía tóxica, gripe y otras viriasis, leptospirosis, infecciones por gramnegativos, enfermedad de Kawasaki, poliomielitis). 3. Enfermedades tóxicas o metabólicas: miopatía alcohólica aguda, hipofosfatemia, hipokaliemia, nutrición parenteral, miopatía necrosante paraneoplásica, miopatía hipotiroidea).
Sin debilidad muscular
Polimialgia reumática. Fibromialgia. Suspensión de corticoterapia. Mialgias en infección y fiebre.

b) Grupo II: dermatomiositis idiopática primaria. Representa el 29% de los casos. Clínicamente se manifiesta como una miopatía inflamatoria superponible a la PM, acompañada de lesiones cutáneas en forma de eritema localizado o difuso, erupción maculopapular, dermatitis eczematoide descamativa y más raramente, dermatitis exfoliativa. La **erupción eritemato-edematosa de coloración violácea (heliotropo)** se observa en zonas fotoexpuestas como párpados superiores, puente de la nariz, mejillas (en alas de mariposa), frente, tórax, codos, rodillas, nudillos y periungueales. En las manos, la aparición de placas eritematosas afectando solo al dorso de los nudillos (**pápulas de Gottron**), cuando aparecen, son muy típicas de la enfermedad. Otras manifestaciones cutáneas son las telangiectasias periungueales y las áreas poiquilodérmicas. La presencia de mialgias es más propia de estas formas con afectación cutánea (MIR 05-06, 143).



Figura 47. Pápulas de Gottron.

c) Grupo III: polimiositis o dermatomiositis asociadas a neoplasias. Ocurre en menos del 10% de los casos y suele ser DM. Las manifestaciones musculares y cutáneas son iguales a las descritas. La neoplasia puede preceder o aparecer después de la miositis. Este síndrome es más frecuente en mayores de 60 años, por lo que se deben realizar en estos pacientes estudios complementarios dirigidos a encontrar el tumor primario. Los tumores más frecuentes son pulmonares, ováricos, mamarios, gastrointestinales (estómago) y enfermedades mieloproliferativas. Los tumores más frecuentes son ovario, mama, colon, melanoma, LNH.

d) Grupo IV: polimiositis y dermatomiositis infantil asociada con vasculitis. La diferencia con la forma del adulto radica en la mayor frecuencia de **calcinosis**, contracturas musculares por cicatrices fibrosas y esencialmente **vasculitis** en piel, músculo estriado, aparato gastrointestinal y otros órganos. Con cierta frecuencia se ven lesiones necrotizantes en piel. Asimismo, pueden presentar infartos isquémicos en distintos órganos como aparato gastrointestinal, riñones, y, con menor frecuencia, en el cerebro.

e) Grupo V: polimiositis o dermatomiositis asociada con enfermedad del tejido conectivo. Representan un 20%. Las enfermedades asociadas más frecuentes son la esclerosis sistémica progresiva, la artritis reumatoide, la conectivopatía mixta y el lupus eritematoso.

MIOPATÍA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN.

Se trata de una miopatía inflamatoria de curso insidioso (años), donde en las fases iniciales de la enfermedad puede apreciarse debilidad de la **musculatura distal** (dificultad para abrochar botones etc...) y de la musculatura facial a diferencia de los que ocurre en polimiositis y dermatopolimiositis. En la biopsia muscular destaca, además de la presencia de infiltrados inflamatorios endomysiales con invasión de las fibras musculares, la presencia de inclusiones granulares basófilas en los bordes de vacuolizaciones de las fibras musculares (vacuolas ribeteadas). A diferencia de la polimiositis y dermatopolimiositis no responde al tratamiento con corticoides.

13.3. Diagnóstico.

Se basa en el **cuadro clínico típico, elevación de enzimas musculares (CK, aldolasa), alteraciones electromiográficas** y en la **biopsia (MIR 96-97F, 97).**

Laboratorio. La lesión muscular comporta la liberación de enzimas musculares, y por lo tanto, el aumento de los niveles séricos de CK, aldolasa, GOT, LDH y la GPT. El patrón de elevación de estas enzimas es el contrario al de las hepatopatías. La VSG suele estar elevada. El factor reumatoide es positivo en menos de un 50%. Los AAN aparecen en el 20% de los pacientes, entre ellos los anticuerpos anti-Jo-1 (anti t-rna sintetasa) se asocian a la enfermedad pulmonar intersticial, dando lugar al denominado **síndrome antisintetasa** que comprende la presencia de miositis, fibrosis pulmonar, artritis no erosiva, y con frecuencia, fenómeno de Raynaud.

Los anticuerpos anti RNP se asocian a menudo con la polimiositis que se ve en el LES. Los anticuerpos anti SRP se asocian a enfermedad muscular grave y afectación cardíaca y las anti Mi-2 a la dermatopolimiositis clásica. Otros anticuerpos que se ven en pacientes con dermatomiositis y polimiositis asociadas a enfermedades del tejido conectivo son el anti Scl-70 (ESP), el anti-Sm (LES), el anti-Ro y el anti-La (síndrome de Sjögren y LES). Si la destrucción muscular es aguda puede haber mioglobina en orina. Es raro en las formas agudas un síndrome florido de rhabdomiólisis y mioglobinuria. El resto de los índices hematológicos son normales.

El **EMG** constituye una prueba fundamental en el diagnóstico de cualquier miopatía. El hallazgo más característico en las miopatías inflamatorias, a diferencia de los procesos de denervación, es la presencia de ondas miopáticas (ondas breves y de bajo voltaje), que a menudo se asocian a potenciales de fibrilación.

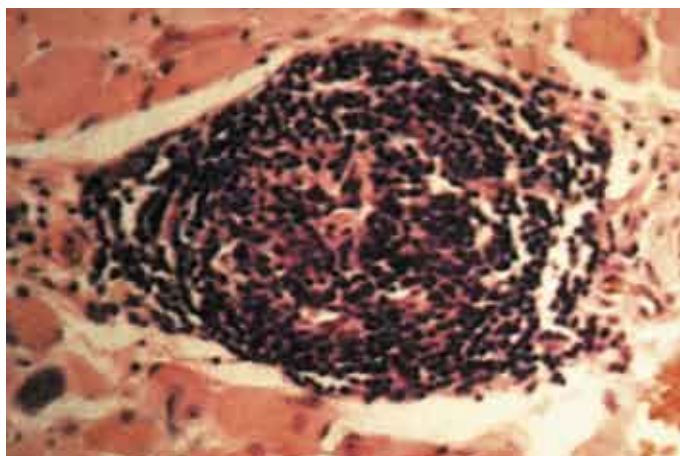


Figura 48. Biopsia muscular en la polimiositis.

Biopsia. La afectación muscular suele ser parcheada, por lo que para aumentar el rendimiento diagnóstico se ha de realizar sobre un músculo que esté afectado clínicamente. Hay que tener la precaución de no utilizar uno que haya sido estudiado con EMG, ya que la inflamación podría dar falsos positivos.

Las principales alteraciones que se observan en el músculo son infiltrados inflamatorios (linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y escasos eosinófilos y neutrófilos) y la destrucción de fibras musculares con reacción fagocitaria.

13.4. Tratamiento.

La PM y DM son enfermedades potencialmente mortales, por lo que el tratamiento con esteroides por vía oral en altas dosis, asociados casi siempre a inmunosupresores está justificado.

- **Corticoides.** Es el tratamiento de elección. Las dosis son de 1 a 2 mg/Kg de peso al día. La hidroxycloquina es capaz de mejorar el rash cutáneo resistente a esteroides.
- **Inmunosupresores.** Se administran en casos graves que no responden a los corticoides tras 3 meses de tratamiento o cuando las recaídas son frecuentes. La azatioprina es el fármaco más utilizado y su combinación con corticoides permite una mejor respuesta que con los corticoides solos. El metotrexate y la ciclofosfamida serían dos alternativas útiles. En los casos refractarios a estas medidas puede recurrir a la gammaglobulina i.v.

En los casos asociados a neoplasia el tratamiento de ésta mejora el cuadro muscular, pero también suelen responder al tratamiento con corticoides.

TEMA 14. ARTROSIS.

14.1. Definición.

La artrosis es la enfermedad articular con mayor prevalencia en la población adulta y con una incidencia que aumenta con la edad (MIR 98-99F 210). El Colegio Americano de Reumatología realizó en 1.984 una clasificación de la artrosis que sigue siendo utilizada. En su forma primaria o idiopática, que es la más frecuente, no existe ningún factor predisponente identificable. La artrosis secundaria es indistinguible de la idiopática, pero con una causa subyacente.

- Dentro de las **formas idiopáticas** distinguimos la artrosis localizada en manos (nódulos de Heberden y Bouchard, etc.), pie (hallux valgus, hallux rigidus, etc.), rodilla (compartimento medial, lateral y femorrotuliano), cadera (excéntrica, concéntrica o difusa), de columna (articulaciones apofisarias, discos vertebrales, espondilosis, hiperóstosis), y otras localizaciones aisladas o en forma de artrosis generalizada (tres o más áreas de artrosis localizada).
- Dentro de las **formas secundarias** se incluyen los traumas, congénitas (luxación congénita de cadera), metabólicas (hemocromatosis), endocrinas (acromegalia, HPT, diabetes, obesidad, hipotiroidismo), depósito de cristales de calcio (PPCD, hidroxiapatita), enfermedades óseas o articulares (necrosis avascular, artritis reumatoide, enfermedad de Paget), o neuropática (articulación de Charcot).

La artrosis afecta a más del 50% de los sujetos con más de 65 años. La artrosis de rodilla es la principal causa de discapacidad crónica en ancianos. Hasta los 55 años de edad, cuando aparece algún tipo de artrosis, las zonas afectadas no varían dependiendo del sexo; sin embargo, en los más mayores, la cadera está más afectada en los varones y la base del primer dedo de la mano y la rodilla en las mujeres. Los factores hereditarios quedan demostrados, ya que las hijas de mujeres con artrosis de las interfalángicas distales (nódulos de Heberden) tienen una probabilidad mayor de presentar la misma afectación. La herencia parece autosómica dominante en la mujer y recesiva en el varón. De todas maneras, el factor de riesgo más importante para la artrosis es la edad. Es posible que la degeneración del cartílago con el envejecimiento sea un buen sustrato para el desarrollo de la artrosis.

Otros factores de riesgo de desarrollo de artrosis son los traumatismos y el uso repetido de la articulación. La obesidad es un factor de riesgo para la artrosis de rodilla y de las manos.

14.2. Anatomía patológica.

Se producen sobre todo en las áreas de sobrecarga del cartílago articular. Aparece un reblandecimiento focal, aumentando el contenido en agua y disminuyendo el de proteoglicanos, con proliferación de condrocitos que muestran gran actividad. Seguidamente aparecen fisuras superficiales, tangenciales o perpendiculares, que dan un aspecto fibrilar al cartílago. Por último, aparecen úlceras profundas en el cartílago que se extienden hasta el hueso.

El hueso subcondral responde a la agresión aumentando la densidad (esclerosis ósea) y formando excrescencias óseas en los márgenes articulares (osteofitos).

Se puede observar, en ocasiones, la formación de geodas (quistes intraóseos) yuxtaarticulares, bien delimitadas, que contienen restos trabeculares y de médula ósea, originados por la hiperpresión articular que escapa por las fisuras de la cortical. Existe con frecuencia gran disparidad entre las lesiones radiológicas, la intensidad de los síntomas y la capacidad funcional en la artrosis.

En artrosis evolucionadas puede haber cierto grado de sinovitis reactiva.

14.3. Manifestaciones clínicas.

Los síntomas característicos son el dolor, la rigidez articular, la limitación para la movilidad y la pérdida de función. Las manifestaciones clínicas se instauran de forma insidiosa, durante meses o años de evolución. El dolor es de características “mecánicas”, empeorando con el uso de la articulación y mejorando con el reposo, aunque en fases avanzadas de la enfermedad puede aparecer dolor en reposo, sobre todo en la coxartrosis. La rigidez de la articulación afectada después del reposo es de breve duración, a diferencia de la que podemos observar en procesos inflamatorios como la artritis reumatoide, donde persiste más de una hora.

La exploración física de la articulación con artrosis muestra dolor a la palpación y tumefacción ósea o de partes blandas (sinovitis o derrame articular). La movilización de la articulación delimita el arco de movimiento y el grado de afectación funcional. La crepitación ósea es característica. En fases avanzadas pueden evidenciarse deformidades articulares más o menos severas.

A diferencia de los procesos articulares inflamatorios, no encontramos signos clínicos ni analíticos de afectación sistémica. Los parámetros analíticos de inflamación (VSG, PCR, etc) se encuentran normales, y el líquido sinovial es de tipo no inflamatorio (Tabla 2).

En la artrosis primaria los exámenes de laboratorio son normales. A continuación se muestran varios datos que te recuerdan las características fundamentales para el diagnóstico de esta enfermedad:

- Hemograma y bioquímica elemental normal.
- VSG y otros reactantes de fase aguda normales.
- Ausencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.
- Líquido sinovial no inflamatorio (MIR 00-01F 81).
- Hallazgos radiológicos característicos:
 - Disminución irregular o pinzamiento del espacio articular.
 - Esclerosis subcondral.
 - Osteofitos.
 - Geodas.
 - Deformidad articular (MIR 96-97, 118).



Figura 49. Nódulos de Bouchard.

FORMAS CLÍNICAS MÁS IMPORTANTES.

Artrosis de las interfalángicas distales. Se produce un engrosamiento progresivo del dorso de la articulación hasta formar los nódulos de Heberden. Su aparición es más frecuente en mujeres por encima de los 40 años, con asociación familiar.

Artrosis de interfalángicas proximales. Suele asociarse a la afectación de IFD, aunque es menos frecuente. Se produce deformidad característica denominada nódulos de Bouchard.

Artrosis trapeciometacarpiana. También denominada rizartriosis o artrosis del pulgar. Suele asociarse a la aparición de nódulos de Heberden. También es más frecuente en mujeres. Suele producir pocos síntomas, aunque pueden tener dolor y limitación en la función al coger objetos entre el índice y el pulgar.

Artrosis coxofemoral. Es una de las formas de artrosis más incapacitante, junto con la de la rodilla. En más de la mitad de los casos es secundaria a anomalías del desarrollo como la luxación congénita de cadera, las displasias acetabulares, la epifisiólisis, la enfermedad de Perthes, la disimetría de miembros inferiores, la coxa vara o valga, la necrosis avascular de la cabeza femoral, la coxitis inflamatoria o séptica, los traumatismos y enfermedad de Paget.

La clínica característica es el dolor inguinal más intenso con la marcha, que mejora con el reposo. La impotencia funcional se traduce en cojera o dificultad para sentarse o levantarse de una silla. En la exploración física se observa dolor y disminución de la rotación interna articular. Posteriormente, se afectan la extensión, rotación externa, abducción y flexión.



Figura 50. Artrosis de cadera.

Artrosis de rodilla. Predomina en mujeres, con comienzo habitualmente unilateral y con tendencia posterior a hacerse bilateral. Es menos frecuente que la artrosis de manos y pies y más que la de cadera. La afectación más frecuente es la degeneración artrósica del compartimento femorotibial medial o interno, aislado o en asociación con el femoropatelar. Si la enfermedad predomina en los compartimentos femorotibiales, el dolor se localiza en la interlínea articular. Si predomina en el compartimento femoropatelar, el dolor es más intenso en la cara anterior de la rodilla, acentuándose en los movimientos que implican el deslizamiento de la rótula sobre la tróclea femoral, como por ejemplo, al subir y bajar escaleras.

Artrosis vertebral. Se origina en la degeneración del disco intervertebral y del cartílago de las articulaciones posteriores. Denominamos espondilosis a la enfermedad degenerativa de los discos y artrosis vertebral cuando se afectan las articulaciones interapofisarias.

En la columna cervical los cambios degenerativos predominan en los segmentos C5-C6 y C6-C7. La clínica más habitual es el dolor moderado en el cuello, pero pueden producirse cuadros de cervicobraquialgia o mielopatía cervical compresiva.

En la columna dorsal es muy frecuente la artrosis en las personas mayores de 75 años. El dolor suele producirse en los movimientos de

rotación del tronco, un movimiento que tiene lugar principalmente entre las vértebras D5 y L3. La espondilosis lumbar es un hallazgo muy frecuente por encima de los 70 años de edad, sobre todo a nivel de las vértebras L4-L5 y L5-S1.

14.4. Tratamiento.

Al no existir ninguna terapéutica eficaz, las medidas que se deben tomar ante un paciente con artrosis deben ir encaminadas más bien a disminuir el dolor y mantener la función articular.

1) **Tratamiento farmacológico.** Es un tratamiento sintomático. Con frecuencia el dolor se controla con analgésicos del tipo del paracetamol. Los AINEs con frecuencia alivian el dolor, más probablemente por su efecto analgésico que por el antiinflamatorio y están indicados si con los fármacos iniciales no se consigue alivio eficaz o si hay signos de inflamación en las zonas afectadas. Los AINES inhibidores de la ciclooxigenasa-2 como el rofecoxib o el celecoxib aportan como principal ventaja la menor tasa de complicaciones hemorrágicas gastrointestinales asociada a su uso. Por otro lado se ha aprobado la inyección intraarticular de ácido hialurónico en pacientes con artrosis de rodilla que no han respondido a otras terapias, farmacológicas y no farmacológicas. Si bien la mejoría se aprecia más lentamente que con las inyecciones intraarticulares de corticoides, el efecto es mucho más duradero.

Los glucocorticoides sistémicos no están indicados en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, la administración intra o periarticular de un preparado glucocorticoide de acción prolongada puede producir mejoría sintomática

2) **Reducción de la carga articular.** Todas las medidas que reduzcan la carga sobre las articulaciones artrósicas van a redundar en un beneficio sintomático del paciente (perder peso, medidas de descarga como bastones o muletas, etc.).

3) **Rehabilitación.** Incluye fundamentalmente la aplicación de calor con fines analgésicos y la cinesiterapia para mantener la función articular. Suelen preferirse los ejercicios isométricos a los isotónicos, ya que los primeros reducen al mínimo la sobrecarga articular.

4) **Tratamiento quirúrgico.** Debemos estimar este tratamiento en los pacientes con dolor intratable y/o alteración severa de la función articular. Está especialmente indicada a nivel de la cadera y de la rodilla, mediante artroplastia total u osteotomía.

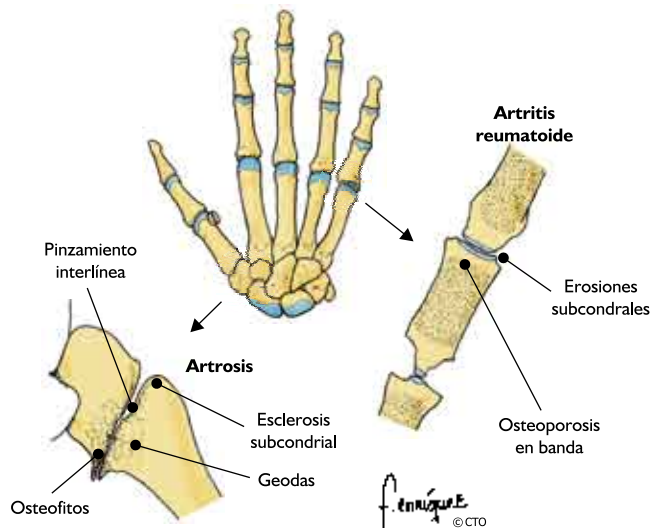


Figura 51. Afectación articular en la artrosis/artritis reumatoide.

TEMA 15. OTRAS ARTROPATÍAS.

15.1. Policondritis recidivante.

Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada por la afectación del cartílago, especialmente auricular, y que, en ocasiones, se acompaña de manifestaciones viscerales renales, cardíacas o de vasculitis. Es un cuadro poco frecuente, que aunque se puede producir a cualquier edad, afecta predominantemente a personas entre los 40 y 60 años. No muestra predominio sexual, se ha descrito en todas las razas y se asocia al HLA DR4.

PATOLOGÍA.

La alteración fundamental es la pérdida de proteoglucanos, que se manifiesta histológicamente por la ausencia de basofilia. Se produce un infiltrado inflamatorio formado por PMN en las fases iniciales y células mononucleares posteriormente. Progresivamente el tejido cartilaginoso afectado se sustituye por tejido de granulación y finalmente por fibrosis y calcificación.

La naturaleza de este proceso, aunque desconocida es probablemente inmunológica, dada la presencia de inmunoglobulinas y complemento en el cartílago afectado, así como inmunocomplejos circulantes y anticuerpos anticolágeno tipo II en el suero de estos pacientes. Además, el 30% de los pacientes presentan **otra enfermedad reumatológica** de naturaleza autoinmune asociada (vasculitis sistémica, artritis reumatoide, LES y síndrome de Sjögren).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La manifestación más habitual y precoz suele ser la **condritis auricular**, que se produce en el 85% de los pacientes, la afectación suele ser bilateral y se caracteriza por dolor, tumefacción y eritema de la zona cartilaginosa de la oreja, respetando los lóbulos ya que éstos carecen de cartílago. Después de varios episodios se puede producir una oreja blanda y caída. En ocasiones la afectación es más profunda produciendo obstrucción de la trompa de Eustaquio, que se manifiesta como pérdida de audición, o afectación de la arteria auditiva interna, produciendo un cuadro de vértigo.

La **afectación nasal** se produce en el 55% de los pacientes. Se manifiesta por dolor, tumefacción y eritema en el puente nasal, que se acompaña de congestión nasal, epistaxis o rinorrea. En las formas más avanzadas la inflamación persistente del cartílago puede originar una destrucción del tabique y producir una nariz en silla de montar.

La mitad de los pacientes tiene **artritis** y hasta en el 35% de ellos esta es la manifestación inicial. Pueden transcurrir meses antes de que se produzcan otras manifestaciones clínicas propias de la enfermedad, de forma que el diagnóstico no será posible, ya que el patrón de afectación articular no es característico. Se afectan tanto las pequeñas como las grandes articulaciones, incluso las articulaciones esternoclaviculares o condrocostales, y la afectación puede ser oligo o poliarticular. Suele ser asimétrica y los episodios no necesariamente coinciden con la inflamación de otras estructuras afectadas por la enfermedad. El líquido articular tiene características no inflamatorias.

Las **manifestaciones oculares** pueden ser múltiples, produciendo conjuntivitis, queratitis, escleritis, episcleritis, e incluso ulceraciones corneales que causen ceguera. Se producen en el 50% de los pacientes.

Los **cartílagos traqueales y laríngeos** se afectan también en la mitad de los pacientes. Su alteración cursa con ronquera, dolor a la palpación de la laringe y tos seca. Cuando se produce fibrosis pueden desarrollarse estenosis, que pueden condicionar obstrucciones de la vía aérea superior (estridor) si se localiza en la laringe o la tráquea y neumonías obstructivas si la afectación es bronquial.

Otra manifestación menos frecuente es la **afectación cardíaca** (5%), sobre todo en forma de insuficiencia aórtica y menos frecuentemente como pericarditis, miocarditis o aneurismas de la aorta torácica o abdominal. Se pueden encontrar **alteraciones cutáneas** múltiples como púrpura, eritema nodoso, eritema multiforme, urticaria o livedo reticularis. Se asocia a diferentes formas de **vasculitis** (leucocitoclástica, poliarteritis nudosa, Takayasu o arteritis de la temporal). Se puede producir **glomerulonefritis necrotizante**, con o sin vasculitis asociada.

La enfermedad suele cursar de forma episódica y recidivante en la mayoría de los casos (MIR 95-96, 50).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

Suelen ser inespecíficas. Se puede encontrar anemia de trastornos crónicos, elevación de la VSG, factor reumatoide o ANA en títulos bajos, e incluso se pueden encontrar ANCA, tanto con patrón citoplasmático como perinuclear.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es clínico y sólo es precisa la confirmación histológica en las formas de presentación clínica atípica. El diagnóstico

diferencial se plantea fundamentalmente con las enfermedades en las que se produce afectación destructiva nasal. El principal rasgo diferencial con estas enfermedades es la condritis auricular.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de los brotes se realiza con corticoides en dosis altas (1 mg/Kg/día). En los casos en los que no haya respuesta pueden ser necesarios los inmunosupresores.

15.2. Artropatía neuropática (de Charcot).

Se trata de una forma agresiva de artropatía degenerativa que se produce en articulaciones de miembros que por diferentes causas han perdido la sensibilidad algésica, propioceptiva y los reflejos. Estos déficits permiten que las articulaciones de la extremidad afectada estén sometidas a repetidos traumatismos (por no existir los mecanismos de defensa habituales), originando un daño progresivo de la articulación, que acaba produciendo una destrucción de ésta.

La distribución de la artropatía neuropática depende del proceso neurológico que la desencadena. En el siglo pasado la tabes dorsal era la causa más frecuente y la artropatía se localizaba en cadera, rodilla y tobillo. Actualmente la causa más habitual es la **polineuropatía diabética** que produce una artropatía neuropática en el tarso y metatarsofalángicas. En niños la causa más habitual es el mielomeningocele. También se puede producir en la siringomielia (MIR 95-96, 52) (glenohumeral, codo y carpo), la amiloidosis, la lepra o las inyecciones intraarticulares repetidas de forma excesiva (MIR 99-00E, 95).

La articulación inicialmente aumenta de tamaño, en parte por la aparición de derrame sinovial y también por la proliferación ósea exuberante que se produce. Característicamente el dolor es escaso o está ausente para el grado de alteración articular presente. Se pueden palpar cuerpos libres intraarticulares, subluxación e inestabilidad. En los casos más avanzados se produce una intensa reabsorción de la articulación que llega a simular una osteomielitis.

El tratamiento se limita a la estabilización de la articulación afectada (artrodesis), ya que el tratamiento del proceso neurológico causal no suele mejorar la alteración articular y la descarga e inmovilización de las articulaciones afectas suelen ser insuficientes.

15.3. Osteoartropatía hipertrófica.

Se caracteriza por la deformidad de los dedos en palillo de tambor, periostitis y artritis. La forma secundaria, que se produce en diferentes procesos patológicos, especialmente pulmonares, es la más habitual y afecta a adultos. Aunque la presencia de dedos en palillo de tambor casi siempre es expresión de la osteoartropatía hipertrófica (OAH), estas pueden aparecer de forma aislada.

PATOLOGÍA.

Suelen afectarse principalmente las diáfisis de los huesos largos de las extremidades. El periostio se eleva y se deposita hueso neoforado por debajo del mismo. Posteriormente se van depositando sucesivas capas que radiológicamente se manifiestan como engrosamiento cortical.

ETIOLOGÍA.

La forma primaria puede ser idiopática (en raras ocasiones) o familiar (enfermedad de Touraine-Solente-Calvé), también denominada paquidermoperiostitis por la tendencia a producir hipertrofia cutánea generalizada. Se hereda con un patrón autosómico dominante y las manifestaciones articulares aparecen años después de la afectación cutánea.

La forma secundaria aparece relacionada con múltiples enfermedades, entre las que las más habituales son las neoplasias torácicas (carcinoma broncogénico y tumores pleurales) (MIR 96-97E, 96) aunque las infecciones pulmonares crónicas, la fibrosis quística, la neumonitis intersticial crónica y la sarcoidosis pueden producirla (MIR 94-95, 145). Además podemos encontrarla en casos de cardiopatía congénita con cortocircuito derecha izquierda, endocarditis bacteriana, enfermedades inflamatorias intestinales y neoplasias de tracto gastrointestinal (MIR 96-97, 107).

La afectación unilateral debe hacer sospechar la presencia de una alteración vascular subyacente como las fístulas arteriovenosas

de los vasos braquiales o los aneurismas de aorta o arteria subclavia. La afectación aislada de los dedos de los pies puede encontrarse en los aneurismas de aorta abdominal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Los síntomas musculoesqueléticos pueden preceder en meses a los síntomas de la enfermedad subyacente. Se produce más rápidamente si se asocia a tumores malignos. La **periostitis** produce dolor o quemazón en las extremidades. La **artritis** o las **artralgias** suelen ser muy dolorosas, aunque el líquido sinovial es poco abundante y de características escasamente inflamatorias. La **deformidad** de los dedos no se acompaña de dolor y se caracteriza por la pérdida del ángulo normal de la uña y por el ensanchamiento de los dedos por tumefacción de los tejidos blandos.



Figura 52. Acropaquias.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

La radiología muestra el engrosamiento de la cortical producido por la aposición perióstica y en fases más avanzadas, la reabsorción de los extremos distales de las falanges. Los estudios radioisotópicos muestran una captación lineal en las diáfisis que puede preceder a los cambios en la radiología convencional.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la enfermedad subyacente, de ser eficaz, puede conseguir la reversión de ésta. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser eficaces en el control del dolor.

Las formas primarias son en la mayoría de los casos autolimitadas.

15.4. Fibromialgia.

Es un proceso frecuente, de naturaleza **no inflamatoria**, que afecta predominantemente a mujeres en torno a los 50 años que se caracteriza por dolorimiento generalizado, rigidez, parestesias, sueño no reparador y fatigabilidad.

Se desconoce cuál es la etiología concreta de la enfermedad a pesar de que se han propuesto diferentes mecanismos, entre ellos la alteración de la fase 4 del sueño (no REM), factores psicológicos (ansiedad, depresión, rasgos hipocondríacos), alteraciones del sistema nervioso autónomo o anomalías musculares.

Determinadas enfermedades se encuentran asociadas a la fibromialgia, compartiendo con ella la influencia de las alteraciones psicológicas en su desarrollo como el colón irritable, las cefaleas migrañosas, el síndrome seco, la dismenorrea o el síndrome premenstrual.

Los pacientes se quejan de dolor generalizado y rigidez en tronco y cintura escapular y pelviana así como debilidad. Tienen mala tolerancia al ejercicio, que además suele exacerbar el dolor.

La exploración física no muestra nunca signos inflamatorios. La manifestación más característica es la presencia de dolor selectivo a la palpación de determinados puntos ("**puntos gatillo**"). Pueden existir **nódulos subcutáneos** en las áreas dolorosas a la palpación. La población sana puede presentar también estos nódulos, aunque en estos casos no resultan dolorosos.

Las exploraciones complementarias son característicamente normales. La enfermedad suele tener un curso crónico, en ocasiones con intensidad variable.

El manejo de estos pacientes comienza por explicarles la naturaleza del proceso, habitualmente crónico pero no invalidante ni deformante. Las medidas farmacológicas más eficaces son los **antidepresivos** y los **ansiolíticos**. El uso de AINEs sólo alivia parcialmente los síntomas, y otras medidas más agresivas como los corticoides o analgésicos opiáceos deben ser evitadas.

15.5. Polimialgia reumática.

Es una enfermedad no infrecuente caracterizada por la presencia de dolor, rigidez e impotencia funcional predominantemente en cintura escapular y pelviana. La enfermedad afecta de forma casi exclusiva a pacientes por encima de los 50 años y es más frecuente en mujeres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Suele tener un comienzo progresivo en el que los síntomas de dolor, rigidez e impotencia funcional van aumentando de intensidad hasta hacerse muy invalidantes. En ocasiones se acompaña de sinovitis y también pueden aparecer síntomas generales inespecíficos como fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia.

La enfermedad aparece asociada con frecuencia a la artritis temporal pero, a diferencia de esta, cuando la polimialgia aparece aislada no produce afectación visceral ni ceguera.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

Las dos alteraciones características son la elevación de la VSG, (que es además un buen parámetro indicador de actividad) y la anemia normocrómica normocítica. También puede estar elevada la fosfatasa alcalina, sin embargo, y aunque la clínica es predominantemente muscular, no se detectan alteraciones de las enzimas musculares (MIR 97-98F, 217).

DIAGNÓSTICO.

El cuadro clínico es bastante característico. Además, la respuesta espectacular a la administración de corticoides, apoya el diagnóstico

TRATAMIENTO.

La administración de AINEs es eficaz en algunos casos, aunque habitualmente es preciso utilizar corticoides a dosis bajas (15-20 mg/día) para controlar los síntomas de la enfermedad.