

Manual CTO

de Medicina y Cirugía
1.ª edición

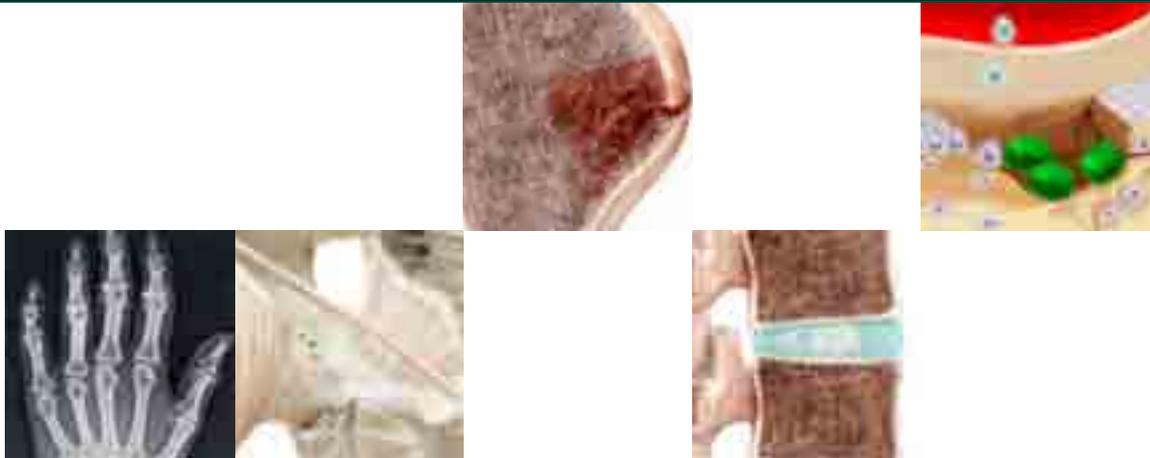


Reumatología

ENARM
México

Manual CTO

de Medicina y Cirugía
1.ª edición



Reumatología

Autores

Luis Cabeza Osorio
Carlos de la Puente Bujidos

ENARM
México

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del *copyright*.

© CTO EDITORIAL, S.L. 2014

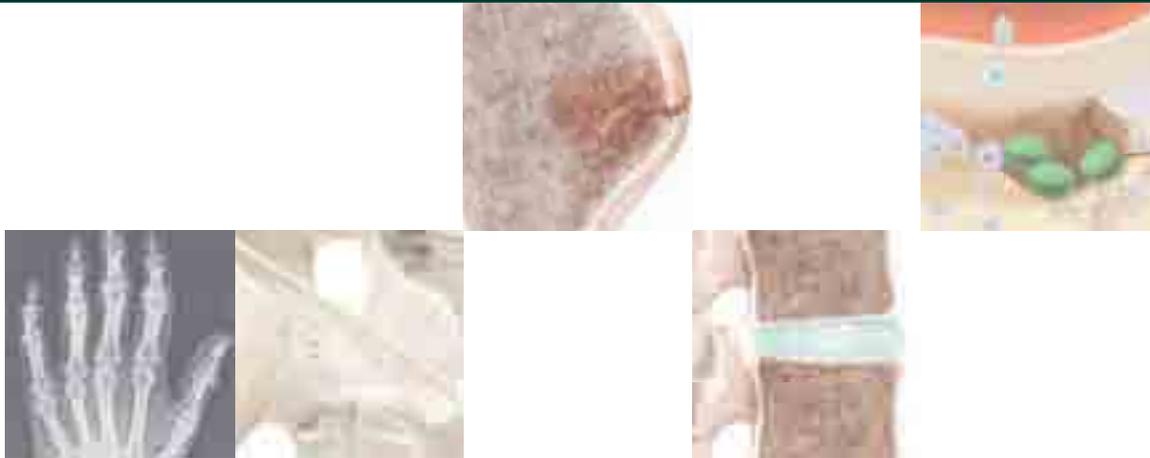
Diseño y maquetación: CTO Editorial

C/ Francisco Silvela, 106; 28002 Madrid
Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: ctoeditorial@ctomedicina.com
Página Web: www.grupocto.es

ISBN Reumatología: 978-84-15946-33-5
ISBN Obra completa: 978-84-15946-04-5

Manual CTO

de Medicina y Cirugía
1.ª edición



Reumatología

ENARM
México

01. Estructura articular	1	04. Artritis por microcristales	23
1.1. Clasificación de las articulaciones	1	4.1. Hiperuricemia y gota	23
1.2. Estructura de las articulaciones diartrodiales o sinoviales	1	4.2. Artritis debida a depósito de cristales de calcio	27
1.3. Articulaciones de los cuerpos vertebrales	2		
02. Estudio de las enfermedades Musculoesqueléticas	5	05. Lupus eritematoso sistémico	33
2.1. Historia clínica y exploración física	5	5.1. Epidemiología	34
2.2. Exámenes de laboratorio	6	5.2. Etiopatogenia	34
2.3. Métodos de imagen en el diagnóstico de las enfermedades articulares	7	5.3. Manifestaciones clínicas	34
		5.4. Autoanticuerpos en el LES	38
		5.5. Diagnóstico	38
		5.6. Síndrome antifosfolípido	40
03. Vasculitis	9	06. Artritis reumatoide	43
3.1. Definición	10	6.1. Definición	44
3.2. Clasificación	10	6.2. Etiopatogenia	44
3.3. Patogenia	10	6.3. Anatomía patológica	44
3.4. Diagnóstico	10	6.4. Manifestaciones clínicas	45
3.5. Panarteritis nodosa clásica	10	6.5. Evolución y pronóstico	47
3.6. Poliarteritis microscópica	12	6.6. Diagnóstico	47
3.7. Enfermedad de Churg-Strauss (angeítis y granulomatosis alérgica)	12	6.7. Tratamiento	48
3.8. Granulomatosis de Wegener	13	6.8. Artritis idiopática juvenil	49
3.9. Síndrome poliangeítico de superposición	14		
3.10. Arteritis de la temporal	14	07. Espondiloartropatías seronegativas	53
3.11. Arteritis de Takayasu	15	7.1. Espondilitis anquilosante	54
3.12. Púrpura de Schönlein-Henoch	16	7.2. Artritis reactiva	57
3.13. Vasculitis predominantemente cutáneas	17	7.3. Espondiloartropatías en pacientes con VIH	59
3.14. Enfermedad de Kawasaki	18	7.4. Artropatía psoriásica	59
3.15. Vasculitis aislada del sistema nervioso central	19	7.5. Artritis en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	61
3.16. Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)	19	7.6. Otras espondilopatías	62
3.17. Síndrome de Behçet	19		
3.18. Crioglobulinemias	20		
3.19. Otras vasculitis	20		



08. Enfermedades metabólicas óseas 65

- 8.1. Osteoporosis 66
- 8.2. Raquitismo y osteomalacia 68
- 8.3. Enfermedad ósea de Paget 70

09. Esclerosis sistémica 75

- 9.1. Clasificación 75
- 9.2. Epidemiología 76
- 9.3. Etiopatogenia 77
- 9.4. Manifestaciones clinicopatológicas 77
- 9.5. Datos de laboratorio 79
- 9.6. Diagnóstico 79
- 9.7. Evolución y pronóstico 80
- 9.8. Tratamiento 80
- 9.9. Síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM) 81
- 9.10. Síndrome del aceite tóxico (SAT) 81
- 9.11. Fascitis eosinófila 81
- 9.12. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) 81

10. Artritis infecciosas 85

- 10.1. Artritis séptica no gonocócica 85
- 10.2. Artritis gonocócica 86
- 10.3. Diagnóstico y tratamiento 87
- 10.4. Artritis por espiroquetas 87
- 10.5. Tuberculosis 88
- 10.6. Artritis micótica 88
- 10.7. Brucelosis 88
- 10.8. Artritis viral 88
- 10.9. Osteomielitis 89

11. Amiloidosis 91

- 11.1. Manifestaciones clínicas 92
- 11.2. Diagnóstico 93
- 11.3. Tratamiento 93
- 11.4. Fiebre mediterránea familiar (poliserositis familiar recurrente) 93

12. Síndrome de Sjögren 95

- 12.1. Etiopatogenia 95
- 12.2. Manifestaciones clínicas 95
- 12.3. Alteraciones de laboratorio 96
- 12.4. Diagnóstico 96
- 12.5. Tratamiento 97

13. Polimiositis y dermatomiositis 99

- 13.1. Etiología 99
- 13.2. Manifestaciones clínicas 99
- 13.3. Diagnóstico 100
- 13.4. Tratamiento 101

14. Artrosis 103

- 14.1. Definición 103
- 14.2. Anatomía patológica 104
- 14.3. Manifestaciones clínicas 104
- 14.4. Tratamiento 105

15. Otras artropatías 107

- 15.1. Policondritis recidivante 107
- 15.2. Artropatía neuropática (de Charcot) 108
- 15.3. Osteoartropatía hipertrófica 108
- 15.4. Fibromialgia 109
- 15.5. Polimialgia reumática 110

Bibliografía 117

01

ESTRUCTURA ARTICULAR

Orientación

ENARM

Tema poco importante. Sólo hay que quedarse con la clasificación de las articulaciones y, muy por encima, con la estructura de las sinoviales.

Aspectos esenciales

- 1 Las articulaciones más numerosas en el organismo son las sinoviales y constan de cartílago, membrana y líquido sinovial.
- 2 El cartílago es avascular y se encarga de amortiguar la carga y disminuir la fricción.
- 3 Los sinovitos B de la membrana sinovial sintetizan ácido hialurónico que se añade al líquido sinovial, aumentando su viscosidad. El estudio del líquido sinovial es especialmente útil en el estudio de la monoartritis aguda.
- 4 Los discos intervertebrales son articulaciones cartilaginosas sin terminaciones nerviosas.

Se define articulación como *el tejido o el conjunto de estructuras que sirven de unión a dos huesos adyacentes*.

1.1. Clasificación de las articulaciones

Las articulaciones se clasifican en función de la movilidad que permiten (sinartrosis, anfiartrosis o diartrosis), o bien por el tejido que las forma. Así, se pueden distinguir los siguientes tipos de articulaciones:

- **Fibrosas:** inmóviles o sinartrosis, como las suturas (craneales), las sindesmosis (unión tibioperonea), o las gonfosis (unión de dientes con mandíbula y maxilar).
- **Cartilaginosas:** poca movilidad o anfiartrosis, como las sincondrosis (cartílago hialino): placa epifisaria en los huesos de crecimiento, o las sínfisis (fibrocartílago): sínfisis púbica y discos intervertebrales.
- **Sinoviales:** diartrodiales con gran movilidad, como son todas las articulaciones periféricas y las interapofisarias vertebrales y sacroilíacas.

**RECUERDA**

Al igual que la sínfisis del pubis y los huesos en crecimiento, los discos intervertebrales son articulaciones cartilaginosas.

1.2. Estructura de las articulaciones diartrodiales o sinoviales

Los elementos fundamentales (Figura 1) que se deben conocer son los que se mencionan a continuación.

Cartílago articular

El cartílago articular que recubre las superficies óseas es liso, de color blanco azulado y de un espesor de 2-4 mm. Sus funciones son amortiguar la sobrecarga de presión de las superficies articulares y permitir el desplazamiento de las superficies óseas sin que se produzca fricción entre ellas. Carece de vascularización y de inervación.

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.

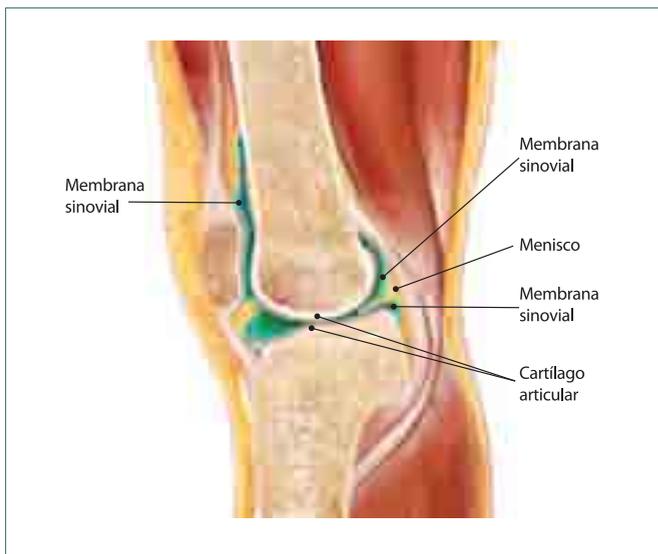


Figura 1. Estructura de la articulación sinovial

Membrana sinovial

La membrana sinovial es un tejido conjuntivo que reviste la cara interna de la cavidad articular, excepto donde se encuentra el cartílago hialino. Se divide en dos capas: la íntima, donde se encuentran los sinoviocitos, y la 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.

Líquido sinovial

El líquido sinovial es un ultrafiltrado del plasma al que se añade ácido hialurónico sintetizado 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 monomorfonucleares.

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 aportar estabilidad, soportar la carga y amortiguar los aumentos de presión.

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

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.

1.3. Articulaciones de los cuerpos vertebrales

Un tipo especial de articulación es la de los cuerpos vertebrales (Figura 2). Está formada por los discos intervertebrales, que son 23. Estos se interponen entre los cuerpos vertebrales; son como una lente biconcava fijada anterior y posteriormente a los ligamentos vertebrales comunes.

La altura de estos discos aumenta en sentido descendente (son más altos en la columna lumbar). Constan de un núcleo pulposo alrededor del cual se forma una estructura concéntrica denominada anillo fibroso. La superficie ósea del cuerpo vertebral se encuentra recubierta por cartílago.

Los discos intervertebrales únicamente 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 los movimientos de flexión y extensión, lateralización y rotación axial.

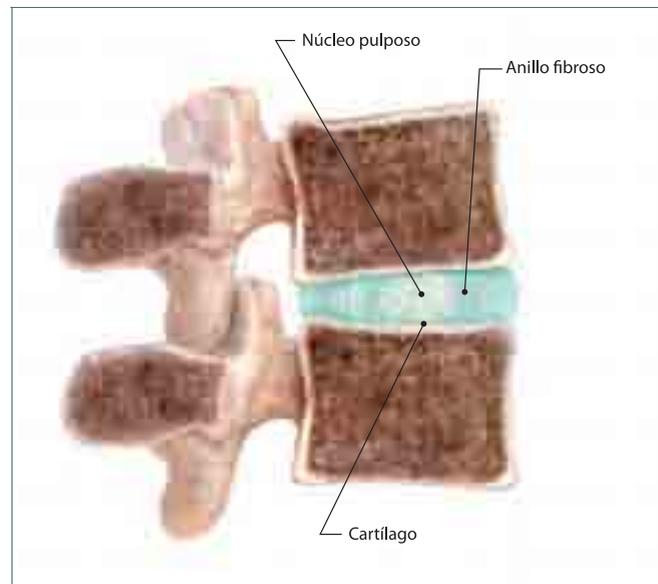


Figura 2. Estructura del disco intervertebral

Case study 

A 58-year-old woman with a history of type 1 diabetes mellitus and arthritis of both knees go to the emergency room with fever of 39 °C along with pain and swelling of 24 hours of evolution on her right knee. Which of the following attitudes or is more appropriate for complementary examinations?

1) Arthrocentesis, synovial liquid exam with polarized light microscopy and urgent Gram test.

- 2) Treatment with intraarticular antibiotics.
- 3) Immunological study, including rheumatoid factor.
- 4) Washing joint and intravenous antibiotics.

Correct answer: 1

02

ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES
MUSCULOESQUELÉTICAS

Orientación

ENARM

En este tema lo más importante es recordar las diferentes características del líquido sinovial según la patología y las indicaciones de artrocentesis y biopsia sinovial. Es conveniente utilizar la Tabla 1 para repasar.

Aspectos esenciales

- 1 En una monoartritis aguda es prioritario practicar una artrocentesis para averiguar su causa.
- 2 El líquido sinovial no inflamatorio (menos de 3.000 células/mm³, alta viscosidad, glucosa normal y proteínas de bajo peso molecular del plasma) es característico de la artrosis y de las articulaciones normales.
- 3 El líquido infeccioso (más de 50.000 células, baja viscosidad, glucosa muy baja y elevación de proteínas) aparece en las infecciones bacterianas agudas. El diagnóstico definitivo, en este caso, lo dará el estudio microbiológico (Gram y cultivo).
- 4 El factor reumatoide es una inmunoglobulina (habitualmente IgM) dirigida contra IgG que aparece en el 70% de los paciente con artritis reumatoide. Puede observarse también en otras enfermedades autoinmunitarias, síndrome de Sjögren o el LES, o de otra naturaleza.
- 5 Los anticuerpos antinucleares en títulos elevados aparecen en el LES, lupus inducido por fármacos, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y esclerodermia.
- 6 Los anticuerpos más específicos del LES son los anti-ADN de doble cadena y los anti-Sm. Los pacientes con LES que presentan anti-Ro tienen habitualmente lupus cutáneo subagudo.
- 7 Los anticuerpos antifosfolípido se asocian a trombosis y abortos de repetición, produciendo el síndrome antifosfolípido.
- 8 Los c-ANCA son anticuerpos muy específicos de la granulomatosis de Wegener. Los p-ANCA aparecen en múltiples vasculitis sistémicas y en otras enfermedades inflamatorias.

Los individuos con síntomas musculoesqueléticos se deben estudiar 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 transcurrir meses, e incluso años, hasta que se establezca el cuadro específico.

Es importante el conocimiento de la zona anatómica afectada, determinar si el proceso es inflamatorio o de características mecánicas, las posibles manifestaciones sistémicas y los datos de laboratorio compatibles con inflamación (velocidad de sedimentación globular [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

Historia clínica

Son importantes ciertos aspectos del paciente, como la edad, el sexo, la raza y los antecedentes familiares. El lupus eritematoso sistémico (LES) y la espondilitis anquilosante son más frecuentes en personas jóvenes, frente a la artrosis y a la polimialgia reumática, que lo son en la población anciana (Tabla 1). La gota y las espondiloartritis predominan en hombres, y la artritis reumatoide y, especialmente, el LES en mujeres.

La predilección racial se manifiesta en la arteritis de células gigantes (caucásicos) frente a la sarcoidosis (afroamericanos). La agregación familiar se observa en la espondilitis anquilosante, la gota, la artritis reumatoide, etc.

PATOLOGÍAS SEGÚN LA EDAD	
Jóvenes	Ancianos
<ul style="list-style-type: none"> · LES · EGD · Espondilitis anquilosante · Schölein-Henoch 	<ul style="list-style-type: none"> · Paget · Arteritis temporal · Polimialgia reumática · Hombro de Milwaukee
PATOLOGÍAS SEGÚN EL SEXO	
Femenino	Masculino
<ul style="list-style-type: none"> · LES (9:1) · Artritis reumatoide (3:1) 	<ul style="list-style-type: none"> · Gota (9:1) · Behçet · Espondiloartropatías

Tabla 1. Enfermedades musculoesqueléticas

Uno de los primeros datos que se debe recabar en el paciente que consulta por síntomas musculoesqueléticos es el patrón del dolor: se denomina dolor mecánico al que disminuye con el reposo (artrosis) e inflamatorio al que no se atenúa con el cese de la actividad (gota).

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 poliarticulares (cuatro o más).

Otros datos que se deben tener en cuenta en la historia clínica son: la forma de comienzo (aguda, en artritis séptica y gota; crónica, en artrosis), la distribución de las articulaciones afectadas (simétricas, en la artritis reumatoide, o asimétricas, en espondiloartropatías); la localización en extremidades superiores (artritis reumatoide), inferiores (artritis reactiva, gota), la afectación del esqueleto axial (espondilitis anquilosante); así como la evolución crónica (artrosis), intermitente (gota), migratoria (fiebre reumática) y aditiva (artritis reactiva).

Asimismo, pueden proporcionar información los rasgos no relacionados con el sistema musculoesquelético, como la fiebre (lupus eritematoso sistémico), erupción cutánea característica (LES, artritis reactiva [ARe], rigidez matutina prolongada (artropatías inflamatorias), afectación ocular (enfermedad de Behçet, ARe), digestiva o genitourinaria (ARe), o sistema nervioso (vasculitis, enfermedad de Lyme).

Exploración física

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

2.2. Exámenes de laboratorio

A menudo es necesario realizar estudios de laboratorio en el paciente con patología reumatológica. Estos pueden permitirnos detectar la presencia o no de inflamación (reactantes de fase aguda como VSG o proteína C reactiva), la afectación de diferentes órganos, la toxicidad derivada de los tratamientos o la frecuente comorbilidad que presentan los pacientes (determinaciones generales como hemograma, bioquímica con función hepática o renal, coagulación, etc.).

Algunas determinaciones especiales son propias de algunas enfermedades reumáticas, en general, con sensibilidad y especificidad limitada pero, aún así, de gran utilidad en el diagnóstico (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípido, etc.).

Examen del líquido sinovial

El análisis del líquido sinovial es una técnica sencilla que permite diferenciar el derrame causado por procesos inflamatorios de aquél provocado por procesos no inflamatorios o mecánicos.

Asimismo, permite confirmar o descartar la naturaleza infecciosa de la artritis, por lo que es prioritario ante todo paciente con monoartritis aguda, ya que esta es la presentación habitual de la artritis séptica.

Según las características estudiadas, el líquido sinovial se divide en no inflamatorio, inflamatorio (Figura 3) o infeccioso (Tabla 2).

	NORMAL	MECÁNICO	INFLAMATORIO	SÉPTICO
Color	Transparente, amarillo	Transparente-rojo Amarillo-rojo	Turbio, amarillo	Turbio, opaco Purulento
Viscosidad	Alta	Alta	Baja	Muy baja
Glucosa	Normal	Normal	Normal-baja	Muy baja
Células	0-200/mm ³ (mononucleares)	< 3.000 (mononucleares)	3.000-50.000* (PMN)	> 50.000 (PMN)
PMN	25%	Hasta 30%	25-90%	> 90%
Proteínas	Normal	Normal	Alto	Muy alto
Láctico	Normal	Normal	Alto	Alto
Complemento			Bajo en LES, AR	Alto en Reiter
Ejemplos		Artrosis, traumatismo	AR, LES, gota artritis inflamatoria algunas artritis sépticas	Artritis séptica, a veces en artritis inflamatorias

* La artritis inflamatoria (AR, Reiter) y la microcristalina pueden superar a veces las 50.000 células
Por el contrario, las infecciones crónicas suelen no superar este valor (TBC, *Bruceella*, hongos)

Tabla 2. Análisis del líquido sinovial



Figura 3. Líquido inflamatorio

El líquido puede ser hemorrágico en la artrosis y en los traumatismos. Este 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 fuerte birrefringencia negativa y son, con frecuencia, intracelulares. Los de pirofosfato cálcico dihidratado 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.

Pruebas serológicas específicas

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

- Factor reumatoide.** Los factores reumatoides son anticuerpos dirigidos contra determinantes del fragmento Fc de la IgG. El factor reumatoide convencional es IgM contra la fracción Fc de la IgG. La determinación por métodos de RIA (radioinmunoanálisis) y ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) es más sensible y permite el estudio de otros factores reumatoides diferentes al de IgM. Los factores reumatoides no son específicos de la artritis reumatoide y pueden encontrarse en otras enfermedades, e incluso en el 5% de las personas sanas, aumentando su frecuencia con la edad. Sólomente el 30% de los sujetos con factor reumatoide poseen 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.
- 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 conjuntivo, enfermedades autoinmunitarias, infecciones virales agudas, procesos inflamatorios agudos, e incluso en personas sanas.

La positividad en títulos altos es propia de los siguientes procesos: LES (95%), lupus por fármacos (100%), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (100%) y esclerodermia (60-90%). La Tabla 3 resume los distintos anticuerpos antinucleares y las asociaciones clínicas.

ANA	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Antinucleares	LES (98%), lupus inducido (100%), EMTC (95-100%), esclerosis sistémica cutánea (70-95%), síndrome Sjögren (70-90%)
Anti-ADN ss	LES, otras enfermedades del tejido conjuntivo, inespecífico
Anti-ADN ds	LES (70%) específico. Se correlaciona con la actividad de la enfermedad y se asocia a la nefritis y a la afectación del SNC
Anti-Sm	LES (30%). El más específico del LES
Antihistona	LES inducido pero también en LES espontáneo
Anti-Ro (SS-A)	Síndrome de Sjögren primario (60-70%), LES (30%), lupus neonatal, LCSA. Menor riesgo de nefritis
Anti-La (SS-B)	Síndrome de Sjögren primario (50-60%), LES (10-15%). Bajo riesgo de nefritis
Anti-Scl-70	ESC difusa (70%), ESC limitada (15%), afectación intersticial pulmonar
Anticentrómero	ESC limitada (75%), ESC difusa (15%)
Anti-RNP	EMTC (100%), LES (30-50%). Artritis, fenómeno de Raynaud
Anti-Jo1	Dermatopolimiositis (30%). Asociado a enfermedad pulmonar intersticial, artritis y fenómeno de Raynaud

Tabla 3. Anticuerpos antinucleares

- Anticuerpos anticitooplasmáticos.** Anticuerpos antipeptido citrulinado. Son muy específicos de la artritis reumatoide e identifican formas agresivas de la enfermedad. Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). El patrón citoplasmático (c-ANCA) es muy característico de las vasculitis de pequeño vaso (especialmente la granulomatosis de Wegener). El patrón perinuclear (p-ANCA) puede encontrarse, además de en vasculitis, en otros procesos (enfermedad inflamatoria intestinal [EII], etc.).
- Anticuerpos antifosfolípido**

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

La radiología convencional es la técnica más accesible, pero carece de sensibilidad y especificidad. La escasa sensibilidad se traduce en que en cualquier proceso inflamatorio, en sus fases iniciales, la radiología únicamente suele mostrar tumefacción de los tejidos blandos y desmineralización yuxtaarticular. En cuanto a la especificidad, es baja porque diferentes procesos originan lesiones radiológicas similares. La radiología convencional permite apreciar lesiones óseas establecidas por lo que es útil en patología traumática o en procesos crónicos.

La ecografía es una técnica no invasiva, rápida, barata y permite la exploración "dinámica" de las estructuras. Asimismo, es valiosa en la detección de las alteraciones de partes blandas y es capaz de visuali-

zar la cortical pero no el hueso subcortical, por lo que es de elección en múltiples procesos (hombro doloroso, quiste de Baker, trocanteritis, etc.). También es útil para confirmar la presencia de artritis en articulaciones profundas en las que la semiología no es muy expresiva, como la cadera o el hombro. Además, es el mejor método para valorar la displasia congénita de cadera en menores de tres meses.



Figura 4. Corte sagital mostrando vértebra angiomatosa y siringomielia

La gammagrafía isotópica es una técnica muy sensible, ya que detecta las alteraciones funcionales antes de que aparezca una lesión estructural. Sin embargo, es poco específica al no tratarse de una técnica morfológica. El isótopo más frecuentemente empleado son los compuestos de tecnecio. El galio (Ga-67) es útil para identificar las infecciones y los procesos neoplásicos, ya que es en estos tejidos en los que se localiza (Figura 4).

Los leucocitos marcados con Indio-111 se utilizan para aumentar la especificidad de los compuestos de tecnecio en las infecciones osteoarticulares.

RECUERDA

La ecografía es el método de elección para el estudio de la patología de partes blandas y permite diagnosticar la artritis de articulaciones profundas.

La tomografía computarizada es la técnica de elección para visualizar el hueso, pero es inferior a la resonancia y a la ecografía para valorar las partes blandas. La resonancia magnética (RMN) es excelente para visualizar las partes blandas, sin embargo, a nivel óseo es una técnica sensible, pero con menor especificidad que la TC. La técnica permite valorar la afectación medular en la patología compresiva del raquis (hernia de disco, canal medular estrecho), la valoración de las estructuras intraarticulares de la rodilla (patología del menisco y de ligamentos).

RECUERDA

La resonancia magnética es de elección para el diagnóstico de la patología del raquis.

Asimismo, es valiosa para el diagnóstico de la sinovitis villonodular pigmentada y en la patología muscular inflamatoria (Tabla 4).

TRATAMIENTO EN REUMATOLOGÍA

Síntomas leves No daño de órganos vitales	Síntomas graves Daño de órganos vitales
AINE +/- CE A DOSIS BAJAS (< 15 mg/día)	CE DOSIS ALTAS (1 mg/kg/día) +/- INMUNOSUPRESORES

Tabla 4. Bases del tratamiento en reumatología

Casos clínicos representativos

Un paciente de 40 años, obeso e hipertenso, tratado con diuréticos, viene al servicio de urgencias con una historia de 12 horas de dolor grave e inflamación de rodilla derecha, que le ha impedido conciliar el sueño. El examen físico muestra aumento de volumen, enrojecimiento y fluctuación de la sinovial derecha. ¿Cuál sería el proceder diagnóstico de urgencia más adecuado?

- 1) Obtener una radiografía de rodillas.
- 2) Realizar una ecografía y una TC, para demostrar la presencia de líquido articular.
- 3) Solicitar los niveles de ácido úrico, creatinina, velocidad de sedimentación y PCR.
- 4) Obtener el líquido sinovial por punción e investigar la presencia de microcristales y bacterias.

RC: 4

Case study

What characteristics define better the synovial fluid in acute bacterial arthritis?

- 1) High viscosity, leukocytosis < 2.000 ul predominantly polymorphonuclear, pyrophosphate crystals.
- 2) High viscosity, leukocytosis < 2.000 ul predominantly polymorphonuclear, uric acid crystals.

- 3) Low viscosity, leukocytosis > 50.000 ul predominantly polymorphonuclear, no crystals.
- 4) Low viscosity, lymphocytosis, no crystals.

Correct answer: 3

03

VASCULITIS

Orientación

ENARM

Atiéndase sobre todo a los temas de Schönlein-Henoch, arteritis de la temporal, crioglobulinemia y Behçet, y, especialmente, las vasculitis necrotizantes sistémicas.

Aspectos esenciales

- 1 La PAN y microPAN son vasculitis exclusivamente necrotizantes; la arteritis de la temporal y de Takayasu son principalmente granulomatosas, mientras que el Churg-Strauss y Wegener son tanto necrotizantes como granulomatosas (aunque predomina esta última característica).
- 2 Las vasculitis necrotizantes sistémicas se presentan implicando síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso) con afectación multisistémica (renal, cutánea, musculoesquelética).
- 3 La presencia de púrpura palpable o mononeuritis múltiple debe hacer pensar en vasculitis.
- 4 En general, las vasculitis se diagnostican mediante biopsia, aunque en algunos casos, como la vasculitis del sistema nervioso central, del intestino o de vasos de gran calibre, se utiliza la arteriografía.
- 5 La PAN clásica no afecta al pulmón.
- 6 La PAN se relaciona característicamente con el VHB, y en mucha menor medida con VHC (más típica su asociación con crioglobulinemia) y con la tricoleucemia.
- 7 En la microPAN, hasta el 50% de los pacientes presentan ANCA (porcentaje mucho mayor que en la PAN), la mayor parte de ellos p-ANCA, y una pequeña proporción c-ANCA.
- 8 La PAN microscópica también afecta a capilares y vénulas, puede presentar c-ANCA y p-ANCA y afecta, sobre todo, al pulmón.
- 9 El Churg-Strauss se caracteriza por el antecedente de alergia, la clínica de asma y la eosinofilia en sangre periférica.
- 10 El Wegener combina la afectación de la vía respiratoria superior (sinusitis crónica), pulmonar (nódulos cavitados) y glomerulonefritis. Se asocia estrechamente a los c-ANCA.
- 11 Todas las vasculitis necrotizantes sistémicas (especialmente el Wegener) se tratan con ciclofosfamida y corticoides en dosis altas. El tratamiento suele ser prolongado.
- 12 Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos pueden mostrar patrón perinuclear (p-ANCA) cuando el antígeno al que se dirigen es la mieloperoxidasa. Se encuentran en la microPAN, Churg-Strauss y procesos distintos a las vasculitis. Cuando muestran un patrón citoplasmático (c-ANCA), el antígeno es la proteasa-3, y son típicos del Wegener, y en menor medida, de la microPAN.
- 13 La arteritis de la temporal afecta a personas ancianas que presentan cefalea, pérdidas de visión, dolor facial y síntomas de polimialgia reumática. Tienen VSG muy elevada, anemia y elevación de la fosfatasa alcalina.
- 14 En la arteritis de la temporal, la manifestación más grave es la ocular, pudiendo dar lugar a una neuritis óptica isquémica que debe ser tratada con corticoides en altas dosis, para evitar la ceguera establecida.
- 15 La arteritis de Takayasu afecta a ramas de la aorta, y da lugar a síntomas isquémicos del SNC en mujeres jóvenes, en las que suele apreciarse ausencia de pulso radial y soplo de insuficiencia aórtica.
- 16 La enfermedad de Schönlein-Henoch afecta sobre todo a niños que presentan púrpura palpable en miembros inferiores, artromialgias y dolor abdominal cólico. La afectación renal no suele ser grave.
- 17 Las vasculitis predominantemente cutáneas sólo afectan a la piel y tienen un pronóstico excelente, salvo en los casos que acompañan a otro proceso de mayor gravedad (procesos linfoproliferativos, etc.).
- 18 Si, en un episodio de urticaria, los habones persisten más de 24 horas, habrá que realizar una biopsia cutánea, ya que seguramente se trate de una vasculitis urticariforme.
- 19 En la enfermedad de Behçet, es obligatoria la presencia de úlceras orales. La manifestación más grave es la uveítis posterior, que requiere tratamiento con ciclosporina o anti TNF- α .
- 20 La crioglobulinemia mixta se asocia casi siempre a la infección por el virus de la hepatitis C. Su manifestación más común es la púrpura en miembros inferiores.

3.1. Definición

Dentro del término vasculitis se engloban un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades cuyo denominador común es la inflamación de la pared vascular. La localización de la inflamación en vasos de muy diverso calibre, el diferente tipo de reacción inflamatoria y el tropismo por uno u otro órgano dará lugar a cuadros clínicos de muy variada expresión clínica y diferente gravedad.

3.2. Clasificación

Existen varios intentos de clasificación de las vasculitis en función de su extensión (sistémica o localizada), del contexto en el que aparecen (primarias o secundarias) o del calibre del vaso afectado. Ninguna de estas clasificaciones está exenta de inconvenientes (Figura 5).

		SCHÖNLEIN-HENOCH LEUCOCITOCLÁSTICAS CRIOGLOBULINEMIA MIXTA	WEGENER CHURG- STRAUSS MICROPAN	PAN CLÁSICA KAWASAKI	ARTERITIS DE LA TEMPORAL TAKAYASU
Vénulas capilares		■	■		
Arteriolas			■	■	
Arterias musculares				■	■
Arterias troncales					■

Figura 5. Clasificación de las vasculitis

3.3. Patogenia

Aunque su conocimiento es incompleto, se asume que en la patogenia de las vasculitis intervienen prioritariamente diversos mecanismos inmunopatogénicos.

El depósito de inmunocomplejos en la pared vascular activaría los factores del complemento y desencadenaría la reacción inflamatoria.

La panarteritis nodosa clásica, la púrpura de Schönlein-Henoch o la crioglobulinemia mixta vinculada a la hepatitis C se producirían de esta forma.

La presencia de anticuerpos dirigidos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) es un hallazgo frecuente en algunas vasculitis (granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica).

La hipersensibilidad retardada e inmunidad celular también podrían estar implicadas, como sugiere la presencia de granulomas en la histología.

3.4. Diagnóstico

El diagnóstico de las vasculitis es, en la mayoría de los casos, histológico, objetivando la inflamación de la pared vascular que caracteriza a estos procesos. La rentabilidad es obviamente mayor cuando se obtenga la muestra de un órgano afectado.

En algunos cuadros, el diagnóstico es clínico (Behçet, Kawasaki) o arteriográfico (Takayasu), generalmente basándose en la acumulación de criterios publicados por las sociedades científicas.

Las vasculitis necrotizantes sistémicas muestran una clínica abigarrada donde coexisten síndrome constitucional (astenia, anorexia, febrícula y pérdida de peso) con afectación multisistémica (renal, musculoesquelética, cutánea, etc.). Algunas manifestaciones, como la púrpura palpable o la mononeuritis múltiple o los fenómenos isquémicos inexplicados deben plantear siempre el diagnóstico de vasculitis.

3.5. Panarteritis nodosa clásica

Es el paradigma de las vasculitis necrotizantes sistémicas. Como todas ellas, es una enfermedad poco común.

Patología

Se caracteriza por la inflamación necrotizante de las arterias de pequeño y mediano calibre, esto es, hasta las arteriolas, respetando capilares y vénulas. La lesión característica es el infiltrado de polimorfonucleares y la necrosis fibrinoide. Dado que hay lesiones en diferentes estadios evolutivos, en la fase crónica se puede encontrar infiltrado por mononucleares.

Todos estos cambios condicionan disminución de la luz vascular y, por tanto, isquemia del territorio irrigado por dichos vasos. Es característico de la de la panarteritis nodosa (PAN) clásica la ausencia de granulomas y eosinófilos, y la formación de microaneurismas (inferiores a 1 cm) apreciables en la arteriografía, que resultan de gran utilidad cuando el territorio afectado es de difícil acceso para la toma de biopsia. Todas estas lesiones aparecen de forma parcheada predominantemente en las zonas de bifurcación.

Manifestaciones clínicas

Como en todas las vasculitis necrotizantes sistémicas, los pacientes suelen tener síntomas inespecíficos sistémicos, como astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula, etc., junto con afectación multisistémica (Tabla 5).

La afectación renal se produce en el 70% de los pacientes, y se debe a la isquemia glomerular (sin glomerulonefritis), lo que provoca deterioro progresivo de la función renal y, a menudo, hipertensión arterial. La proteinuria no alcanza el rango nefrótico.

Los síntomas musculoesqueléticos son habituales (50-60%), pero muy inespecíficos: artralgias, artritis y mialgias.

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

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de la panarteritis nodosa

La afectación cutánea es de mucha más utilidad para el diagnóstico, y aparece en el 50% de los pacientes (Figura 6). La púrpura palpable (que no desaparece con la vitropresión) es la lesión que típicamente producen las vasculitis cuando asientan en la piel. No obstante, otras lesiones cutáneas (nódulos, *livedo reticularis*, gangrena digital...) pueden ser expresión de la PAN a nivel cutáneo.



Figura 6. Lesiones cutáneas en la panarteritis nodosa

El sistema nervioso periférico resulta afectado en la mitad de los casos, y de forma característica, cuando una vasculitis afecta a este órgano, da lugar a una mononeuritis múltiple. La mononeuritis múltiple es la afectación de troncos nerviosos no contiguos que se produce de forma secuencial y asimétrica.

Los síntomas digestivos se deben a la isquemia de los órganos abdominales y, por tanto, se trata habitualmente de dolor abdominal difuso, aunque también es posible encontrar síntomas debidos a la afectación de un órgano de forma aislada (colecistitis alitiásica, apendicitis, etc.).

La participación del corazón y del sistema nervioso central es menos frecuente.

La afectación pulmonar es excepcional en la panarteritis nodosa clásica, de forma que su presencia debe hacer replantear el diagnóstico hacia cuadros que presentan manifestaciones parecidas, pero en los que la afectación pulmonar es habitual (Churg-Strauss, Wegener, microPAN).

La enfermedad se asocia a otros procesos como hepatitis B (30%), C (5%) y, ocasionalmente, a la tricoleucemia.

Exploraciones complementarias

Los hallazgos analíticos son frecuentes, pero inespecíficos y, por tanto, de escasa utilidad para el diagnóstico. Es habitual la elevación de la VSG, leucocitosis, anemia de trastornos crónicos y alteraciones propias de la afectación de diferentes órganos (CPK [creatinfosfocinasa] en la participación muscular, fosfatasa alcalina en la afectación hepática, etc.).

Los ANCA son poco habituales y, de aparecer, lo hacen con patrón perinuclear (p-ANCA). En esta enfermedad hasta en el 30% de los casos se puede encontrar positividad para los antígenos de superficie de la hepatitis B.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se realiza con la biopsia, que preferiblemente debe tomarse de un órgano afectado para que resulte rentable (Tabla 6). La arteriografía puede resultar muy útil cuando el territorio afectado sea de difícil acceso.

	TAMAÑO DEL 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	+++	++	++	++++	++	++++
Poliarteritis microscópica	Pequeño/mediano/capilares/vénulas	++++	+++	Fase crónica	+	-	-
Arteritis de la temporal	Grandes	+	-	+++	+/-	++++	+++
Leucocitoclásticas	Pequeño/mediano/capilares	++	+++	+++	+	-	+

Tabla 6. Histología de las vasculitis necrotizantes sistémicas

Tratamiento

Se administran corticoides en dosis altas y ciclofosfamida, lo que ha modificado favorablemente el pronóstico, que sin tratamiento es muy sombrío. En los casos asociados a la hepatitis B, es conveniente asociar a los corticoides interferón y plasmaféresis.

3.6. Poliarteritis microscópica

Este término hace referencia a un proceso caracterizado por los mismos hallazgos histológicos que la PAN clásica, pero además de afectarse los vasos de pequeño y mediano calibre, se afectan predominantemente capilares y vénulas. Las principales diferencias con la PAN clásica son:

- En la patogenia de la forma microscópica no participa el depósito de inmunocomplejos.
- La afectación pulmonar (capilaritis pulmonar) es habitual, mientras que resultaba excepcional en la forma clásica. La complicación más temible es la hemorragia alveolar.
- La afectación renal se produce en forma de glomerulonefritis que es idéntica a la que se produce en los casos de Wegener y es una afectación muy frecuente que suele producirse en forma de glomerulonefritis (GN) con progresión rápida.
- No aparecen microaneurismas.
- La asociación con la hepatitis B es más débil.
- Más de la mitad de los pacientes presentan ANCA; predominantemente con patrón perinuclear.

RECUERDA

- La diferencia entre la microPAN y el Wegener es que, en la primera, no hay granulomas.

En cuanto al tratamiento, al igual que en otras vasculitis que afectan a órganos vitales y que entrañan gravedad, se realiza con corticoi-

des a dosis altas e inmunosupresores, especialmente la ciclofosfamida.

3.7. Enfermedad de Churg-Strauss (angeítis y granulomatosis alérgica)

Se trata de un proceso caracterizado por asma, eosinofilia en sangre periférica y en los tejidos, vasculitis y granulomas. Al igual que las demás vasculitis necrotizantes sistémicas es muy poco habitual. Los rasgos que la definen son:

- El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón, en el que aparecen infiltrados bilaterales migratorios no cavitados, y clínicamente da lugar a episodios de broncospasma grave (Figura 7).

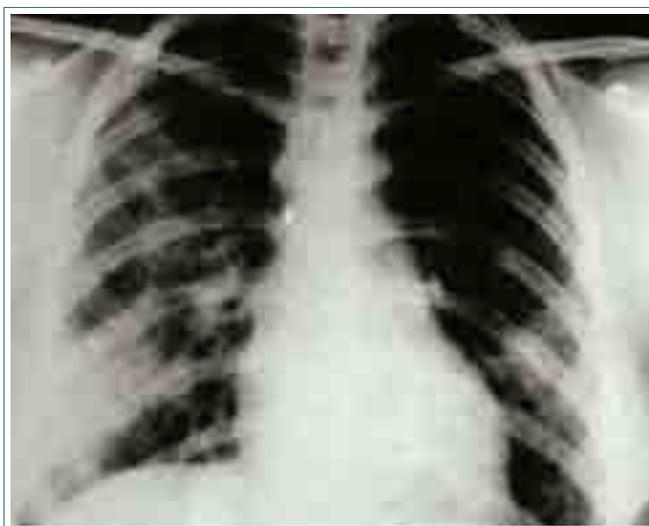


Figura 7. Afectación pulmonar en la enfermedad de Churg-Strauss

	TAMAÑO VASOS	A. PATOLÓGICA	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	PECULIARIDADES	
PAN clásica	Pequeño Mediano	Necrosis fibrinoide PMN Bifurcaciones	· Isquemia glomerular · Púrpura	· Mononeuritis · Artralgia	Asociación VHB, VHC Tricoleucemia Aneurismas	
PAN microscópica	Pequeño y mediano Capilares Vénulas	Necrosis fibrinoide PMN	Capilaritis pulmonar	Biopsia	Puede mostrar p-ANCA (y c-ANCA)	
Wegener	Pequeño y mediano Capilares Vénulas	Granulomas Escasa necrosis fibrinoide	Nódulos pulmonares cavitados no migratorios	· VRS (sinusitis) · GN	Biopsia (st. pulmonar)	Estrecha asociación con c-ANCA
Churg-Strauss	Pequeño y mediano Capilares Vénulas	Granulomas Eosinofilia Necrosis fibrinoide	Infiltrados migratorios no cavitados	Biopsia	Eosinofilia periférica Asma Alergia	
Vasculitis por hipersensibilidad	Capilares y vénulas	Leucocitoclastia +/- necrosis	· Púrpura palpable · No afectación visceral	Clínico +/- biopsia	Excelente pronóstico	
Schönlein-Henoch	Capilares y vénulas	Leucocitoclastia Depósito IgA	· Púrpura palpable · Artralgia	· Dolor abdominal · Afectación renal	Clínico +/- biopsia	Predominio en edad pediátrica
Arteritis de la temporal	Gran calibre	Infiltrado mononuclear Células gigantes Granuloma	· Cefalea · Dolor facial	· Alteraciones visuales · PMR	Biopsia temporal Eco	Respuesta excelente a CE Afecta a ancianos
Takayasu	Gran calibre	Infiltrado mononuclear Células gigantes Granulomas	· Isquemia distal al vaso afectado · Claudicación mandibular	· Insuficiencia aórtica · Accidentes isquémicos transitorios	Arteriografía	Mujeres jóvenes (asiáticas) Cirugía vascular tras corticoides Metotrexato

Tabla 7. Diagnóstico diferencial clinicopatológico de las vasculitis

- La segunda afección más frecuente es la mononeuritis múltiple, que puede aparecer hasta en el 60-70% de los casos.
- La afectación renal es similar a la de la granulomatosis de Wegener o la poliarteritis microscópica, en forma de glomerulonefritis, pero es menos frecuente y grave. Asimismo, existen lesiones extraglomerulares (vasculitis granulomatosa).
- Sobre todo es característica la presencia de algún tipo de alergia (rinitis o sinusitis) hasta en el 60% de los casos.
- Es característica la presencia de eosinofilia en sangre periférica (mayor de 1.000 eosinófilos/ml).
- La histología muestra afectación tanto de vasos de mediano y pequeño calibre como de capilares y vénulas. Además de presentar infiltrado de polimorfonucleares (PMN) y necrosis fibrinoide, el hallazgo característico es la presencia de granulomas extravasculares o incluso intravasculares.
- Algo menos de la mitad de los pacientes presentan ANCA con patrón perinuclear.

RECUERDA
 • Típicamente se manifiesta como un asma resistente al tratamiento y eosinofilia.

Al margen de estas diferencias, la enfermedad tiene un comportamiento similar a la PAN, con afectación multisistémica (pulmonar, mononeuritis múltiple, afectación cutánea, renal, cardíaca...), pero con un pronóstico algo mejor que esta, ya que al ser menos agresiva, a menudo permite prescindir de la ciclofosfamida y tratarla exclusivamente con corticoides (Tabla 7).

RECUERDA
 • La principal causa de muerte en los pacientes afectados por esta vasculitis es la afectación cardíaca.

3.8. Granulomatosis de Wegener

Es una enfermedad multisistémica caracterizada por la formación de granulomas e inflamación necrotizante en los vasos de la vía respiratoria superior e inferior, muy frecuentemente asociada a la glomerulonefritis.

Patología

Se afectan vasos de mediano y pequeño calibre, pero especialmente capilares y vénulas, en los que la lesión más característica es la presencia de granulomas intravasculares y extravasculares. El órgano más rentable para documentar histológicamente la enfermedad es el pulmón, ya que es en donde se encuentra la expresión anatomopatológica más completa, con vasculitis y granulomas. La biopsia de la vía respiratoria superior puede mostrar granulomas sin vasculitis, y en el riñón se encontrará una glomerulonefritis sin granulomas.

Manifestaciones clínicas

El órgano más frecuente (95%) y más precozmente afectado es la vía respiratoria superior, donde el tejido inflamatorio que ocu-

pa los senos paranasales da lugar a una secreción hemorrágica o purulenta. El carácter localmente agresivo de este tejido puede destruir el tabique nasal y dar lugar a una nariz en “silla de montar” u obstruir la trompa de Eustaquio, y provocar una otitis media. Asimismo puede aparecer estenosis traqueal subglótica.

El pulmón también se afecta de forma precoz y frecuente (85%), y lo hace con apariencia de infiltrados pulmonares cavitados, bilaterales y no migratorios.

La glomerulonefritis no suele estar presente en el momento del diagnóstico, pero aparece en el 75% de los pacientes a lo largo de la enfermedad. Se trata de una glomerulonefritis focal y segmentaria que, sin tratamiento, evoluciona de forma rápidamente progresiva.

Además de esta tríada clásica, suelen presentarse síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso...), afectación ocular (dacriocistitis, epiescleritis, esclerouveítis granulomatosa o proptosis), manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas o neurológicas.

Las determinaciones analíticas ponen de manifiesto datos inespecíficos que reflejan la presencia de un proceso inflamatorio, como el aumento de la VSG, leucocitosis, anemia, trombocitosis e hipergammaglobulinemia (IgA). Sin embargo, la determinación analítica de más trascendencia es la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). Se trata de anticuerpos dirigidos contra determinadas proteínas presentes en el citoplasma de los neutrófilos (Tabla 8). En función del patrón que adopte en la inmunofluorescencia indirecta, se habla de:

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

ANCA	
(p-ANCA) perinuclear	(c- ANCA) citoplasmático
<p>Elastasa, MPX</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAN-m • GCS • PAN clásica • Wegener • Colitis ulcerosa, Crohn, hepatitis autoinmunitarias • LES, lupus inducido, polimiositis, AR, ACJ, espondiloartritis 	<p>Proteasa-3</p> <p>Sensible y específico para el Wegener (90%) También aparece en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PAN-m - Policondritis recidivante - Algunas GN

Tabla 8. Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)

Se puede encontrar p-ANCA en varias vasculitis (Churg-Strauss, microPAN), glomerulonefritis o en el síndrome de Goodpasture. Sin embargo, la presencia de c-ANCA es muy específica (95%) y sensible (88%) de la granulomatosis de Wegener. Independientemente de la relación que pueda guardar la concentración de c-ANCA con la actividad de la enfermedad, la toma de decisiones se debe basar en la clínica y el título de c-ANCA, a pesar de su especificidad no debe sustituir a la documentación histológica en el diagnóstico.

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

RECUERDA

La enfermedad de Wegener puede plantear el diagnóstico diferencial con el granuloma de la línea media, que afecta al macizo facial y es un proceso granulomatoso y destructivo. A diferencia de este, en el Wegener no son comunes las extensas destrucciones cutáneas ni óseas.

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 manera 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. La dosis de ciclofosfamida es inicialmente de 2 mg/kg/día. Sin embargo, 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). Durante los primeros meses de tratamiento se añaden corticoides en dosis altas a la ciclofosfamida (1 mg/kg/día durante el primer mes), que se disminuirán progresivamente.

RECUERDA

El principal efecto secundario de la ciclofosfamida es la leucopenia. Cuando esta aparezca, se sustituirá por metotrexato, teniendo en cuenta que puede dar lugar a fibrosis pulmonar y hepática.

La administración de ciclofosfamida en bolos mensuales permite alcanzar una dosis acumulada inferior y minimizar los efectos secundarios a largo plazo. Las recidivas se producen hasta en el 50% de los casos y pueden condicionar algún tipo de secuela.

Los principales efectos secundarios de la ciclofosfamida son la pancitopenia, cistitis hemorrágica (40%), cáncer vesical (5%), mielodisplasia, aumento de la incidencia de infecciones o toxicidad gonadal. Por este motivo el tratamiento de mantenimiento se suele llevar a cabo con otro inmunosupresor de perfil más seguro como metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetil.

3.9. Síndrome poliangeítico de superposición

Dentro de este concepto se incluyen aquellos cuadros que comparten 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.

RECUERDA

La mitad de los pacientes con arteritis de la temporal presentan síntomas de polimialgia reumática.

3.10. Arteritis de la temporal

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

La enfermedad afecta de forma casi exclusiva a pacientes con edad superior a los 55 años. Es mucho más común que las vasculitis necrotizantes sistémicas. Es excepcional en la raza afroamericana, y es algo 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 torno a los 70 años. Estos síntomas pueden comenzar tanto de forma brusca como insidiosa. La presentación más habitual es 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.

A menudo (50%) se asocia a la polimialgia reumática, un cuadro clínico más habitual que la arteritis de la temporal, caracterizado por dolor y rigidez, 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. Asimismo, cursa con elevación de la VSG. Se estima que entre el 10-15% de los pacientes con polimialgia reumática sin signos ni síntomas de arteritis presentan, 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 sujetos 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 paciente 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 inflamatorios sobre el cuero cabelludo, como engrosamiento de la arteria afectada, nódulos subcutáneos o ausencia de pulso. Asimismo, 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, dando lugar a episodios de pérdida de visión transitoria (amaurosis *fugax*). La importancia radica en que la ceguera, que se puede derivar de una neuritis óptica isquémica, se puede prevenir 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. 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 alte-

raciones 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 (únicamente el 2% tiene VSG normal), y además es eficaz como método para monitorizar la eficacia del tratamiento. Es conveniente 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, normocrómica o hipocrómica, que responde al tratamiento de la enfermedad. Pueden encontrarse elevados otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), etc. 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 electromiograma [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. Esta se debe llevar a cabo lo antes posible, ya que con el tratamiento con corticoides, pasados unos días, pueden desaparecer algunos de 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.

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 intralobular con áreas de necrosis, e incluso en ocasiones, granulomas.

La respuesta espectacular al tratamiento esteroideo puede confirmar el diagnóstico en aquellos casos en que la histología no haya resultado eficaz (tratamiento previo, falsos negativos, etc.).

Otro método útil en el diagnóstico es la ecografía de las arterias temporales que puede mostrar hallazgos muy específicos como el halo hi-

poicoico (Figura 8) alrededor de la arteria afectada o el engrosamiento de la pared con disminución del flujo.

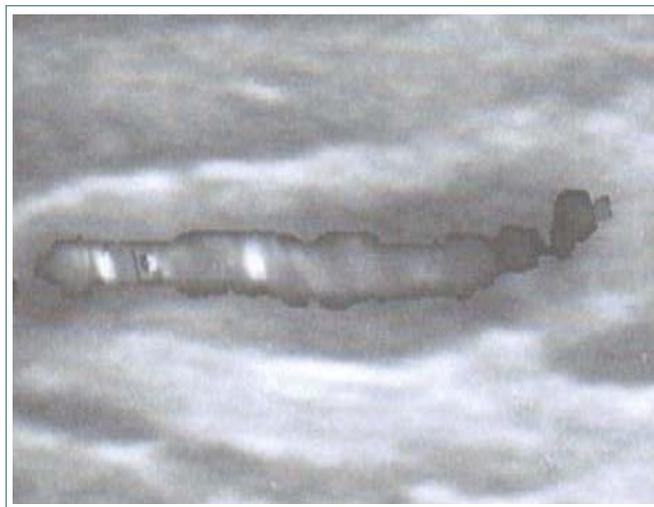


Figura 8. Halo hipoeicoico en la ecografía de la arteritis temporal

Tratamiento

El tratamiento se realiza con corticoides, que no sólo es eficaz en el alivio sintomático (que se produce de forma tan espectacular que la respuesta al tratamiento tiene también utilidad diagnóstica en aquellos casos en 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, 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. Para monitorizar la respuesta al tratamiento son útiles la situación clínica del paciente y la VSG. Suele ser preciso mantener la medicación durante un periodo prolongado, a menudo superior a un año.

Conviene recordar que el tratamiento de la polimialgia reumática sin síntomas de arteritis se debe realizar 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.

3.11. 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, con una correlación de mujer a hombre de 8,5:1; por debajo de los 40 años. La enfermedad es poco frecuente, siendo 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) (Figura 9).



Figura 9. Arteritis de Takayasu

Manifestaciones clínicas

Aunque los síntomas más frecuentes son los fenómenos isquémicos referidos al sistema nervioso central, en la fase inicial (temprana o preestenótica) 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.

Se ha documentado HTA entre el 33-85% de los casos. Posteriormente, en la denominada “fase oclusiva”, (tardía o postestenótica) 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 *fugax*, retinopatía hipertensiva), déficit 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. Las localizaciones más características se recogen en la Tabla 9.

ARTERIA	PORCENTAJE	CLÍNICA
Subclavia	93	Claudicación de los brazos, fenómeno de Raynaud
Carótida común	58	Trastornos visuales, síncope, AIT, ictus
Aorta abdominal	47	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Arterias renales	38	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado y raíz de la aorta	35	Insuficiencia aórtica, IC
Vertebrales	35	Alteraciones visuales, mareos
Eje celíaco	18	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Mesentérica superior	18	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Iliacas	17	Claudicación de las piernas
Pulmonares	10-40	Dolor torácico atípico, disnea
Coronarias	< 10	Dolor torácico, IAM

Tabla 9. Localización de los vasos afectados en la arteritis de Takayasu

RECUERDA

La arteria más afectada es la subclavia dando lugar a claudicación de miembros superiores y asimetría de pulsos.

Diagnóstico

Se ha objetivado un retraso diagnóstico entre 2-11 años.

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

Los datos de laboratorio son de poca utilidad: leucocitosis, anemia de trastornos crónicos y elevación de la VSG (se ha relacionado con la mortalidad).

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.

Existe evidencia de que la determinación de los niveles séricos de amiloide A (SAA) es de utilidad en la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con AT.

Los hallazgos arteriográficos mostrarán la presencia de estenosis o incluso oclusiones con dilataciones postestenóticas y el posible desarrollo de circulación colateral.

RECUERDA

Ante un paciente joven que sufre un accidente cerebrovascular, además de una arteritis de Takayasu se debe pensar en cardiopatías embolígenas, disección carotídea, síndromes de hipercoagulabilidad o vasospasmo por cocaína.

Se pueden encontrar también aneurismas. Las alteraciones histológicas, que son, por 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 combinación de corticoides en dosis altas e inmunosupresores (metotrexato), pero la medida más importante es la realización de técnicas de cirugía vascular. Estas últimas deberían, de forma ideal, llevarse a cabo cuando la inflamación estuviese controlada.

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 histología similar, localizada en los vasos de pequeño calibre y el excelente pronóstico que comparten.

La diferencia fundamental es que, en la púrpura Schönlein-Henoch, existe afectación visceral (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

La enfermedad se produce por el depósito de inmunocomplejos. La IgA es el tipo de anticuerpo que se encuentra en estos. Se desconoce el agente causal de este trastorno, 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, si bien se han relacionado otros antígenos desencadenantes, como fármacos, alimentos, inmunizaciones, picaduras, etcétera.

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 trombotopénica en nalgas y miembros inferiores. En los adultos, la afectación de otros órganos no es común, a diferencia de lo que ocurre en niños.

Entre el 60% y el 90% de los pacientes desarrollan síntomas articulares, generalmente limitados a artralgias, aunque algunos individuos 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.

Las manifestaciones gastrointestinales se producen por vasculitis en ese ámbito, con la aparición de edema en la pared intestinal. Se manifiesta en forma de 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 usual.

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 insuficiencia renal crónica.

RECUERDA
● Es muy característica la elevación sérica de la IgA.

Las exploraciones complementarias mostrarán leucocitosis y elevación de la IgA.

Tratamiento y pronóstico

La enfermedad suele tener un curso, incluso sin tratamiento, aunque pueden aparecer nuevos brotes (10-30%), que en cualquier caso se comportan, al igual que 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 tratamiento (síntomas abdominales o articulares intensos), se realiza con corticoides en dosis altas (1 mg/kg/día) durante un periodo de tiempo limitado. 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 por presentar un pronóstico mucho más favorable que el resto de las vasculitis al no producir daño visceral. Previamente eran denominadas vasculitis leucocitoclásticas, haciendo referencia a su hallazgo histológico más característico.

RECUERDA
● Estas vasculitis son las más frecuentes y menos graves de todas.

Este término no es totalmente apropiado, puesto que no todas presentan esta alteración anatomopatológica.

También se conocen 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 cuál es el antígeno desencadenante. A pesar de ello, en función del teórico antígeno que lo desencadena, se ha establecido la clasificación 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 característica es la leucocitoclastia, esto es, la presencia de restos nucleares de polimorfonucleares en la pared vascular. Cuando las lesiones se cronicizan, 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 que más identifica a este grupo de vasculitis es la afectación predominante o exclusivamente cutánea. Pueden verse afectados 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. Asimismo, aparecen síntomas sistémicos inespecíficos, aunque no tan marcados como en las vasculitis de peor pronóstico.

La lesión cutánea más habitual y característica 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. Igualmente, 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, que 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 el 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 necrotizantes sistémicas.

Las situaciones en las que pueden aparecer son múltiples:

- **Vasculitis cutáneas relacionadas con antígenos exógenos:**
 - Vasculitis secundaria a fármacos. Esta es sólo una de las posibles manifestaciones cutáneas de los efectos secundarios inducidos por fármacos.
 - 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 sustrato patológico. Sin embargo, la lesión cutánea más característica es la urticaria. Además de esto se suele producir fiebre, poliartralgias y adenopatías a los siete o diez días de la exposición primaria, o a los dos a cuatro días después de la exposición secundaria.
 - Vasculitis asociada a enfermedades infecciosas: virus de Epstein-Barr, VIH, virus de la hepatitis B, estafilococos, estreptococos y *E. coli*.
- **Vasculitis cutáneas relacionadas con “teóricos” antígenos endógenos:**
 - Vasculitis asociadas a enfermedades neoplásicas; especialmente, enfermedades linfoproliferativas.
 - Vasculitis asociadas a trastornos del tejido conjuntivo. Sobre todo, en la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.
 - Vasculitis asociada a otras enfermedades subyacentes. Existen múltiples enfermedades de diversa naturaleza que pueden presentar manifestaciones cutáneas en forma de vasculitis cutánea. Entre ellas se encuentran la cirrosis biliar primaria, la policidrititis recidivante, el déficit de α_1 -antitripsina, el *bypass* intestinal, la colitis ulcerosa, el síndrome de Goodpasture o la crioglobulinemia mixta esencial.
 - Vasculitis asociadas a déficit congénitos del complemento.

- **Otras vasculitis cutáneas:**

- Vasculitis urticariforme. Es aquella 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.
- 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 las 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 se denomina síndrome linfomucocutáneo. Es una enfermedad infantil (80% en edades inferiores a los cinco 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).

Este trastorno 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:

- Fiebre alta prolongada y que no responde a antibióticos.
- Congestión conjuntival bilateral no exudativa.
- Alteraciones en labios (enrojecimiento, fisuras, sangrado con formación de costras), mucosa oral (eritema) y lengua (enfram-buesa).
- Alteraciones cutáneas palmoplantares: eritema indurado que, en la fase de convalecencia, produce característicamente descamación de la piel de los pulpejos de los dedos.
- Adenopatías cervicales dolorosas.
- Exantema en el tronco y las 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 cuatro o 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 cuatro días), junto con salicilatos, disminuye el desarrollo de complicaciones cardíacas. Sólo se recomienda el uso de corticosteroides para el manejo de pacientes con síndrome mucocutáneoinfionodular refractario al tratamiento. No se deben utilizar en el manejo inicial, ni en los casos con falla en el tratamiento inicial.

No se recomienda el uso de corticosteroides, plasmaféresis, citotóxicos ni anticuerpos monoclonales en el tratamiento inicial, ni en los casos de falla en el tratamiento inicial.

Considerar el tratamiento con infliximab si hay falla al tratamiento con metilprednisolona.

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. Puede verse afectado 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 déficit neurológicos múltiples.

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

3.16. Tromboangiítis 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.

3.17. Síndrome de Behçet

Es una enfermedad crónica, multisistémica y de carácter recidivante. La presencia de úlceras orales dolorosas recurrentes se presenta en todos los casos y, por 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, y en los varones, la enfermedad es más agresiva. Se desconoce la etiopatogenia, aunque se ha sospechado predisposición genética por la aparición de casos de agregación familiar y la asociación a los antígenos de histocompatibilidad HLA DR5 y B51.

Manifestaciones clínicas

La presencia de úlceras orales (tres o más episodios anuales) es un requisito imprescindible para el diagnóstico. Son la primera manifestación de la enfermedad, son dolorosas, pueden adoptar cualquier localización en la mucosa oral, y a pesar de ser profundas y presentar una base necrótica amarillenta, curan en una o dos semanas sin dejar cicatriz.

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 hace que puedan pasar inadvertidas.

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

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



RECUERDA

- La complicación más grave es una uveítis posterior que se debe tratar con ciclosporina o anti-TNF.

Asimismo se puede producir el llamado fenómeno de patergia, es decir, 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 artralgiás (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 grandes, 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.



RECUERDA

- Aunque la afectación típica es la de vasos de pequeño calibre, en ocasiones también puede provocar tromboflebitis superficiales y profundas.

La afectación pulmonar se puede producir por vasculitis de las arterias pulmonares, ocasionando disnea, hemoptisis, tos, dolor torácico.

co e infiltrados radiológicos. Asimismo, es posible que se originen, 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 déficit neurológicos diversos. A lo largo de todo el tracto digestivo, pueden aparecer úlceras en la mucosa, sobre todo, en la región ileocecal que son parecidas a las que aparecen en la enfermedad de Crohn. Otras manifestaciones más inusuales son la epididimitis o el desarrollo de amiloidosis secundaria.

Diagnóstico

Puesto que los hallazgos de laboratorio únicamente muestran alteraciones inespecíficas, el diagnóstico es clínico y, para ello, se establecen los criterios diagnósticos (Tabla 10).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Presencia de úlceras orales recurrentes (imprescindible) asociadas a dos de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Úlceras genitales recurrentes 2. Lesión ocular (uveítis posterior o anterior) 3. Lesiones cutáneas (eritema nodoso, foliculitis...) 4. Fenómeno de patergia positivo

Tabla 10. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet

Tratamiento

Las úlceras orales pueden tratarse con corticoides tópicos, colchicina, pentoxifilina o corticoides orales. La afectación articular se maneja con los AINE o corticoides en dosis bajas. Las dosis altas 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), o anti-TNF- α

3.18. Crioglobulinemias

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de forma reversible con la exposición al frío (4 °C).

Clasificación

Según el tipo de inmunoglobulinas que se encuentren presentes en el crioprecipitado y su carácter monoclonal o policlonal, estas 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 y cirrosis.

Recientemente se ha comprobado que las de tipo II y algunas de las de tipo III (crioglobulinemia mixta) 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 indicada en:

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

La etiología de las crioglobulinemias mixtas policlonales (tipos II y III) es:

- Enfermedades autoinmunitarias:
 - Lupus eritematoso sistémico (LES).
 - Artritis reumatoide (AR).
 - Síndrome de Sjögren.
 - Panarteritis nodosa (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 sífilítica asociada a disfunción cocleovestibular, que suele producir una hipoacusia grave. La vasculitis de la raíz aórtica puede originar insuficiencia aórtica (10%).

Enfermedad de Eales

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

Casos clínicos representativos

Respecto a la poliarteritis nodosa (PAN), señale cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:

- 1) La lesión vascular es de distribución segmentaria y se localiza, sobre todo, en la bifurcación de los vasos.
- 2) Riñón y corazón son los órganos más afectados.
- 3) La afectación hepática es más frecuente en los casos asociados a los virus B o C de la hepatitis.
- 4) El 98% de los casos presenta anticuerpos c-ANCA positivos.

RC: 4

Mujer de 30 años, con historia de 15 años de rinitis alérgica y de 10 años de asma extrínseco. Un estudio médico, 5 años atrás, demostró eosinofilia periférica notable mantenida desde entonces. En el momento actual, refiere dolor abdominal, presenta un rash cutáneo y signos clínicos de mononeuritis múltiple, así como infiltrados pulmonares en la radiología simple de tórax. Con más probabilidad, esta paciente tendrá:

- 1) Granulomatosis de Wegener.
- 2) Lupus eritematoso sistémico.
- 3) Síndrome de Churg-Strauss.
- 4) Linfangioleiomiomatosis.

RC: 3

¿Qué prueba resultaría más definitiva para el diagnóstico en un paciente de 60 años que presenta sinusitis, disnea, tos, mononeuritis múltiple, insuficiencia renal rápidamente progresiva con hematuria y proteinuria?

- 1) Anticuerpos antinucleares.
- 2) Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.
- 3) Anticuerpos antimitocondriales.
- 4) Test de Kveim.

RC: 2

La actitud diagnóstica inicial más correcta en un paciente de 65 años con un cuadro clínico de cefalea frontoparietal rebelde a analgésicos habituales, de dos meses de evolución, acompañada de astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre y debilidad en cinturas escapular y pelviana, con anemia y VSG de 110 mm en la primera hora, debe ser realizar:

- 1) TC craneal.
- 2) Punción lumbar.
- 3) Biopsia de la arteria temporal.
- 4) Radiografía de senos paranasales.

RC: 3

Mujer de 35 años, sin antecedentes cardiovasculares, que presenta cuadro de tres meses de evolución de fiebre, pérdida de peso, artralgias y anorexia.

Acude a Urgencias por accidente cerebrovascular isquémico. En la exploración se detecta discrepancia de presión arterial entre los miembros superiores, con disminución marcada de pulsos en miembro superior derecho. En la analítica, presenta anemia moderada y elevación de la velocidad de sedimentación globular. El diagnóstico más probable es:

- 1) Disección aórtica.
- 2) Enfermedad de Takayasu.
- 3) Síndrome de Leriche.
- 4) Enfermedad de Marfan.

RC: 2

Un paciente de 50 años desarrolla una púrpura palpable en extremidades inferiores poco después de tomar alopurinol. Se toma muestra de biopsia cutánea y se retira el fármaco. Señale cuál será el hallazgo más probable en la biopsia cutánea:

- 1) Vasculitis eosinófila.
- 2) Infiltración cutánea por mastocitos.
- 3) Vasculitis granulomatosa.
- 4) Vasculitis leucocitoclástica.

RC: 4

Varón de 28 años que presenta, en su ojo izquierdo, cuadro de vasculitis retiniana grave y edema macular con una agudeza visual 0,1. El paciente refiere historia de aftas bucales y genitales recidivantes. En base a los hallazgos clínicos y a la historia del paciente, ¿cuál considera, de los siguientes, que es el diagnóstico más probable?

- 1) Sarcoidosis.
- 2) Enfermedad de Behçet.
- 3) Esclerosis múltiple.
- 4) Sífilis.

RC: 2

Una mujer de 45 años consulta por fiebre, disnea, tos, rash cutáneo, diarrea y disminución de sensibilidad en la pierna derecha, de dos meses de duración. Tiene antecedentes de rinitis y asma con control difícil desde hace 15 años; sigue tratamiento con corticosteroides orales frecuentemente, con buena respuesta. En la exploración, presenta nódulos subcutáneos en superficies extensoras de miembros superiores, sibilancias en la auscultación respiratoria y déficit sensitivo en pierna derecha. En el hemograma presenta: hematocrito 36%, leucocitos 12.500 con un 38% de eosinófilos; la función renal y el análisis de orina son normales. En la radiografía de tórax, se aprecian infiltrados alveolares parcheados. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos es el más probable?

- 1) Granulomatosis alérgica de Churg-Strauss.
- 2) Neumonía eosinófila crónica.
- 3) Síndrome hipereosinófilo.
- 4) Granulomatosis linfomatoide.

RC: 1

40-year-old patient with fever and constitutional syndrome (asthenia, anorexia, weight loss), recurrent epistaxis and nasal septum pain. We performed a chest radiography, showing bilateral pulmonary infiltrates nodular cavitation. Analytical is practiced with these results: 12.000 leukocytes with 68% neutrophils (7.822 per mm^3), 23% lymphocytes (2.760 per mm^3), 5% monocytes (600 per mm^3) and 1% eosinophils (120 per mm^3), normal creatinine levels, positive neutrophil anticytoplasmic antibodies (c-ANCA). What would you suspect in this patient?

- 1) Classic polyarteritis nodosa.
- 2) Allergic granulomatosis of Churg-Strauss.
- 3) Wegener granulomatosis.
- 4) Takayasu arteritis.

Correct answer: 3

78-year-old woman who has lost left eye vision. In the last three weeks has presented mild fever sore shoulders, neck and hips as well as moderate headache. The funduscopy evidences a pale optic disc. No alterations were observed on palpation of the temporal arteries. Analysis: hemoglobin 9,7 g/dL, ferritin 450 ng/mL, ESR 115 mm/h. What is the most appropriate immediate action in this patient?

- 1) Request a temporal artery Doppler ultrasonography.
- 2) Initiate treatment with prednisone 60 mg per day and aspirin 100 mg per day.
- 3) Initiate treatment with prednisone 10 mg per day.
- 4) Request a temporal artery biopsy.

Correct answer: 2

04

ARTRITIS POR MICROCRISTALES

Orientación

ENARM

Los temas más importantes son la artritis gotosa y la condrocalcinosis. Hay que aprender a distinguirlas según sus antecedentes, localización, líquido sinovial y tratamiento. De la gota, lo más importante es el tratamiento; es conveniente recordar también los factores desencadenantes. En la condrocalcinosis, es muy útil hacer una lista con las enfermedades sistémicas asociadas. En el resto, simplemente recordar la foto típica de la enfermedad.

Aspectos esenciales

- 1 La hiperuricemia se define como ácido úrico en sangre superior a 7 mg/dl, y es muy raro que aparezca antes de la pubertad en los varones, y de la menopausia en las mujeres.
- 2 La hiperuricemia por aumento de producción de ácido úrico se debe al aumento del catabolismo de las purinas (enfermedades tumorales, psoriasis) o a trastornos hereditarios como el síndrome de Lesch-Nyhan.
- 3 La hiperuricemia asintomática no se trata.
- 4 La artritis gotosa aguda se trata con reposo, AINE, colchicina o corticoides intraarticulares.
- 5 El depósito de cristales de pirofosfato es muy habitual en ancianos, en la mayoría de los casos están asintomáticos.
- 6 En las personas de menos de 50 años que presentan depósitos de cristales de pirofosfatos, hay que descartar cuatro enfermedades metabólicas que favorecen su depósito: hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatasa e hipomagnesemia.
- 7 Los cristales de pirofosfato tienen forma romboidal y son débilmente birrefringentes, mientras que los de urato tienen forma de aguja y fuerte birrefringencia negativa.
- 8 El depósito de oxalato cálcico generalmente se manifiesta como una artritis en un paciente con insuficiencia renal terminal sometido a diálisis.
- 9 El tratamiento de un episodio inflamatorio articular agudo por microcristales es independiente del tipo de cristal: colchicina o AINE o corticoides intraarticulares.
- 10 La única forma de poder asegurar el diagnóstico de una artritis por microcristales es mediante el estudio del líquido sinovial, al visualizar los cristales en este medio.

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. Se denomina hiperuricemia a la concentración de ácido úrico en plasma a partir de la que este se satura y, por tanto, puede precipitar en los tejidos, esto ocurre a partir de concentraciones de 6,8 mg/dl.

El urato únicamente se sintetiza en tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo, hígado e intestino delgado. La mayor parte del urato se elimina por los riñones (entre el 60-75%) y gran parte del resto lo hace en el intestino.

Los niveles séricos de ácido úrico se mantienen muy bajos antes de la pubertad. 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 (Tabla 11)

- **Síntesis de urato aumentada (representa el 10% de las causas de hiperuricemia):**
 - Hiperuricemia por aumento del catabolismo de purinas. 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 cualquier situación en la que haya un aumento de recambio celular: las enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, mieloma y otros tumores, sobre todo si se tratan con quimioterapia, por la gran destrucción celular que se deriva, asimismo puede observarse en la hemólisis, policitemia vera, psoriasis extensa o 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 solo 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.

AUMENTO DE SÍNTESIS (10%)	DISMINUCIÓN EXCRECIÓN (90%)
<p>Recambio celular aumentado (Enfermedades mieloproliferativas o linfoproliferativas, hemólisis, rabdomiólisis, etc.) Paget, psoriasis extensos</p> <p>Alteraciones enzimáticas Déficit HGPRT (Lesch-Nyham-Kelly Seegmiller) Aumento actividad PRPP sintética</p> <p>Ejercicio, obesidad Glucogenosis III, V, VII</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Insuficiencia renal · Enfermedad renal poliquística · Diabetes insípida · Acidosis láctica, cetoacidosis · Sarcoidosis · Hipotiroidismo, hiper-PTH, saturnismo · Fármacos: salicilatos (< 2 g/día), diuréticos, etambutol, pirazinamida, ciclosporina A, ácido nicotínico, levodopa
MECANISMO COMBINADO	
<ul style="list-style-type: none"> · Déficit glucosa-6-fosfatasa · Déficit fructosa-1 fosfato-aldolasa · Alcohol · Shock 	

Tabla 11. Etiología de la hiperuricemia

- Defectos hereditarios enzimáticos:
 - › 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 padecen 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.
 - › Déficit de HGPRT (hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa). Es un trastorno ligado al cromosoma X. El déficit puede ser completo o parcial:
 - Déficit completo de HGPRT (síndrome de Lesch-Nyhan). Manifiesta hiperuricemia, hiperaciduria, cálculos de ácido úrico y gota debido a la sobreproducción de uratos. Asimismo, conlleva automutilación, coreoatetosis y otros trastornos neurológicos.
 - Déficit parcial de HGPRT (síndrome de Kelley-Seegmiller). Únicamente presenta gota y cálculos renales.
- **Excreción disminuida de ácido úrico (representa el 90% de las causas de hiperuricemia):**
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. Permaneciendo todavía 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. En la práctica no se suele identificar el mecanismo por el que se produce la disminución de la eliminación de ácido úrico.

- El aumento de la absorción se produce en situaciones de disminución del volumen extracelular (uso de diuréticos, diabetes insípida, etc.). El empleo de diuréticos constituye, en la actualidad, la causa identificable más frecuente de hiperuricemia. Otros fármacos, como el ácido acetilsalicílico en dosis bajas, el ácido nicotínico, el etambutol y la ciclosporina A también pueden producir hiperuricemia.
- La disminución de la secreción se produce en aquellas situaciones en las que hay ácidos que compiten con el 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.

RECUERDA

- La causa de hiperuricemia identificable más habitual es el empleo de diuréticos.

En los pacientes con trasplante renal se puede apreciar 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 la excepción en pacientes trasplantados en tratamiento con corticoides y azatioprina.

Otras causas de hiperuricemia de causa renal son:

- Algunas enfermedades endocrinológicas, como el hipotiroidismo y el hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo.
- Intoxicación crónica por plomo (gota saturnina).

RECUERDA

- Los salicilatos en dosis superiores a 2 g/día son uricosúricos.

Mecanismos combinados

- **Déficit de glucosa-6-fosfatasa.** Enzima que hidroliza la glucosa-6-fosfato a glucosa. Presentan hiperuricemia desde la infancia. También pueden mostrar 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.
- **Alcohol.** Asimismo produce hiperuricemia por ambos mecanismos, aumenta la síntesis de uratos y puede causar hiperlactacidemia que bloquea la secreción de ácido úrico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas podrían seguir una secuencia que comprendería 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. Sin embargo, se debe tener en cuenta que sólo el 10% de los pacientes con hiperuricemia desarrollarán manifestaciones clínicas (Figura 10).

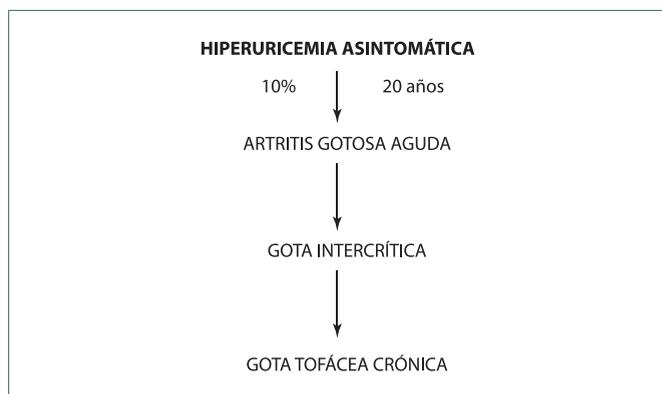


Figura 10. Historia natural de la gota

Hiperuricemia asintomática

Se denomina hiperuricemia asintomática a la presencia de cifras elevadas de uricemia sin asociarse a ninguna manifestación clínica derivada del depósito de ácido úrico en los tejidos. El 90% de los pacientes con hiperuricemia asintomática nunca llegarán a presentar manifestaciones clínicas, por ello, en la mayoría de estos casos no está indicado el tratamiento de estos pacientes. En caso de aparecer manifestaciones lo harán tras años de hiperuricemia, y lo más común es que se presente una artritis gotosa aguda.

Artritis gotosa

Característicamente la gota empieza a manifestarse clínicamente como episodios de monoartritis aguda de repetición, aunque a menudo se ven implicadas otras estructuras sinoviales, como las bursas. En los episodios, los signos inflamatorios son muy intensos (tumefacción, aumento de temperatura, eritema y dolor), e incluso puede asociarse febrícula. La duración del cuadro es de unos días, remitiendo aún sin tratamiento (que acelera esta remisión y disminuye los síntomas). La piel sobre la zona afectada puede descamarse a medida que se resuelve el episodio.

Ocasionalmente después de múltiples episodios (y también 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.

El mecanismo por el que se produce la artritis gotosa aguda es la interacción entre los cristales de urato y los leucocitos polimorfonucleares, y comprende la activación de mecanismos inflamatorios humorales y celulares.

A menudo, en los ataques se pueden identificar situaciones desencadenantes, como los traumatismos, infecciones, hospitalización, cirugía, ayuno, disminución de peso, hiperalimentación, comidas copiosas, alcohol y medicamentos. Los cambios bruscos en la uricemia, tanto los ascensos como los descensos (por ej., el inicio del tratamiento con fármacos que modifican la uricemia) asimismo, pueden precipitar crisis agudas.

Tras el primer ataque de gota, lo habitual es que se produzca alguna recurrencia en un tiempo que es variable. El 75% sufre una segunda crisis en los dos años siguientes, aunque este intervalo puede ser de hasta 40 años. No obstante, aunque menos frecuente, existen casos de un único episodio de gota sin afectación posterior.

El diagnóstico de artritis gotosa aguda únicamente se puede realizar identificando cristales de ácido úrico en el líquido sinovial de la articulación afectada.

Gota intercrítica

Se denomina así a los periodos asintomáticos entre los episodios de artritis aguda.

Gota tofácea crónica

Con el tiempo, si no hay tratamiento, se puede desarrollar la gota tofácea crónica (Figura 11). Los tofos son granulomas que se forman alrededor de cristales de urato monosódico. Tienen gran capacidad erosiva en los huesos afectados. Sus localizaciones más características son la primera articulación metatarsofalángica, las articulaciones de manos, sobre tendones como el Aquileo y en superficies cutáneas como el codo o pabellones auriculares.



Figura 11. Tofo gotoso

La alteración radiológica típica que se aprecia en la gota es una erosión ósea, que puede ser intraarticular, paraarticular o a distancia de la ar-

ticulación. Las erosiones suelen ser redondeadas y con un borde bien definido (“en sacabocados”) y están rodeadas de un borde esclerótico. Puede existir un margen o labio sobresaliente (Figura 12).



Figura 12. Erosión ósea que se produce en la gota

Igualmente, la hiperuricemia puede ocasionar diversos trastornos renales como los que se exponen a continuación:

- **Nefrolitiasis.** Las personas con hiperuricemia presentan litiasis con frecuencia. Cuando los ataques de gota y la nefrolitiasis se producen 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).
- **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. Actualmente, gracias al uso de fármacos en fases menos avanzadas de la enfermedad, es mucho menos frecuente.
- **Nefropatía por ácido úrico.** Se presenta en situaciones de producción intensa y aguda de ácido úrico (por 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 también es mayor de 1.

Tratamiento

- **Hiperuricemia asintomática.** Actualmente no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, pues la mayoría de los sujetos con hiperuricemia nunca desarrollan gota.

Si se diagnostica hiperuricemia asintomática, es necesario determinar la causa. Si se trata de un trastorno secundario (caso de 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 la obesidad.

- **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 toféceos.

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

- **Reposo** de la articulación.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** Se toleran mejor que la colchicina, por lo que en la actualidad se eligen en la mayoría de los pacientes, mostrando una eficacia similar entre los distintos AINE utilizados.

El tratamiento es más eficaz cuanto más precozmente se inicie, y se mantiene durante tres o cuatro 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.

- **Colchicina.** Inhibe la liberación del factor quimiotáctico leucocitario inducido por cristales. Su eficacia se ve limitada por el hecho de que las dosis necesarias como monoterapia se asocian a efectos secundarios gastrointestinales frecuentes (diarrea, dolor abdominal), aunque puede presentarse en algunos casos toxicidad grave hematológica, renal o hepática. Por ello, se utiliza a dosis intermedias (0,5-1 mg cada 8 horas) que son mejor toleradas, asociada a AINE para optimizar la respuesta.

- **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.

Tan importante como llevar a cabo estas medidas es **evitar modificar los niveles plasmáticos de ácido úrico**, durante el episodio agudo por lo que el tratamiento hipouricemiente o uricosúrico no debe iniciarse, ni modificar la dosis si ya se estaba realizando durante el periodo sintomático.

- **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 padecen artropatía crónica tofécea. 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, sulfinpirazona y el probenecid.

! RECUERDA

- Los uricosúricos están contraindicados si ha habido nefrolitiasis y son ineficaces en la insuficiencia renal.

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 obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión y consumo de alcohol. Para el tratamiento se dispone de:

- **Alopurinol.** Está indicado en pacientes normosecretores (excreción renal mayor de 800 mg/24 h con dieta normal y mayor de 600 mg/24 h con dieta sin purinas) en aquellos en los que esté contraindicado el uso de uricosúricos (antecedentes de nefrolitiasis o deterioro de la función renal). También está indicado en pacientes con gota tofácea crónica (Figura 13).

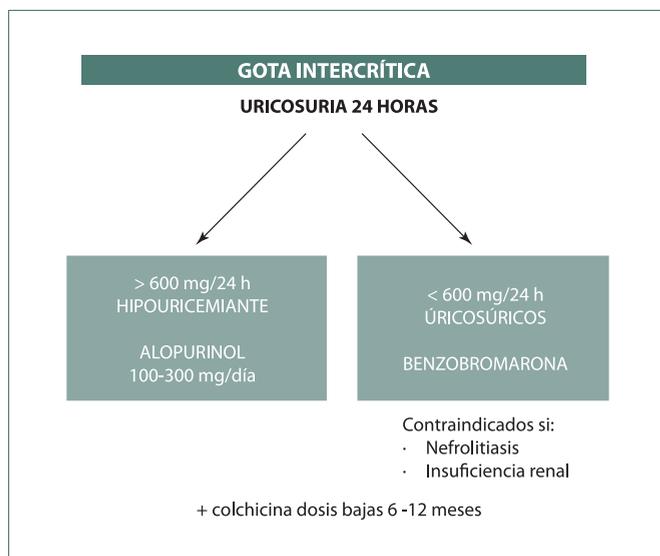


Figura 13. Actitud terapéutica en la gota intercrítica

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 excepcional, pero aparece con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o tratamiento con diuréticos tiazídicos.

Es conveniente 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. Asimismo, potencia la toxicidad de la ciclofosfamida. Si se utiliza asociado con la ampicilina y amoxicilina, puede llegar a ocasionar erupciones cutáneas con una frecuencia tres veces mayor a la habitual.

- **Uricosúricos.** Están indicados en hiperuricemia atribuible a un descenso de la excreción de ácido úrico con función renal satisfactoria y ausencia de antecedentes de nefrolitiasis. 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 desciende por debajo de 30 ml/min. Los agentes uricosúricos más utilizados son el probenecid y la sulfinpirazona.

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 poco habitual la toxicidad grave, pero puede aparecer necrosis hepática y síndrome nefrótico. Se puede plantear el tratamiento combinado con alopurinol y uricosúricos en pacientes normosecretores 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 dosis bajas de colchicina durante los primeros 6-12 meses.

- **Nefrolitiasis.** El tratamiento hipouricemiente es recomendable en pacientes con artritis gotosa y nefrolitiasis. Se aconseja 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.
- **Nefropatía por ácido úrico.** La hidratación intravenosa intensa y la furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y aumentan el flujo de orina minimizando las posibilidades de que el soluto precipite. La administración de acetazolamida y de bicarbonato sódico vía oral incrementa la alcalinidad de la orina y disminuye las posibilidades de que ácido úrico precipite. Además, se debe administrar alopurinol de forma temporal para bloquear la síntesis de ácido úrico. La rasburicasa (urato oxidasa) sería una alternativa al alopurinol (Tabla 12).

NEFROPATÍA POR URATO	NEFROPATÍA POR ÁCIDO ÚRICO
<ul style="list-style-type: none"> · Gota tofácea · IRC · Depósito intersticial · Tratamiento: alopurinol 	<ul style="list-style-type: none"> · Pacientes oncológicos · FRA · Depósito tubular · Tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Hidratación - Furosemida - Bicarbonato - Alopurinol (rasburicasa)

Tabla 12. Diagnóstico diferencial de nefropatía por urato frente a nefropatía por ácido úrico

4.2. Artritis debida a depósito de cristales de calcio

Depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PPCD)

El depósito de cristales de PPCD en estructuras articulares es un proceso muy frecuente, especialmente en edades avanzadas, alcanzando entre el 30-60% de las personas de más de 80 años.

Lo habitual es que en las personas que presenten depósito de pirofosfato no exista ningún proceso subyacente excepto la edad avanzada. En una minoría de pacientes con depósito de PPCD existe alguna

enfermedad metabólica o hereditaria. Entre los procesos metabólicos que estimulan el depósito de PPCD cabe destacar: hiperparatiroidismo primario, hemocromatosis, hipofosfatasa, hipomagnesemia. Otros procesos a los que se ha asociado el depósito de pirofosfato con menor evidencia son hipotiroidismo, enfermedad de Wilson, ocronosis (alcaptonuria), gota toféaca.

Habrà que sospechar una enfermedad metabólica subyacente cuando el depósito de pirofosfato se produzca en personas jóvenes (Tabla 13).

ENFERMEDADES PREDISPONENTES AL DEPÓSITO DE CALCIO	
Enfermedad	Determinación
<ul style="list-style-type: none"> · Hiperparatiroidismo primario · Hemocromatosis · Hipofosfatasa · Hipomagnesemia · Ocronosis · Gota toféaca 	<ul style="list-style-type: none"> · Ca, P, PTH · Ferritina, estudio genético · Fosfatasa alcalina · Magnesio · Ácido homogentílico (orina) · Depósitos tisulares ácido úrico

Tabla 13. Enfermedades metabólicas asociadas al depósito de pirofosfato

Asimismo, las formas familiares suelen iniciarse entre la tercera y la quinta década de la vida, con afectación poliarticular grave. 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. Se solicitarán niveles séricos de calcio, fósforo, PTH, fosfatasa alcalina, magnesio y ferritina, y se realizarán estudios de agregación familiar.

Manifestaciones clínicas

Afortunadamente, en la inmensa mayoría de las ocasiones el depósito es un proceso asintomático, no obstante, al ser un proceso tan común, el pequeño porcentaje de casos en los que se producen manifestaciones clínicas basta para que se trate de un motivo de consulta habitual (Tabla 14). Existen diferentes manifestaciones clínicas provocadas por el depósito de pirofosfato.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
<ul style="list-style-type: none"> · Artropatía por pirofosfato · Pseudogota · Depósito poliarticular (semeja AR) · Depósito intervertebral (semeja EA) · Artropatía destructiva (semeja artropatía neuropática)

Tabla 14. Enfermedad por depósito de pirofosfato (EDPP)

Artritis aguda (pseudogota)

Da lugar a episodios de monoartritis aguda de repetición como la artritis gotosa aguda, pero a diferencia de lo que ocurre en esta la pseudogota afecta, sobre todo, a mujeres de edad avanzada. La articulación que más frecuentemente resulta implicada es la rodilla, 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. Puede acompañarse de febrícula o de fiebre.

Se han descrito los mismos desencadenantes (hospitalización, intervenciones quirúrgicas, etc.) que los que se han especificado en la gota. El tratamiento es idéntico al de la artritis gotosa aguda. En este caso, la administración de corticoides es más habitual al ser la rodilla la articulación más frecuentemente afectada, lo que permitirá evitar el empleo de AINE en personas de edad avanzada, que son quienes sufren con mayor frecuencia los efectos secundarios de este tratamiento. En caso de episodios muy frecuentes de pseudogota el empleo de forma mantenida de dosis bajas de colchicina para evitar el desarrollo de estos episodios puede ser de utilidad.

Artropatía crónica (artropatía por pirofosfato)

Se trata de un cuadro muy parecido a la artrosis primaria, es decir, un proceso escasamente inflamatorio, lentamente progresivo y fundamentalmente degenerativo. Incluso su radiología presenta muchos hallazgos comunes con este proceso como la disminución irregular del espacio articular, la esclerosis subcondral y los osteofitos.

A diferencia de la artrosis muestra una distribución articular diferente, en la que ambos procesos comparten la rodilla como una localización habitual, pero la artropatía por pirofosfato afecta a las articulaciones metacarpofalángicas, muñeca, codo, hombro y tobillo, localizaciones que son impropias de la artrosis primaria. Radiológicamente se diferencian en que la artropatía por pirofosfato muestra depósitos densos puntiformes, lineales o ambos a los que se denomina condrocalcinosis, y que se pueden apreciar en la rodilla (Figura 14), en el menisco fibrocartilaginoso o en el cartílago hialino articular, en el ligamento triangular del carpo o en la sínfisis del pubis. El tratamiento en estos casos es similar al de la artrosis con analgesia y medidas físicas.

RECUERDA

- La condrocalcinosis (imagen radiológica producida por el depósito de pirofosfato) se aprecia característicamente en el ligamento triangular del carpo, la rodilla y la sínfisis del pubis.



Figura 14. Condrocalcinosis radiológica

Otras formas clínicas

Ocasionalmente el depósito de pirofosfato se produce en las articulaciones metacarpofalángicas dando lugar a un cuadro de poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones de manos, que remeda la artritis reumatoide. Esto ocurre en la artropatía asociada a la hemocromatosis

donde característicamente se afectan la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas.

Otras veces el depósito predomina en el disco intervertebral originando síntomas que pueden parecerse a los de la espondilitis anquilosante. Incluso están descritos procesos inducidos por el pirofosfato en los que se produce una intensa destrucción articular que puede parecerse a una artropatía neuropática.

Enfermedad por depósito de hidroxapatita cálcica

Patogenia

La hidroxapatita 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 hidroxapatita.

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 en las que el depósito está favorecido; entre estas se pueden mencionar las siguientes:

- **Conectivopatías:** LES, dermatomiositis infantil, esclerodermia.
- **Enfermedades metabólicas:** hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia, intoxicación por vitamina D, síndrome de leche-alcalinos, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis y diabetes mellitus.
- **Trastornos neurológicos:** accidente cerebrovascular y traumas medulares.

RECUERDA

La hidroxapatita es la causa más frecuente de calcificación de partes blandas, no tiene birrefringencia.

Clínica

Los depósitos articulares y periarticulares suelen ser asintomáticos, pero al igual que sucede 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 descrito anteriormente.
- **Artropatía destructiva:** afecta preferentemente a la rodilla y al hombro ("hombro de Milwaukee") y predomina en mujeres mayores de 60 años. Se caracteriza por la marcada destrucción articular con inestabilidad debida a la degeneración del manguito de los rotadores. Se acompaña de derrame sinovial de características mecánicas y, en ocasiones, hemorrágico.

Diagnóstico

La radiología puede mostrar calcificaciones intraarticulares o periarticulares, con o sin cambios en el hueso vecino, como erosiones, destrucción o hipertrofia. Asimismo, se puede encontrar una radiología normal. El aspirado de líquido sinovial presenta un líquido con pocas células (menos de 1.000/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 solamente pueden observarse con microscopía electrónica. Los acúmulos de cristales se pueden percibir como glóbulos brillantes, intracelulares 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 AINE, colchicina o infiltraciones con esteroides.

Puede ser necesaria la cirugía ortopédica reparadora en los casos con graves cambios destructivos.

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 de oxalosis 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 o menos agresiva y periartrosis. 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/ml. 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 los AINE, colchicina y corticoides intraarticulares.

Actualmente se evitan los suplementos de vitamina C en los pacientes con insuficiencia renal. El incremento de la frecuencia de la hemodiálisis únicamente produce mejoría parcial (Tabla 15).

	PIROFOSFATO CÁLCICO (PPCD)	HIDROXIAPATITA (HA)	OXALATO CÁLCICO (OXCA)	URATO MONOSÓDICO (UMS)
Forma del cristal	Romboidal 	Muy pequeños 	Bipiramidal 	Aguja 
Birrefringencia	Débil +	No tiene	Fuertemente positiva	Fuertemente negativa
Líquido sinovial	INFLAMATORIO (pseudogota) MECÁNICO (artropatía por microcristales)	MECÁNICO	MECÁNICO Suele tener menos de 2.000 cél.	INFLAMATORIO Predominio de neutrófilos
Radiología	Condrocalcinosis simétrica	Calcificaciones distróficas y metastásicas	Condrocalcinosis	Erosiones Geodas
Localización más frecuente	RODILLA, MUÑECA, TOBILLO, CARPO	RODILLA, HOMBRO	CUALQUIERA	1.ª METATARSOFALÁNGICA
Diagnóstico	MICROSCOPIO POLARIZACIÓN 	MICROSCOPIO ELECTRÓNICO Se tiñe de rojo con alizarina roja	MICROSCOPIO POLARIZACIÓN 	MICROSCOPIO POLARIZACIÓN 
Edad más frecuente	ANCIANOS con artrosis Si es menor de 50 años, hay que pensar en alteración metabólica o hereditaria	ANCIANOS	Oxalosis secundaria a insuficiencia renal terminal (IRT) en diálisis y vitamina C Oxalosis primaria en paciente menor de 20 años	Varón a partir 5.ª década
Presentación clínica	· ASINTOMÁTICOS · AGUDA: "pseudogota" · CRÓNICA: artropatía por pirofosfato	· Asintomática · Artritis aguda · Periartritis · Hombro Milwaukee	Sinovitis en paciente con IRT	GOTA aguda

Tabla 15. Artritis por microcristales

Casos clínicos representativos

Una causa común de hiperuricemia es:

- 1) El uso de diuréticos.
- 2) La administración de fármacos anticoagulantes.
- 3) La esteatorrea.
- 4) La desnutrición.

RC: 1

Una paciente de 66 años acude a su consulta por presentar dolor intenso y tumefacción en su rodilla derecha desde el día anterior, confirmandose la presencia de un derrame sinovial en la exploración. Una radiografía de la articulación podrá aportar datos útiles para el diagnóstico solamente si el paciente sufre:

- 1) Una artritis séptica.
- 2) Una espondiloartropatía.

- 3) Una artritis por pirofosfato cálcico.
- 4) Un hemartros.

RC: 3

Un varón de 36 años, con artritis de rodilla causada por microcristales de pirofosfato cálcico, presenta una analítica sanguínea con glucemia basal de 230 mg/dl (valor normal < de 90) y hepatomegalia. ¿Qué pruebas complementarias cree más específicas para valorar la presencia de alguna enfermedad asociada a su artropatía?

- 1) Determinación de hormonas tiroideas.
- 2) Radiología de manos y rodillas.
- 3) Determinación del índice de saturación de transferrina y ferritina.
- 4) Determinación de metabolitos de porfirinas en orina.

RC: 3

Casos clínicos representativos

Un hombre de 58 años, diagnosticado de artritis gotosa tofácea y litiasis ureteral por cálculos de ácido úrico no tratado previamente, consulta por monoartritis aguda de rodilla. El análisis del líquido sinovial obtenido por artrocentesis muestra abundantes microcristales de urato intraleucocitarios. El ácido úrico sérico es de 9,4 mg/dl (valor normal < 7 mg/dl) y la creatinina está en rango normal. ¿Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas le parece más adecuada?

1) Antiinflamatorios no esteroideos o colchicina durante el episodio de artritis aguda, profilaxis de nuevos episodios de artritis con colchicina, 1 mg diario oral, y dieta con restricción de purinas y alopurinol, 300 mg diarios, como tratamiento hipouricemiante.

- 2) Colchicina intravenosa como tratamiento del episodio de artritis aguda, y dieta con restricción de purinas y alopurinol, 300 mg, como tratamiento hipouricemiante.
- 3) Colchicina oral, 3 mg diarios, hasta la resolución del episodio agudo de artritis, y dieta con restricción de purinas y fármacos uricosúricos, como benzbromarona, 100 mg diarios, como tratamiento hipouricemiante.
- 4) Antiinflamatorios no esteroideos durante el episodio de artritis aguda, y colchicina oral, 1 mg diario, de forma ininterrumpida, como profilaxis de nuevos episodios de artritis.

RC: 1

Case study

A patient with hyperuricemia which usually take 100 mg of allopurinol per day goes to the ER with severe pain and signs of inflammation in his right knee. After arthrocentesis, in polarized light microscopy we can observe intracellular negatively birefringent crystals. What therapeutic approach among those indicated below, is right in this case?

- 1) Stopping and starting allopurinol colchicine treatment.
- 2) Suspend allopurinol and start with NSAIDs.
- 3) Add an NSAID until the crisis subsides.
- 4) Increasing the dose of allopurinol 300 mg/day.

Correct answer: 3

05

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Orientación

ENARM

Se deben estudiar los criterios diagnósticos y diferenciarlos de la clínica más frecuente. Hay que recordar los anticuerpos asociados a cada subtipo.

Es conveniente recordar la clínica del SAF, anticuerpos y tratamiento, especialmente en la mujer embarazada.

Aspectos esenciales

- 1 El lupus es la enfermedad autoinmunitaria por excelencia. La mayoría de los casos se producen en mujeres en edad fértil. Factores genéticos, hormonales, la luz ultravioleta y alteraciones en la función de los linfocitos B y T están implicados en la patogenia.
- 2 Las manifestaciones más frecuentes son las musculoesqueléticas, fundamentalmente artralgias, mialgias y artritis. La artritis es intermitente y no erosiva. La deformidad articular sólo se produce en un 10% (artropatía de Jaccoud). Ante la existencia de un dolor persistente localizado en rodilla, hombro o cadera, hay que considerar la posibilidad de una osteonecrosis.
- 3 Las manifestaciones hematológicas suelen ser asintomáticas. La más frecuente es la anemia de trastornos crónicos. La leucopenia leve que no precisa tratamiento y la linfopenia son habituales. La anemia hemolítica es infrecuente y grave. Las alteraciones de la coagulación suelen deberse a anticuerpos antifosfolípido.
- 4 La manifestación pulmonar más frecuente es la pleuritis, y algo menos el derrame pleural. La causa más frecuente de infiltrados son las infecciones. Otras causas de afectación pulmonar más raras, pero mucho más graves, son la neumonitis lúpica y la hemorragia alveolar.
- 5 Las manifestaciones cutáneas pueden ser inespecíficas o específicas. Dentro de estas últimas, las agudas (rash malar) son las más frecuentes. Suelen acompañar a otras manifestaciones sistémicas y curan sin dejar cicatriz. Las subagudas (lupus anular policíclico o psoriasiforme) no suelen presentar manifestaciones viscerales (sí artritis). Las crónicas (lupus discoide) generalmente son un problema exclusivamente cutáneo, aunque pueden aparecer en formas sistémicas (20%) y dejan cicatriz. Excepcionalmente, el lupus discoide evoluciona a lupus sistémico, y si lo hace, será a una forma de buen pronóstico. La manifestación cutánea más frecuente es la fotosensibilidad.
- 6 La afectación fisiopatológica renal aparece en el 50% de los pacientes. La forma proliferativa difusa es la más grave, por su evolución sin tratamiento a insuficiencia renal. La obtención en la biopsia de datos de fibrosis intersticial, esclerosis glomerular, semilunas fibrosas o atrofia tubular son datos de daño irreversible, por lo que se deben tratar sólo las manifestaciones extrarrenales.
- 7 La alteración fisiopatológica más característica del LES es la presencia de autoanticuerpos. Los anticuerpos más frecuentemente detectados son los anticuerpos antinucleares (ANA). Los más específicos son los anti-ADN ds y anti-Sm. Los anti-ADN ds se relacionan con el desarrollo de nefritis lúpica y su título con la actividad de la enfermedad. Los anti-Ro se relacionan con la aparición de lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal. Los anti-La disminuyen el riesgo de nefritis.
- 8 El lupus inducido aparece, sobre todo, secundario a hidralacina y procainamida. Los pacientes desarrollan prácticamente siempre ANA, la mayoría de ellos anti-histona. La clínica suele consistir en alteraciones cutáneas, articulares y serositis, SIN afectación renal ni del sistema nervioso central ni anti-ADN ds.
- 9 El tratamiento del LES va dirigido en función del órgano que esté afectado. Cuando existe artritis, pleuritis o síntomas generales, suele ser suficiente con AINE o corticoides en dosis bajas. En el caso de la artritis, además de lo anterior, suele usarse hidroxicloroquina, y puede administrarse metotrexato en caso de persistencia.
- 10 Las manifestaciones cutáneas precisan fotoprotección, y pueden usarse corticoides tópicos o antipalúdicos.
- 11 Las manifestaciones graves requieren generalmente el uso de inmunosupresores y corticoides en dosis altas. En el caso de la nefritis grave, suele utilizarse ciclofosfamida en pulsos y corticoides en dosis altas. Una alternativa puede ser el micofenolato o la azatioprina de mantenimiento.
- 12 El síndrome antifosfolípido es causa de trombosis y patología obstétrica. Se diagnostica mediante la existencia de un criterio clínico (trombosis o patología obstétrica) y uno analítico (anticuerpos anticardioliopina o anticoagulante lúpico). Puede ser primario o secundario (generalmente a lupus). Precisa tratamiento con anticoagulación oral, en caso de trombosis, y con heparina de bajo peso y ácido acetilsalicílico, en caso de una embarazada con abortos de repetición previos. En el caso de presentar anticuerpos sin clínica, puede administrarse ácido acetilsalicílico (aunque no es definitiva la indicación).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica inflamatoria multisistémica, y, aunque su etiología es desconocida, es la enfermedad autoinmunitaria por excelencia en la que existe una producción exagerada de autoanticuerpos que pueden dañar prácticamente cualquier órgano o sistema. El curso y el pronóstico son extremadamente variables según los casos.

5.1. Epidemiología

La enfermedad es propia de mujeres en edad fértil (90%), aunque pueden aparecer casos en varones, ancianos y niños. El predominio femenino de la enfermedad (9/1) se atenúa en estas situaciones.

La enfermedad tiene una distribución mundial y existe predisposición en todas las razas, aunque es más frecuente y más agresiva en la etnia afroamericana, pero existen otros grupos étnicos, como los hispanos y asiáticos, que son también más susceptibles a la enfermedad.

La prevalencia varía entre 15-50 casos/100.000 en Estados Unidos.

5.2. Etiopatogenia

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

- **Factores genéticos:** asociación con HLA-DR2, DR3 y B8, con déficit congénitos del complemento, como C1q sobre todo, y también C2 o C4, mayor incidencia entre familiares de primer grado, concordancia entre gemelos monocigóticos.
- **Factores externos:** radiación ultravioleta (claramente implicada), ciertos medicamentos (LES inducido) y posibles agentes infecciosos.
- **Factores hormonales:** existe mayor prevalencia en el sexo femenino, que se pierde en las edades premenopáusicas y posmenopáusicas; mayor incidencia en los varones con síndrome de Klinefelter y una posible exacerbación de los síntomas en el puerperio o tras la administración de estrógenos exógenos.
- **Factores inmunológicos:** en todos los pacientes con LES existe un trastorno en la regulación de la inmunidad. En términos globales, produciría una disminución de la supresión por parte de los linfocitos supresores, de tal forma que los linfocitos B generarían una cantidad desmesurada de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos podrían actuar de forma específica frente a determinados "antígenos" (anticuerpos antiplaquetarios, 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. La apoptosis puede jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

A modo de resumen se puede decir que determinados individuos genéticamente predispuestos en un entorno estrogénico favorecedor, al exponerse a factores ambientales (desconocidos, en la mayoría de los casos) desarrollarían la alteración inmunitaria y las manifestaciones clínicas del LES (Figura 15).

RECUERDA
El lupus es una enfermedad provocada por inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III).

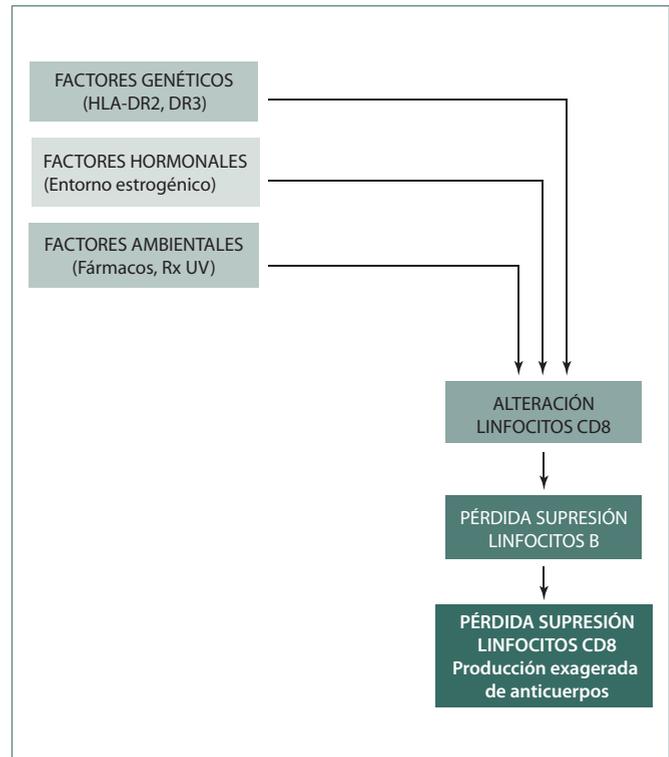


Figura 15. Patogenia del lupus eritematoso sistémico

5.3. Manifestaciones clínicas

El curso clínico y la gravedad son muy variables. La mayoría de los pacientes presentan un curso intermitente con periodos de actividad y remisión, pudiendo mostrar en algunos casos una remisión completa.

Cualquier órgano puede resultar afectado (Tabla 16). De hecho, frecuentemente (95%), los pacientes presentan manifestaciones generales inespecíficas, como febrícula, malestar, astenia, anorexia y pérdida de peso.

- **Manifestaciones musculoesqueléticas:** son las más habituales (95%).
 - Lo más frecuente son artralgias y mialgias inespecíficas, pero la mayoría de los pacientes (60%) presentan una artritis migratoria e intermitente, no deformante, que puede ser poliarticular y simétrica. Suele localizarse en articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCF), carpos y rodillas. Un 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 reducible, junto con deformidad en "cuello de cisne" de los dedos y pulgar en "Z".
 - Pueden encontrarse desde laxitud ligamentosa hasta roturas tendinosas, e incluso nódulos subcutáneos idénticos a los nódulos reumatoides.

PORCENTAJE DE PACIENTES CON POSITIVIDAD DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD			
Sistémicas	· Fatiga, malestar, fiebre, anorexia, náuseas, pérdida de peso		95
Musculoesqueléticas	· Artralgias/mialgias · Poliartritis no erosiva · Deformidades en manos · Miositis · Necrosis ósea isquémica	95 60 10 5 15/30	95
Hematológicas	· Anemia (en la enfermedad crónica) · Anemia hemolítica · Leucopenia (> 4.000/mm ³) · Linfopenia (> 1.500/mm ³) · Trombocitopenia (> 100.000/mm ³) · Esplenomegalia · Linfadenopatía	70 10 65 50 15 15 20	85
Cutáneas	· Erupción malar · Erupción discoide · Fotosensibilidad · Úlceras orales · Otras erupciones: maculopapular, urticante, ampollosa, lupus cutáneo subagudo · Alopecia · Vasculitis · Paniculitis	50 20 70 40 40 40 20 5	80
Neurológicas	· Disfunción cognitiva · Síndrome neural orgánico · Convulsiones · Neuropatía periférica · ACVA	50 35 20 15 10	60
Cardiopulmonares	· Pleuritis · Pericarditis · Miocarditis · Endocarditis (Libman-Sacks) · Derrames pleurales · Neumonitis lúpica · Fibrosis intersticial · Hipertensión pulmonar · SDRA/hemorragia	50 30 10 10 30 10 5 > 5 > 5	60
Renales	· Proteinuria > 500 mg/24 horas · Cilindros celulares · Síndrome nefrótico · Insuficiencia renal terminal	30 50 25 5-10	50
Gastrointestinales	· Inespecíficas (anorexia, náuseas, dolor leve, diarrea) · Vasculitis con hemorragia o perforación · Ascitis · Alteraciones en la concentración de enzimas hepáticas	30 5 > 5 40	45
Trombosis	· Venosa · Arterial	10 5	15
Aborto			30 (DE EMBARAZOS)

Tabla 16. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

- La afectación muscular suele producirse en forma de mialgias y debilidad, aunque el 5% de los pacientes presentan una auténtica miopatía inflamatoria. Se debe considerar también la posibilidad de una miopatía secundaria a fármacos (hidroxicloroquina o esteroides).
- La osteonecrosis aséptica o necrosis avascular es asimismo frecuente en los pacientes con LES (15-30%), y debe sospecharse siempre que se encuentre dolor persistente de ritmo mecánico localizado en el hombro, la rodilla, y especialmente cadera, sobre todo en ausencia de otros datos de actividad de la enfer-

medad, y si el paciente requiere corticoides. La presencia de anticuerpos antifosfolípido también predispone a esta complicación.

- **Las alteraciones hematológicas (85%) suelen ser asintomáticas.**
 - La anemia (70%) es la manifestación hematológica más habitual. La causa más frecuente es la anemia de trastornos crónicos y su intensidad se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad. La presencia de un test de Coombs positivo se produce en el 25% de los casos, aunque sólo un 10% desarrollará hemólisis.
 - La leucopenia (60%) suele ser leve, no predispone a la infección y no precisa tratamiento. Generalmente, se acompaña de linfopenia y sugiere actividad de la enfermedad.
 - La trombopenia (15-25%) no suele tener importancia clínica, ya que en menos del 5% de los casos es intensa y se acompaña de fenómenos hemorrágicos. La asociación de anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia se denomina síndrome de Evans.

! RECUERDA
● Son muy raras las hemorragias, a pesar de la trombopenia, y más habituales las trombosis por un síndrome antifosfolípido secundario.

- En la coagulación, aunque se pueden detectar anticuerpos frente a factores de la coagulación, la alteración más frecuente que se detecta es la presencia de anticoagulante lúpico/anticuerpos antifosfolípido. Son excepcionales las manifestaciones hemorrágicas, y más habituales, los fenómenos trombóticos.
- **Manifestaciones cutáneas:** se producen en el 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad (Tabla 17).

	LESIONES ESPECÍFICAS	LESIONES INESPECÍFICAS
Agudas	· Eritema malar · Lesiones eritematosas no malares · Lesiones ampollosas	· Fotosensibilidad · Telangiectasias · <i>Livedo reticularis</i> · Úlceras orales crónicas · Nódulos subcutáneos · Urticaria · Alopecia · Vasculitis cutánea
Subagudas	· Lupus anular policíclico · Lupus psoriasiforme	
Crónicas	· Lupus discoide localizado · Lupus discoide generalizado · Lupus profundo (paniculitis lúpica)	

Tabla 17. Manifestaciones cutáneas del LES

- **Manifestaciones inespecíficas:** las más comunes son la fotosensibilidad (70%), telangiectasias, *livedo reticularis*, aftas orales o nasofaríngeas (40%), nódulos subcutáneos, urticaria, alopecia, vasculitis cutánea.
- **Manifestaciones específicas:**
 - › 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 eritematosas agudas por encima de la cintura, y, con menos frecuencia, erupciones ampollosas. Las lesiones agudas son fotosensibles y suelen aparecer coincidiendo con un brote de actividad de la enfermedad (Figura 16).

RECUERDA

Las úlceras orales, la fotosensibilidad, el LED y el rash en "alas de mariposa" son criterios diagnósticos.



Figura 16. Eritema en "alas de mariposa"

- › Lesiones subagudas (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 psoriasisiforme). Aparecen en áreas fotoexpuestas como cuello, escote o dorso de los brazos. Los pacientes con LECS presentan un perfil peculiar. A menudo, presentan manifestaciones articulares más persistentes de lo que es habitual en la enfermedad 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 anti-Ro (SS-A).

Las lesiones agudas y subagudas curan sin dejar cicatriz, aunque en las subagudas puede aparecer como secuela un área hipopigmentada o hiperpigmentada (Figura 17).

- › Lesiones crónicas o lupus discoide (20%). Es la forma más frecuente de lupus cutáneo, y sólo excepcionalmente (5% de los casos) evoluciona a LES, si bien el 50% son ANA-positivos. 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 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 (Figura 18). Pueden coexistir con lesiones de paniculitis en miembros inferiores (lupus profundo).

En el LES, la inmunofluorescencia directa demostrará depósitos de IgM o IgG en la membrana basal de la piel dañada 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.



Figura 17. Lesiones en el lupus cutáneo subagudo



Figura 18. Lupus discoide. Imagen cedida por Didac Barco. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

- **Las manifestaciones neurológicas:** (50-60% de los casos) pueden ser muy variadas 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, vasculitis inflamatoria o lesiones vasculares trombóticas mediadas por la presencia de anticuerpos antifosfolípido). El diagnóstico de neurolupus debe ser clínico, ya que no existen pruebas específicas (hasta un 70% presentan alteraciones inespecíficas en el EEG, y un 50% en el LCR como proteinorraquia).
 - 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 habitual (35%). Lo más frecuente (50%) son alteraciones cognitivas leves y además son usuales las cefaleas.

RECUERDA

La psicosis puede ser tanto una manifestación clínica del lupus eritematoso sistémico como un efecto secundario de los corticoides empleados en el tratamiento de la enfermedad.

- Otras manifestaciones pueden ser: meningitis aséptica, pseudotumor cerebral, hemorragias o accidentes cerebrovasculares, neuritis craneal o polineuropatías sensitivomotoras. Aunque infrecuentes, por su importancia, hay que saber identificar la vasculitis retiniana y la mielitis transversa, ya que requieren un tratamiento inmunosupresor agresivo, para evitar sus terribles consecuencias.

RECUERDA

El tratamiento de la pleuritis o la pericarditis puede realizarse con AINE o CE en dosis bajas. Las afectaciones parenquimatosas (miocarditis, neumonitis...) requieren tratamientos más agresivos.

Las manifestaciones cardiopulmonares se presentan en un 60% de enfermos:

- La pleuritis (50%), con frecuencia bilateral y que puede producir o no derrame pleural (30%), es la más habitual de las alteraciones cardiopulmonares. La neumonitis lúpica (10%) produce fiebre, dolor pleurítico, tos, infiltrados pulmonares fugaces de predominio basal y atelectasias laminares. Sin embargo, la causa más común de infiltrados pulmonares en el LES es la infección. Otras manifestaciones pulmonares menos usuales son la fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar, el síndrome del "pulmón encogido" y la hemorragia alveolar masiva (de mortalidad muy elevada).

RECUERDA

La causa más frecuente de infiltrado pulmonar en el lupus es la infección.

- Dentro de la afectación cardíaca, la pericarditis (30%) es la más común. 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 arteriosclerótica, tanto por efecto secundario de estos fármacos como por un probable aumento de la velocidad de crecimiento y número de placas vulnerables por el ambiente inflamatorio del LES.

RECUERDA

La endocarditis de Libman-Sacks suele ser asintomática y puede producir una insuficiencia aórtica o mitral.

- La **afectación renal** tiene lugar, habitualmente, en forma de glomerulonefritis y aparece en el 50% de los pacientes, aunque prácticamente todos los pacientes con LES presentarían lesiones en el glomérulo en algún momento de la evolución si se investigase por inmunofluorescencia o microscopia electrónica. Las formas histológicas se recogen en la Tabla 18. Es la más trascendente de todas las manifestaciones clínicas, por ser la que condiciona el pronóstico y la primera causa de mortalidad, junto con las infecciones, en la primera década de evolución de la enfermedad.

TIPO I	Nefropatía lúpica mesangial mínima
TIPO II	Nefropatía lúpica mesangial
TIPO III	Nefropatía lúpica focal
TIPO IV	Nefropatía lúpica difusa
TIPO V	Nefropatía lúpica membranosa
TIPO VI	Nefropatía lúpica esclerosante

Tabla 18. Clasificación de la nefropatía lúpica

- La glomerulonefritis membranosa: suele producir proteinuria de rango nefrótico, con escasa hematuria y sin HTA ni deterioro de la función renal, al menos hasta fases avanzadas.
- La glomerulonefritis mesangial: produce mínima proteinuria y hematuria con buen pronóstico, ya que no evoluciona a 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 suelen ocasionar un síndrome nefrótico (inferior al 20%) y no se altera el filtrado glomerular.
 - › En la glomerulonefritis proliferativa difusa, sin embargo, se origina síndrome nefrótico, hematuria con cilindros hemáticos, y la mitad de los pacientes presentan deterioro de la función renal (precisa tratamiento agresivo para detener la progresión a lesiones irreversibles).

La afectación tubulointerstitial puede ser frecuente, pero habitualmente es subclínica. La separación entre un tipo histológico y otro no es tan neta, por ejemplo, la nefropatía membranosa puede coexistir con la nefropatía mesangial, la nefropatía focal o la forma difusa. Puede darse transformación histológica de uno a otro tipo, y además, tanto o más que el tipo histológico, interesa conocer si las lesiones son reversibles (y con ello tratables) o irreversibles y crónicas, que hacen inútil (y, por tanto, contraindicado) el tratamiento agresivo de ellas (Tabla 19).

REVERSIBLES	IRREVERSIBLES
<ul style="list-style-type: none"> · Necrosis fibrinoide · Semilunas epiteliales · Infiltrados inflamatorios intersticiales · Vasculitis necrotizante 	<ul style="list-style-type: none"> · Esclerosis · Semilunas fibrosas · Fibrosis intersticial · Atrofia tubular

Tabla 19. Hallazgos reversibles e irreversibles en la nefritis lúpica

	MÍNIMA	MESANGIAL	FOCAL	DIFUSA	MEMBRANOSA
Microscopia óptica	Normal	Proliferación mesangial	Proliferación mesangial y endotelial (< 50%)	Proliferación mesangial y endotelial (> 50%)	Engrosamiento difuso pared capilar
IF + ME	Depósitos granulares mesangiales (escasos)	Depósitos granulares mesangiales	Igs + C' en mesangio y subendoteliales	Igs + C' en mesangio y subendoteliales en grandes cantidades	Spikes
Otras				Cuerpos hematoxilínicos, asas de alambre, trombos hialinos	
Clínica	Función renal normal	Función renal normal, proteinuria, microhematuria	SN < 20%	Insuficiencia renal, HTA, síndrome nefrótico (90%) Microhematuria, cilindros	Proteinuria abundante Síndrome nefrótico, hematuria Función renal conservada

Tabla 20. Formas de nefropatía lúpica

Otra lesión renal que puede ocasionar 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.

Un 5-20% de los pacientes con LES termina con insuficiencia renal terminal. Entre los datos de mal pronóstico se encuentran:

- HTA.
- Creatinina > 1,4 mg/dl.
- Nefropatía lúpica difusa.
- Cambios crónicos en la biopsia renal.
- Hematocrito < 20%.

Una vez iniciada la diálisis, son raros los brotes de la enfermedad. La biopsia renal permite diferenciar los distintos patrones (ya que no siempre el tipo se correlaciona con los datos clínicos) y, por tanto, ayuda a plantear la actitud terapéutica. El índice histológico de cronicidad es un importante predictor de desenlace de la función renal en pacientes con nefritis lúpica.

Estudios clínico-patológicos han demostrado que el daño intersticial crónico es el mejor predictor de insuficiencia renal terminal.

Los pacientes con glomerulonefritis proliferativa o membranosa (clase III, IV y V de la OMS) tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia renal.

Los anticuerpos anti-DNA producen daño renal a través de una lesión directa sobre antígenos in situ (DNA, histonas, núcleos), componentes de la membrana basal glomerular (laminina, colágeno IV y heparán sulfato) o a través de la formación previa de complejos inmunes con nucleosomas que se depositan posteriormente sobre la membrana basal glomerular con la que establecen puentes de histona. La determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y fracciones C3 y C4 del complemento son marcadores útiles para evaluar la actividad de la enfermedad renal.

El género femenino y la premenopausia son factores predictores de exacerbación (actividad) de la nefritis lúpica.

El trasplante renal fracasa dos veces más que en pacientes con glomerulonefritis de otras etiologías, aunque la supervivencia de estos pacientes es parecida (Tabla 20).

- **Las manifestaciones gastrointestinales** (30%): suelen ser inespecíficas (diarrea, náuseas...) y a menudo derivadas de la toxicidad del tratamiento. Pueden presentar cuadros tan variados como ascitis, pancreatitis aguda (por la enfermedad o farmacológica). La complicación intestinal más grave es la vasculitis. Las transaminasas suelen estar elevadas, sobre todo, durante los brotes, aunque esto no se traduzca en lesión hepática alguna, o ser secundarias a toxicidad por fármacos, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o Budd-Chiari, entre otros.
- **Manifestaciones vasculares:** es frecuente la afectación vascular por varias causas: anticuerpos antifosfolípidos, vasculitis, alteraciones degenerativas vasculares por exposición prolongada a inmunocomplejos o hiperlipemia por el tratamiento esteroideo crónico. Por ello, algunos pacientes se benefician más de una anticoagulación eficaz que del tratamiento inmunosupresor.
- **Otras manifestaciones** que se pueden encontrar en el LES son: la esplenomegalia (20%), adenopatías (50%), secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o el hipotiroidismo subclínico.

RECUERDA

- Los anticuerpos más específicos son los anti-Sm. Los anti-ADN ds se correlacionan con la actividad de la nefritis.

5.4. Autoanticuerpos en el LES

La alteración analítica más característica del LES es la presencia de diferentes autoanticuerpos, especialmente los anticuerpos antinucleares (98%) y anti-ADN.

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

Otros anticuerpos con menor especificidad son los antieritrocitarios (60%), antiplaquetarios (> 10%), antilinfocitarios (70%) y 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 ds 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.

5.5. Diagnóstico

- 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 < 4.000/mm³
 - Linfopenia < 1.500/mm³
 - Trombopenia < 100.000 plaquetas/mm³
 - Anemia hemolítica
- Trastorno inmunológico: anticuerpos anti-ADN ds, anti-Sm, antifosfolípido o cualquier combinación de ellos
- Anticuerpos antinucleares

Tabla 21. Criterios diagnósticos en el lupus eritematoso sistémico

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 21). Este se establece cuando se encuentran cuatro de los 11 criterios utilizados.

Situaciones clínicas peculiares

Lupus inducido por fármacos. Los fármacos más claramente relacionados con el desarrollo de esta enfermedad son la hidralacina y la procainamida, aunque también se han relacionado otros tan-

tos como: isoniacida, clorpromacina, D-penicilamina, quinidina, interferón α , fenitoína, etc. Es muy común el desarrollo de ANA sin llegar a producir clínica, aunque un 10-20% de aquellos en los que han aparecido anticuerpos antinucleares desarrollarán la enfermedad.

El LES inducido se asocia con HLA-DR4, no tiene predominio femenino y es más frecuente en los acetiladores lentos (Tabla 22). Los pacientes presentan, semanas o meses desde el inicio del tratamiento, desarrollo de ANA, en la mayoría de tipo anti-histonas. La aparición de las manifestaciones clínicas suele ser brusca, con clínica cutánea, articular o de serosa.

La principal diferencia con el lupus espontáneo es la negatividad de los anticuerpos anti-ADN ds y la ausencia de afectación renal o de SNC. El tratamiento consiste en la retirada del fármaco y corticoides en caso de persistir los síntomas.

	EPIDEMIOLOGÍA	CLÍNICA	ANTICUERPOS	
Lupus eritematoso sistémico	Predominio femenino 9:1 Edad fértil	Articular, serosa, cutánea, renal, pulmonar, SNC	ANA (98%) Anti-DNA ds, Anti-Sm	Inicio progresivo
Lupus inducido	No predominio sexual Acetiladores lentos	No afectación SNC, ni renal	AAN 100% No anti-DNA ds ni anti-Sm	Inicio abrupto (semanas o meses después del consumo del fármaco)

ds: doble cadena (*double chain*)

Tabla 22. Lupus inducido frente al lupus eritematoso sistémico

Lupus cutáneo subagudo. La mitad de los pacientes 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 las pacientes con LES. 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.

Aunque no está completamente demostrado que el embarazo suponga un empeoramiento para el curso clínico del LES, se aconseja que este se produzca cuando la enfermedad esté inactiva. En este sentido, se recomiendan como método anticonceptivo las medidas físicas evitando los dispositivos intrauterinos y los anticonceptivos orales (por aumento de riesgo cardiovascular).

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

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

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, ya se trate de síndrome de Sjögren o LES, y hasta el 25% se produce en recién nacidos de madres sanas con anticuerpos anti-Ro circulantes.

Las manifestaciones clínicas consisten en la aparición de lesiones cutáneas similares a las de LECS en áreas fotoexpuestas a partir de los dos meses de vida, bloqueo AV permanente y alteraciones hematológicas. La causa es el paso de anticuerpos desde la madre al feto. Estos se mantienen durante seis meses, negativizándose posteriormente, momento en que las lesiones cutáneas desaparecen. Es excepcional que estos niños desarrollen una enfermedad autoinmunitaria en la edad adulta.

RECUERDA
El lupus neonatal únicamente aparece en el 5% de los casos de madres con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, aun sin enfermedad..

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 mismos.

El principal factor que condiciona la supervivencia del paciente es la afectación renal, de forma que son factores de mal pronóstico el deterioro de la función renal que provoque una creatinina > 1,4 mg/dl, la presencia de hipertensión o el síndrome nefrótico.

Otros datos “extrarrenales” que indican mal pronóstico son la anemia, hipalbuminemia 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. Asimismo, tienen peor pronóstico los pacientes de raza no caucásica.

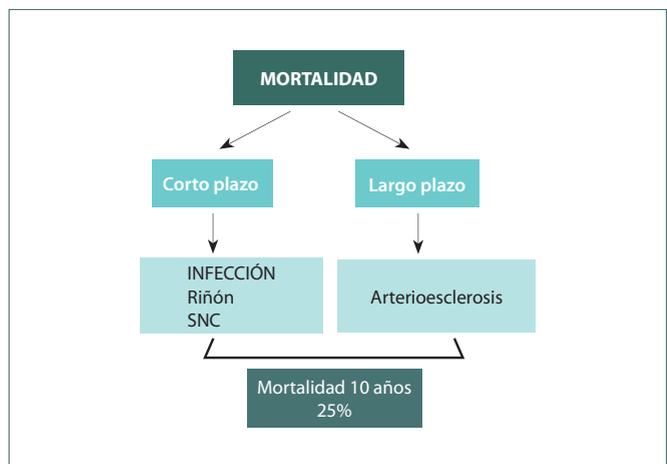


Figura 19. Causas de mortalidad en el lupus

La principal causa de muerte son las infecciones, la nefropatía y la afectación del sistema nervioso central (Figura 19). Los fenómenos trombóticos, derivados de la arteriosclerosis secundaria al tratamiento corticoideo prolongado y a la inflamación crónica, se manifiestan en las formas de larga evolución de la enfermedad.

La supervivencia global de los pacientes con LES alcanza aproximadamente los siguientes valores: dos años el 95%; cinco años el 85%; diez años el 75%.

Tratamiento

El tratamiento 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 (Tabla 23).

MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO
Leves (artritis, fiebre, serositis)	AINE \pm corticoides en dosis bajas \pm hidroxycloquina
Cutáneas	· Evitar la exposición solar · Corticoides tópicos \pm hidroxycloquina
Graves (afectación neurológica, renal...)	Corticoides en dosis altas \pm inmunosupresores

Tabla 23. Tratamiento del lupus en función de su gravedad

- **Manifestaciones leves.** Los AINE resultan útiles para el tratamiento de manifestaciones “menores”, como artralgiyas, artritis, mialgias, fiebre, astenia y serositis moderada (aunque son más frecuentes efectos secundarios como meningitis aséptica, hepatotoxicidad o deterioro de la función renal). Cuando los AINE no resultan eficaces puede indicarse tratamiento con corticoides en dosis bajas (< 20 mg/día).

Además, la hidroxycloquina en dosis de 400 mg/día está indicada para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas, la astenia y la artritis. La principal toxicidad de este fármaco es la retiniana, lo que exige controles oftalmológicos cada seis meses. Puede producir toxicidad neuromuscular y *rash*.

RECUERDA

- Para el tratamiento de la artritis del LES son útiles los AINE, corticoides en dosis bajas y antipalúdicos. En casos persistentes, al igual que en la artritis reumatoide, puede emplearse el metotrexato.

- **Manifestaciones cutáneas.** Es imprescindible la fotoprotección en los pacientes con LES. Los corticoides tópicos y los antipalúdicos también se usan en el tratamiento del lupus cutáneo subagudo y crónico.
- **Manifestaciones graves.** La afectación difusa del sistema nervioso central, la glomerulonefritis proliferativa difusa, y otras manifestaciones graves (neumonitis, trombopenia, anemia hemolítica, mielitis...) requieren dosis altas de corticoides (1-2 mg/kg/día). El uso de bolos de corticoides en dosis muy altas (1g vía intravenosa durante 3-5 días) se utiliza en pacientes con enfermedad grave activa. En muchas ocasiones, asociado al tratamiento con corticoides en dosis altas, se emplean inmunosupresores, sobre todo, en pacientes que no responden a los corticoides en dosis altas o como “ahorrado-

res” de corticoides, ya que la dosis de estos debe reducirse de forma paulatina, una vez controlados los síntomas, hasta administrar una dosis mínima eficaz.

El más utilizado es la ciclofosfamida, aunque también se han empleado 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 orales), dado que la proporción de pacientes receptores de dicho tratamiento que evolucionan a insuficiencia renal es significativamente menor.

El micofenolato es una alternativa eficaz al tratamiento con ciclofosfamida de la nefritis lúpica. La azatioprina parece menos eficaz, por lo que se reserva para el mantenimiento de la remisión. No obstante, existen otras manifestaciones clínicas que no responden a la inmunosupresión:

- El manejo de las manifestaciones trombóticas o los abortos de repetición asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípido no responden al tratamiento inmunosupresor, y 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 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.

5.6. Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define por la coexistencia de trombosis y/o patología obstétrica con la presencia de anticuerpos antifosfolípido, frecuentemente anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG.

Cuando aparece de forma aislada, se puede hablar de SAF primario, pero lo más habitual es que se encuentre dentro de otra enfermedad (lo más frecuente es en pacientes con LES), tratándose entonces de SAF secundario. Es más usual en mujeres.

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.
- Las muertes fetales se pueden producir en cualquier momento de la gestación, pero son más comunes en el segundo y tercer 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

Anticuerpos antifosfolípido. Su presencia 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 que en muchas ocasiones detectan fosfolípidos de la membrana plaquetaria unidos con proteínas plasmáticas, fundamentalmente la β 2-glicoproteína 1. Actualmente también existen técnicas que detectan anticuerpos dirigidos específicamente contra esta proteína, relacionados con el síndrome antifosfolípido (A/ β 2-glicoproteína 1).
- 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.

RECUERDA

- Si un paciente con aumento del ttPa responde a la infusión de plasma, la causa seguramente es un déficit de factores de la coagulación.

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 24).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	ALTERACIONES ANALÍTICAS
<ul style="list-style-type: none"> Trombosis arterial o venosa Abortos de repetición 	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM Anticoagulante lúpico
El diagnóstico se establece cuando se presente un criterio clínico acompañado de un criterio analítico	

Tabla 24. Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido (SAF)

El tratamiento del síndrome antifosfolípido o de la presencia de anticuerpos anticardiolipina, en ausencia de manifestaciones clínicas, es fruto de controversias. La Tabla 25 muestra la actitud más habitual en estas situaciones.

NO EMBARAZADA	
<ul style="list-style-type: none"> Presencia de anticuerpos antifosfolípido sin clínica asociada... Trombosis... 	Nada o AAS Anticoagulación mantenida con INR 2,5-3,5
EMBARAZADA	
<ul style="list-style-type: none"> Presencia de anticuerpos antifosfolípido sin clínica asociada (trombosis o abortos previos)... Trombosis o abortos previos... 	Nada o AAS HBPM \pm AAS

Tabla 25. Tratamiento del síndrome antifosfolípido

Casos clínicos representativos

Paciente de 32 años que, cuando acude a la consulta, refiere que hace unos 20 días, después de una exposición solar, le aparecieron en la zona externa, hombros, brazos y región escapular, unas lesiones anulares, eritematoedematosas en su borde y con regresión central, algunas confluentes, de dos o tres centímetros de diámetro, que apenas le ocasionan molestias. El diagnóstico sería:

- Eritema polimorfo.
- Liquen plano.
- Porfiria hepatocutánea.
- Lupus eritematoso cutáneo subagudo.

RC: 4

Mujer de 33 años, que presenta pérdida de fuerza y sensibilidad en miembros derechos, establecida en unas horas. En la exploración se aprecia una hemiparesia y hemihipoestesia derechas, con signo de Babinski bilateral. Reinterrogada, reconoce que dos años antes había presentado durante unos días un déficit motor leve en los miembros izquierdos, que recuperó por completo. Tenía antecedentes de abortos múltiples. El LCR era normal. La resonancia magnética mostraba lesiones bilaterales subcorticales, una de ellas de forma triangular con base cortical. Entre las pruebas de laboratorio que a continuación se mencionan, ¿cuál podría aclarar el diagnóstico?

- Determinación de glucosa.
- Test de la D-xilosa.
- Determinación de anticuerpos anticardiolipina.
- Determinación de hidroxiprolina.

RC: 3

Una mujer de 32 años consulta por un episodio de hemiparesia izquierda sugerente de ictus. Entre sus antecedentes, refiere un hábito tabáquico, no se ha documentado hipertensión ni hiperglucemia, ha tenido un episodio previo de amaurosis fugax y dos episodios de tromboflebitis en extremidades inferiores. No refiere antecedentes quirúrgicos ni ingesta de medicación. Ha tenido tres abortos espontáneos. El hemograma y el estudio de coagulación son normales. La función hepática y renal y los electrolitos son normales. El colesterol total es de 260 mg/dl (normal < 240) y los triglicéridos de 160 mg/dl (normal < 150). La TC en la fase aguda no aporta datos significativos. ¿Cuál sería su planteamiento?

- Se trata de una endocarditis infecciosa a partir de una tromboflebitis séptica. Iniciaría tratamiento antibiótico empírico, en espera de los cultivos.
- El cuadro corresponde a un accidente aterotrombótico en una paciente con una hiperlipemia familiar. El origen más probable es la carótida. Solicitaría un estudio de troncos supraaórticos. Iniciaría tratamiento hipolipemiante.

Casos clínicos representativos

- 3) Se trata de un embolismo de origen cardíaco en una paciente con una valvulopatía silente. Solicitaría un ecocardiograma urgente.
- 4) El primer diagnóstico sería el de síndrome antifosfolípido. Solicitaría una determinación de anticuerpos anticardiolipina.

RC: 4

Paciente de 36 años, con antecedentes de esplenectomía por trombocitopenia a los 22 años y cuatro abortos, el último seguido de un cuadro de trombosis venosa profunda. Desde hace unas ocho semanas, presenta un cuadro

de artralgias generalizadas, astenia, abultamientos ganglionares y fiebre. ¿Cuál de las siguientes pruebas de laboratorio cree de mayor utilidad para llegar al diagnóstico?

- 1) Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares (ANA).
- 2) Anticuerpos antinucleares (ANA) y anticardiolipina.
- 3) Factor reumatoide y anticuerpo de la enfermedad de Lyme.
- 4) Anticuerpo anti-ADN nativo y anti-Ro (SSA).

RC: 2

Case study 

25-year-old woman with 2-month history of symmetrical arthritis in hands, photosensitive rash, hypertension and fever. Analysis: leukocytes/mm³ 3.500 CBC, platelets 85.000/mm³, creatinine and normal transaminases. Positive antinuclear antibody 1/320, positive native antiDNA and hypocomplementemia. Which of the following tests would provide more relevant information for the management of this case?

- 1) X-ray of hands.
- 2) Determination of cyclic citrullinated-peptide antibodies.
- 3) Determination of anti-Sm antibodies.
- 4) Urinalysis.

Correct answer: 4

Women of 35 years without cardiovascular risk factors, with a history of fetal death, which has a stroke. In physical examination revealed livedo reticularis. On coagulation tests shows APTT elongation. What is the most likely diagnosis?

- 1) Polyarteritis nodosa.
- 2) Systemic sclerosis.
- 3) Hemophilia.
- 4) Antiphospholipid syndrome.

Correct answer: 4

06

ARTRITIS REUMATOIDE

Orientación

ENARM

Quizá después de las vasculitis, el tema más importante. Es imprescindible saber reconocer el cuadro mediante el tipo de afectación articular y estudiar muy bien las manifestaciones extraarticulares.

Aspectos esenciales

- 1 La artritis reumatoide es una enfermedad crónica sistémica, de etiología desconocida, que clínicamente se caracteriza por ser una poliartritis crónica simétrica, destructiva y erosiva, que afecta prácticamente a cualquier articulación, pero de manera predominante a pequeñas articulaciones de las manos.
- 2 Se supone que, sobre un individuo genéticamente predispuesto (HLA-DR4), a través de la estimulación de un antígeno no conocido, se produce una activación de linfocitos CD4 que generan citocinas proinflamatorias, con la consiguiente estimulación de macrófagos a nivel sinovial que producen TNF- α e IL-1, responsables de perpetuar los síntomas inflamatorios y de la sintomatología sistémica, además de contribuir a la degradación del cartílago y del hueso por la activación de proteasas y osteoclastos. En el infiltrado sinovial se encuentran sobre todo CD4, pero también CD8, y macrófagos y linfocitos B (producción de FR).
- 3 La artritis reumatoide puede provocar inflamación de cualquier articulación diartrodial, pero característicamente no se afectan articulaciones interfalángicas distales, articulaciones sacroilíacas ni de columna dorsal ni lumbar. En cervicales, puede producirse subluxación atloaxoidea. Las articulaciones más frecuentemente afectadas al inicio son las metacarpofalángicas.
- 4 La clínica consiste en dolor e inflamación articular, generalmente acompañados de rigidez articular prolongada. Posteriormente es frecuente el desarrollo de deformidades (dedos en ojal, en cuello de cisne, en martillo, ráfaga cubital...). Afecta con más frecuencia a mujeres (3/1) y en edad media, pero puede darse en cualquier sexo y edad.
- 5 La artritis reumatoide (AR) puede dar manifestaciones extraarticulares que suelen aparecer en los pacientes con factor reumatoide de (FR) positivo.
- 6 En la artritis reumatoide, la patogenia corre a cargo de la inmunidad celular. Por ello, hay poco consumo de complemento; si se observa una gran disminución del mismo, se estará ante una vasculitis reumatoide.
- 7 Las manifestaciones pulmonares aparecen más en varones. Las más importantes son: derrame pleural (con glucosa baja, adenosindeaminasa alta y complemento bajo), nódulos (pueden cavitarse e infectarse) (la aparición en pacientes con neumoconiosis se llama síndrome de Caplan) y fibrosis pulmonar (otras menos frecuentes: bronquiolitis obliterante e hipertensión pulmonar).
- 8 Otras manifestaciones que hay que conocer son: síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia); pericarditis, osteoporosis, anemia de trastornos crónicos y, aunque poco frecuente, amiloidosis (pensar en ella ante el desarrollo de proteinuria en un paciente con artritis reumatoide de larga evolución con actividad mantenida).
- 9 En cuanto a la analítica, hay que saber que la VSG y la PCR son marcadores de actividad de la enfermedad, así como la anemia. El factor reumatoide aparece en el 70% de los pacientes, y es un factor pronóstico y uno de los criterios diagnósticos, pero no es en absoluto específico (aparece en sanos, infecciones, hepatopatías, vacunaciones, etc. y, con mucha frecuencia, en el síndrome de Sjögren). Otros más específicos son los anti-citrulina, que identifica formas con mal pronóstico.
- 10 El tratamiento de la enfermedad persigue evitar la inflamación, y con ello, las deformidades. Es una enfermedad grave que deja secuelas muy serias, por lo que deben instaurarse desde el principio fármacos modificadores de la enfermedad. De ellos, el más utilizado por su eficacia y tolerancia es el metotrexato. Una alternativa a este tratamiento es la leflunomida. Si falla este tratamiento, se usan combinaciones de fármacos (metotrexato + hidroxicloroquina + sulfasalazina) y/o se pasa a terapias biológicas.
- 11 Los fármacos biológicos más empleados actualmente en el tratamiento de la enfermedad son los dirigidos contra el TNF- α (infliximab, etanercept y adalimumab). Si es posible, deben utilizarse en combinación con metotrexato. Su efecto secundario más frecuente son las infecciones (hay que hacer cribado y profilaxis en caso necesario de tuberculosis). No deben usarse tampoco en pacientes con tumores, enfermedades desmielinizantes e insuficiencias cardíacas graves.
- 12 La forma más frecuente de artritis idiopática juvenil (AIJ) es la oligoartricular, que se caracteriza por afectar, sobre todo, a niñas pequeñas y ANA positivo en la mayoría, con alto riesgo de desarrollo de uveítis crónica que puede evolucionar a ceguera. Otra forma importante es la sistémica, que se caracteriza por manifestarse con fiebre en picos, rash, adenopatías, esplenomegalia y artritis. En los niños, el tratamiento es similar al adulto, aunque inicialmente las formas oligoarticulares suelen tratarse con AINE. El metotrexato y el etanercept son los fármacos de fondo más empleados en las formas agresivas.

6.1. Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, de etiología desconocida, que afecta de forma predominante a las articulaciones periféricas produciendo una sinovitis inflamatoria con distribución simétrica que provoca 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%). Es más habitual su debut en la cuarta y quinta década de la vida, y su afectación en las mujeres (3:1), aunque esta tendencia disminuye en las edades avanzadas y en las formas seropositivas de la enfermedad.

RECUERDA

- El primer diagnóstico a pensar ante una poliartritis crónica, erosiva y simétrica que afecta a manos es una artritis reumatoide.

6.2. Etiopatogenia

La etiología de la AR permanece aún desconocida. Se postula, como la 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 existe mayor prevalencia entre los familiares de primer grado, un 20% de concordancia en homocigotos y una elevada asociación con HLA-DR4 (70% en pacientes con AR).

En otras razas se han identificado otros haplotipos del sistema HLA, como DR1, DR9 y DR10. Ciertos alelos HLA-DR, como DR2, DR3, DR5 y DR7, 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.

A grandes rasgos, el antígeno desataría una respuesta inmunitaria en el huésped, provocándose una reacción inflamatoria. Se activan linfocitos T en el infiltrado sinovial, predominantemente CD4 con actividad TH1 que producen INF- γ (citocina proinflamatoria), y en escasa medida, citocina antiinflamatoria (IL-4).

El interferón, sin la influencia reguladora de IL-4, activa macrófagos que producen varias citocinas, fundamentalmente TNF e IL-1. Estas citocinas favorecen la neovascularización, el reclutamiento de células proinflamatorias (perpetuando el proceso), la activación de osteoclastos y la producción de proteasas, con el consiguiente daño articular. Asimismo, estas citocinas son la causa de síntomas sistémicos.

Es posible que los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial y que pasan a la circulación también contribuyan a manifestaciones sistémicas (Figura 20), como la vasculitis.

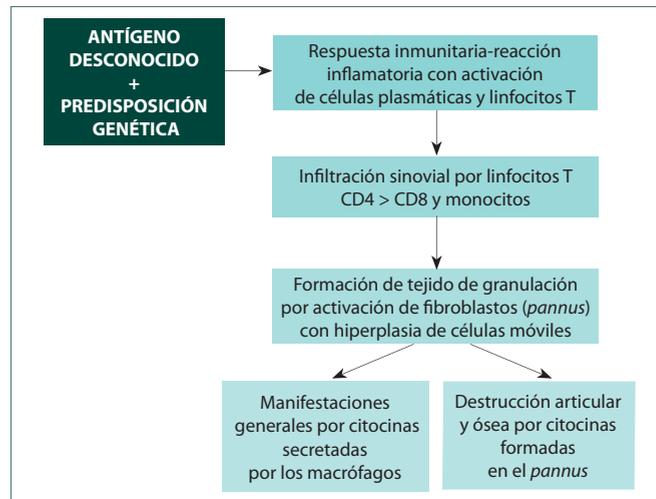


Figura 20. Etiopatogenia de la artritis reumatoide

6.3. Anatomía patológica

En el estudio anatomopatológico se aprecia un aumento de estas células de revestimiento, junto con inflamación perivascular por células mononucleares. La sinovial aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas (pannus sinovial). Este *pannus* (tejido de granulación formado por fibroblastos, vasos y mononucleares) produce gran cantidad de enzimas de degradación que dañan los tejidos.

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

Por último, se debe 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 (Figura 21).

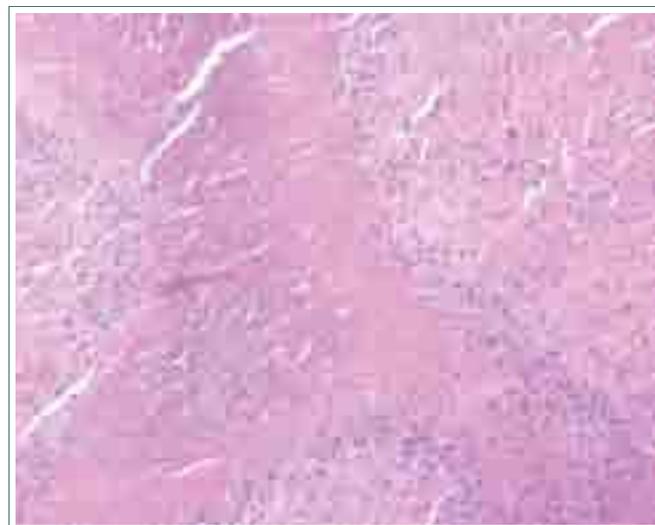


Figura 21. Imagen histológica de un nódulo reumatoide

6.4. Manifestaciones clínicas

La AR es una poliartritis crónica simétrica. En muchos casos se inicia de forma insidiosa con astenia, anorexia, sintomatología musculoesquelética imprecisa hasta que se produce habitualmente una poliartritis, sobre todo, de manos, muñecas, rodillas y pies y, casi siempre, simétrica. Es mucho menos frecuente el debut agudo con poliartritis, fiebre, adenopatías, etc., y el inicio monoarticular u oligoarticular.

Afectación articular

Distribución

En la AR lo más característico es la simetría y la afectación de las manos, aunque puede dañar prácticamente cualquier articulación diartrodial. Sin embargo, la afectación de las interfalángicas distales resulta muy excepcional. Las que más habitualmente se afectan (Figura 22) al inicio de la enfermedad son las metacarpofalángicas y, casi con igual frecuencia, los carpos. Las interfalángicas proximales y metatarsofalángicas también son usuales al inicio.

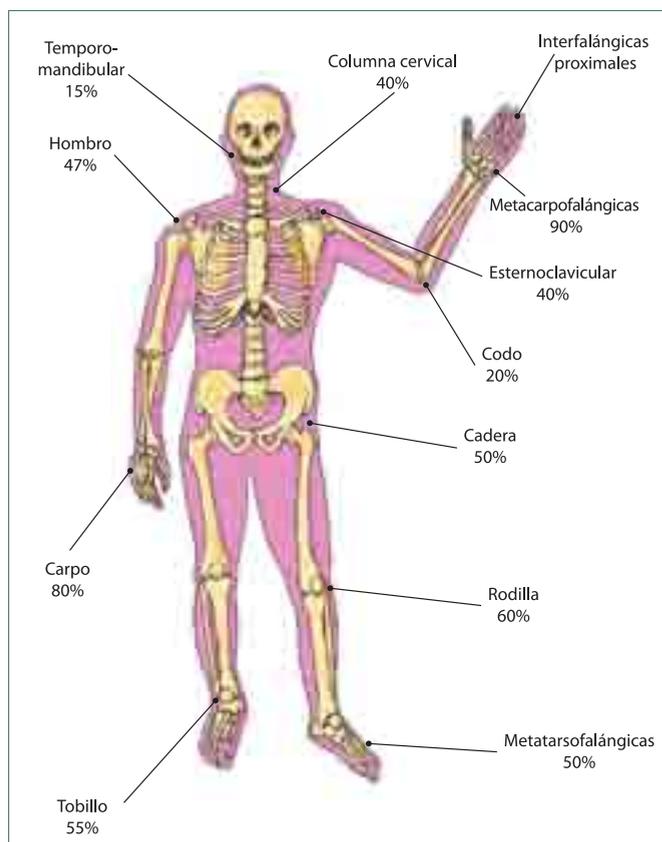


Figura 22. Afectación articular en la artritis reumatoide

Puede afectarse, asimismo, la articulación cricoaritenoides con ronquera, dolor, e incluso obstrucción. A nivel axial solamente se afecta la columna cervical, fundamentalmente la articulación atlaxoidea, pudiendo llegar a producirse en fases avanzadas subluxación atlaxoidea. Esta complicación suele manifestarse con dolor occipital, pero con muy poca frecuencia puede provocar compresión medular. Si se presenta dolor lumbar o sacroilíaco, hay que considerar que se debe a otro motivo, a diferencia de lo que ocurre en las espondiloartropatías.

RECUERDA

En las espondiloartropatías, la clínica suele ser al contrario. Se afectan las sacroilíacas, puede afectarse toda la columna, y la artritis periférica suele ser asimétrica y, sobre todo, de miembros inferiores.

Clínica articular

La clínica suele comenzar con dolor e inflamación (con derrame y/o hipertrofia sinovial) en las articulaciones afectadas. La rigidez matutina prolongada (mayor de una hora) es típica de la enfermedad. Además de la inflamación y el dolor articular, los pacientes pueden presentar tenosinovitis, bursitis, roturas tendinosas y problemas musculares, como debilidad y atrofia. En la rodilla, el aumento de volumen y dolor en la zona posterior puede deberse a la aparición de un quiste de Baker. Si la enfermedad progresa, aparecen deformidades articulares que son muy habituales. Se desarrollan subluxaciones y luxaciones causadas por anquilosis, destrucción ósea, o por debilitamiento e incluso ruptura de tendones y ligamentos. Las deformidades más características (Figura 23) de la enfermedad son: desviación en ráfaga cubital por subluxación de articulaciones metacarpofalángicas, flexión de la interfalángica distal (IFD) (dedo en martillo) y, en el primer dedo, hiperextensión de la metacarpofalángica (MCF) con flexión de IF (deformidad en Z). En los 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.

Una forma práctica de buscar la inflamación de articulaciones MCF o MTF es buscar intencionadamente el signo de Morton, que es la compresión suave de los bordes de la mano o del pie, lo que provoca una compresión de las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas una contra otra. Ello produce un dolor exquisito en caso de presencia de inflamación.

RECUERDA

La artritis reumatoide no afecta a las articulaciones sacroilíacas ni interfalángicas distales.

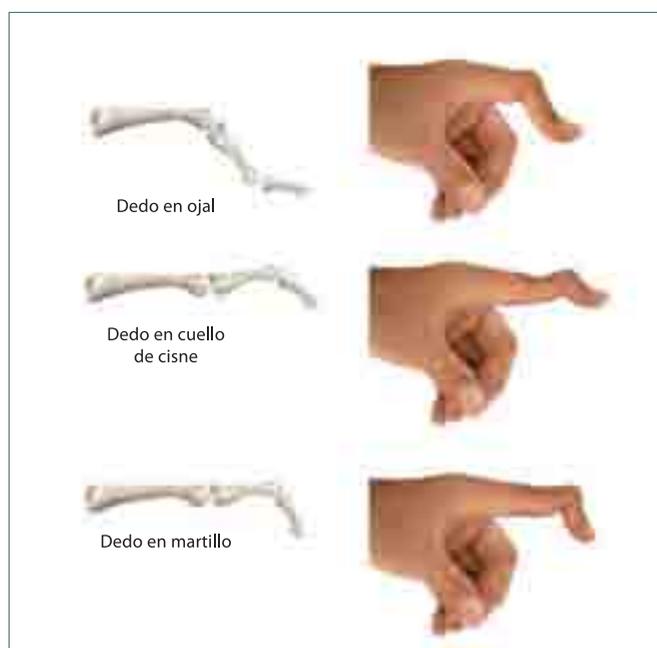


Figura 23. Deformidades de las falanges en la artritis reumatoide

Manifestaciones extraarticulares

A veces, estas son el signo principal de actividad de la enfermedad, aunque en la mayoría de los casos no tienen una gran importancia clínica. Los síntomas generales, como la astenia, son habituales. Estas manifestaciones aparecen más frecuentemente en pacientes con títulos altos de factor reumatoide.

- **Nódulos reumatoides** (20-30% de los pacientes con AR). Pueden aparecer en cualquier órgano, pero habitualmente se localizan en zonas de presión, como el codo, tendón de Aquiles, rodilla, occipucio, etc. Surgen en pacientes con factor reumatoide (FR) positivo. 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.
- **Manifestaciones oculares.** La queratoconjuntivitis seca derivada de un síndrome de Sjögren secundario es la manifestación ocular más común (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).

RECUERDA

- La artritis reumatoide a nivel oftalmológico, al contrario que las espondilartropatías y la artritis idiopática juvenil no suele producir uveítis sino epiescleritis.

- **Manifestaciones pleuropulmonares.** Son más frecuentes en varones. Las más importantes son:
 - **Pleuritis:** es la más habitual, 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 FR es positivo. A menudo se resuelven cuando mejora la afectación articular (Tabla 26).
 - **Neumonitis intersticial/fibrosis pulmonar:** sobre todo en bases. Aparece en las AR graves. Puede producir una alteración de la capacidad de difusión pulmonar inicialmente, y posteriormente el patrón en panal característico. Empeora el pronóstico de la enfermedad.
 - **Nódulos pulmonares:** pueden ser únicos o múltiples, y suelen localizarse en situación periférica y lóbulos superiores. Generalmente son asintomáticos, aunque pueden cavitarse y sobreinfectarse o provocar un neumotórax. Si aparecen en pacientes con neumoconiosis, se denomina síndrome de Caplan.
 - **Bronquiolitis obliterante:** con obstrucción de pequeños bronquios y bronquiolos. Poco frecuente, pero grave.
 - **Hipertensión pulmonar:** es poco frecuente, pero empeora el pronóstico.

	LES	AR	TBC	EMPIEMA
Tipo	Exudado	Exudado	Exudado	Exudado
Celularidad	Escasa	Variable	Variable	Muy abundante
Glucosa	Normal	Disminuida	Disminuida	Muy disminuida
ADA	Normal	Aumentado	Aumentado	Normal
Complemento	Muy disminuido	Disminuido	Normal	Normal

Tabla 26. Diagnóstico diferencial del derrame pleural de la artritis reumatoide

RECUERDA

- El metotrexato también puede causar fibrosis pulmonar.

- **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 por arteritis (infartos hemorrágicos en el lecho ungueal o en pulpejos), hasta cuadros sistémicos graves con implicación del SNP (mononeuritis múltiple o polineuropatía), afectación cutánea (púrpura palpable, úlceras o necrosis cutánea, sobre todo en miembros inferiores) o afectación visceral (pulmón, intestino, hígado, bazo, etc.). La vasculitis renal es excepcional. La histología de esta vasculitis es similar a la de la PAN clásica. Puede haber vasculitis leucocitoclástica.

- **Manifestaciones cardíacas.** La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente y suele ser asintomática. El derrame pericárdico tiene características similares al descrito en la pleuritis. Raramente evoluciona a taponamiento. Otras formas de afectación cardíaca son la pericarditis constrictiva crónica, endocarditis (valvulitis, sobre todo, de válvula aórtica), miocarditis o depósito de amiloide. En estudios en necropsias es frecuente la afectación cardíaca.
- **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) por la frecuente afectación de las muñecas o del tarso, o atrapamiento de otros nervios como el cubital o radial. La presencia de vasculitis se puede asociar a neuropatía periférica. La subluxación atloaxoidea puede ocasionar una mielopatía (pérdida de fuerza en MMII, hiperreflexia, Babinski). La afectación del SNC es excepcional.
- **Manifestaciones óseas.** Aparte de la osteopenia yuxtaarticular, es habitual el desarrollo de una osteoporosis generalizada multifactorial (inmovilidad, tratamiento corticoideo y por la actividad de la enfermedad).
- **Manifestaciones renales.** Generalmente se produce debido al uso de fármacos (glomerulonefritis membranosa por sales de oro o D-penicilamina; nefropatía por AINE), pero ante una proteinuria en un paciente con AR de larga evolución, también se debe considerar la posibilidad de amiloidosis.
- **Manifestaciones hepáticas.** No es infrecuente la elevación de las enzimas hepáticas en relación a la actividad de la enfermedad y asociada a la presencia de otros parámetros de actividad. Pero también es habitual la elevación enzimática aislada secundaria al uso de fármacos hepatotóxicos, como los AINE y, fundamentalmente metotrexato (MTX) o leflunomida. Generalmente, se produce normalización de los niveles al suspenderlos. La cirrosis biliar primaria se asocia con frecuencia a la artritis reumatoide, como lo hace con otras enfermedades de naturaleza autoinmunitaria (Sjögren, esclerosis sistémica, etc.).
- **Síndrome de Felty.** Aparición de esplenomegalia y neutropenia en pacientes con AR. A veces presentan anemia, trombopenia, fiebre, astenia, etc. 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 producirse infecciones como consecuencia de la neutropenia.
- **Amiloidosis.** Es una complicación infrecuente de los pacientes con AR de larga evolución y persistencia de la actividad de la enfermedad. Puede ocasionar múltiples síntomas por afectarse cualquier órgano (colestasis por depósito en el hígado, diarrea por depósito en el intestino o insuficiencia cardíaca), aunque el órgano más frecuentemente dañado es el riñón donde aparece proteinuria que suele alcanzar rango nefrótico.

RECUERDA

El amiloide que se deposita en las formas secundarias es de tipo AA. El diagnóstico se hace por biopsia renal, rectal o aspiración de grasa abdominal.

- **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. Puede observarse, en casos graves, eosinofilia. En relación con la actividad de la enfermedad, se puede apreciar trombocitosis. Habitualmente el recuento leucocitario es normal. Puede existir leucopenia en el síndrome de Felty. Se ha relacionado la artritis reumatoide con una mayor probabilidad de desarrollar linfoma, sobre todo, de células B grandes. Esta complicación se ocasiona con mayor probabilidad en los pacientes con actividad inflamatoria marcada, aunque los tratamientos administrados para la enfermedad podrían influir en esta complicación.

6.5. Evolución y pronóstico

La evolución de la AR es variable, pero la mayoría tiene (Figura 24) una actividad mantenida, fluctuante, con un grado variable de deformidad articular. Las remisiones son más probables durante el primer año.

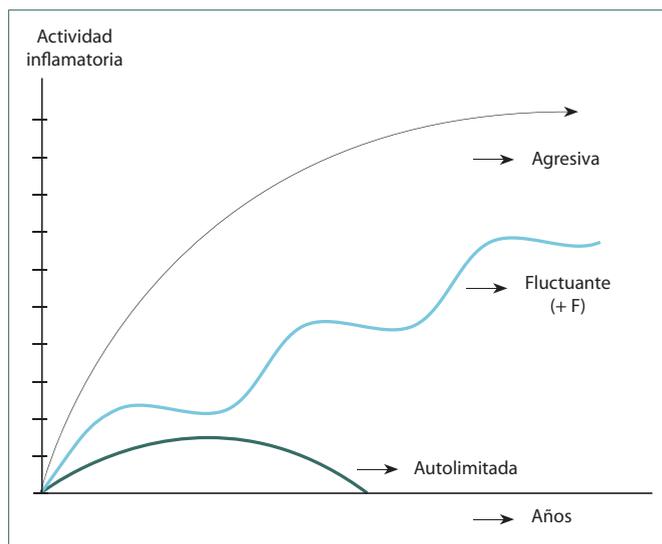


Figura 24. Evolución de la artritis reumatoide

La esperanza de vida se acorta en la artritis reumatoide. La mortalidad está ligada a la afectación articular más grave, y se atribuye a infección, hemorragia gastrointestinal y efectos secundarios de los fármacos. Asimismo, está 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.

Determinados rasgos clínicos y analíticos se asocian a un peor pronóstico (Tabla 27).

- Sexo femenino
- Factor reumatoide elevado
- PCR elevada
- VSG elevada
- Nódulos subcutáneos
- Erosiones radiológicas
- Afectación de más de 20 articulaciones
- HLA-DR4
- Bajo nivel socioeconómico
- Anticuerpos anti-CCP

Tabla 27. Factores de mal pronóstico en la artritis reumatoide

En artritis reumatoide temprana se deben investigar factores predictivos de una enfermedad persistente y erosiva: rigidez matutina igual o mayor a 1 hora, artritis de 3 o más articulaciones, presencia de factor reumatoide, presencia de anticuerpos anti-CCP y erosiones en radiografías de manos y pies.

El cuestionario HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) es un instrumento de autoevaluación, de respuesta fácil y rápida, con buena reproducibilidad y consistencia interna. Es efectivo para predecir deterioro funcional, discapacidad laboral, cirugía articular y mortalidad prematura.

RECUERDA

La infección es la principal causa de muerte, pero también existe un aumento de riesgo cardiovascular que contribuye a la disminución de la esperanza de vida.

6.6. Diagnóstico

Datos de laboratorio

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de la AR. Los hallazgos analíticos característicos son:

- **Factor reumatoide.** Los factores reumatoides (FR) son anticuerpos que reaccionan con la porción Fc de la IgG. Generalmente, 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 en absoluto. La positividad 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.
- **Otros anticuerpos.** En los últimos años ha cobrado mucha importancia la determinación de anticuerpos dirigidos contra el péptido citrulinado (anticitrulina). Estos anticuerpos tienen una sensibilidad parecida al factor reumatoide pero son más específicos que este, resultan muy útiles en el diagnóstico precoz (cuando quizá el paciente no reúna aún criterios diagnósticos) y tienen también un papel pronóstico, ya que identifican formas más agresivas. La presencia de anti-CCP y factor reumatoide en un mismo paciente alcanza un valor predictivo positivo para artritis reumatoide del 100%. 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).
- El líquido sinovial es inflamatorio con complemento bajo.

Radiología

Inicialmente, únicamente existe tumefacción de partes blandas, como en cualquier artritis. Cuando avanza la enfermedad, hay un patrón característico con afectación articular simétrica, osteopenia yuxtaarticular ("en banda"), pérdida de cartílago articular ("pinzamiento articular") y erosiones óseas (subcondrales). La resonancia magnética (RM) puede detectar muy precozmente erosiones. Incluso con radiografías normales, descubre con mayor anticipación las lesiones óseas, aunque no suele usarse en el diagnóstico, salvo si existen dudas (Figura 25).

El seguimiento del daño estructural debe evaluarse con radiografías de manos, pies, cadera y columna cervical. Las radiografías de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada vez que se considere oportuno.



Figura 25. Radiografía de un paciente con artritis reumatoide

Criterios diagnósticos

Los criterios clásicos elaborados por el *American college of Rheumatology* para el diagnóstico de la AR (Tabla 28) muestran una alta sensibilidad y especificidad pero no son útiles para el diagnóstico precoz, por lo que se están modificando para emplear otros datos como la presencia de anticuerpos anticitrulina y la elevación de la PCR como marcadores de la enfermedad en formas de inicio.

- Rigidez articular prolongada tras la inactividad (superior a una hora)
- Afectación poliarticular (al menos tres áreas de forma simultánea)*
- Afectación de las articulaciones de las manos
- Distribución simétrica
- Nódulos reumatoides
- Factor reumatoide sérico
- Alteraciones radiológicas (erosiones u osteoporosis yuxtaarticular)

* Las 14 áreas articulares que se pueden afectar incluyen IFP, MCF, carpos, codos, rodilla, tobillo, MTF (izquierda y derecha)

Tabla 28. Criterios diagnósticos de la artritis reumatoide (se precisan cuatro)

6.7. Tratamiento

El tratamiento en la AR tiene un enfoque global y persigue fundamentalmente el control del dolor y de la inflamación articular, para conseguir evitar las deformidades y conservar una buena capacidad funcional. Por supuesto, asimismo, se deben controlar los síntomas extraarticulares, cuando aparecen.

Debe ser un tratamiento fundamentalmente farmacológico apoyado por una buena fisioterapia, y reservando la cirugía para casos precisos de alguna articulación en la que ya no hay posibilidad de solución médica.

Fisioterapia y rehabilitación

El ejercicio adecuado es necesario para mantener la movilidad articular y evitar la atrofia muscular.

El uso de férulas puede contribuir a mejorar o evitar las deformidades. Se debe reservar el reposo para situaciones concretas de brotes articulares, y evitando que sea prolongado.

Alimentación

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

Fármacos

- **Analgésicos y AINE.** Son precisos prácticamente en todos los pacientes durante muchos periodos de la enfermedad. Se puede utilizar cualquiera.

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.

El ácido acetilsalicílico y otros AINE poseen propiedades analgésicas y antiinflamatorias útiles en el control de los síntomas de la enfermedad, aunque tienen muchos efectos adversos relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (irritación gástrica, hiperazoemia, disfunción plaquetaria, exacerbación de rinitis alérgica y asma).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 ofrecen la ventaja de presentar menor riesgo de complicaciones gastrointestinales, por lo que pueden ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad, aunque se debe tener cuidado con su uso debido a los potenciales efectos secundarios cardiovasculares que pueden presentar.

- **Corticoides.** Se usan en dosis bajas (inferiores a 15 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 frecuencia de efectos secundarios, incluso en dosis bajas, se deben emplear con precaución.



RECUERDA

- El tratamiento de elección es el metotrexato.

Se pueden usar también infiltraciones locales intraarticulares.

- **Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)** (Figura 26). Se incluyen dentro de este grupo los fármacos que frenan o retrasan la destrucción articular. El tratamiento con ellos 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 transcurridos semanas o meses desde su inicio. Se usan de forma conjunta con los AINE y/o los corticoides. Si no se produce respuesta a uno de ellos, puede cambiarse por otro, o incluso utilizarse en terapia combinada.

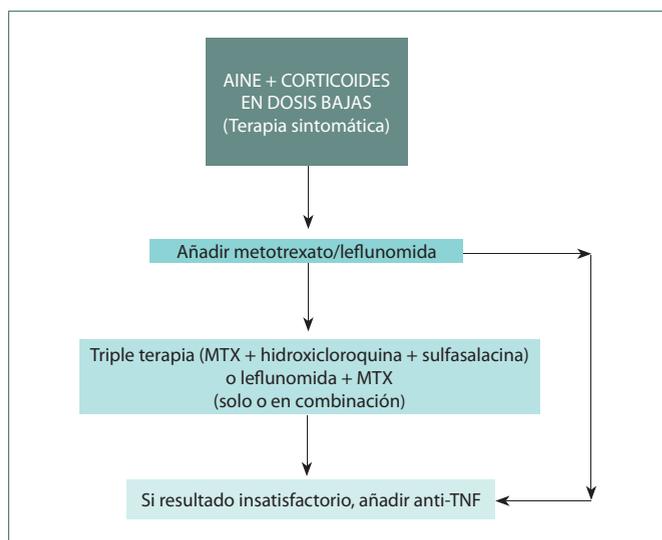


Figura 26. Esquema terapéutico de la artritis reumatoide

Se incluyen:

- Metotrexato. Actualmente es el fármaco preferido para el tratamiento de la AR debido a su eficacia y tolerancia. Se administra en una única dosis semanal de 7,5 a 25 mg. El uso simultáneo de ácido fólico o folínico disminuye algunos efectos adversos. Los efectos secundarios que se deben tener en cuenta para su control son: molestias gastrointestinales (que disminuyen con la administración parenteral), úlceras orales, toxicidad hematológica, hepática y desarrollo de neumonitis.
- Sulfasalacina. Fármaco eficaz, aunque con frecuencia presenta intolerancia gastrointestinal. Suele utilizarse en combinación con otros medicamentos (MTX, fundamentalmente +/- hidroxicloroquina [HCQ]).
- Antipalúdicos. Actualmente se emplea más la hidroxicloroquina que la cloroquina debido a su menor frecuencia de efectos secundarios (retinopatía fundamentalmente). Se usa en terapia combinada, sobre todo (con MTX, habitualmente +/- sulfasalacina [SSZ]).
- Leflunomida. Inhibe la proliferación de linfocitos T, impidiendo 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).
- **Agentes biológicos.** Son sustancias dirigidas contra las citocinas implicadas en la AR. Han demostrado eficacia en pacientes en los que la terapia convencional con FAME 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- α), adalimumab (anticuerpo totalmente humanizado frente a TNF) o etanercept (proteína de función recombinante del receptor TNF).

Estos 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, aunque en el caso de infliximab, se recomienda el uso asociado.

Como efectos secundarios cabe destacar que:

- Aumentan la posibilidad de padecer infecciones y, sobre todo, de reactivar una tuberculosis latente (hay que realizar Mantoux y radiografía de tórax para valorar la profilaxis).
- Pueden inducir la formación de anticuerpos antinucleares, aunque rara vez se desarrolla un lupus inducido.
- Reacciones locales en el lugar de inyección o reacciones alérgicas.
- Empeoramiento de insuficiencia cardíaca.
- Rara vez pueden provocar una enfermedad desmielinizante.

! RECUERDA

- Los fármacos anti-TNF aumentan la posibilidad de que se reactive una tuberculosis latente.

Otros tratamientos biológicos disponibles son:

- Anakinra: fármaco antagonista recombinante de los receptores de IL-1.
- Rituximab: anticuerpo monoclonal dirigido contra linfocitos CD20.
- Tocilizumab: anti-IL-6.
- Abatacept: modulador de los linfocitos T.

! RECUERDA

- Por tanto, el tratamiento suele realizarse con MTX (en ocasiones con leflunomida) y, en casos de no respuesta, combinar tratamientos y/o pasar a terapias biológicas. Concomitantemente, se administran AINE y/o corticoides, si se precisan.

- **Inmunosupresores.** La azatioprina, la ciclofosfamida y la ciclosporina se han utilizado en los pacientes con enfermedad grave y parecen tan eficaces como los FAME aunque, dados sus efectos secundarios, han sido relegados a pacientes que no responden a los fármacos modificadores de la enfermedad y a terapias biológicas, o que presentan manifestaciones graves extraarticulares, como la vasculitis.

Cirugía

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

También puede llevarse a cabo, de forma más precoz, la sinovectomía, que mejora los síntomas, pero no parece que retrase la destrucción articular.

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. Se habla de inicio poliarticular cuando se afectan cinco o más articulaciones en los primeros seis meses de la enferme-

FORMAS CLÍNICAS	EDAD	SEXO	FR	ANA	HLA	AFECCIÓN ARTICULAR	COMPLICACIONES SISTÉMICAS
Sistémica	< 5	M = H	-	-	DR4, DR5, DR8	Poliartritis	Fiebre, <i>rash</i> en cara, tronco y extremidades evanescente, adenopatías, hepatoesplenomegalia, serositis
Poliartritis FR+	> 14	M > H	+	50-75% +	DR4, DR5, DR7	Poliartritis simétrica similar al adulto	Fiebre, síndrome de Felty, etc.
Poliartritis FR-	< 14	M > H	-	20% +	DR8, DQ4	Poliartritis menos agresiva, puede ser asimétrica	Febrícula, anemia, etc.
Oligoartritis persistente	< 6	M > H	-	75-90% +	DR5	Oligoartritis asimétrica con afectación de grandes y pequeñas articulaciones de las manos	Iridoclititis crónica (sobre todo en ANA+)
Oligoartritis expandida						Similar, pero luego se extiende a poliarticular	
Artritis 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 excepcionales EII: síntomas, gastrointestinales, eritema nodoso, aftas, etc.
Artritis psoriásica	Variable	H < M	-	25-50% +	DR1 y DR6 HLA-B27 si sacroileítis	Oligoartritis asimétrica de grandes y pequeñas articulaciones	Dactilitis, <i>pitting</i> , psoriasis (o antecedentes familiares), sacroileítis, entesitis

Tabla 29. Formas clínicas de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

dad, mientras que se habla de inicio oligoartritis cuando se afectan cuatro o menos articulaciones en ese periodo.

Se desconoce la etiopatogenia de esta enfermedad. Se han valorado infecciones extraarticulares por patógenos como el virus de Epstein-Barr, parvovirus o rubéola, y también una cierta base hereditaria, aunque son excepcionales los casos dentro de una misma familia.

Se clasifican en ocho grupos, según su evolución durante los seis primeros meses de enfermedad (Tabla 29):

- Artritis sistémica.
- Poliartritis seropositiva.
- Poliartritis seronegativa.
- Oligoartritis persistente.
- Oligoartritis extendida.
- Artritis asociada a entesitis.
- Artritis psoriásica.
- Artritis indiferenciadas.

A continuación, se desarrollarán únicamente dos tipos, por su importancia y frecuencia.

Pacientes con forma sistémica o enfermedad de Still

Sobre todo, afecta a niños pequeños menores de cinco años. Característicamente, cursa con fiebre, *rash* y artralgiás o artritis, además de otras manifestaciones sistémicas que en muchos casos dominan el cuadro.

Este grupo tiene especialmente mal pronóstico. Las características de las manifestaciones más frecuentes son:

- **Fiebre:** intermitente, con uno o dos picos diarios.

- **Rash maculopapular:** localizado en el tronco y las extremidades, evanescente (coincidiendo con la fiebre), migratorio, y no suele ser pruriginoso.
- **Artritis:** afecta principalmente a rodillas, tobillos, muñecas y columna cervical; puede ser muy destructiva.
- **Linfadenopatías generalizadas:** en ocasiones la afectación mesentérica puede dar lugar a dolor abdominal.
- **Esplenomegalia y/o hepatomegalia** (menos frecuente).
- **Manifestaciones pleuropulmonares:** generalmente pericarditis subclínica. La miocarditis y la endocarditis son excepcionales. Menos frecuentemente se aprecia pleuritis aislada o asociada a pericarditis.
- **Otras:** pueden evolucionar a amiloidosis (5%) (debe sospecharse si existe proteinuria). También pueden desarrollar un síndrome de activación macrófaga que es potencialmente mortal.

Durante los periodos de actividad de la enfermedad, se produce retraso del crecimiento. Los marcadores inespecíficos de inflamación (VSG, PCR, ferritina, factores de complemento, IgG) se elevan, sobre todo, en fases de actividad. Característicamente se produce anemia, leucocitosis y trombocitosis. El factor reumatoide y los ANA son negativos.

El curso de la enfermedad puede ser en un único o varios brotes en unos años, para posteriormente entrar en remisión o evolucionar en forma crónica recurrente. Evidentemente, esta presenta peor pronóstico, y los pacientes pueden desarrollar destrucciones articulares y retrasos o alteraciones graves del crecimiento.

Artritis idiopática juvenil oligoartritis

Es la forma más frecuente. Predomina en niñas menores de seis 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 la mayoría tiene ANA positivo (70-90%). En algunos

casos (hasta un tercio) pueden evolucionar a formas poliarticulares con peor pronóstico funcional, pero, fundamentalmente en las formas oligoarticulares persistentes, el mayor riesgo es desarrollar uveítis crónica que puede llegar a evolucionar a ceguera. Suele aparecer durante los dos primeros años de la enfermedad, e incluso puede preceder a la artritis.

Por supuesto, si la artritis no se trata correctamente, puede dejar graves secuelas, aún cuando se trate de pocas articulaciones.

El pronóstico oftalmológico depende del diagnóstico y del tratamiento precoz, por lo que se deben realizar controles oftalmológicos muy frecuentes con lámpara de hendidura.

El tratamiento se inicia con corticoides y midriáticos tópicos, y si no se controla, se pueden administrar corticoides subconjuntivales, esteroides sistémicos, inmunosupresores o fármacos anti-TNF.

Tratamiento

El tratamiento es similar al 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.

- **AINE.** 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 salicilatos apenas se usan como AINE debido a los efectos secundarios (hepáticos o síndrome de Reye); son preferibles otros, como el naproxeno. La mejoría suele aparecer en 3 semanas, aunque hay ocasiones en las que se puede tardar 12 semanas.
- **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 se usan muy frecuentemente y son muy útiles en las formas oligoarticulares. Los efectos secundarios se relacionan con la dosis total, no con la duración del tratamiento.
- **FAME.** Se usa MTX (de primera elección en formas poliarticulares o en aquellas con afectación persistente o grave, e incluso en uveítis crónica resistente a corticoides). Tiene un perfil de seguridad adecuado para el uso a largo plazo. Sulfasalazina (en las espondiloartropatías) e hidroxiquina (en combinación con MTX +/-SSZ).
- **Fármacos biológicos.** Etanercept y adalimumab. Se utilizan, sobre todo, en aquellos casos poliarticulares refractarios a MTX.
- **Inmunosupresores.** Su utilización es muy limitada debido a sus efectos secundarios, aunque pueden considerarse en casos de formas sistémicas graves. Además, la ciclosporina puede ser eficaz en el tratamiento de la uveítis crónica refractaria a corticoides, y en el síndrome de activación macrofágica.

Casos clínicos representativos

Paciente, mujer, de 48 años, sin antecedentes médicos de interés, que presenta cuadro de aproximadamente tres meses de evolución, consistente en: poliartritis de manos, muñecas y rodillas, con rigidez matutina de dos horas y factor reumatoide elevado en la analítica que le realizó su médico de cabecera. Respecto a su enfermedad, ¿cuál de las siguientes afirmaciones resulta INCORRECTA?

- 1) Por la clínica que presenta la paciente, padece una artritis reumatoide (AR).
- 2) Parece adecuado comenzar tratamiento con AINE y/o corticoides en bajas dosis para conseguir alivio sintomático.
- 3) Es importante comenzar lo antes posible tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FME), incluso en combinación.
- 4) Antes de empezar el tratamiento con FME, se debe esperar otros tres meses a comprobar la respuesta al tratamiento con AINE y/o corticoides.

RC: 4

Un paciente diagnosticado de artritis reumatoide de larga evolución presenta un síndrome nefrítico. El sedimento urinario y la función renal son normales. Una ecografía renal muestra riñones aumentados de tamaño. ¿Qué entidad es la causante de la afectación renal con mayor probabilidad?

- 1) Mieloma múltiple.
- 2) Crioglobulinemia mixta.
- 3) Amiloidosis.
- 4) Nefropatía por cadenas ligeras.

RC: 3

Un paciente de 35 años lleva padeciendo artralgiyas en las articulaciones metacarpo-falángicas (MCF), muñecas y tobillos desde hace cuatro meses. Posteriormente, desarrolla artritis en MCF, interfalángicas proximales de manos, metatarsofalángicas, muñecas y tobillos, acompañada de rigidez matutina de más de 3 horas de duración. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Artrosis generalizada.
- 2) Reumatismo poliarticular agudo (fiebre reumática).
- 3) Gota poliarticular.
- 4) Artritis reumatoide.

RC: 4

Hombre de 35 años que presenta, desde hace un mes, fiebre en agujas, artralgiyas y artritis y exantema asalmonado vespertino. La exploración física puso de manifiesto artritis en pequeñas y grandes articulaciones. Se palpaba una hepatomegalia de 2 cm lisa y un polo de bazo. La velocidad de sedimentación estaba aumentada: 140 mm en la primera hora. En el hemograma se evidenció una leucocitosis de 23.000/mm³, con 80% de neutrófilos. La ferritinemia plasmática era de 10.000 ng/ml (N = 15-90). Los hemocultivos fueron negativos. El ecocardiograma transtorácico fue normal. La radiografía de tórax fue normal. ¿Cuál es su diagnóstico?

- 1) Endocarditis aguda.
- 2) Lupus eritematoso sistémico.
- 3) Enfermedad de Still del adulto.
- 4) Sepsis por *Staphylococcus aureus*.

RC: 3

Casos clínicos representativos

Paciente de 25 años consulta por dolor articular en rodillas, tobillos, codos, muñecas y articulaciones pequeñas de las manos y de los pies, de cuatro meses de evolución, con una rigidez matutina de seis horas de duración. En la exploración, se observa una poliartritis con derrame prominente en ambas rodillas y nódulos subcutáneos en los codos. En el estudio realizado, presenta un aumento importante de la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva, factor reumatoide positivo y varias erosiones radiológicas en los carpos. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

- 1) No puede descartarse el desarrollo de un lupus eritematoso sistémico, por lo que deben administrarse corticoides y antipalúdicos y realizar controles periódicos de hemograma, anticuerpos anti-ADN, orina y sedimento.
- 2) La artritis reumatoide es una enfermedad grave y debe tratarse inmediatamente con dosis bajas de corticoides, metotrexato o leflunomida. En caso

de no obtenerse la remisión de la enfermedad, debe realizarse un tratamiento combinado o iniciar la administración de agentes inhibidores de TNF- α .

- 3) La artritis reumatoide es una enfermedad grave, y debe tratarse inmediatamente con dosis bajas de corticoides, metotrexato o leflunomida. En caso de no obtenerse la remisión de la enfermedad, deben administrarse dosis altas de corticoides y tratamiento sintomático para el dolor.
- 4) La paciente presenta una forma simétrica de espondiloartritis, probablemente una psoriasis por la detección de factor reumatoide, y basta con administrar antiinflamatorios no esteroideos. En caso de no obtenerse respuesta, puede precisarse anti-TNF- α .

RC: 2

Case study 

48-year-old female patient with no medical history of interest, which has a 3-month history of polyarthritis of hands, wrists and knees, with 2-hour morning stiffness and high rheumatoid factor. Regarding her disease, which of the following statements is FALSE?

- 1) The symptoms of the patient show she has rheumatoid arthritis (RA).
- 2) It seems appropriate to start treatment with NSAIDs and/or low-dose corticosteroids for symptomatic relief.

- 3) It is important to begin treatment as soon as possible disease-modifying drugs (FME).
- 4) Before starting treatment with FME, wait another 3 months in order to check the response to treatment with NSAIDs and/or corticosteroids.

Correct answer: 3

07

ESPONDILIOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Orientación

ENARM

Lo primordial es saber reconocer los casos clínicos que describen una espondilitis anquilosante o la artritis reactiva.

Aspectos esenciales

- 1 Las espondiloartropatías producen oligoartritis asimétrica, predominantemente en miembros inferiores, y casi siempre síntomas referidos al esqueleto axial (sacroileítis o espondilitis).
- 2 El síntoma más frecuente y común de la espondilitis anquilosante es el dolor dorsolumbar inflamatorio, de comienzo insidioso por debajo de los 40 años, que empeora con el reposo y se acompaña de rigidez tras la inactividad.
- 3 Todos los pacientes con espondilitis anquilosante tienen sacroileítis radiológica. Otros hallazgos, aunque típicos (síndromos de mofitos, cuadratura vertebral) no son tan constantes.
- 4 En la espondilitis anquilosante, la uveítis anterior aguda es la manifestación extraarticular más frecuente. Suele ser unilateral, benigna y recurrente.
- 5 La base del tratamiento es el control del dolor con AINE y evitar la deformidad y minimizar la limitación funcional con la rehabilitación. Los anti-TNF están mostrando resultados más que alentadores en estos pacientes.
- 6 La artritis reactiva es una sinovitis estéril que se produce como complicación de infecciones gastrointestinales (*Shigella flexneri*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*) o genitourinarias (*Chlamydia*).
- 7 Los pacientes con infección por VIH presentan artritis reactivas con manifestaciones articulares y extraarticulares más acusadas.

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 30) se encuentran de forma más acentuada en la espondilitis anquilosante, que es el paradigma de ellas.

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

Tabla 30. Características de las espondiloartropatías

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

Tabla 31. Entidades incluidas dentro de la espondiloartritis

RECUERDA

- Hay que sospechar una espondiloartropatía ante una artritis asimétrica monoarticular u oligoarticular de miembros inferiores.

Las enfermedades que se incluyen dentro de este grupo se reflejan en la Tabla 31. 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.

La espondiloartropatía indiferenciada incluiría a 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 utilizan para el diagnóstico de cada una de ellas.

La entesitis o entesopatía es la inflamación de las zonas de hueso donde se insertan los ligamentos, tendones y fascias. La localización más característica 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 infrecuente el comienzo antes de los nueve años o después de los 40. La incidencia de la enfermedad es paralela a la prevalencia del antígeno HLA-B27, al que se asocia estrechamente. Más del 90% de los pacientes con EA muestran a HLA-B27, mientras que en la población general esta prevalencia es del 7%. 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-B27 analizada es familiar en primer grado de pacientes con EA. Esta predisposición genética suplementaria podría estar mediada por el HLA-B60.

Además, existe un aumento de concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos, lo que sugiere un modelo de susceptibilidad genética poligénica.

RECUERDA

- Se sospechará EA en un varón joven con un dolor lumbar que no cede con el reposo y sacroileítis radiológica.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas son las referidas al esqueleto axial.

El dolor lumbar es el síntoma inicial, el más característico y el más frecuente. Las cualidades del dolor propio de la EA (que lo distinguen de otras causas de dolor de naturaleza no inflamatoria y mucho más habituales) son el comienzo insidioso, duración superior a tres meses y su carácter inflamatorio, esto es, que no mejora con el reposo (de hecho empeora con él) llegando a despertar al paciente durante la noche; mejora con el ejercicio, tras un periodo más o menos prolongado de rigidez matutina. Además de la columna lumbar, puede haber dolor glúteo secundario a la afectación de las sacroilíacas, que habitualmente es bilateral.

Puede aparecer dolor producido 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 costosternales. Aunque la limitación de la expansión torácica es un criterio diagnóstico de la enfermedad, esta no llega a tener trascendencia clínica condicionando una limitación ventilatoria.

La evolución de la enfermedad es variable, y el desarrollo de anquilosis se produce solamente en algunos casos de la enfermedad. Cuando esto ocurre, generalmente al cabo de más de diez 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 (Figura 27).

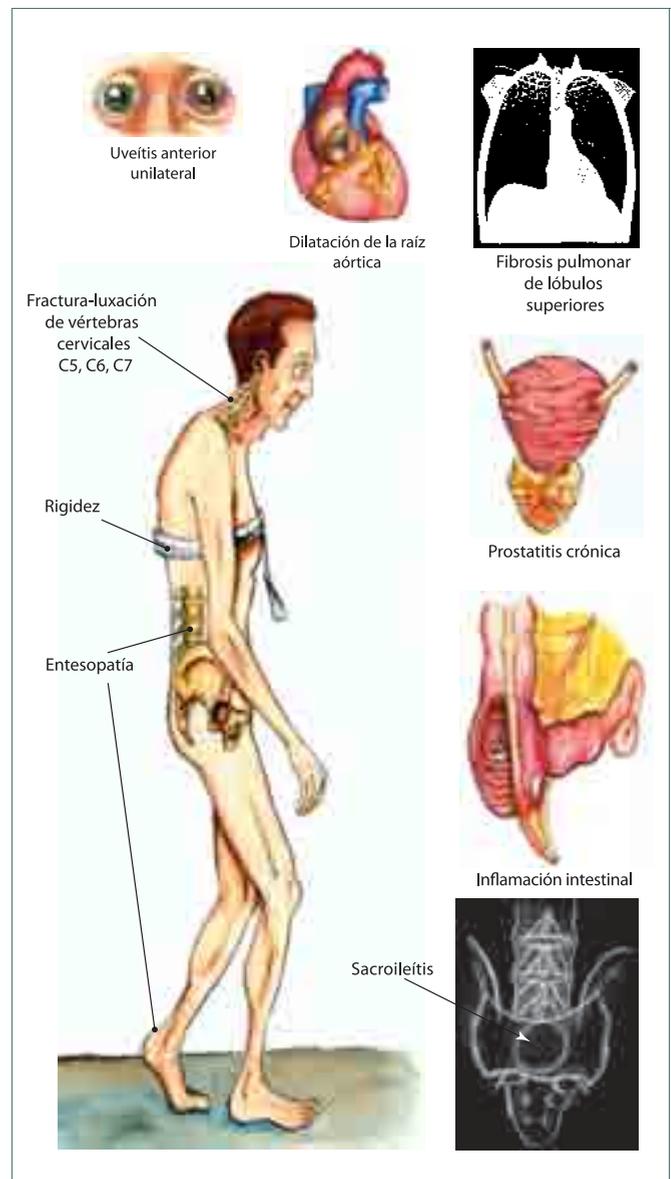


Figura 27. Espondilitis anquilosante

La afectación de las articulaciones periféricas es menos habitual. Cuando se produce, las articulaciones más afectadas son la cadera y el hombro (las más cercanas al esqueleto axial). Esto suele suceder cuando la enfer-

medad comienza en la adolescencia, y suele manifestarse en los primeros años de evolución de la misma. La participación de la cadera suele mostrar un curso insidioso, localización bilateral y carácter muy invalidante.

La participación de otras articulaciones periféricas es algo menos frecuente. Las rodillas, tobillos, carpos y metacarpofalángicas se afectan con un patrón oligoarticular y asimétrico. Suele producir síntomas leves y transitorios, y puede ser erosiva.

Manifestaciones extraarticulares

- **Uveítis anterior aguda.** Es la manifestación extraarticular más habitual e incluso en algunos casos puede preceder a la espondilitis (25-30%). Es más común en los pacientes HLA-B27. Suele ser unilateral, y se manifiesta con dolor, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa. Los ataques de uveítis no duran más de dos o tres meses y curan sin dejar secuelas, aunque con una gran tendencia a recurrir, incluso en el ojo contralateral.
- **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). Asimismo, se puede encontrar fibrosis del tejido de excitación-conducción, que provoca diferentes grados de bloqueo AV.
- **Manifestaciones pleuropulmonares.** Son poco habituales 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 con tos, aumento de la disnea y, ocasionalmente, hemoptisis.
- **Manifestaciones neurológicas.** Se pueden producir por fracturas-luxación vertebrales, sobre todo, cervicales (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 las de la enfermedad de Crohn, pero no suelen presentar 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.

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 establecida entre las dos marcas aumentará más de 5 cm.

- 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 cuarto 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 proteína C reactiva (PCR) también permanece 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 test 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 32). Se produce "borramiento" del hueso subcondral y aparición de erosiones y esclerosis en el hueso subyacente. Estos cambios aparecen en los dos tercios inferiores de la articulación y son el resultado de la condritis y la osteítis adyacente.

! RECUERDA
La sacroileítis radiológica es condición imprescindible para el diagnóstico de EA.

La afectación aparece inicialmente en el borde ilíaco, ya que el cartílago es aquí más fino que en la vertiente sacra.

GRADO 0	Normal
GRADO I	Sospechosa
GRADO II	Sacroileítis mínima
GRADO III	Sacroileítis moderada
GRADO IV	Anquilosis

Tabla 32. Clasificación de la sacroileítis

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” (Tabla 33).

- Sacroileítis bilateral
- Rectificación de la lordosis lumbar
- Cuadratura vertebral
- Sindesmofitos
- Columna en “caña de bambú”

Tabla 33. Manifestaciones radiológicas en la espondilitis anquilosante

Por 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, son de utilidad la TC, la gammagrafía ósea o la resonancia magnética 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.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la EA se utilizan los criterios de Nueva York modificados de 1984 (Tabla 34).

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



Figura 28. Diferencias radiológicas entre la espondilitis anquilosante (a) y la hiperostosis anquilosante (b)

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

Tabla 34. Criterios diagnósticos de la espondilitis anquilosante

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 actúa sobre las sacroilíacas ni sobre las articulaciones interapofisarias. En ambas se producen puentes óseos que pueden llegar a fusionar la columna por completo, pero estos son más gruesos y exuberantes en la hiperostosis anquilosante (Figura 28 y Tabla 35).

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.

RECUERDA

La enfermedad de Forestier se caracteriza por la calcificación del ligamento paraespinal anterior en "cera de vela derretida".

	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	HAVD (FORESTIER)
Inicio	< 40 años	> 50 años
Dolor	+++ (inflamatorio)	+/- (mecánico)
Limitación de movilidad	+++	+/-
Sacroileítis	Siempre	No
Hiperostosis	---	++ ("cera derretida")
Sindesmofitos	+++	---
Interapofisarias vertebrales	+++	---

Tabla 35. Diagnóstico diferencial de la espondilitis anquilosante y la enfermedad de Forestier

La enfermedad, a menudo, permite al paciente desarrollar una actividad normal con escasas secuelas.

Tratamiento

La base del tratamiento son los AINE. Estos producen alivio del dolor, pero no modifican la tendencia a la anquilosis de la enfermedad. La indometacina (75-150 mg/día) es el fármaco que más se utiliza. La fenilbutazona es un fármaco especialmente eficaz en la enfermedad, pero su uso se ve limitado por su toxicidad (anemia aplásica y agranulocitosis).

La afectación periférica puede responder al uso de sulfasalacina o metotrexato que, sin embargo, son ineficaces en el control de la enfermedad axial. Junto a estas medidas se debe indicar medidas higiénicas como el reposo sobre una superficie firme y la rehabilitación. La actividad ideal para estos pacientes es la natación.

El tratamiento de la enfermedad ha experimentado cambios marcados en los últimos años, dada la eficacia que ha mostrado la terapia biológica (anti-TNF) en estos pacientes. El etanercept, infliximab y adalimumab producen mejoría sintomática y de los parámetros objetivos, además de que muy probablemente detengan la evolución de la enfermedad. Se encuentran indicados si existe actividad pese al tratamiento convencional correcto.

Aunque es de esperar que en los próximos años se definan indicaciones concretas de estos fármacos, actualmente, en las espondiloartropatías, ya se dispone de suficientes evidencias como para considerarlos una herramienta terapéutica más.

Los corticoides pueden ser de utilidad de forma intralesional en la entesopatía o la sinovitis persistente que no responda al tratamiento con los AINE. Incluso pueden ser eficaces en el control de la sacroileítis, aunque para la administración intralesional, en estos casos, es necesario el control con TC. No está indicado, en general el empleo de corticoides sistémicos.

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, esto es, a diferencia de la artritis infecciosa no es posible identificar un germen dentro de la articulación. Se produce después de un proceso infeccioso (no siempre demostrado) con un periodo de latencia no superior a un mes.

Aunque atendiendo a esta definición, y en sentido estricto, se podría incluir en este concepto enfermedades como la fiebre reumática, la enfermedad de Lyme, algunas artritis víricas o formas de enfermedad gonocócica diseminada. Lo que se entiende 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. No obstante, cuando las manifestaciones clínicas no son precedidas de una clínica desencadenante sugestiva ni hay evidencia analítica de la infección se denomina espondiloartropatía indiferenciada.

El síndrome de Reiter, definido como la tríada de uretritis, conjuntivitis y artritis, representa solamente una parte del espectro de la ARe y, por tanto, es más correcto utilizar esta última denominación, aunque en ocasiones ambas nomenclaturas se intercambian.

Etiología y epidemiología

Existen dos formas de ARe: de origen entérico (más frecuente en Europa) y genitourinario (más frecuente en Estados Unidos y Reino Unido). Los principales gérmenes responsables de una infección gastrointestinal que se complica con la aparición de una ARe son *Shigella flexneri*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*.

En las formas de origen genitourinario, el agente desencadenante suele ser *Chlamydia trachomatis* y, con menor frecuencia, *Ureoplasma urealyticum*.

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

RECUERDA

E. coli no es causa de artritis reactiva.

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 positivos, y es en ellos donde aparecen las formas más agresivas y con más tendencia a la cronicidad. Existe, además, predisposición familiar para padecer este trastorno.

Patogenia

Todas las bacterias involucradas en el desarrollo de las artritis reactivas son intracelulares y afectan característicamente a las mucosas, sugiriendo una respuesta inmunitaria anormal en estas. Probablemente el mecanismo sería la aparición de una respuesta antibacteriana local, que posteriormente se reproduciría en la sinovial, al existir en esta 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.

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 documenta siempre. Las manifestaciones articulares suelen ser las que dominan el cuadro clínico en forma de artritis de comienzo abrupto monoarticular u oligoarticular, aditiva, asimétrica, y de predominio en miembros inferiores, que afecta a rodillas, tobillos, metatarsfalángeas e interfalángeas 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.

Otras manifestaciones “periféricas” incluyen la dactilitis o “dedo en salchicha”, que es la tumefacción difusa de un dedo producida por afectación difusa del aparato tendinoso de un dedo de la mano o del pie. Es propia tanto de la artritis reactiva como de la artropatía psoriásica. Se pueden presentar 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). En el esqueleto axial se puede encontrar dolor lumbar (espondilitis), glúteo (sacroilítis) o dolor de localización más variable secundario a entesopatía.

Manifestaciones extraarticulares

- **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, es posible que exista 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 como manifestación desencadenante como manifestación clínica acompañante, en ese caso estéril, durante la fase de estado.

- **Lesiones en piel y mucosas.** Independientemente de cuál sea el origen, se encuentran lesiones ungueales distróficas, de aspecto hiperqueratósico, comparables a las que aparecen en la psoriasis. Asimismo, aparecen úlceras orales, tanto en la forma posvenérea 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 paciente.

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

- La queratodermia blenorragica (Figura 29) 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 las palmas y las plantas.

- La balanitis circinada hace referencia a lesiones vesiculares localizadas en el glande, indoloras y que, al romperse, producen una lesión erosiva superficial rodeada de un halo eritematoso.



Figura 29. Queratodermia blenorragica

- **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.

Evolución

Un alto porcentaje de los pacientes (30-60%) 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. Estos pueden llegar a ser indistinguibles de la EA, con la presencia de sacroilítis (que es más frecuente en las formas recurrentes y en los pacientes positivos a HLA-B27). 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 periodos inflamatorios. Incluso puede aparecer anemia. El 60-80% de los pacientes son positivos a HLA-B27 y su presencia se asocia a un peor pronóstico.

Cuando se presentan los síntomas articulares y, por tanto, se plantea el diagnóstico, la infección desencadenante ya ha desaparecido, de forma que sólo se puede tener constancia de esta 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. Asimismo, 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 en el calcáneo) en las fases avanzadas.

Diagnóstico

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

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 produce uretritis, úlceras orales ni síntomas gastrointestinales. La asociación con el HLA-B27 únicamente se produce en la artropatía psoriásica cuando esta presenta afectación del esqueleto axial.

En las formas de origen venéreo se debe realizar el diagnóstico diferencial con la gonococia diseminada, en la que también puede existir oligoartritis, fiebre, uretritis, conjuntivitis y lesiones cutáneas. No obstante, en esta no se produce afectación del esqueleto axial. Participan con igual frecuencia las extremidades superiores como 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 los AINE, sobre todo, con indometacina. Puede ser necesario en formas refractarias recurrir a la fenilbutazona, aunque se debe restringir su uso, dados sus potenciales 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 empleo de sulfasalacina (3 g/día), metotrexato (7,5-25 mg/semanales) o azatioprina

(1-2 mg/día). Existe aún limitada 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 con 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. En este contexto, la artritis reactiva no necesariamente se asocia al HLA-B27. En el tratamiento se debe evitar el uso de inmunosupresores. No obstante, el uso de la zidovudina es eficaz en el tratamiento de las lesiones cutáneas.

7.4. Artropatía psoriásica

Epidemiología

La artropatía psoriásica afecta al 5-10% de pacientes con psoriasis. El comienzo de la enfermedad articular se produce alrededor de los 20-40 años, mientras que la enfermedad cutánea suele comenzar antes, entre los cinco y 15 años; es decir, que lo habitual es que la afectación articular, cuando se produce, lo haga después de años de afectación cutánea. No obstante, la afectación articular puede preceder o comenzar de forma simultánea (en el mismo año) que las manifestaciones cutáneas.

Aunque globalmente no existe predominio sexual, las diferentes formas clínicas tienen mayor tendencia a producirse en varones (afectación aislada de las interfalángicas proximales 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, y en el caso del B17 cuando esta se asocia a espondilitis.

Manifestaciones clínicas

Se aprecian diferentes patrones clínicos de la enfermedad (Tabla 36).

- **Poliartritis simétrica.** La presencia de afectación articular simétrica se produce en el 40% 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 interfalángicas distales y la ausencia de nódulos subcutáneos. En esta forma no se produce afectación ocular.

	FRECUENCIA	SEXO	HLA	CLÍNICA
Poliartritis simétrica	40%	M	DR4	<ul style="list-style-type: none"> · No afectación ocular · Se parece a la AR, pero sin nódulos reumatoideos y con onicopatía
Oligoartritis asimétrica	30%	V = M	B17 Cw6	<ul style="list-style-type: none"> · Afecta a la IFD en la extremidad superior e inferior
Afectación IFD	15%	V		<ul style="list-style-type: none"> · Afectación de IFD y la uña · Evoluciona a forma oligoarticular/poliarticular
Espondilitis	10%	V	B27	<ul style="list-style-type: none"> · Se acompaña de afectación articular periférica, tendinitis aquilea · Menos frecuente afectación ocular · El 30% tiene lesiones inflamatorias intestinales
Forma mutilante	8%	V		<ul style="list-style-type: none"> · Resorción de falange, MCP, MIT · Forma aislada o secundaria a las anteriores · Frecuente sacroileítis

Tabla 36. Formas clínicas de la artritis psoriásica

RECUERDA

- Actualmente, la forma más frecuente es la poliarticular simétrica.

clínica cutánea. Se afectan con similar frecuencia las extremidades superiores y las inferiores. Es frecuente la afectación de las articulaciones interfalángicas distales (que no se producía en la artritis reumatoide).

- **Afectación aislada de las articulaciones interfalángicas distales.** Se produce en el 15% 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).
- **Espondilitis/sacroileítis.** En el 5% de los pacientes la enfermedad se localiza el esqueleto axial (en forma de sacroileítis o espondilitis) sin afectación articular periférica. Se manifiesta clínicamente por la presencia de dolor lumbar con rigidez matutina, que no suele ser tan invalidante como la EA, y a diferencia de esta, la sacroileítis suele ser unilateral. 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 manifestaciones clínicas, se acompaña de lesiones inflamatorias intestinales en el 30% de los casos (similar a la EA).

- **Forma mutilante.** El 5% de los pacientes desarrollan una forma de artritis muy destructiva, con resorción 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. La afectación ungueal es especialmente frecuente en psoriasis con afectación articular (90%), mientras que sólo aparece en el 40% de los pacientes con psoriasis sin artritis. Se pueden encontrar manifestaciones extrarticulares similares a las de las demás espondiloartropatías (conjuntivitis, uveítis, insuficiencia aórtica, etcétera).

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), se puede hallar factor reumatoide en las formas de artritis simétricas, hipergammaglobulinemia (especialmente, IgA) e hiperuricemia.

Radiología (Figura 30). 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 interfalángicas distales, se produce 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”.

RECUERDA

- Es típica la afectación en “lápiz-copa” de la articulación interfalángica distal.

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.



Figura 30. Artropatía psoriásica

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, al encontrar la existencia de artritis y psoriasis. Sin embargo, hay que recordar que las lesiones cutáneas de psoriasis pueden ser mínimas y ocultas (cuero cabelludo, pliegue interglúteo). Actualmente se emplean para el diagnóstico los criterios CASPAR (Tabla 37).

<p>Patología articular (inflamación articular periférica, vertebral o de las entesis junto con los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Psoriasis: actual (2), historia de (1), historia familiar (1) · Distrofia ungueal (1) · Factor reumatoide negativo (1) · Dactilitis actual (1), historia de (1) · Rx (pie o mano) con formación de hueso (1)
<p>Para cumplir los criterios debe presentar patología articular y 3 o más puntos en las siguientes categorías</p>

Tabla 37. Criterios CASPAR para la artritis psoriásica

Es de gran utilidad para el diagnóstico recordar que:

- La onicopatía es más frecuente cuando existe afectación articular (90%) que en las formas no complicadas (40%).
- La afectación de las articulaciones IFD es característica de la artropatía psoriásica dentro de las afectaciones inflamatorias, pero los pacientes con psoriasis pueden presentar también alteraciones 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 los AINE 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. Estos, 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.

El metotrexato es de especial eficacia 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. 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. Asimismo, se han empleado 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, adalimumab) ha mostrado resultados espectaculares tanto a nivel articular como cutáneo, por lo que aún tratándose de resultados preliminares, la "terapia biológica" está revolucionando el enfoque tradicional y limitado de que hasta ahora se disponía.

7.5. Artritis en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa, pueden presentar manifestaciones articulares en el 20% de los casos, ya sea en articulaciones periféricas o referidas al esqueleto axial, que representan la manifestación extraintestinal más frecuente, englobándose dentro de las espondiloartropatías (Tabla 38). Otras patologías intestinales de carácter no necesariamente inflamatorio, como la enfermedad de Whipple, la anastomosis intestinal o la enfermedad celíaca se asocian a síntomas articulares, aunque en estos casos no adoptan las características propias de las espondiloartropatías.

	ARTRITIS PERIFÉRICA	ESPONDILITIS
Incidencia	10-20%	2-20%
Sexo	No predominio	Predominio masculino
HLA-B27	7% (similar a población general)	Hasta 70%
Extraarticulares	Ocular, cutánea	No
Curso	Tipo I: oligoartritis (paralela) Tipo II: poliartitis	Independiente de EII

Tabla 38. Manifestaciones articulares en la EII

La artritis periférica aparece en el 10% 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. Afecta con similar frecuencia a ambos sexos, y el curso de los síntomas articulares suele ser paralelo al de la afectación gastrointestinal, especialmente si es oligoarticular (tipo I).

Se ha descrito una forma de afectación de las articulaciones periféricas de distribución poliarticular que puede afectar a las manos (además de rodillas y tobillos), denominada tipo II y que muestra un curso independiente de los síntomas gastrointestinales. Cuando no existe afectación axial no hay asociación con el HLA- B27. Sin embargo, existe una asociación 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 tanto, no aparecen erosiones en la radiografía.

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 AINE son eficaces para el control de los síntomas articulares, aunque deben evitarse por la posibilidad de que desencadenen un brote intestinal.

La espondilitis/sacroileítis se produce en el 9% de los pacientes con EII. Es más frecuente en varones, y puede preceder a los síntomas gastrointestinales. El curso clínico no se asocia a los síntomas gastrointestinales. Las manifestaciones son similares a las que se producen en 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 (5%) con EII presentan alteraciones radiológicas (sacroileítis) asintomáticas. En ellos no hay asociación al HLA-B27 ni la enfermedad evoluciona a una espondilitis.

RECUERDA

Las formas periféricas no se relacionan con HLA-B27, pero sí con la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, al contrario que la artritis axial.

Otras manifestaciones musculoesqueléticas que se pueden presentar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son las acropaquias, amiloidosis secundaria, osteoporosis y osteomalacia (Tabla 39).

7.6. Otras espondilopatías

Artritis idiopática juvenil asociada a entesitis

Afecta a varones con edad superior a 8-10 años, con artritis asimétrica de articulaciones de extremidades inferiores y entesopatia.

Se asocia al antígeno 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 estas (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 diferenciarán en una entidad nosológica concreta.

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

	ASOCIACIÓN A HLA-B27	ESPONDILITIS/ SACROILEÍTIS	ARTRITIS PERIFÉRICA	MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	TRATAMIENTO
Espondilitis anquilopoyética	90%	<ul style="list-style-type: none"> · Predomina sobre el resto de manifestaciones · Precoz, simétrica y ascendente · Fase final: columna en "caña de bambú" y anquilosis de sacroilíacas 	<ul style="list-style-type: none"> · Poco frecuente · Se afecta, sobre todo, la cadera 	<ul style="list-style-type: none"> · Uveítis anterior 20-30% (más frecuente) · Afectación lóbulo superior del pulmón con sobreinfección por <i>Aspergillus</i> · Insuficiencia aórtica · Manifestaciones similares al Crohn · Nefropatía IgA · Prostatitis crónica · Subluxación atloaxoidea · Síndrome de cola de caballo 	<ul style="list-style-type: none"> · Fisioterapia · AINE · Anti-TNF-α · Cirugía de cadera
Artritis reactiva	60-90%	<ul style="list-style-type: none"> · 25% · Más tardía (no predomina en el cuadro clínico) 	<ul style="list-style-type: none"> · Monoarticular u oligoarticular, asimétrica y aditiva · Más frecuente MMII · Dactilitis (IFP + IFD) · Entesitis · Recidiva con frecuencia 	<ul style="list-style-type: none"> · Conjuntivitis (frecuencia) y uveítis anterior · Úlceras orales · Onicopatía · Balanitis circinada y queratoderma blenorragica (sólo en las de etiología urogenital) · Uretritis, cervicitis · Artritis + uretritis + conjuntivitis = síndrome de Reiter 	<ul style="list-style-type: none"> · Indometacina · Sulfasalacina o MTX para formas refractarias
Artritis psoriásica	Sólo en las formas con sacroileítis (88% si la afectación es bilateral, 22% si es unilateral)	<ul style="list-style-type: none"> · 10% · Similar a la espondilitis anquilosante 	<ul style="list-style-type: none"> · Cuatro formas, la más frecuente la poliarticular simétrica · Casi siempre precedidas por afectación cutánea · Dactilitis · Predomina MMSS · Imagen "lápiz-copa" 	<ul style="list-style-type: none"> · Afectación cutánea · Onicopatía · Iridociclitis 	<ul style="list-style-type: none"> · Similar a AR · Muy eficaz el MTX, tanto para afectación cutánea como articular
EII	50-75% (sólo en espondilitis)	<ul style="list-style-type: none"> · Se produce en 2-20% de EII · Curso no paralelo a enfermedad intestinal · Más frecuente en varones 	<ul style="list-style-type: none"> · 10-25% casos de EII · Curso paralelo a EII · Más frecuente cuando hay otras manifestaciones extraintestinales · Comienzo agudo · Sin asociación con HLA-B27 	<ul style="list-style-type: none"> · Acropaquias · Amiloidosis · Osteomalacia (malabsorción) · Osteoporosis 	<ul style="list-style-type: none"> · Espondilitis: AINE · Artritis periférica: tratamiento de patología intestinal

Tabla 39. Espondiloartropatías inflamatorias

Casos clínicos representativos

Un joven de 21 años viene a la consulta porque tiene, desde hace cuatro o cinco meses, un dolor constante en la región lumbosacra, que es peor en las primeras horas del día y mejora con la actividad. Recuerda que, dos años antes, sufrió un episodio de inflamación en rodilla que se resolvió completamente. También se queja de dolor en la caja torácica con los movimientos respiratorios. El examen físico demuestra la ausencia de la movilidad de la columna lumbar. ¿Cuál de los siguientes test nos ayudaría a confirmar el diagnóstico del paciente?

- 1) TC de columna lumbar.
- 2) Las radiografías de las articulaciones sacroilíacas.
- 3) Los niveles de antiestreptolisina O (ASLO).
- 4) La radiografía de tórax.

RC: 2

Hombre de 25 años que, diez días después de acudir a una despedida de soltero, comienza con inflamación de rodilla derecha y de ambos tobillos, conjuntivitis bilateral, aftas orales y erosiones superficiales no dolorosas en el glande. ¿Cuál sería el diagnóstico más probable?

- 1) Infección gonocócica.
- 2) Infección por *Staphylococcus aureus*.
- 3) Enfermedad de Reiter.
- 4) Sífilis.

RC: 3

Un hombre de 32 años, con antecedentes paternos de espondilitis anquilosante, consulta por dolor lumbar de seis meses de evolución, de presentación durante el reposo nocturno, acompañado de rigidez matutina intensa que mejora con la actividad, hasta desaparecer dos horas después de levantarse. Refiere haber notado mejoría importante de los síntomas, en tratamiento con diclofenaco. La exploración física únicamente muestra limitación ligera de la movilidad lumbar. ¿Cuál de las siguientes pruebas complementarias consideras más adecuada, inicialmente, para establecer un diagnóstico?

- 1) Resonancia magnética nuclear magnética lumbar, para descartar un proceso compresivo radicular, infeccioso o neoplásico.
- 2) TC de articulaciones sacroilíacas, para determinar la presencia de erosiones yuxtaarticulares, lo que establecería el diagnóstico de espondilitis anquilosante.
- 3) Radiografía anteroposterior de pelvis, para valorar la presencia de sacroileítis bilateral, que confirmaría el diagnóstico de espondiloartropatía.
- 4) Gammagrafía ósea con tecnecio-99, para valorar hipercaptación ósea patológica vertebral, lo que establecería el diagnóstico de espondiloartropatía.

RC: 3

Durante un crucero por el Mediterráneo, se produjo entre los pasajeros un brote de diarrea aguda. Los coprocultivos demostraron la presencia de *Shigella flexneri* en la mayoría de los pacientes. El médico del barco instauró tratamiento con medidas de soporte sin antibióticos, con lo que todos los pacientes se recuperaron en menos de una semana. Sin embargo, en los últimos días del viaje, la mitad de los pasajeros afectados por la infección tuvieron que ser evacuados a su lugar de origen porque desarrollaron diferentes formas de afectación articular, cuyo patrón más habitual fue oligoartritis de miembros inferiores. Respecto al episodio descrito, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- 1) El cuadro articular descrito se corresponde con una artritis reactiva, y sólo pudo presentarse en los pacientes con antígeno HLA-B27 positivo.
- 2) El diagnóstico más probable del cuadro descrito es el de artritis reactiva, también denominado síndrome de Reiter, en especial cuando se acompaña de manifestaciones mucocutáneas y oculares. En este proceso, el diagnóstico se establece por la positividad del antígeno HLA-B27.
- 3) El diagnóstico más probable es de artritis reactiva o síndrome de Reiter. Los pacientes con antígeno HLA-B27 positivo que la desarrollan tienen un peor pronóstico que los que no lo tienen.
- 4) La *Shigella flexneri* no se encuentra entre los gérmenes causales de la artritis reactiva, por lo que el cuadro descrito parece corresponder a un episodio de artritis, de probable origen viral, de nueva aparición.

RC: 3

Hombre de 42 años que, un año antes, presentó lesiones eritematosas, descamativas y pruriginosas en superficie extensora de ambos codos. Seis meses después, notó hinchazón y dolor en interfalángica del primer dedo de mano derecha y en interfalángicas (IF) de los dedos 2.º, 3.º y 5.º del pie derecho. Ausencia de antecedentes de pleuritis, diarrea, lumbalgia, ciática, iritis y uretritis. El examen físico muestra las lesiones cutáneas referidas en codos y en el lado derecho del cuero cabelludo. Junto a los fenómenos inflamatorios articulares descritos, se comprueba deformidad en "salchicha" (dactilitis) en IF de 3.º y 4.º dedos de pie izquierdo. Las uñas presentan lesiones punteadas, onicólisis y surcos horizontales palpables. Datos de laboratorio: ANA, factor reumatoide y serología de lúes negativos; hiperuricemia moderada y nivel elevado de IgA; PCR++, VSG 30 mm en 1.ª hora. Rx de manos: pequeñas erosiones periarticulares en IF distales de los dedos 2.º y 3.º de la mano derecha y sugerencia de osteólisis de falanges distales. Con más probabilidad, el paciente tendrá:

- 1) Artritis reumatoide.
- 2) Artritis psoriásica.
- 3) Artropatía amiloide.
- 4) Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.

RC: 2

Case study

A 21-year-old patient complains about a constant ache in the lumbosacral region since 4 or 5 months ago, which is worse in the early hours of the day and improves with activity. Two years ago he had an episode of knee swelling completely solved. He also complains of pain in the chest when breathing. Physical examination shows the absence of movement of the lumbar spine. Which of the following tests would help to confirm the diagnosis of the patient?

- 1) CT of the lumbar spine.
- 2) Radiographs of the sacroiliac joints.
- 3) Levels of antistreptolysin O (ASO).
- 4) Chest radiograph.

Correct answer: 2

08

ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS

Orientación

ENARM

En este capítulo se estudian tres enfermedades:

- Osteoporosis: sobre todo se debe recordar la actitud terapéutica y las características de los principales fármacos que se emplean y también diferenciar una fractura vertebral osteoporótica de una tumoral.
- Osteomalacia: apartado poco importante. Hay que fijarse en su fisiopatología y reconocerla dentro de un caso clínico.
- Paget: imprescindible revisar foto de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento.

Aspectos esenciales

- 1 La osteoporosis se define como la pérdida de masa ósea igual o superior a 2,5 ds (desviación estándar) respecto a la masa ósea de sujetos jóvenes del mismo sexo.
- 2 Las formas más habituales de osteoporosis son la tipo I (posmenopáusica) y tipo II (senil). Como patologías secundarias que pueden producirla, son importantes las enfermedades endocrinas, como hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo e insuficiencia gonadal.
- 3 El tratamiento actual de la osteoporosis incluye, sobre todo, los moduladores de los receptores estrogénicos (raloxifeno), los bifosfonatos y la teriparatida.
- 4 La enfermedad de Paget suele presentarse en ancianos y descubrirse por alteraciones radiológicas en la estructura ósea o elevación de fosfatasa alcalina. Su extensión se puede conocer con la gammagrafía ósea. El tratamiento de elección en los pacientes sintomáticos son los bifosfonatos.
- 5 La causa más frecuente de osteomalacia es el déficit de aporte de la vitamina D. El patrón bioquímico característico es: hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, elevación de la fosfatasa alcalina y descenso de la 25(OH) vitamina D.

El remodelado óseo es un proceso continuo que se lleva a cabo en el hueso, reparando las microlesiones y permitiendo la renovación de este. Consta de tres fases (Figura 31). Las alteraciones en estas “fases” originan las enfermedades metabólicas óseas.

	RESORCIÓN	FORMACIÓN	MINERALIZACIÓN
Responsable	Osteoclasto	Osteoblasto	Vitamina D
Marcador bioquímico	Hidroxiplolina urinaria	Fosfatasa alcalina	
Enfermedad	Osteoporosis (resorción > formación)	Paget. Resorción y posteriormente formación exageradas	Osteomalacia

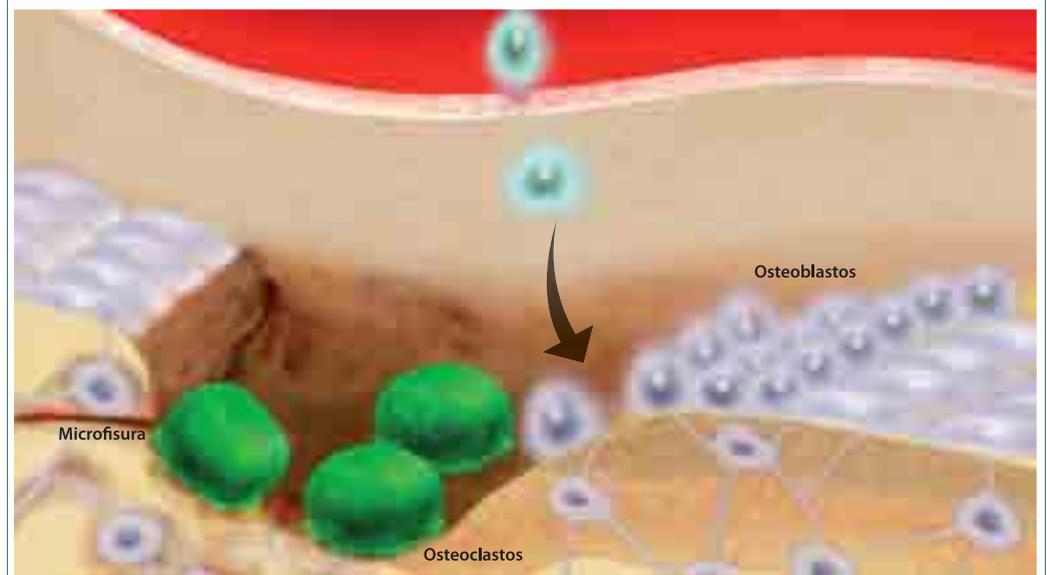


Figura 31. Remodelado óseo

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.

Cuatro factores principales predicen el riesgo de fractura relacionada con osteoporosis: baja densidad mineral ósea, fracturas por fragilidad previa, edad e historia familiar de osteoporosis.

Los factores de riesgo asociados con baja densidad mineral ósea incluyen: sexo femenino, incremento en la edad, deficiencia de estrógenos, raza blanca, peso e índice de masa corporal bajos, tabaquismo e historia familiar de osteoporosis o fracturas.

Desde un punto de vista histológico, la enfermedad se caracteriza por la 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 (ds) 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 -2,5 ds respecto a la masa ósea de los adultos jóvenes (*T score*) (Tabla 40).

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.

MASA ÓSEA NORMAL	<i>T score</i> > -1 ds
OSTEOPENIA	<i>T score</i> comprendido entre -1 ds y -2,5 ds
OSTEOPOROSIS DENSITOMÉTRICA	<i>T score</i> < -2,5 ds
OSTEOPOROSIS GRAVE	OP densitométrica + fractura

ds: desviación estándar (*standard deviation*)

Tabla 40. Definiciones de masa ósea

Clasificación

Aunque se puede mostrar la aparición de osteoporosis en el seno de otras enfermedades, fundamentalmente endocrinológicas, o en ciertos trastornos hereditarios, la mayoría de los casos pertenecen al grupo de osteoporosis primarias o no asociadas a otras enfermedades.

Actualmente se tiende a abandonar la distinción entre osteoporosis tipo I y tipo II para incluirlas en una única categoría de osteoporosis involutiva (Tabla 41).

La osteoporosis de tipo I (posmenopáusica) ocurre en mujeres posmenopáusicas entre los 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.

RECUERDA
La obesidad protege frente a la osteoporosis.

La osteoporosis de tipo II (senil) se detecta en mujeres y varones por encima de los 70 años y se

asocia con fracturas tanto vertebrales, como de los huesos largos de cuello femoral, de húmero proximal, de tibia proximal y de pelvis (Figura 32).

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS	
Osteoporosis primaria	<ul style="list-style-type: none"> · Tipo I o posmenopáusica · Tipo II o senil · Idiopática juvenil y del adulto joven
Osteoporosis secundaria	<p>Enfermedades endocrinológicas y metabólicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hipogonadismo · Hiperparatiroidismo · Hiperkorticismo (exógeno o endógeno) · Hipertiroidismo · Hipofosfatasa · Asociada a otras enfermedades metabólicas <p>Genéticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Osteogénesis imperfecta · Homocistinuria · Síndrome de Ehlers-Danlos · Síndrome de Marfan <p>Fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Corticoides · Heparina · Antiestrógenos <p>Inmovilización</p> <p>Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Escorbuto · Artritis reumatoide · Desnutrición · Alcoholismo · Mastocitosis sistémica · Mieloma · Asociación de factores favorecedores: sexo femenino, raza blanca, talla baja, dieta pobre en calcio y exceso de proteínas, falta de ejercicio, alcohol, cafeína

Tabla 41. Clasificación de la osteoporosis

RECUERDA
La causa más frecuente de osteoporosis es la primaria.

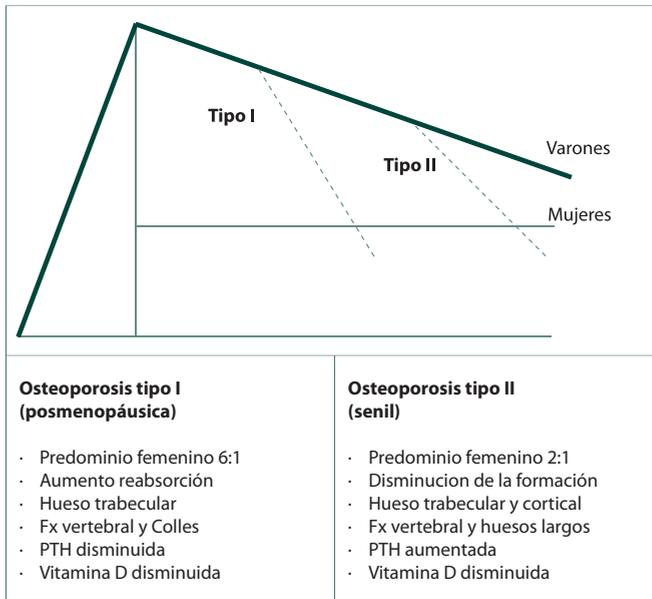


Figura 32. Tipos de osteoporosis involutiva

Manifestaciones clínicas

La pérdida de masa ósea no produce ningún síntoma. Las manifestaciones clínicas se derivan de la aparición de fracturas. No obstante, se estima que sólo 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 D6 debe hacer sospechar enfermedad tumoral maligna con infiltración del cuerpo vertebral (por ej., mieloma). Las fracturas por colapso del cuerpo vertebral suelen ser anteriores y generan una deformidad en cuña que contribuye a la disminución de la talla y a la cifosis dorsal.

La consecuencia más relevante de la osteoporosis es la fractura, la cual se puede producir en cualquier sitio; sin embargo, se recomienda investigar si se produce o aumenta la frecuencia de presentación en las siguientes localizaciones:

- Vertebral (mitad inferior dorsal y superior lumbar (L1-L3), asintomática en 2/3 de los pacientes. Se puede manifestar como una pérdida de altura y cifosis progresiva.
- Cadera (fémur proximal). Se asocian con aumento de la morbilidad y de la mortalidad.
- Fractura de Colles (radio distal).
- Pelvis, húmero proximal, fémur distal y costillas.



RECUERDA

Es una enfermedad asintomática hasta que aparece la fractura, siendo la vertebral la más frecuente.

Manifestaciones radiológicas

Antes de que se produzca el colapso vertebral, se observa una disminución de la densidad mineral y la prominencia de los platillos, adoptando la vértebra una configuración bicóncava. Sin embargo, la radiografía 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

Las indicaciones de determinación de la densidad ósea mediante densitometría son un asunto controvertido. Estaría indicada en pacientes que tuvieran riesgo de fractura elevado (por la coexistencia de varios factores de riesgo) o en los pacientes que están recibiendo tratamiento con el fin de valorar su eficacia. El patrón bioquímico más habitual de la osteoporosis es la normalidad, aunque en un 20% de los casos de osteoporosis de tipo I se encuentra hipercalcemia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con aquellos procesos que produzcan pérdida de masa ósea y fracturas (Tabla 42). Entre los más habituales se encuentran los siguientes:

- **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”, por lo que es 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, hiperfosfatemia con hipofosfatemia e hipercalcemia secundaria, 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, se apreciará elevación de los parámetros bioquímicos de formación y resorción ósea (fosfatasa alcalina, hidroxiprolinuria o piridolina), así como una captación gammagráfica característica.

MIELOMA	VSG aumentada, hipercalcemia, componente monoclonal en suero y orina
OSTEOMALACIA	Hipocalcemia, hipofosforemia y aumento de la FA Líneas de Looser-Milkman
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	Descenso difuso de la densidad ósea Diagnóstico por biopsia ósea
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	Hipercalcemia, hipofosfatemia con hiperfosfatemia e hipercalcemia
METÁSTASIS ÓSEAS	VSG aumentada, afectación del pedículo y arco posterior
ENFERMEDAD DE PAGET	Elevación de los parámetros de resorción y formación ósea

Tabla 42. Diagnóstico diferencial de la osteoporosis

Tratamiento

- **Tratamiento de las fracturas producidas por osteoporosis.** 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). Estaría indicada cuando el tratamiento conservador no resulta eficaz y siempre que persiste edema óseo en la RM.
- **Tratamiento a largo plazo (profilaxis primaria o secundaria).** Estaría indicado en personas con alto riesgo de padecer fractura. Este viene condicionado por la edad, el antecedente de fractura osteoporótica propia o en un familiar de primer grado a partir de los 50 años, por la edad y por la presencia de alteraciones morfométricas (acunamientos) radiológicas en columna dorsolumbar. Asimismo, se debe tener en consideración causas de osteoporosis secundaria como la administración prolongada de corticoides. La administración de dosis superiores a 5 mg durante más de tres meses es indicación de tratamiento con suplementos de calcio y bifosfonatos en pacientes de edad avanzada.

El tratamiento también incluye evitar factores de riesgo como el tabaquismo, el alcoholismo o una nutrición inadecuada, así como ejercicio adecuado y terapia farmacológica:

- **Bifosfonatos:** alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato. Son análogos del pirofosfato inorgánico y se caracterizan por ser potentes inhibidores de la resorción ósea. Disminuyen la aparición de fracturas vertebrales y del cuello de fémur. Existen preparados de administración diaria, semanal, mensual e incluso anual. Sus efectos secundarios son principalmente gastrointestinales (esofagitis, gastritis) y la aparición de mialgias y dolor óseo. La administración intravenosa se asocia a síndrome pseudogripal. Asimismo, está descrita la aparición de osteonecrosis del maxilar, pero la mayoría de estos casos se produce en pacientes oncológicos en los que los bifosfonatos se emplean para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral o de las metástasis óseas y, en estos casos, las dosis son más elevadas y la administración es intravenosa.
- **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 la incidencia del cáncer de mama sin incremento en el riesgo de cáncer de útero (a diferencia del tamoxifeno). Al igual que los estrógenos, incrementan el riesgo de enfermedad tromboembólica. Asimismo, se debe 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.
- **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 hacen que su uso se restrinja a las formas más graves de enfermedad.
- **Ranelato de estroncio.** Actúa de forma dual aumentando la formación y disminuyendo la resorción.
- **Calcitonina.** Es una hormona polipeptídica sintetizada por las células C o parafoliculares de la 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 24 horas antes de iniciar el tratamiento, para evitar la hipercalcemia.

- **Terapia hormonal sustitutiva.** La administración de estrógenos, con o sin progestágenos, reduce de forma significativa la aparición de fracturas vertebrales y en cuello de fémur en mujeres posmenopáusicas. Se añade como potencial efecto beneficioso la reducción del cáncer colorrectal. Sin embargo, está 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 y la disponibilidad de fármacos eficaces ha hecho que actualmente ya no esté indicada esta medida en el tratamiento de la osteoporosis.
- **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.
- Las tiazidas pueden corregir la hipercalcemia que aparece en algunas osteoporosis, y los andrógenos se emplean en las osteoporosis del varón con hipogonadismo.

• Tratamiento no farmacológico.

Se debe evitar o reducir el consumo de alcohol, la ingestión abundante de café y evitar el hábito tabáquico.

Existe evidencia de que la realización de actividad física a edad temprana contribuye a incrementar el pico de masa ósea y aumenta la DMO en todos los sitios. Los tres componentes de un programa de ejercicio para mantener una estructura ósea incluyen ejercicio de impacto, fortalecimiento y entrenamiento de balance.

Los programas de ejercicio que combinan ejercicio de bajo impacto y fortalecimiento de alta intensidad mantienen la densidad mineral ósea de hombres y mujeres posmenopáusicas.

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. La alteración de la 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, y que pueden agruparse en dos clases:

- **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 hepato-biliar 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 anticonvulsivos, defectos hereditarios del receptor de la 1,25(OH)₂ vitamina D, que

produce el raquitismo hereditario dependiente de vitamina D tipo II –provocado por alteración del receptor de la vitamina D–).

- **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 hipofosfática resistente a la vitamina D de aparición en el adulto, acidosis tubular renal, ingesta de fármacos, síndrome de Fanconi).

Fisiopatología

La Figura 33 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.

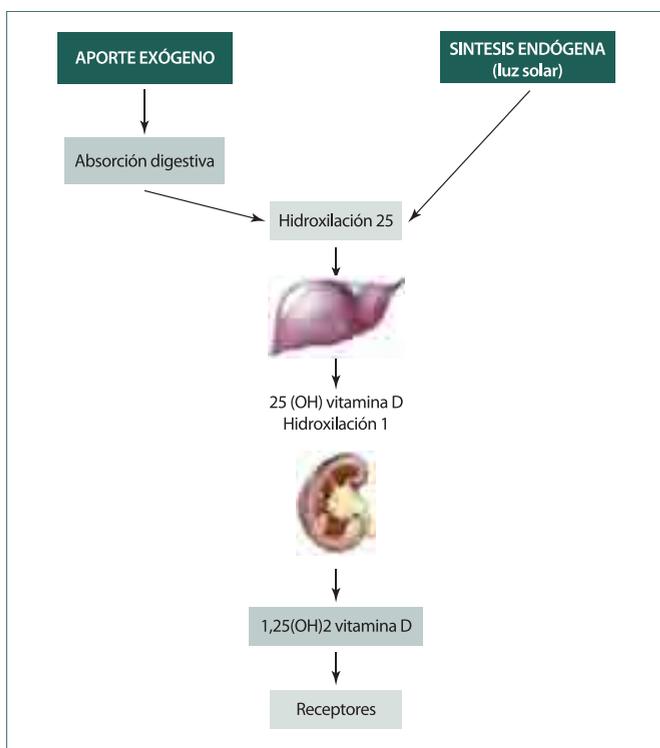


Figura 33. Metabolismo de la vitamina D

RECUERDA
 La sola disminución del fosfato en sangre provoca osteomalacia, sin necesidad de hiperparatiroidismo secundario.

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 vitamina D, puede llegar a existir hipocalcemia grave y tetania. El cráneo muestra un abombamiento patológico con ensanchamiento de las suturas (cráneo tabes). La prominencia de las uniones condrocostales se denomina

rosario raquíptico. Si no se trata, aparecen deformidades en pelvis y extremidades, arqueándose la tibia, el fémur, el cúbito y el radio.

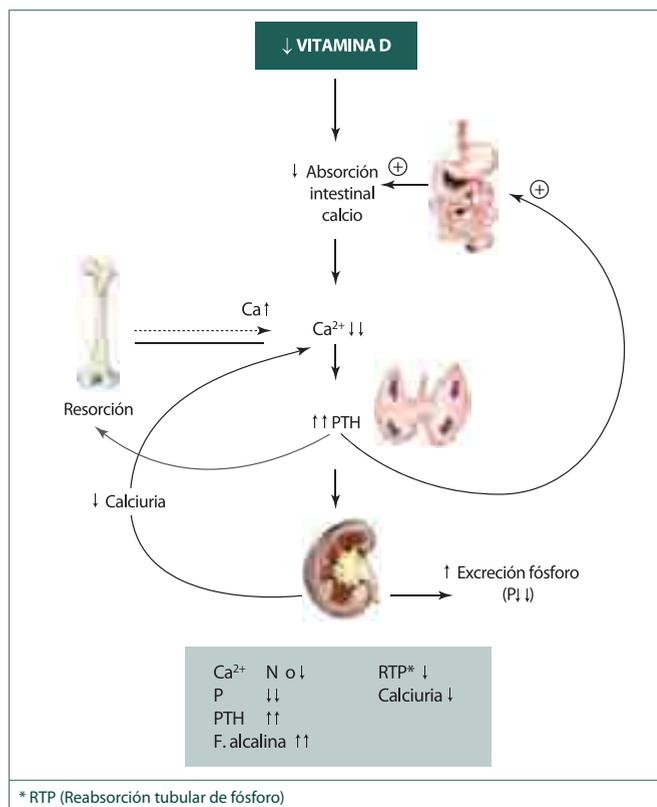
Las manifestaciones de la osteomalacia son menos claras. Las deformidades óseas suelen pasar desapercibidas. El síntoma más característico es la presencia de dolor óseo, sordo y difuso que se exagera a la palpación, así como debilidad muscular, sobre todo, proximal, afectando a cintura escapular y pelviana. No produce alteraciones específicas en el electromiograma (EMG) ni en la biopsia. Pueden existir fracturas patológicas, en las que se distinguen 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.

RECUERDA
 Es típico en la radiografía observar las pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman.

Laboratorio

Déficit de vitamina D (Figura 34). Calcio normal o descendido, fósforo descendido, descenso de 25(OH)D. En cambio, los niveles de 1,25(OH)₂D pueden estar normales o incluso elevados por el hiperparatiroidismo secundario, que activa la hidroxilasa renal. Cuando los niveles de 25(OH)D se reducen significativamente, las concentraciones de 1,25(OH)₂D acaban también disminuyendo. Existe una elevación de PTH (por hiperparatiroidismo secundario).

RECUERDA
 El pámetro bioquímico más útil en la osteomalacia es el descenso de 25(OH)D.



* RTP (Reabsorción tubular de fósforo)

Figura 34. Déficit de vitamina D

Hepatopatía colestásica, obstrucción biliar extrahepática. Muestran unos niveles séricos reducidos de 25(OH)D, no sólo por la disminución de absorción de vitamina D, sino también por la reducción de la hidroxidación y producción hepática de 25(OH)D.

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

Trastornos tubulares renales. Mantienen concentraciones séricas de calcio dentro del nivel normal y padecen hipofosfatemia. PTH normal. Insuficiencia renal crónica. Se encontrarán niveles normales de 25(OH)D y reducidos de 1,25(OH)₂D, así como hipocalcemia e hiperfosfatemia, elevación de PTH (hiperparatiroidismo secundario).

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 (Figura 35). 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 y 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 tetraciclina, 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 D₂ (ergocalciferol) o vitamina D₃ (colecalfiferol) vía oral, de 800 a 4.000 UI, durante tres meses, con mantenimiento posterior en dosis fisiológicas (400-800 UI/día).
- 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 g de carbonato cálcico).
- Tratamiento crónico con anticonvulsivos: vitamina D, 1.000 UI/día.
- Insuficiencia renal crónica: calcitriol 0,25 µg/día (1,25(OH)₂D₃).
- Osteomalacia hipofosfatémica (osteomalacia resistente a la vitamina D): fósforo 1-4 g/día y calcitriol 0,2 µg/día.

8.3. Enfermedad ósea de Paget

Se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres y la prevalencia aumenta con la edad. Su distribución geográfica es irregular, con fuerte tendencia a la agregación familiar (compatible con una herencia autosómica dominante o con un mecanismo multifactorial, con varios genes actuando de forma conjunta con agentes ambientales). 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.

Fisiopatología

La característica principal de esta enfermedad es el aumento de resorción ósea, seguido de un incremento compensatorio en la síntesis

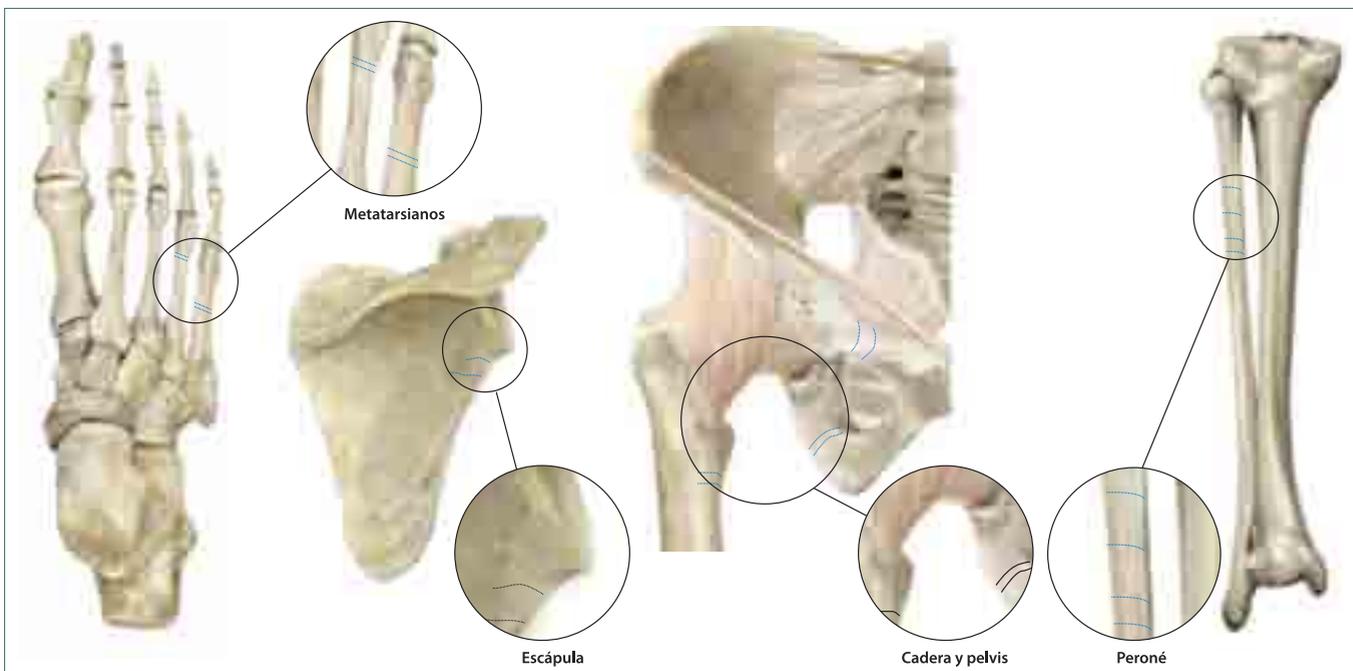


Figura 35. Localizaciones más frecuentes de pseudofracturas de Looser-Milkman

sis (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, si bien el hueso neoformado se deposita al “azar” con un aspecto entrelazado muy diferente al hueso normal. 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 producción de IL-6 en los focos de la enfermedad, que puede contribuir a la activación osteoclástica. El incremento 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, piridinolina, deoxipiridinolina).

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 tetraplejia (Figura 36).

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, piridinolina, deoxipiridinolina y telopéptido) suelen estar elevados. En la actualidad se sigue utilizando como prueba de elección para el despistaje y la respuesta al tratamiento los niveles de fosfatasa alcalina.

Alteraciones radiológicas (Tabla 43)

La pelvis es la estructura ósea más afectada, seguida de la columna lumbosacra y dorsal, fémur, cráneo, tibia, 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. La vértebra de marfil o ebúrnea es debida al aumento difuso de la radiodensidad de las vértebras.

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 el grosor del diploe externo, y 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 tecnecio permite definir las lesiones atípicas. La gammagrafía con bifosfonatos marcados con Tc-99 permite comprobar la extensión de la enfermedad.

- Aumento del tamaño del hueso
- Engrosamiento cortical
- Alteraciones del patrón trabecular
- Coexistencia de áreas líticas y blásticas
- Fracturas
- “Vértebras en marco”
- Osteoporosis circunscrita

Tabla 43. Alteraciones radiológicas de la enfermedad de Paget

Complicaciones

- **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 un tercio del esqueleto, puede producir una elevación del gasto cardíaco, aunque rara vez produce insuficiencia cardíaca, salvo en pacientes con cardiopatía previa.
- **Fracturas patológicas,** artropatía por vecindad (más frecuente coxofemoral), síndromes neurológicos compresivos, trastornos bucodentales.
- **Mayor incidencia de cálculos urinarios por hipercalciuria.** Rara vez se produce hipercalcemia. También existe mayor incidencia de hiperuricemia y gota.
- **Sarcoma.** Aparece en el 1% de los pacientes. Es la complicación más grave, y suele localizarse en el fémur, el húmero, el cráneo, los huesos de la cara y pelvis. El aumento del dolor y de la tumefacción, junto con un incremento exagerado de los niveles de fosfatasa alcalina, deben hacer sospechar su presencia. Para el diagnóstico de esta complicación resulta de gran utilidad la RM y la TC, pero para la confirmación es necesaria la realización de biopsia ósea.

Tratamiento

Muchos pacientes no requieren tratamiento porque la enfermedad es localizada y asintomática. Las indicaciones son: dolor óseo persistente, compresión nerviosa, deformidad ósea de progresión rápida que dificulta la marcha, insuficiencia cardíaca, hipercalcemia e hipercalciuria, 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.

Se dispone de dos tipos de fármacos: la calcitonina y los bifosfonatos (alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato), que coinciden en

su efecto inhibitor sobre los osteoclastos y, por 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 presentan una acción más potente y sostenida que la calcitonina, por lo que son de elección en la actualidad.

ALTERACIONES DE LOS HUESOS DEL CRÁNEO

Osteoporosis circunscritas en los huesos del cráneo e impresión basilar

Lesiones osteoscleróticas en el diploe craneal

ALTERACIONES AUDITIVAS

Sordera de conducción y neurosensorial

ALTERACIONES DE LAS COSTILLAS Y LAS VÉRTEBRAS DORSALES

Vértebra en marco

Gammagrafía: afectación dorsal y costal intensa

ALTERACIONES CARDÍACAS

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

Estenosis del canal medular que predispone a neuropatías

Cuerpos vertebrales cuadrados

Imagen TC

ALTERACIONES RENALES

- Hipercalcemia con hipercalciuria

Tibia "en sable" y otras deformidades óseas

Fracturas de estrés en las zonas de distensión

Osteosarcomas (1%)

Artrosis y dolor óseo

Figura 36. Enfermedad de Paget

Casos clínicos representativos

La aparición de un osteosarcoma en una persona de 65 años nos haría pensar en la existencia previa de uno de los siguientes antecedentes:

- 1) Traumático.
- 2) Mucopolisacaridosis.
- 3) Enfermedad de Paget.
- 4) Displasia fibrosa.

RC: 3

Hombre de 86 años, con historia de dolor en rodilla derecha. En la exploración, se observa que la pierna de ese lado es 3 cm más corta que la izquierda, y que la tibia está ligeramente arqueada. Las pruebas de laboratorio son normales, excepto una fosfatasa alcalina de 382 U/l (normal < 120 U/l). La radiografía de rodilla muestra cambios degenerativos, y la de la tibia constata el arqueamiento y revela una cortical engrosada, con zonas esclerosadas y radiotransparentes entremezcladas. En la gammagrafía ósea, captan la rodilla y la tibia. Ente las siguientes, la opción terapéutica más apropiada es:

- 1) Antiinflamatorios no esteroideos.
- 2) Antiandrógenos.

- 3) Alendronato.
- 4) Calcio y vitamina D.

RC: 3

Una mujer de 78 años presenta dificultad para subir escaleras y levantarse de una silla. Refiere anorexia y pérdida de 10 kg de peso desde un tiempo que no precisa. Ha estado deprimida desde el fallecimiento de su marido, saliendo poco de casa. En la exploración, se observa una debilidad muscular señalada y dolor a la presión de la tibia. Calcio sérico 8,8 mg/dl (N: 8,5-10,5) con 4 g/dl de albúmina (normal); fósforo 2,2 mg/dl (normal 2,2-4,5); fosfatasa alcalina 312 U/l (N < 120). ¿Qué prueba diagnóstica, de las siguientes, hay que seleccionar para orientar a la enfermedad?

- 1) 25 hidroxicolecalciferol.
- 2) 1,25 dihidroxicolecalciferol.
- 3) Prueba de supresión con dexametasona.
- 4) Hormona tireotropa hipofisaria.

RC: 1

Case study 

80-year-old man is detected in a blood test an increased alkaline phosphatase. You think of Paget's bone disease. What is the optimal test to give us the idea of extension of the disease?

- 1) Resonance holocorporal.
- 2) Bone scan with Tc-99.

- 3) Rx serial marrow.
- 4) Emission tomography scan.

Correct answer: 2

09

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Orientación

ENARM

Atención a la tabla que diferencia la forma difusa de la circunscrita.

Aspectos esenciales

- 1 Existen formas de esclerodermia exclusivamente cutáneas. La más frecuente es la morfea en placas, mientras que la forma lineal es la que produce adherencia a planos profundos.
- 2 La diferencia entre forma difusa y limitada se establece por lo extenso de la afectación cutánea: cara y distal a los codos y rodilla en la limitada, y proximal a estas localizaciones en la difusa.
- 3 La forma difusa tiene un curso rápidamente progresivo, extensa y grave afectación cutánea, y afectación sistémica especialmente pulmonar. Se asocia a los anticuerpos antitopoisomerasa I.
- 4 La forma circunscrita (habitualmente manifestada como un síndrome de CREST) tiene un curso lentamente progresivo y mejor pronóstico, excepto en aquellos casos en los que se desarrolle una cirrosis biliar primaria o hipertensión pulmonar primaria. Se asocia a los anticuerpos anticentrómero.
- 5 La principal causa de muerte es el daño pulmonar, ya que la afectación renal se puede controlar aceptablemente con los IECA.
- 6 Los anticuerpos característicos e imprescindibles para diagnosticar una enfermedad mixta del tejido conjuntivo son los anti-RNP.

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida pero una de sus manifestaciones más constantes es el engrosamiento cutáneo por lo que, a menudo, se la denomina esclerodermia. Entre los órganos que pueden verse afectados se encuentran el tubo digestivo, el pulmón, el riñón, etc.

9.1. Clasificación

En primer lugar, habría que distinguir entre dos grandes formas, aquellas que muestran únicamente afectación cutánea (esclerodermia localizada) de aquellas que muestran afectación visceral (esclerosis sistémica) (Tabla 44).

ESCLEROSIS SISTÉMICA	<ul style="list-style-type: none"> · Esclerosis sistémica cutánea difusa · Esclerosis sistémica cutánea limitada · Esclerosis sistémica sin esclerodermia · Enfermedad mixta del tejido conjuntivo · Enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo
ESCLERODERMIA LOCALIZADA	<ul style="list-style-type: none"> · Morfea en placas · Morfea lineal (<i>coup de sabre</i>) · Morfea generalizada · Morfea panesclerosante invalidante del niño
TRASTORNOS AFINES INDUCIDOS POR PRODUCTOS QUÍMICOS O DESENCADENANTE INMUNITARIO	<ul style="list-style-type: none"> · Síndrome del aceite tóxico · Síndrome mialgia-eosinofilia · Fibrosis inducida por bleomicina, pentazocina, cloruro de vinilo, etc. · Enfermedad injerto contra huesped
OTROS SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES	<ul style="list-style-type: none"> · Fascitis eosinofílica · Escleromixedema

Tabla 44. Clasificación de la esclerodermia

Dentro de la ES se distinguen, a su vez, principalmente dos formas clínicas (Tabla 45).

- Con afectación cutánea difusa, tanto distal como proximal (a codos y rodillas) en las extremidades y que puede afectar al tronco), suele ser rápidamente progresiva, y puede acompañarse de afectación visceral extensa y, por tanto, de mayor gravedad. Su marcador serológico son los anticuerpos antitopoisomerasa 1 (anti-SCL-70), que se asocian especialmente a la afectación pulmonar grave.
- Con afectación cutánea limitada (zonas distales de las extremidades y cara), que puede 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. 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 primarias. Su marcador serológico son los anticuerpos anticentrómero.

	ESCLEROSIS SISTÉMICA LIMITADA	ESCLEROSIS SISTÉMICA DIFUSA
Extensión cutánea	Cara y parte distal de extremidades	Cara y parte distal y proximal de las extremidades y tronco
Fenómeno de Raynaud	100% Precede en años a la afectación cutánea	90% Comienzo reciente en relación a la afectación cutánea
Curso clínico	Lentamente progresivo	Rápidamente progresivo
Clínica	CREST (Calcinosis, Raynaud, alteración Esofágica, eSclerodactilia, Telangiectasias) Afectación visceral: CPB, HTP	Afectación visceral grave: · Pulmonar: EPID, HTP · Renal · Cardíaca
Anticuerpos	Anticentrómero	Antitopoisomerasa (Anti-SCL-70)
Capilaroscopia	Dilatación de asas	Megacapilares. Áreas avasculares
Pronóstico	Condicionado por la afectación visceral	Desfavorable

Tabla 45. Principales formas clínicas de la esclerosis sistémica

La afectación visceral sin manifestaciones cutáneas (esclerosis sistémica sin esclerodermia) es un cuadro muy poco habitual.

RECUERDA

- La rapidez en la evolución de los cambios cutáneos se relaciona con la gravedad de la afectación visceral.

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

Esclerodermias exclusivamente cutáneas

Se describen brevemente, a continuación, las formas clínicas con afectación exclusivamente cutánea, sin embargo, el resto del capítulo se referirá siempre a la esclerosis sistémica.

- **Morfea en placas** (Figura 37). Es la forma más frecuente. Son placas nacaradas, escleróticas, de tamaño variable, que afectan fundamentalmente al tronco. Alrededor de ellas se puede observar un halo violáceo (*lilac ring*). Pueden ser edematosas al inicio, y no se adhieren a estructuras profundas. Se resuelven dejando atrofia, alteraciones de la pigmentación y ausencia de anejos.



Figura 37. Morfea en placas

- **Esclerodermia lineal**. Es 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 atrofas musculares y, en ocasiones, produce lesiones en la cortical del hueso (forma melorreostótica).
- **Morfea en gotas**. Múltiples lesiones de pequeño tamaño que afectan al cuello y el tronco, y sólo están discretamente engrosadas.
- **Morfea generalizada**. Placas diseminadas por toda la superficie cutánea. Es una forma grave, con dificultad para la movilidad y atrofia muscular. No hay afectación sistémica.
- **Otros cuadros relacionados**. Fascitis eosinofílica o los síndromes esclerodermiformes inducidos por productos químicos: síndrome del aceite tóxico, enfermedad por cloruro de polivinilo, ingestión de L-triptófano o desencadenantes inmunológicos como la enfermedad injerto contra huésped crónica.

9.2. 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). En la infancia es excepcional.

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.

9.3. 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.

- **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.
- **Factores ambientales.** La sospecha de que determinados factores ambientales puedan estar implicados en la aparición de la enfermedad se basa en el hecho de que la exposición a diferentes agentes puede generar manifestaciones clínicas parecidas a la ES (cloruro de polivinilo, hidrocarburos, resinas epoxi, bleomicina, pentazocina, implantes de silicona, etc.). Dos situaciones peculiares son el síndrome del aceite tóxico y el síndrome de eosinofilia-mialgia producido por la ingesta de L-triptófano. Ambos se detallan más adelante en este capítulo.
- **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 antilaminina o los anticuerpos frente al colágeno tipo IV), la principal alteración se encuentra en la inmunidad celular.

En cuanto a la patogenia de la enfermedad los tres procesos fundamentales son el daño vascular (predominantemente endotelial), la síntesis de cantidades exageradas de colágeno y la alteración inmunitaria.

En resumen, un agente lesivo, actualmente desconocido, actuaría frente a la célula endotelial y 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. Además, el endotelio dañado produce menor cantidad de prostaciclina y, por tanto, favorece la vasoconstricción y la isquemia.

Los anticuerpos anticélula endotelial se identifican en un amplio porcentaje de pacientes con ES, especialmente en la forma difusa, aunque no son exclusivos de esta enfermedad y pueden encontrarse en otras alteraciones del tejido conjuntivo.

9.4. Manifestaciones clinicopatológicas

- **Fenómeno de Raynaud.** El fenómeno de Raynaud es una manifestación habitual (100% en la forma limitada y en más del 90% en la difusa) que ya está presente años antes de que se desarrollen el resto de las manifestaciones propias de la enfermedad en la forma cutánea limitada.



Figura 38. Fenómeno de Raynaud

En las formas de afectación cutánea difusa, los demás síntomas se manifiestan en menos de un año desde la aparición del fenómeno de Raynaud, que se caracteriza por el desarrollo de palidez, cianosis (que se acompaña de parestias) 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 (Figura 38).

- **Alteraciones cutáneas.** A excepción de los raros casos de ES sin esclerodermia, la afectación cutánea es una constante de la enfermedad. Tiene lugar inicialmente una fase edematosa, en la que se produce una tumefacción de las manos (*puffy fingers*) 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 unos cuantos 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.

Estas alteraciones hacen que en las extremidades se limite la movilidad, aparezcan contracturas en flexión y úlceras digitales. Estas últimas son una manifestación cardinal de la enfermedad. Suelen aparecer en los pulpejos de los dedos o sobre las prominencias óseas, son dolorosas y tienen una evolución tórpida. A menudo se sobreinfectan y pueden originar osteomielitis, gangrena y requerir amputación (Figura 39). 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 y, a menudo, con prurito.

También se pueden encontrar hiperpigmentación o hipopigmentación y telangiectasias. Otra manifestación cutánea es la calcinosis en forma de depósitos cálcicos localizados en tejido celular 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 39. Úlceras digitales

- **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 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 menos habitual 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 variaciones 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.

- **Alteraciones gastrointestinales.** Son la manifestaciones viscerales más frecuentes (Tabla 46).

	CUTÁNEA LIMITADA (%)	CUTÁNEA DIFUSA (%)
Fenómeno de Raynaud	100	90
Afección cutánea	90	100
Afección esofágica	85	75
EIPD*	30	60
HTP**	25	15
Crisis renal	< 5	15

* Enfermedad intersticial pulmonar difusa
** Hipertensión pulmonar primaria

Tabla 46. Manifestaciones clínicas en la esclerosis sistémica

- **Esófago.** La mayoría de los pacientes presentan disfunción esofágica con hipomotilidad en los dos tercios inferiores y disfunción del esfínter esofágico inferior, lo que se traduce en esofagitis por reflujo, que puede producir metaplasia de Barrett

(realizar seguimiento endoscópico cada 2-3 años) y estenosis esofágica inferior. Los síntomas que origina son disfagia, pirosis, plenitud epigástrica y dolor retroesternal. No obstante, es poco común que se produzca sangrado o evolución hacia un adenocarcinoma. La manometría objetiva la afectación esofágica y la pHmetría constata la presencia de reflujo. Los pacientes con fenómeno de Raynaud aislado (sin patología del tejido conjuntivo) pueden presentar también alteraciones en la motilidad esofágica.

! RECUERDA

- La manifestación visceral más frecuente es la gastrointestinal (disfagia, pirosis, íleo y estreñimiento).

- **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).

La presencia de ectasias a cualquier nivel del tubo digestivo (*watermelon stomach*) puede dar lugar a sangrados, en el caso del intestino delgado pueden ser de difícil diagnóstico. Una manifestación menos frecuente es la neumatosis cistoide, que se aprecia radiológicamente por la presencia de quistes radiolucientes 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. La asociación de ES y cirrosis biliar primaria se denomina síndrome de Reynolds.

- **Afectación pulmonar.** Dentro de la afectación visceral, solamente es superada en frecuencia por la alteración gastrointestinal. Además, la afectación pulmonar ha sustituido a la renal como principal causa de muerte en la ES. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EIPD) que evoluciona a fibrosis pulmonar de los lóbulos inferiores es la alteración más característica. La radiología puede ser normal en fases iniciales, en las que sin embargo, se pueden encontrar alteraciones de las pruebas de función pulmonar (disminución de la FVC y de difusión de CO o disminución de la PO₂ con el ejercicio). La realización de tomografía de alta resolución permitirá objetivar precozmente el daño intersticial. La hipertensión arterial pulmonar (HTP) primaria (en ausencia de fibrosis pulmonar) se produce en el 20%, sobre todo, en aquellos con afectación cutánea limitada.

La HTP se puede valorar mediante la ecocardiografía, pero su diagnóstico de certeza requiere el estudio hemodinámico de cavidades derechas. Datos recientes apoyan el uso del péptido cerebral natriurético o BNP (*Brain natriuretic peptid*) que está elevado, para el despistaje de los pacientes con probabilidad de presentar HTP, así como la respuesta al tratamiento.

En la ES existe un aumento de la incidencia de carcinoma bronquioalveolar. 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.

- **Alteraciones cardíacas.** No suelen ser clínicamente llamativas, aunque cuando aparecen se asocian a mal pronóstico, y peor pronóstico en varones, pacientes ancianos, úlceras digitales o miositis. 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 vasospasmo (fenómeno similar al de Raynaud pero a nivel coronario), lo que da lugar a una alteración patológica característica denominada "necrosis en banda".
- **Afectación renal.** Se produce como una hipertensión arterial maligna con la repercusión visceral correspondiente a la "crisis renal" (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 permitido que la afectación renal haya dejado de ser la principal causa de muerte en estos pacientes, pasando la afectación pulmonar a ocupar ese puesto. Estos cambios pueden encontrarse en ausencia de hipertensión.

La prevalencia de la crisis renal en pacientes con esclerosis sistémica es del 5 al 10%, en aquéllos con afección difusa la frecuencia es del 20 al 25%.

El riesgo para desarrollar una crisis renal es mayor en pacientes con esclerosis sistémica difusa en comparación con los que tienen ES localizada.

Los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de crisis renal son: esclerodermia difusa temprana, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, duración de la enfermedad < 4 años, anticuerpos anti-ARN polimerasa III, anemia reciente, afección cardíaca reciente (cardiomegalia, pericarditis, arritmia), empleo de altas dosis de esteroides y terapia hormonal de reemplazo.

Otros factores asociados con el desarrollo de crisis renal son: embarazo, sepsis, cualquier situación clínica que induzca deshidratación, antiinflamatorios no esteroideos, raza negra.

RECUERDA

- Las crisis renales consisten en episodios de hipertensión arterial maligna con aumento de la renina.

La anemia hemolítica microangiopática y el derrame pericárdico crónico suelen preceder al desarrollo de una crisis renal. Esta es más frecuente en las formas en las que la afectación cutánea es difusa y rápidamente progresiva.

Sin embargo, la presencia de hipertensión, cuando esta 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.

- **Otras alteraciones.** El síndrome seco, que en ocasiones aparece en la enfermedad, puede estar causado por un síndrome de Sjögren secundario o por la atrofia de las glándulas exocrinas producida por la fibrosis propia de la enfermedad.

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

9.5. Datos de laboratorio

Es habitual la elevación de la VSG. Se puede producir anemia por diferentes causas, siendo la anemia de trastornos crónicos la más común. La afectación digestiva puede ocasionar 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. Asimismo, se puede encontrar una anemia hemolítica microangiopática, sobre todo, en los pacientes con crisis renal esclerodérmica en la que también aparecen en el examen de orina proteinuria y hematuria macroscópica. Asimismo, se puede encontrar hipergammaglobulinemia y, en el 25% de los casos, factor reumatoide.

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

- **Antitopoisomerasa 1 (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 solamente en el 10% de las formas con afectación cutánea difusa, sin embargo, no se manifiesta en otras patologías del tejido conjuntivo.
- **Anticuerpos antinucleares.**
 - 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 ES, 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.

9.6. Diagnóstico

En la actualidad, no existe una prueba diagnóstica específica para la ES, por lo que la enfermedad se diagnostica en virtud de la presencia de un conjunto de signos y síntomas clínicos.

Cuando la enfermedad alcanza una fase avanzada, el diagnóstico es obvio. Sin embargo, para el diagnóstico precoz, 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 que padecen 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 (áreas avasculares) y presencia de otros desestructurados y muy dilatados (megacapilares).

Se denomina preesclerodermia a la asociación de fenómeno de Raynaud, capilaroscopia patológica y presencia de ANA.

Los criterios de clasificación de la esclerosis sistémica propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (Tabla 47), reconocen a pacientes con daño orgánico crónico o establecido. Requieren la presencia de un criterio mayor o dos o más criterios menores). La especificidad de estos criterios es del 98%.

Los criterios de clasificación de la ES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología tienen una pobre utilidad clínica en pacientes con enfermedad cutánea limitada o en etapas tempranas de la enfermedad.

CRITERIO MAYOR	<ul style="list-style-type: none"> Esclerodermia proximal a articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas
CRITERIO MENOR	<ul style="list-style-type: none"> Esclerodactilia Cicatrices digitales puntiformes o aflamiento de los pulpejos Fibrosis pulmonar basal bilateral
Para el diagnóstico se precisa un criterio mayor o dos menores	

Tabla 47. Criterios diagnósticos de la esclerosis sistémica

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 la población infantil, 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.

9.7. Evolución y pronóstico

La evolución es variable en las diferentes formas clínicas. Mientras que es favorable para las formas con afectación cutánea limitada (supervivencia a los 10 años del 75%), exceptuando aquellos casos en que se produce hipertensión pulmonar primaria o cirrosis biliar primaria, el pronóstico es peor en las formas con afectación cutánea difusa (supervivencia a los 10 años del 55%) con afectación visceral, a pesar de que se disponga de un tratamiento eficaz, los IECA, para el tratamiento de las crisis renales, lo que ha hecho que estas hayan dejado de ser la principal causa de mortalidad en dichos pacientes.

La presencia de síntomas y signos de enfermedad cardíaca en el paciente con ES constituyen un signo de mal pronóstico y predice una disminución de la supervivencia. La enfermedad cardíaca en ES se ha asociado con el 70% de mortalidad en 5 años.

Los anticuerpos ACA son predictores de buen pronóstico y los anti-topoisomerasa-1 correlacionan con un pobre pronóstico y mortalidad en ES.

9.8. Tratamiento

Se trata de una enfermedad crónica debilitante para la que no se dispone 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.

Los fármacos con un teórico efecto antifibrótico, como la D-penicilamina, interferón γ o relaxina no han demostrado utilidad y no están indicados.

Las medidas específicas empleadas para el tratamiento de la afectación de cada órgano concreto (Tabla 48) ofrecen una eficacia más objetivable, aunque no modifiquen la progresión de la enfermedad de forma global.

AFECTACIÓN CUTÁNEA	Hidratación. MTX, colchicina, corticoides a dosis bajas
RAYNAUD	Protección frente al frío (guantes, etc.) Losartán, nifedipino, iloprost
AFECTACIÓN ARTICULAR	Corticoides a dosis bajas, AINE
ALTERACIÓN ESOFÁGICA	IBP, medidas antirreflujo y procinéticos
MALABSORCIÓN	Antibioterapia
ESTREÑIMIENTO	Laxantes suaves
CRISIS RENAL	IECA
ÚLCERAS DIGITALES	Limpieza, antibióticos, bosentán
HIPERTENSIÓN PULMONAR	Bosentán (antagonista de la endotelina 1) Sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa) Iloprost, epoprostenol (análogos prostaglandinas)

Tabla 48. Tratamiento de la esclerosis sistémica

Fenómeno de Raynaud. Se deben evitar los factores desencadenantes, especialmente el frío y los fármacos vasoconstrictores (β -bloqueantes). El uso de vasodilatadores, especialmente losartán y nifedipino u otros calcioantagonistas. Asimismo, son eficaces la fluoxetina, el iloprost (análogo de la prostaciclina), el sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa y el bosentán (antagonista de los receptores de la endotelina 1). Las técnicas como el bloqueo del ganglio estrellado o la simpatectomía sólo ofrecen un beneficio temporal.

La afectación cutánea se trata con medidas higiénicas como la hidratación frecuente, el ejercicio suave y continuado que favorezca la flexibilidad de los miembros y la elasticidad de la piel. En las formas extensas y rápidamente progresivas se emplea metotrexato, colchicina e hidroxycloquina.

El tratamiento de las úlceras digitales incluye la limpieza, el desbridamiento quirúrgico, y la antibioterapia en casos de sobreinfección. Resulta especialmente eficaz el empleo de bosentán para prevenir la aparición de nuevas úlceras cuando estas han sido numerosas y graves previamente.

Manifestaciones digestivas. 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 dos o tres horas desde la ingesta, hacer comidas frecuentes y no copiosas, y evitar los alimentos que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior, siempre deben realizarse.

Es conveniente tratar la malabsorción 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 los AINE, aunque es conveniente, no obstante, utilizarlos con cautela, ya que sus efectos secundarios (renales, digestivos, etc.) pueden exacerbar el daño de órganos afectados por la enfermedad. Por ello, pueden emplearse corticoides en dosis bajas.

La afectación intersticial pulmonar requiere tratamiento cuando conlleva la alteración de las pruebas funcionales respiratorias. La medida

más habitual es la combinación de corticoides a dosis bajas (las dosis superiores a 15 mg pueden precipitar crisis renales) junto con un inmunosupresor como la ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato.

En el tratamiento principal de la hipertensión pulmonar primaria ha resultado revolucionario el empleo de los nuevos y potentes vasodilatadores, ya mencionados en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, debido a que ofrecen un enfoque más optimista a esta grave manifestación clínica.

El tratamiento de elección de la crisis renal son los IECA. En el control de la HTA, que a menudo (aunque no necesariamente) acompaña a las manifestaciones renales, se pueden utilizar otros antihipertensivos. El empleo de diuréticos, que pueden requerirse para el tratamiento 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.

9.9. Síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM)

Se describió en 1989, en la mayoría de los casos relacionado 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 (superior a 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.

9.10. Síndrome del aceite tóxico (SAT)

En la primavera de 1981 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 ocasionó 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 provocaban 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 sexto mes. Se producían calambres musculares, dolorimiento generalizado, cambios esclerodermiformes, polineuropatía, afectación pulmonar crónica e 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 son 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, así como 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.

9.11. 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. Este trastorno debuta 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, se encontrará inicialmente un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos, y posteriormente esclerosis. Puede ocasionar una moderada miositis sin elevación de enzimas musculares.

9.12. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC)

Algunos pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo 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 conjuntivo. En otras ocasiones, estos presentan un cuadro clínico que, aunque comparte rasgos de diferentes alteraciones del tejido conjuntivo (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 anti-RNP, denominándose esta entidad enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Las manifestaciones clínicas características del cuadro son el fenómeno de Raynaud, los cambios cutáneos esclerodermiformes similares a los de la esclerosis sistémica (ES) en su forma limitada, la miopatía inflamatoria, la artritis de IFP, MCF, rodillas y codos, la afectación esofágica y la presencia de daño pulmonar similar al que se puede hallar en la ES, 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 imprescindible para establecer el diagnóstico es la presencia de anticuerpos anti-RNP en títulos elevados (superiores a 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 49. 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 patología del tejido conjuntivo determinada.

SEROLÓGICOS		
Anticuerpos anti-RNP > 1/1.600		
CLÍNICOS		
· Edema de manos	· Esclerodactilia	· Fenómeno de Raynaud
· Miositis	· Sinovitis	
El diagnóstico se establece mediante la coexistencia del criterio serológico con tres criterios clínicos		

Tabla 49. Criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Casos clínicos representativos

¿Qué diagnóstico le parece más probable en una mujer de 50 años, con antecedentes de fenómeno de Raynaud, necrosis isquémica y esclerosis digital, disfagia, telangiectasias palmares y signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha?

- 1) Hipertensión arterial pulmonar primaria con bajo gasto.
- 2) Granulomatosis de Wegener.
- 3) Síndrome CREST.
- 4) Tromboembolismo pulmonar crónico.

RC: 3

El tipo de afección pulmonar más frecuente en los enfermos con esclerodermia limitada es:

- 1) Fibrosis pulmonar.
- 2) Alveolitis.
- 3) Hipertensión arterial pulmonar.
- 4) Neumonía de repetición.

RC: 3

Mujer de 53 años que padece, desde hace 20, un cuadro no diagnosticado caracterizado por episodios de dolor en manos, con cambios de coloración y aparición de lesiones ulceradas recidivantes en pulpejo de los dedos. Dos meses antes, su TA era de 110/80 mmHg. Consulta por oliguria, con orina de aspecto normal en los días previos y TA de 190/130 mmHg. Niega ingesta previa de fármacos, y se observa, junto a secuelas de las lesiones referidas en dedos, hinchazón de las manos y cierto endurecimiento cutáneo en brazos y antebrazos. Con mayor probabilidad, la paciente tendrá:

- 1) Crioglobulinemia mixta esencia.
- 2) Granulomatosis de Wegener.
- 3) Crisis renal de la esclerodermia.
- 4) Nefrosclerosis arterial maligna.

RC: 3

Una paciente de 55 años comienza con disnea progresiva y edema en las extremidades inferiores. Diez años antes, había sido diagnosticada de esclerosis sistémica (ES) debido a la presencia de fenómeno de Raynaud, esclerodermia localizada y la detección de anticuerpos anticentrómero en sangre. Estaba controlada con 7,5 mg de prednisona diarios y cremas vasodilatadoras aplicadas en manos. En su evaluación en el momento de la disnea, la gosometría arterial demostraba hipoxia, y en la radiografía de tórax no se veía ninguna afectación parenquimatosa. ¿Cuál es la causa más probable del cuadro actual de esta paciente?

- 1) Insuficiencia respiratoria restrictiva muscular.
- 2) Endocarditis de Libmann-Sachs de la tricúspide.
- 3) Insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a la miocardiopatía de la E.S.
- 4) Hipertensión pulmonar.

RC: 4

Mujer de 42 años que presenta, desde hace 6 meses, en relación con el frío, episodios de palidez en los dedos, seguida de enrojecimientos, artralgias en los dedos de las manos, tirantez de la piel en brazos y cara, con disfagia frecuente con los alimentos sólidos. Asimismo, refiere tos seca, disnea y crepitantes en bases pulmonares. Respecto al cuadro clínico de la paciente, es FALSO que:

- 1) El fenómeno de Raynaud es la manifestación inicial en el 100% de las formas limitadas, y en más del 70% de las difusas.
- 2) La aparición de anticuerpos antitopoisomerasa I (anti-Scl-70) predispone a un aumento de la fibrosis dérmica.
- 3) Los bloqueantes del calcio son eficaces en el tratamiento del Fenómeno de Raynaud.
- 4) Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo con disminución de la difusión de CO.

RC: 2

Case study 

Patient 34-year-old, diagnosed 10 years ago with CREST syndrome. In the last months presents progressive dyspnea. Chest radiography shows increased pulmonary artery cone and peripheral oligohemia, ECG shows signs of growth right cavities. What do you consider the most likely diagnosis?

1) Pulmonary fibrosis.

- 2) Aspiration of gastric reflux.
- 3) Pulmonary hypertension.
- 4) Alveolar cell carcinoma.

Correct answer: 3

10

ARTRITIS INFECCIOSAS

Orientación

ENARM

Ante una monoartritis aguda lo fundamental es saber sospecharla, confirmarla o descartarla mediante las características del líquido sinovial y, sobre todo, a través del cultivo. Los gérmenes en cada situación y la antibioterapia se estudiarán en la Sección de *Enfermedades infecciosas*. Un cuadro peculiar es la artritis gonocócica.

Aspectos esenciales

- 1 La vía de infección más habitual en la artritis séptica y en la osteomielitis es la hematógena.
- 2 La prueba fundamental para confirmar una artritis séptica es el estudio microbiológico del líquido sinovial (Gram y cultivo). Las características generales del líquido de naturaleza infecciosa: más de 50.000 células/mm³, glucosa muy descendida y proteínas elevadas son orientativas sobre este diagnóstico.
- 3 El germen que globalmente produce con más frecuencia artritis séptica y osteomielitis es el *Staphylococcus aureus*. Los niños de menos de 2 años, en poblaciones no vacunadas, se infectan por *Haemophilus influenzae*. Los adultos jóvenes (15-40 años) tienen predisposición a la infección por gonococo.
- 4 La artritis séptica gonocócica suele mostrar, en su fase inicial, fiebre elevada, papulopústulas, artritis migratoria y tenosinovitis. Los síntomas genitourinarios aparecen de forma concomitante sólo en el 25% de los casos. El diagnóstico definitivo se establece con el crecimiento del germen del líquido sinovial en medio de Thayer-Martin. El tratamiento se realiza con drenaje articular y cefalosporina de tercera generación.
- 5 Habrá que realizar un drenaje quirúrgico en caso de afectación de la cadera u otras articulaciones no accesibles a la artrocentesis, evolución desfavorable o cultivo positivo a los 5-7 días de tratamiento antibiótico correcto.
- 6 La infección de prótesis articulares ocurre en el 1-2% de los casos, siendo el *Staphylococcus aureus* y el *epidermidis* los gérmenes más habituales.
- 7 Ante un paciente con poliartrosis de breve duración (días), seguido de ictericia, la sospecha debe ser hepatitis B.
- 8 La artritis tuberculosa se manifiesta como una monoartritis crónica; el cultivo de líquido sinovial en medio de Lowenstein es positivo en el 80-90% de los casos, pudiendo aumentar su sensibilidad con la biopsia sinovial, que además permite apreciar granulomas.

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 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 otras infecciones víricas como la provocada por el parvovirus B19 en la hepatitis B.

Etiología, patogenia y factores predisponentes

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

Los gérmenes implicados 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 cinco 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 dos años. La artritis gonocócica es

responsable habitual, en Estados Unidos, de artritis entre los 15-40 años (adultos jóvenes sexualmente activos). Sin embargo, la infección articular por este germen en Europa supone actualmente algo excepcional. El germen *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 frecuentes en artritis secundaria a mordeduras humanas, úlceras por decúbito o abscesos intraabdominales. Los arañazos o mordeduras de gato pueden producir artritis por *Pasteurella multocida* (Tabla 50).

SITUACIÓN CLÍNICA	GERMEN
Inoculación	<i>S. aureus</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>
UDVP	· <i>S. aureus</i> · Gramnegativo · <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Tabla 50. Etiología de la artritis séptica

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

En los pacientes usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP), el germen más frecuente en las infecciones articulares y osteomielitis es *Staphylococcus aureus*, aunque otros gérmenes gramnegativos, como *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 bastante común el neumococo.

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

RECUERDA

La principal localización es la rodilla, seguida de la cadera.

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

10.2. Artritis gonocócica

Es causa de artritis bacteriana en los jóvenes y adultos menores de 40 años, siendo más habitual en mujeres. Debe sospecharse en los pacientes con promiscuidad sexual, antecedentes de infección venérea en el último mes (aunque menos del 25% de los individuos con infección gonocócica diseminada presentan síntomas genitourinarios) y aparición de poliartralgias migratorias, tenosinovitis y/o lesiones cutáneas (vesiculopústulas). La infección diseminada es más frecuente durante la menstruación o el embarazo.

El curso clínico (Figura 40) muestra dos fases, una inicial (enfermedad gonocócica diseminada) caracterizada por la presencia de artritis migratoria con marcada afectación del aparato tendinoso, fiebre elevada y la aparición de lesiones cutáneas (pápulas o pústulas en tronco y superficie extensora de las extremidades). En esta fase el líquido sinovial es estéril y se puede aislar el gonococo en hemocultivos en menos del 40% de los casos. Posteriormente, los síntomas evolucionan a una auténtica artritis séptica con una (o dos) articulaciones afectadas de forma más persistente, sin lesiones cutáneas y con fiebre más atenuada. Durante esta fase los hemocultivos se negativizan y donde se puede aislar al gonococo es el líquido sinovial, pero con una rentabilidad limitada (inferior al 40%). En cualquiera de estas fases la ubicación en que con mayor probabilidad se aislará al gonococo es en el exudado uretral o cervical.

Es característica de la enfermedad gonocócica la excelente respuesta al tratamiento antibiótico adecuado, lo que permite asumir el diagnóstico en aquellos casos con cultivos negativos.

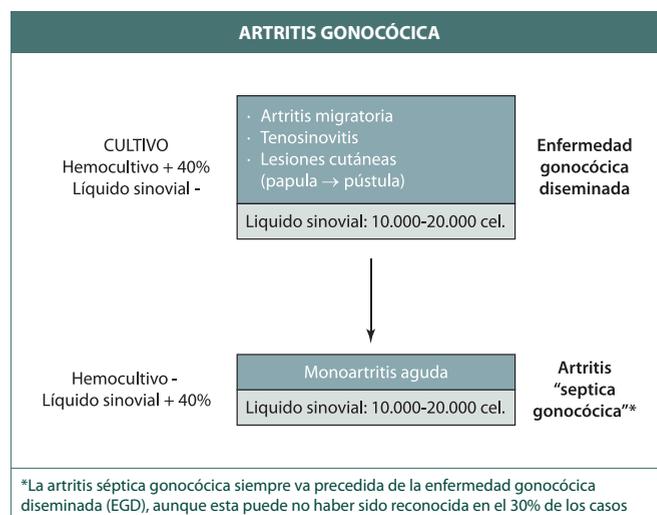


Figura 40. Estadios evolutivos de la osteomielitis

10.3. Diagnóstico y tratamiento

Datos de laboratorio y diagnóstico

El examen fundamental será el estudio del líquido sinovial (tinción de Gram, cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios, micobacterias y hongos), pero además se puede 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 eficaz en el seguimiento del proceso, pero no para realizar el diagnóstico inicial. El estudio gammagráfico puede tener utilidad en las articulaciones profundas. El tecnecio-99 (Tc-99) permite observar captaciones patológicas 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 permite, en primer lugar, confirmar la presencia de líquido intrarticular en articulaciones profundas como la cadera; es imprescindible para guiar la artrocentesis en estas localizaciones. La TC y la RMN 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 (véase Tabla 2. *Análisis del líquido sinovial*).

Para el diagnóstico etiológico es importante la tinción de Gram. Esta tinción es positiva en la mayoría de las infecciones por cocos grampositivos (75%), siendo el rendimiento menor en las infecciones por bacilos gramnegativos (50%). El cultivo del líquido proporcionará el diagnóstico etiológico en más del 90% de los casos y permitirá, mediante el antibiograma, la elección del tratamiento antibiótico específico. En el caso de la artritis gonocócica, el rendimiento del cultivo se sitúa en menos del 50%.

Tratamiento y pronóstico

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 material purulento se puede realizar diariamente, mediante artrocentesis, mientras persista el derrame articular. En ocasiones es conveniente recurrir al drenaje quirúrgico, mediante artrotomía o artroscopia, si la articulación no es accesible (cadera), o si la evolución clínica es desfavorable y existen complicaciones (material tabicado, absceso, etc.), o si presenta cultivo persistentemente positivo a los 5-7 días de tratamiento antibiótico correcto.

La infección de una prótesis articular requiere, en general, la extracción de la misma, del cemento y del hueso necrótico. Se ha comprobado, 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, en el posible foco de origen

de la infección, en la edad del paciente y/o el grupo de riesgo al que pertenece.

Cuando se dispone del resultado del cultivo, este debe guiar el tratamiento, no obstante, ante la sospecha de artritis séptica el tratamiento se debe iniciar de forma inmediata sin esperar a los resultados del análisis.

- Presencia de gérmenes en la tinción de Gram: si existen cocos gramnegativos, se administrará ceftriaxona o cefotaxima intravenosas; si hay evidencia de cocos grampositivos, se pautará cloxacilina (8-12 g/24 h), con o sin aminoglucósidos, en los 3-5 primeros días. Ante bacilos gramnegativos se administrará cefalosporina de tercera generación, aztreonam, carbapenem o ciprofloxacino (400 mg/12 h i.v.) (Tabla 51).

TINCIÓN GRAM	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Cocos grampositivos	Cloxacilina 2 g i.v./4 h +/- gentamicina	Vancomicina 1 g/12 h
Cocos gramnegativos	Ceftriaxona 2 g i.v./24 h	Ciprofloxacino 400 mg/12 h
Bacilos gramnegativos	Cefotaxima 2 g/8 h +/- amikacina	Aztreonam o ciprofloxacino
Gram sin microorganismos	_____	_____
Neonatos y < 5 años	Cloxacilina + ceftriaxona	Vancomicina
Niños > 5 años	Cloxacilina	Vancomicina
Adolescentes y adultos sexualmente activos	Ceftriaxona	Ciprofloxacino

Tabla 51. Tratamiento antibiótico de la artritis séptica

- Tinción de Gram negativa o imposibilidad para su obtención: dependiendo de la edad del paciente se puede desarrollar la siguiente pauta: si se sospecha de artritis gonocócica, se administrará ceftriaxona o cefotaxima; si no existe evidencia de germen, se pautará cloxacilina asociada a aminoglucósido, o cefalosporina de tercera generación.

10.4. Artritis por espiroquetas

La enfermedad de Lyme, que está producida por *Borrelia burgdorferi*, se transmite a través de la picadura de una garrapata (Ixodes). En los primeros días después de la infección se producen artralgias y mialgias sin signos inflamatorios. En ausencia de tratamiento pueden desarrollarse diferentes patrones de afectación articular: lo más habitual son los episodios de monoartritis u oligoartritis con afectación de grandes articulaciones como la rodilla. Menos común es el desarrollo de episodios de artralgias o de artritis erosiva. En las fases iniciales de la enfermedad, el tratamiento se realiza con doxiciclina, y en las fases avanzadas se emplean cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona (véase la Sección de *Enfermedades infecciosas*).

La sífilis puede producir manifestaciones articulares en sus distintas fases. En la congénita precoz se puede ocasionar inflamación

de la extremidad afectada (pseudoparálisis de Parrot), y también puede aparecer más tardíamente sinovitis crónica (articulación de Clutton). En la sífilis secundaria se puede observar una artritis de curso subagudo o crónico con líquido escasamente inflamatorio. En la sífilis terciaria se produce la tabes dorsal, y secundariamente artropatía neuropática (articulación de Charcot) en las extremidades inferiores.

10.5. Tuberculosis

La tuberculosis puede localizarse en articulaciones periféricas o en el esqueleto axial.

- Artritis tuberculosa. *Mycobacterium tuberculosis* origina lentamente una artritis que es monoarticular en el 90% de los casos. Es más frecuente la localización en articulaciones que soportan peso, como la rodilla, la cadera o el tobillo. El líquido sinovial contiene unas 20.000 células. La tinción de Zielh sólo muestra BAAR en el 20% de los casos, sin embargo, el cultivo en el medio de Lowenstein proporciona el diagnóstico en el 80% de los casos. El diagnóstico se puede optimizar mediante la biopsia sinovial que permite cultivar el tejido sinovial y apreciar la presencia de granulomas o con métodos de amplificación del ADN (PCR).
- A nivel axial la tuberculosis puede producir espondilodiscitis o sacroileítis (Figura 41).
- La enfermedad de Poncet es una forma de poliartritis simétrica que aparece en pacientes con tuberculosis visceral.



Figura 41. Sacroileítis tuberculosa

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 existir dolor localizado durante semanas o meses; en esta situación, el diagnóstico puede retrasarse.

Las micobacterias atípicas (*M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*) pueden producir una artritis granulomatosa crónica, clínica e histológicamente similar. Es frecuente la afectación en los dedos de las manos. Puede asociarse a inmunodepresión por infección del VIH o por fármacos citostáticos.

10.6. 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 individuos UDVP es característica la afectación de la columna dorsal, las sacroilíacas y otras articulaciones fibrocartilaginosas. El tratamiento se realiza con antimicóticos sistémicos como la anfotericina B, fluconazol o itraconazol.

10.7. Brucelosis

La afectación musculoesquelética es la más frecuente (40%) en los pacientes con brucelosis. Esta enfermedad a menudo se comporta como un episodio agudo de fiebre, sudoración nocturna y artromialgias. Posteriormente pueden aparecer otros trastornos.

- **Espondilitis.** Es la afectación más frecuente y la más propia de pacientes de mayor edad y con enfermedad más prolongada. Se suele localizar a nivel lumbar. Se presentan las siguientes alteraciones radiológicas, que son tardías: 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 espondilitis brucelar es más frecuente en personas mayores de 40 años, y cursa con dolor en la región afectada, con posible irradiación radicular y rigidez.
- **Sacroileítis.** Es más frecuente en personas jóvenes, y el dolor tiene una localización más baja que el de la espondilitis.
- **Artritis periférica.** Es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Se suele localizar en la rodilla.

El hemocultivo únicamente es positivo en la forma aguda (en el 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 se debe a 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.

10.8. Artritis viral

Desde el punto de vista clínico, la sintomatología previa o acompañante de la infección viral facilita su reconocimiento, como, por ejemplo, las manifestaciones dérmicas de las enfermedades exantemáticas infantiles, del exantema infeccioso (parvovirus B19, viriasis herpética, hepatitis B (VHB), 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.

RECUERDA
En el caso del VHB la artritis aparece antes que la ictericia.

10.9. Osteomielitis

La osteomielitis implica la presencia de un foco séptico intraóseo. Dependiendo de su mecanismo de producción, se pueden 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 cuatro estadios:

- **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).
- **Estadio III.** Se caracteriza por la existencia de un sequestro del hueso cortical bien delimitado, que puede extenderse sin comprometer la estabilidad del hueso.
- **Estadio IV** (osteomielitis difusa). La infección se extiende por la totalidad o la mayor parte de la sección del hueso. En este estadio el hueso es inestable (Figura 42).

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 asiduidad a adultos entre la quinta y sexta década de la vida. En general, la espondilodiscitis se produce con más frecuencia por *S. aureus*, aunque en la población anciana, la frecuencia de infecciones por gérmenes gramnegativos aumenta progresivamente.

En los pacientes UDVP, *S. aureus* es también el germen más habitual, en contraste con series extranjeras, donde se observa con más frecuencia *P. aeruginosa*. Ante una espondilitis crónica, la posibilidad de una tuberculosis debe estar siempre presente.



Figura 42. Estadios evolutivos de la osteomielitis

El síntoma más habitual es el dolor de ritmo inflamatorio en el segmento afectado con hipersensibilidad a la palpación y contractura muscular. La fiebre y el compromiso mielorradicular pueden acompañar al dolor y facilitar la sospecha.

La prueba diagnóstica de elección es la punción-aspiración o biopsia ósea, que permiten la determinación, mediante cultivo, del germen responsable de la infección. Dentro de las pruebas de imagen la RMN es la técnica de elección por su especificidad, sensibilidad y la capacidad de valorar el compromiso medular o radicular. Es común encontrar elevación de la VSG y PCR.

El tratamiento antibiótico debe mantenerse un mínimo de seis semanas por vía intravenosa; y la elección del más apropiado es similar a la realizada en las artritis sépticas.

El tratamiento quirúrgico está indicado si la punción-aspiración no es capaz de establecer la etiología, abscesos de gran tamaño que no sean subsidiarios de ser drenados mediante catéter, compromiso radicular rápidamente progresivo o deformidad cifoescoliótica o inestabilidad vertebral.

Casos clínicos representativos

En relación con la artritis gonocócica, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?

- 1) La infección gonocócica diseminada suele cursar con artritis, tenosinovitis y dermatitis.
- 2) La mayoría de los pacientes con enfermedad gonocócica diseminada tienen síntomas genitourinarios simultáneamente.

- 3) Las deficiencias de las proteínas de la secuencia final del complemento (C5-C9) confieren un riesgo elevado de presentar artritis gonocócica.
- 4) En pacientes con artritis gonocócica, la tasa de aislamiento en cultivo de *Neisseria gonorrhoeae* es mayor en localizaciones genitourinarias que en el líquido sinovial.

RC: 2

Casos clínicos representativos

Una paciente diabética, de 46 años, acude a consulta por presentar dolor intenso, impotencia funcional y tumefacción de tobillo derecho desde el día anterior, con fiebre de 38,4 °C. La exploración confirma la presencia de un derrame. Determinaciones analíticas: 17.300 leucocitos, Hb 13,5 g/l, VSG 44 mm, proteína C reactiva 14 mg/dl (normal 11,2), glucemia 330 mg/dl, urea 34 mg/dl, creatinina = 7 ng/dl, Na⁺ 138 y K⁺ 3,6. Indique cuál de las siguientes conductas es prioritaria:

- 1) Iniciar tratamiento antibiótico por vía general.
- 2) Cultivar el líquido sinovial.
- 3) Evacuar el derrame sinovial y hacer lavado articular.
- 4) Indicar artrotomía y drenaje articular.

RC: 2

Un varón de 27 años acude a urgencias por dolor y signos inflamatorios en la rodilla derecha. No presentaba fiebre y el resto de la exploración era normal. Se practicó una artrocentesis. El análisis del líquido articular mostró: 52.000 células, 80% polimorfonucleares, glucosa 27 mg/dl. En la tinción de Gram se observaron cocos gramnegativos. El tratamiento de elección inicial en este caso sería:

- 1) Ceftriaxona.
- 2) Cloxacilina.
- 3) Drenaje articular más cloxacilina.
- 4) Gentamicina.

RC: 1

Una enfermera de 30 años, que trabaja en un hospital, refiere artralgiás en rodillas, tobillos y muñecas desde una semana antes. Además, ha notado cierta hinchazón y enrojecimiento en una muñeca. El médico que le atendió le prescribió 6 g diarios de AAS. A los cinco días volvió porque se había puesto amarilla, pero refirió mejoría ostensible de sus dolores articulares. ¿Qué pruebas, de entre las siguientes, solicitaría a continuación?

- 1) Anticuerpos antinucleares.
- 2) Transaminasas (ALT y AST) y HBsAg.
- 3) Factor reumatoide.
- 4) Niveles de AAS en sangre.

RC: 2

Case study 

58-year-old woman with a history of non-insulin dependent diabetes mellitus and right knee osteoarthritis. Treated with steroid injections in the knee for the last six days. Goes to the ER for severe pain, progressive inflammation and loss of function in the knee, and fever in the last two days. On examination there is a spill to strain, intense pain that prevents any exploratory maneuver, and increased local temperature. Plain radiography shows degenerative changes with joint effusion and soft tissue augmentation. Arthrocentesis purulent fluid obtained. Which of the following diagnostic and therapeutic is most correct?

- 1) Empirical IV Antibiotic coverage for S. aureus, and specifies where available culture and sensitivity.
- 2) Biochemical analysis of the fluid obtained and culture thereof. If the results confirm the diagnosis of septic arthritis, perform surgical drainage and specific antibiotic.
- 3) Performing ultrasound-guided joint puncture for intra-articular local debridement and antibiotics.
- 4) Urgent surgical drainage and IV antibiotic empirically.

Correct answer: 4

11

AMILOIDOSIS

Orientación

ENARM

Es relevante la fiebre mediterránea familiar y también el tipo de material amiloide en las distintas formas de amiloidosis. Se debe conocer también la sintomatología que produce la amiloidosis en los diferentes órganos afectados.

Aspectos esenciales

- 1 La amiloidosis primaria y la asociada al mieloma múltiple tienen depósito de amiloide AL; la amiloidosis secundaria en enfermedades inflamatorias crónicas como la fiebre mediterránea familiar, de AA; y la asociada a hemodiálisis crónica, de A β_2 microglobulina.
- 2 Un paciente con un proceso infeccioso o inflamatorio crónico que desarrolla un síndrome nefrótico seguramente padecerá una amiloidosis renal secundaria.
- 3 A nivel cardíaco, produce insuficiencia cardíaca congestiva. A nivel digestivo, hepatomegalia, macroglosia y diarrea o malabsorción.
- 4 El diagnóstico se realiza mediante biopsia, generalmente rectal o de la grasa subcutánea abdominal. Es preciso realizar en el material tinción con rojo Congo.
- 5 La fiebre mediterránea familiar se caracteriza por fiebre recurrente, serositis (dolor abdominal o torácico), y oligoartritis y desarrollo de amiloidosis AA. El tratamiento se realiza con colchicina.

La amiloidosis agrupa un conjunto de entidades que tienen en común la misma fisiopatología, 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 se compone de una proteína fibrilar amiloidea, distinta según cada tipo, y de un componente P que es común a todas las variedades.

El depósito de amiloide puede ser sistémico o localizado.

Amiloidosis sistémicas

- Amiloidosis asociada a discrasia de células plasmáticas (tipo AL), primaria o asociada a mieloma múltiple.
- Amiloidosis secundaria o reactiva (tipo AA), asociada con enfermedades infecciosas crónicas (Tabla 52) (por ej., osteomielitis, tuberculosis, lepra), con procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide o los síndromes febriles periódicos hereditarios como la fiebre mediterránea familiar (poliserositis familiar recurrente), TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del TNF) o síndrome de Muckle-Wells.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS	ENFERMEDADES INFECCIOSAS	NEOPLASIAS MALIGNAS
<ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Artritis idiopática juvenil • Espondilitis anquilosante • Poliserositis recurrente familiar (fiebre mediterránea familiar) • Psoriasis y artropatía psoriásica • Síndrome de Reiter • Enfermedad de Still del adulto • Síndrome de Behçet • Enfermedad de Crohn 	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra • Tuberculosis • Bronquiectasias • Osteomielitis • Enfermedad de Whipple 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Hodgkin • Carcinoma renal • Carcinoma intestinal, de pulmón y urogenital

Tabla 52. Patologías asociadas a la amiloidosis secundaria o reactiva (tipo AA)

- Amiloidosis heredofamiliar (depósito de transtiretina, apolipoproteína A1, A2 y gelsolina, entre otros) que comprende una serie de síndromes neuropáticos, renales, cardiovasculares.
- Amiloidosis secundaria a la hemodiálisis crónica (β_2 microglobulina).

Amiloidosis localizadas

- Amiloidosis endocrinológica (calcitonina).
- Amiloidosis senil.
- Amiloidosis cerebral.

11.1. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de los órganos afectados y estos, a su vez, varían en función del tipo de amiloide depositado. La edad media de presentación es de 65 años en las formas primarias y de 50 años 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:

- **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 esta la primera causa de muerte en la amiloidosis secundaria (AA) y la segunda causa, después de la afectación cardíaca, en la amiloidosis primaria (AL).
- **Corazón.** Las manifestaciones cardíacas aparecen habitualmente en la amiloidosis primaria en forma de miocardiopatía infiltrativa que da lugar a una insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica, refractaria, con arritmias y, en ocasiones, con angor. Es característica la imagen de “centelleo granular” en la ecocardiografía, y el ECG muestra bajo voltaje (la combinación de una imagen de hipertrofia en las pruebas de imagen junto con bajo voltaje en el ECG sugiere este tipo de enfermedad de depósito) y diferentes grados de bloqueo y la especial sensibilidad a la digital que, de utilizarse, ha de emplearse con especial precaución. La afectación cardíaca es común en la amiloidosis primaria y en algunas formas heredofamiliares, y excepcional en la forma secundaria.
- **Aparato digestivo.** La infiltración del tubo digestivo es común; por este motivo, el recto es uno de los lugares que se pueden elegir para la realización de una biopsia. El amiloide, a lo largo del tubo digestivo, puede obstruir la luz, provocar sangrado (los capilares son frágiles por la presencia del amiloide) y, si es extenso, malabsorción, diarrea, y pérdida de proteínas. Es característica la infiltración de la lengua en la forma primaria, 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 gammaglutamiltranspeptidasa (GGT). A veces, la amiloidosis gástrica puede simular un carcinoma gástrico, produciendo obstrucción, aclorhidria y pro-

liferaciones que radiológicamente pueden simular masas tumorales.

- **Aparato locomotor.** El material amiloide puede dañar de forma directa a las estructuras articulares (sinovial), produciendo artralgiyas y artritis. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son los hombros (“hombro de jugador de rugby”), rodillas, carpos, metacarpofalángicas e interfalángicas. La mayoría de los pacientes con artropatía amiloide son diagnosticados finalmente de mieloma múltiple.
- **Piel.** La afectación cutánea es propia de la amiloidosis primaria. Las lesiones toman la apariencia de pequeñas placas o pápulas de aspecto céreo, localizadas con mayor frecuencia en la región anal o inguinal, pliegues de las axilas, cara y cuello, oído y lengua. La fragilidad capilar, de la que anteriormente se ha hablado, produce en ocasiones lesiones purpúricas, sobre todo, en la región periorbitaria (“síndrome del ojo negro”) (Figura 43).
- **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 de esfínteres. No es frecuente la afectación de los pares craneales. El síndrome del túnel del carpo aparece especialmente en la amiloidosis primaria (AL) y en la asociada con la hemodiálisis crónica (β_2M). En la Tabla 53 se muestra un resumen de las enfermedades en las que aparece esta complicación.

LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO	Hemangioma, osteoma osteoide, lipoma, etc.
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Artritis reumatoide, esclerosis sistémica, polimiositis, polimialgia reumática
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE CRISTALES	Gota, PPCD, hidroxiapatita
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
MISCELÁNEA	Embarazo, amiloidosis, diálisis, fracturas

Tabla 53. Enfermedades asociadas al síndrome del túnel del carpo

RECUERDA
 En las amiloidosis hereditarias es típica la afectación neuropática del tipo transtiretina.

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

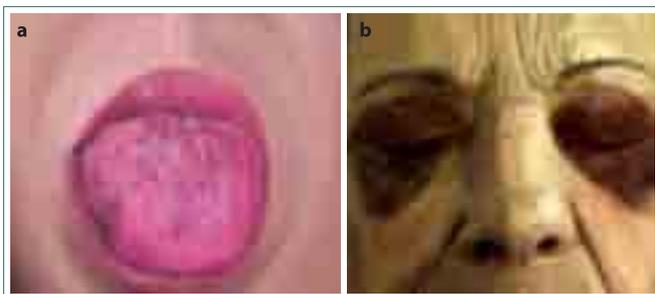


Figura 43. (a y b) Signos clínicos de amiloidosis

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 (Figura 44).

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 afectado (riñón, hígado, nervio periférico) permite en la mayoría de los casos llegar al diagnóstico.

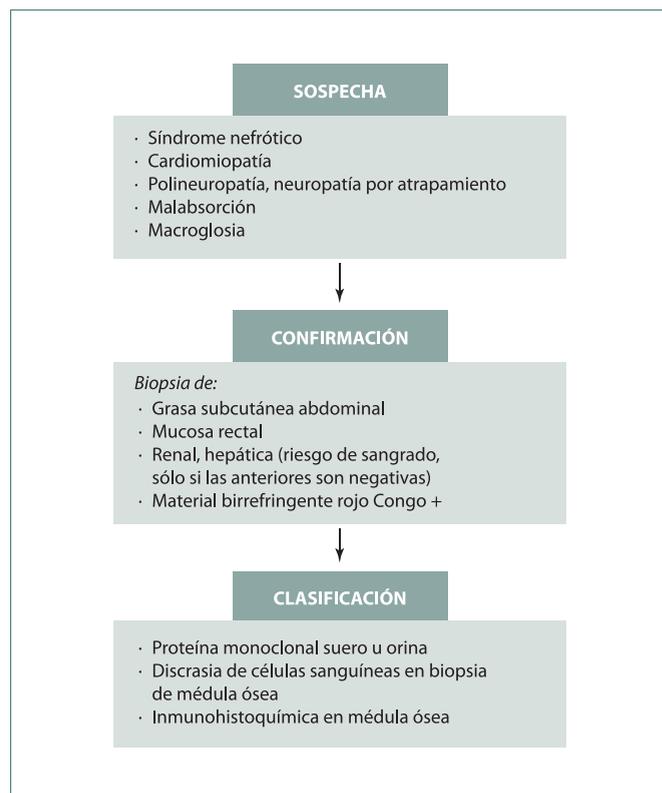


Figura 44. Diagnóstico de la amiloidosis

Se debe 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. En estos casos será necesaria la realización de un aspirado de médula ósea para confirmar la enfermedad hematológica subyacente.

La amiloidosis secundaria (AA) se sospechará en un paciente con infección crónica (TBC, bronquiectasias, osteomielitis) o inflamación crónica (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis crónica juvenil, 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, etc.). El trasplante cardíaco se ha empleado en formas seleccionadas de amiloidosis AL y de amiloidosis familiar.

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

11.4. Fiebre mediterránea familiar (poliserositis familiar recurrente)

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. Forma parte de los síndromes febriles periódicos hereditarios también denominados enfermedades autoinflamatorias, entre las que se encuentran el TRAPS (síndrome periódico vinculado al receptor del TNF) o síndrome de Muckle-Wells.

Etiología

Es una enfermedad autosómica recesiva, ligada a un defecto en el cromosoma 16, pero existen casos sin antecedentes familiares de aparición espontánea. El gen alterado codifica una proteína llamada pirina (marenostrina).

Clínica

Se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre elevada que típicamente dura 24-48 horas, cuyo primer ataque se produce a edades tempranas en la mayoría de los casos.

Prácticamente todos los pacientes presentan dolor abdominal, que se localiza más frecuentemente en el hipocondrio derecho y la fosa ilíaca derecha.

Puede incluso acompañarse de irritación peritoneal y una pequeña cantidad de líquido en la cavidad abdominal. En aproximadamente el 50%, aparece dolor torácico por inflamación de la pleura o el pericardio.

RECUERDA

- La fiebre mediterránea familiar se sospechará ante un paciente joven de un país mediterráneo e historia familiar, que padece brotes de fiebre y serositis.

Otras manifestaciones menos frecuentes son la presencia de monoartritis u oligoartritis migratoria o las manifestaciones cutáneas (en forma de

eritema erisipelode que aparece con mayor frecuencia en pies, tobillos y piernas). La complicación característica de la enfermedad es el desarrollo de amiloidosis secundaria.

RECUERDA

- La complicación más grave es el desarrollo de una amiloidosis secundaria, y su tratamiento y prevención es la colchicina.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Los métodos genéticos pueden ser de utilidad cuando existen dudas diagnósticas o presentación clínica incompleta, detectando alguna de las mutaciones propias de la enfermedad (MEFV/16p13.3).

Tratamiento

La colchicina es eficaz tanto para disminuir el número de brotes y su intensidad, como para prevenir la amiloidosis.

Casos clínicos representativos

Señale la respuesta correcta en relación con la fiebre mediterránea familiar:

- Presenta un patrón de herencia autosómico dominante.
- Está ligada a una mutación del gen que codifica el receptor tipo 1 de factor de necrosis tumoral- α .
- Junto a los episodios de fiebre recurrente y dolor abdominal, la mayoría de los pacientes presentan intensas mialgias migratorias, tanto asociadas a la fiebre como en reposo.
- Las manifestaciones cutáneas se suelen presentar en forma de eritema erisipelode localizado en miembros inferiores.

RC: 4

Un paciente de 39 años, con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis desde hace 12 años, consulta por presentar poliartrosis simétrica de hombros, carpos y rodillas y síndrome de túnel carpiano bilateral confirmado en estudio neurofisiológico. El recuento celular del líquido sinovial muestra 100 células/mm³. ¿Cuál de las siguientes considera que es la causa más probable de su artritis?

- Artritis por depósitos de pirofosfato cálcico.
- Amiloidosis por depósito de β_2 microglobulina.
- Gota úrica poliarticular.
- Osteodistrofia renal.

RC: 2

Case study

22-year-old male consulted for abdominal pain with fever. He has had several similar episodes, always self-limited, in the last 4-5 years. Also explained monoarthritis episode on his right knee a year ago. Family history: a brother aged 24 had pericarditis two years ago. The physical examination revealed abdominal tenderness with signs of peritonitis. The laboratory tests revealed: leukocytosis (13.000/mL) with neutrophilia (85%) PCR 15 mg/dL (normal < 5 mg/dL). With this history you suspect a diagnosis. What test would you ask to establish a definitive diagnosis?

- A computed tomography (CT) of the abdomen.
- A genetic study.
- Some antinuclear antibodies.
- A magnetic resonance imaging (MRI) of the knee.

Correct answer: 2

12

SÍNDROME DE SJÖGREN

Orientación

ENARM

Hay que aprender a diferenciar una forma primaria de una secundaria y recordar su clínica más característica.

Aspectos esenciales

- 1 Enfermedad autoinmunitaria caracterizada por el infiltrado inflamatorio (predominantemente linfocitos CD4) de las glándulas exocrinas. Produce sequedad oral y conjuntival, con aumento del tamaño de las glándulas afectadas.
- 2 En la forma primaria, es característica la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La.
- 3 La causa más frecuente de síndrome de Sjögren secundario es la artritis reumatoide.

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía autoinmunitaria, en la que se produce una insuficiencia de las glándulas exocrinas producida por la infiltración de estas por linfocitos CD4.

Las glándulas más comúnmente afectadas son las salivales y lacrimales, por lo que las manifestaciones características de la enfermedad son la xerostomía y xerofalmla.

La enfermedad puede presentarse de forma aislada (síndrome de Sjögren primario) o asociada a otras enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, el LES o la ES (síndrome de Sjögren secundario). Afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad (13:1).

12.1. Etiopatogenia

Se desconoce la etiología de la enfermedad, aunque indudablemente tiene una base autoinmunitaria. La alteración fundamental es el infiltrado de las glándulas por una población de linfocitos T con fenotipo CD4 que secretan interleucina 2 e interferón γ . También existe una hiperreactividad de las células B que se traduce en la presencia de autoanticuerpos.

12.2. Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico está dominado por la afectación glandular.

La xerostomía o sequedad bucal está causada por la hipofunción de las glándulas salivares (Figura 45), 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.

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.

**RECUERDA**

La manifestación más frecuente es la sequedad de boca.

Para objetivar el proceso se realiza la gammagrafía de glándulas salivales que muestra un déficit difuso de la captación.

Se recomienda realizar la biopsia de la glándula salival menor en pacientes con sospecha clínica pero con autoanticuerpos negativos, en situaciones en las que el resultado de la biopsia sea necesario para apoyar el diagnóstico de SS primario, ante la necesidad de aplicar terapias sistémicas de alta complejidad y ante la sospecha de enfermedades o procesos capaces de simular un SS.



Figura 45. Xerostomía

La xeroftalmía o sequedad ocular produce la queratoconjuntivitis seca (QCS). Se manifiesta por la sensación de arenilla en los ojos, enrojecimiento y quemazón. Para establecer el diagnóstico se puede utilizar el test de Schirmer (Figura 46) (que únicamente diagnostica hiposecreción lacrimal) o teñir con rosa de Bengala (erosiones puntiformes corneales).

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.



Figura 46. Test de Schirmer

Las manifestaciones extraglandulares son propias del síndrome de Sjögren primario (30%) y no suelen aparecer en las formas secundarias. Son las que marcan el pronóstico. Su importancia es variable (desde artalgias aisladas hasta la presencia de afectación visceral grave). Se puede encontrar artromialgias o poliartritis que no es erosiva. Evidentemente, la artritis será erosiva cuando se trate de un síndrome Sjögren

secundario a la artritis reumatoide. En cuanto a la afectación pulmonar se suele producir una enfermedad pulmonar intersticial difusa.

RECUERDA
Si la artritis es erosiva, se habla de formas secundarias a artritis reumatoide.

La manifestación renal característica es la nefritis intersticial.

A nivel neurológico, lo más habitual es la afectación del sistema nervioso periférico. El fenómeno de Raynaud aparece en el 30% de los pacientes. En los individuos con síndrome de Sjögren se produce una mayor incidencia de linfomas tipo no Hodgkin de células B y macroglobulinemia de Waldenström. La presencia de un linfoma debe sospecharse específicamente cuando un paciente con síndrome de Sjögren presente tumefacción parotídea de forma prolongada. Asimismo, la presencia de adenopatías, nódulos pulmonares y adenopatías hiliares o mediastínicas, obliga a descartar esta complicación. Desde el punto de vista analítico, la desaparición del factor reumatoide, de los autoanticuerpos o de la hipergammaglobulinemia, así como la elevación de la β_2 microglobulina o de la LDH debe hacer pensar en el desarrollo de un linfoma.

RECUERDA
Tienen más tendencia a desarrollar linfomas no Hodgkin de células B y macroglobulinemia de Waldenström.

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 ellos.

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. Se presentan con más frecuencia en las formas primarias, y su presencia se asocia a un comienzo más precoz, mayor duración de la enfermedad, afectación extraglandular, tumefacción de las glándulas salivares y mayor infiltrado inflamatorio.

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 VIH, también pueden producir un síndrome seco similar (Tabla 54).

SJÖGREN PRIMARIO	SJÖGREN POR VIH
· Mujer, edad media	· Varón joven
· Anti-SS-A (Ro) SS-B (La)	· HIV
· HLA-DR3	· HLA-DR5
· Infiltrado CD4	· Infiltrado CD8

Tabla 54. Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren primario y síndrome seco asociado al VIH

12.5. Tratamiento

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas que aparezcan. La xeroftalmía se trata con lágrimas artificiales e intentar evitar aquellos fármacos que pueden exacerbar la disfunción de las glándulas lacrimales, como son los diuréticos, los antidepresivos o los hipotensores.

Se debe intentar controlar la sequedad bucal con el uso de abundantes líquidos acompañando a las comidas, y la utilización de bromhexina oral.

Las manifestaciones articulares pueden responder a la hidroxicloroquina o el metotrexato. El empleo de corticoides se debe reservar para la afectación visceral grave, como son la vasculitis sistémica, la afectación pulmonar con repercusión clínica o la afectación renal (Figura 47).

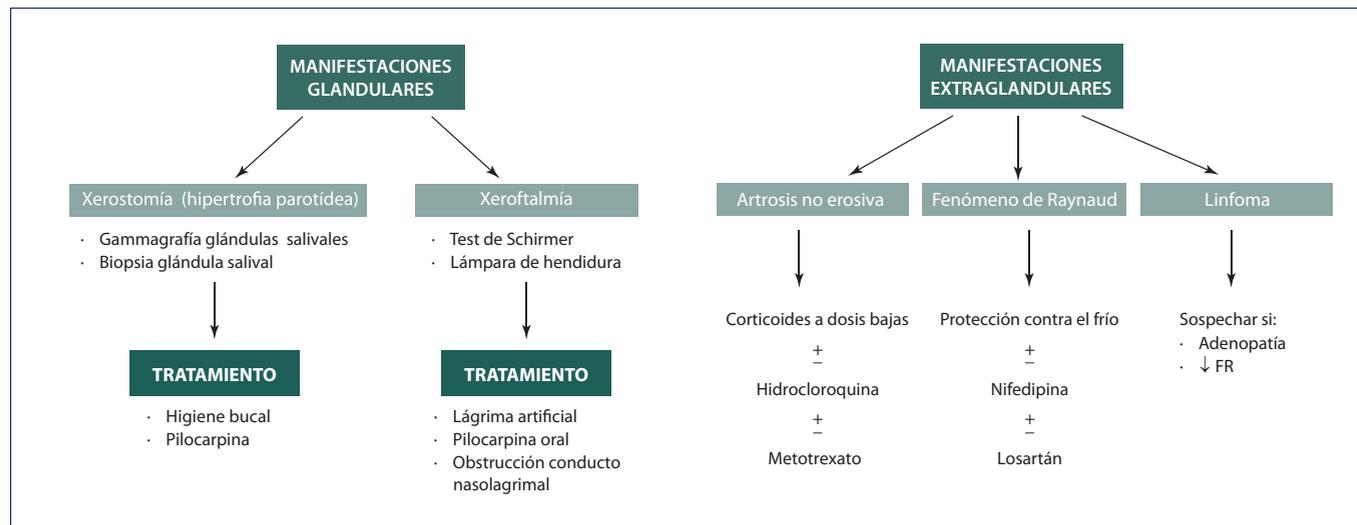


Figura 47. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Sjögren

Casos clínicos representativos

En un paciente que consulta por xerostomía y xeroftalmía, ¿cuál de los siguientes resultados de las exploraciones complementarias NO es concordante con un diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario?

- 1) Presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos en suero.
- 2) Test de Schirmer patológico que demuestra la presencia de hiposecreción lagrimal.

- 3) Ulceraciones orales con apariencia de aftas.
- 4) Tinción corneal con fluorescencia que muestra queratoconjuntivitis puntata.

RC: 3

Case study

In a patient with primary Sjögren's syndrome, the sharp fall of rheumatoid factor titer should be suspicion of:

- 1) Submission of joint involvement.
- 2) The treatment is effective.

- 3) The existence of an associated lymphoma.
- 4) The presence of a tubulopathy.

Correct answer: 3

13

POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS

Orientación

ENARM

Tema poco importante, pero en el que se debe manejar con soltura su cuadro clínico (principalmente cutáneo) y recordar su posible origen paraneoplásico. Hay que diferenciarlo de la polimialgia reumática y fibromialgia.

Aspectos esenciales

- 1 La polimiositis es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por un infiltrado inflamatorio de la musculatura estriada que la destruye.
- 2 Hay que sospecharla ante una debilidad muscular proximal.
- 3 Se caracteriza por debilidad muscular, elevación de enzimas musculares (CPK), alteración del electromiograma y biopsia muscular patológica con infiltrado inflamatorio y destrucción de fibras.
- 4 Cuando además hay manifestaciones cutáneas, se habla de dermatopolimiositis. En este caso, por encima de los 55 años, se deberá descartar la presencia de neoplasias.
- 5 El síndrome antisintetasa se caracteriza por miositis, fibrosis pulmonar, artritis no erosiva y fenómeno de Raynaud.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas agrupan un conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de debilidad muscular de predominio proximal, como resultado de un proceso inflamatorio no supurativo en el que prevalece la inflamación linfocitaria y la necrosis muscular. Los procesos más característicos son la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miopatía por cuerpos de inclusión.

Son procesos poco comunes. 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 se desconoce, 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.** Se fundamenta en la presencia frecuente de anticuerpos séricos 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.

13.2. Manifestaciones clínicas

Musculares

- **Polimiositis (PM).** La evolución de la afectación muscular suele ser simétrica y proximal e insidiosa, desarrollándose en semanas o meses (subaguda), y generalmente es más rápida que las distrofias musculares (años), con las que podría confundirse.

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 habitual, y sólo el 20% de los pacientes las presentan a la palpación muscular. La afectación de los músculos oculares y faciales es excepcional.

La PM como entidad aislada es rara, siendo más frecuente que aparezca asociada a alguna alteración del tejido conjuntivo (LES, esclerosis sistémica, etc.) o infección vírica o bacteriana.

- **Dermatopolimiositis (DM).** 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 eccematoide descamativa, y más raramente, dermatitis exfoliativa.

La erupción eritematoedematosa 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. Se aprecia en las manos la aparición de placas eritematosas afectando sólo al dorso de los nudillos (pápulas de Gottron) (Figura 48) que, cuando aparecen, son muy típicas de la enfermedad.



Figura 48. Pápulas de Gottron

La presencia de mialgias es más propia de estas formas con afectación cutánea. Hasta en un 15% de los pacientes existe una neoplasia asociada, siendo las más frecuentes en el ovario, la mama, el colon, así como el melanoma y el linfoma no Hodgkin. Se debe sospechar neoplasia subyacente cuando comience a edades avanzadas.

La DM suele aparecer como entidad aislada, aunque a veces coincide con otra afección del tejido conjuntivo, como la esclerosis sistémica.

- **Miopatía por cuerpos de inclusión.** Es la miopatía más frecuente en edades superiores a los 50 años. Se trata de una miopatía inflamatoria de curso insidioso (años), donde ya en las fases iniciales de la enfermedad puede apreciarse debilidad de la musculatura distal (dificultad para abrochar botones, escribir, etc.) y de la musculatura facial, a diferencia de lo que ocurre en la polimiositis y dermatopolimiositis. Asimismo, al contrario de lo que sucede en la DM y en la PM, no responde al tratamiento con corticoides.

Extramusculares

- Los síntomas sistémicos, como la fiebre, pérdida ponderal, artralgias o el fenómeno de Raynaud pueden aparecer especialmente en las formas asociadas a otra alteración del tejido conjuntivo.
- La enfermedad pulmonar intersticial difusa es especialmente frecuente en el síndrome antisintetasa, y puede aparecer precozmente o llegar a preceder a las manifestaciones musculares.
- La calcinosis en la dermatomiositis puede llegar a provocar ulceraciones y drenaje de material blanquecino con riesgo de sobreinfección (Figura 49).



Figura 49. Calcinosis en la dermatopolimiositis

- Afectación cardíaca con alteraciones de la conducción, miocarditis e insuficiencia cardíaca.
- La dermatopolimiositis amiopática se caracteriza por la presencia de las lesiones cutáneas características, sin debilidad muscular. Puede producirse o no elevación de enzimas musculares y alteraciones en el electromiograma, pero el diagnóstico se realiza con la biopsia muscular, no con la cutánea.

13.3. Diagnóstico

Se basa en el cuadro clínico característico, es decir, debilidad muscular proximal, elevación de enzimas musculares (CK, aldolasa, alteraciones electromiográficas y en la biopsia. Los ANA aparecen en el 20% de los pacientes; entre ellos, los anticuerpos anti-Jo 1 (anti t-ARN sintetasa) se asocian a la enfermedad pulmonar intersticial, dando nombre al denominado síndrome antisintetasa, que comprende la presencia de miositis, enfermedad intersticial pulmonar difusa, "manos de mecánico", artritis no erosiva y, con frecuencia, fenómeno de Raynaud y síndrome del túnel del carpo. Los anticuerpos anti-SRP se asocian a enfermedad muscular grave y afectación cardíaca, y los anti-Mi 2 a la dermatopolimiositis clásica.

El electromiograma constituye una prueba fundamental en el diagnóstico de cualquier miopatía. El hallazgo más característico en las de tipo inflamatorio, a diferencia de los procesos de denervación, es la presencia de ondas miopáticas (ondas breves y de bajo voltaje), con aumento de la actividad espontánea y potenciales de fibrilación.

En la 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. Se debe tener la precaución de no utilizar uno que haya sido estudiado con EMG, ya que la inflamación podría presentar falsos positivos.

Las principales alteraciones que se observan en el músculo son infiltrados inflamatorios (Figura 50) (linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y escasos eosinófilos y neutrófilos), y la destrucción de fibras musculares con reacción fagocitaria.

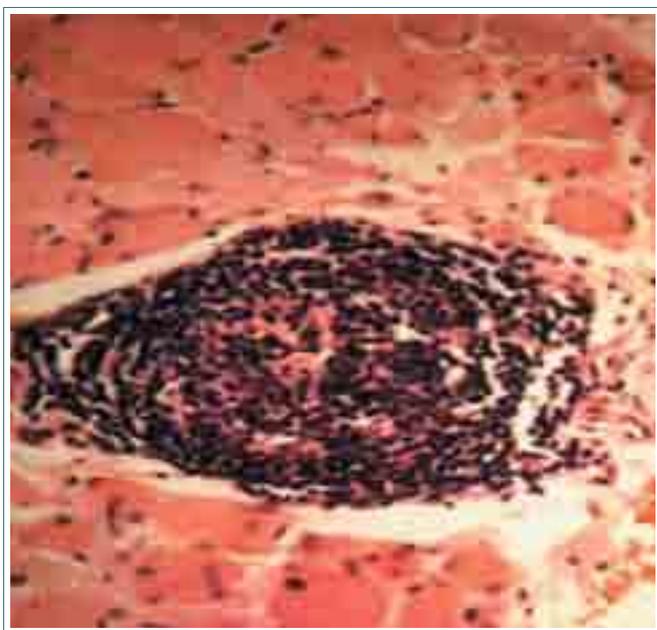


Figura 50. Biopsia muscular en la polimiositis

En la polimiositis el infiltrado inflamatorio permanece dentro de los fascículos musculares. En la dermatopolimiositis el infiltrado es perivascular y está alrededor, más que en el interior del músculo. La atrofia perifascicular es diagnóstica de polimiositis aun en ausencia de inflamación.

En la miopatía de cuerpos de inclusión existen infiltrados inflamatorios endomisiales con invasión de las fibras musculares. Es típica la presencia de inclusiones granulares basófilas en los bordes de vacuolizaciones de las fibras musculares (vacuolas ribeteadas).

La RM es eficaz para demostrar la alteración morfológica del músculo y permite elegir un músculo “rentable” para realizar la biopsia (Tabla 55).

RECUERDA

En la biopsia se suele observar un infiltrado inflamatorio de células mononucleares con macrófagos y necrosis de la fibra muscular.

	DERMATOMIOSITIS	POLIMIOSITIS	MIOPATÍA CUERPOS INCLUSIÓN
Relación V/H	1/2	1/2	3/1
Edad debut	Niños-adultos	Más de 18 años	> 50 años
Localización	Proximal simétrica	Proximal simétrica	Proximal y distal, asimétrica
Disfagia/disfonía	10-20%	10-20%	60%
Lesiones cutáneas	Sí (patognomónico)	No	No
Niveles de CPK	Elevados	Elevados	A menudo normales
Anticuerpos	AntiMi 2 (DM clásica)	30-40%	Negativos
Biopsia	Infiltrado perimisial y perivascular, de linfocitos B y T (CD4)	Infiltrado endomisial de linfocitos T (CD8)	Infiltrado endomisial de linfocitos T (CD8) Vacuolas ribeteadas
EMG	Miopático	Miopático	Miopático/ neuropático

Tabla 55. Características de las miopatías inflamatorias

13.4. Tratamiento

Tanto la polimiositis como la dermatopolimiositis 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 establecidas son de 1 a 2 mg/kg/día. La hidroxiquina es capaz de mejorar el rash cutáneo resistente a esteroides.
- **Inmunosupresores.** Se administran en los casos que no responden a los corticoides, si los efectos secundarios de estos son intolerables o si no se puede reducir la dosis. La azatioprina y el metotrexato son los fármacos que más se utilizan.
- **Inmunoglobulina** intravenosa en los casos que no respondan a las medidas anteriores.

En los casos asociados a neoplasia, el tratamiento de esta mejora el cuadro muscular, aunque también suelen responder al tratamiento con corticoides.

Casos clínicos representativos

Paciente de 45 años que, desde hace un mes, presenta debilidad a nivel de cintura escapular y pelviana. En la piel, se observa edema palpebral y coloración eritematoviolácea periorbitaria, así como lesiones eritemato-descamativas sobre prominencias ósea de dorso de manos. El diagnóstico sería:

- 1) Lupus eritematoso sistémico.
- 2) Artritis reumatoide.
- 3) Dermatomiositis.
- 4) Eritema polimorfo.

RC: 3

Una mujer de 45 años consulta por presentar debilidad muscular en las cinturas escapular y pelviana, de dos meses de evolución. La analítica en sangre muestra un valor de CPK de 2.520 U/l (valor normal < 200) y de transaminasas elevadas. Un estudio electromiográfico presenta potenciales de unidad motora de baja amplitud y polifásicos. Una biopsia muscular muestra necrosis de las fibras musculares e infiltrados inflamatorios linfocitarios. ¿Qué diagnóstico le parece más probable en esta paciente?

- 1) Déficit de miofosforilasa (Enfermedad de Mc Ardle).
- 2) Miastenia *gravis*.
- 3) Distrofia muscular de Duchenne.
- 4) Polimiositis.

RC: 4

14

ARTROSIS

Orientación

ENARM

Hay que recordar su clínica, radiología (diferenciarla de la de la AR) y actitud terapéutica. Es conveniente echar un vistazo a los nuevos fármacos que se están empleando.

Aspectos esenciales

- 1 La clínica característica de la artrosis es el dolor de características mecánicas, limitación funcional y, en ocasiones, derrame articular con características de líquido sinovial normal (alta viscosidad, pocas células, glucosa normal y proteínas bajas).
- 2 La analítica no mostrará alteraciones. Los reactantes de fase aguda, como la VSG o la PCR, son normales, a diferencia de los procesos inflamatorios.
- 3 Las características radiológicas típicas son la disminución del espacio articular, la esclerosis del hueso subcondral, los osteofitos marginales y las geodas.
- 4 El tratamiento se inicia con medidas físicas y analgesia con paracetamol. Pueden ser útiles los AINE, el ácido hialurónico intraarticular y el condroitín sulfato oral. El tratamiento quirúrgico es una opción si fracasa el tratamiento conservador.

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.

El Colegio Americano de Reumatología realizó en 1984 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 se distinguen la artrosis localizada en las manos (nódulos de Heberden y Bouchard, etc.), pie (*hallux valgus*, *hallux rigidus*, etc.), rodilla (compartimento medial, lateral y femororrotuliano), 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 las secundarias a causas traumatológicas o congénitas (luxación congénita de cadera), metabólicas (hemocromatosis), endocrinológicas (acromegalia, HPT, diabetes, obesidad, hipotiroidismo), depósito de cristales de calcio (PPCD, hidroxapatita), enfermedades óseas o articulares (necrosis avascular, enfermedad de Paget) o neuropática (articulación de Charcot).

La artrosis afecta a más del 50% de los sujetos con edad superior a 65 años. La artrosis de rodilla es la principal causa de discapacidad crónica en ancianos.

Hasta los 55 años, cuando aparece algún tipo de artrosis, las zonas afectadas no varían dependiendo del sexo; sin embargo, en las personas más ancianas, 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. No obstante, 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 este trastorno.

Otros factores de riesgo de desarrollo de artrosis son los traumatismos y el uso repetido de la articulación. La obesidad también lo es para la artrosis de rodilla.

14.2. Anatomía patológica

Las alteraciones 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 proporcionan 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 las 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 se puede observar en procesos inflamatorios, como la artritis reumatoide, donde persiste más de una hora.

RECUERDA
El factor de riesgo más importante es la edad (como en el Alzheimer y el Parkinson).

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 graves.

A diferencia de los procesos articulares inflamatorios, no se encuentran signos clínicos ni analíticos de afectación sistémica. Los parámetros analíticos de inflamación (VSG, PCR, etc.) permanecen normales, y el líquido sinovial es de tipo no inflamatorio (véase Tabla 2. *Análisis del líquido sinovial*).

En la artrosis primaria los exámenes de laboratorio son normales. Seguidamente se exponen varios datos que 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.
- Hallazgos radiológicos característicos:
 - Disminución irregular o pinzamiento del espacio articular.
 - Esclerosis subcondral.
 - Osteofitos.
 - Geodas.
 - Deformidad articular.

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 con edades superiores a 40 años, con asociación familiar.

Artrosis de interfalángicas proximales. Suele asociarse a la afectación de las interfalángicas distales, aunque es menos frecuente. Se produce una deformidad característica que se denomina nódulos de Bouchard (Figura 51).



Figura 51. Nódulos de Bouchard

Artrosis trapezometacarpiana. También denominada rizartritis o artrosis del pulgar. Suele asociarse a la aparición de nódulos de Heberden. También es más frecuente en mujeres. Da lugar a una mano de aspecto cuadrado. Suele producir pocos síntomas, aunque pueden tener dolor y limitación en la función al coger objetos entre el índice y el pulgar.

Artrosis coxofemoral (Figura 52). 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 la enfermedad de Paget.

La clínica característica es el dolor inguinal, que se vuelve más intenso con la marcha, y mejora con el reposo.



Figura 52. Artrosis de cadera

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, afecta a la extensión, la rotación externa, la abducción y la flexión.

Artrosis de rodilla. Predomina en mujeres, con comienzo habitualmente unilateral y con tendencia posterior a hacerse bilateral. Es menos habitual 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 femorrotuliano. Si la enfermedad predomina en los compartimentos femorotibiales, el dolor se localiza en la interlínea articular. Si predomina en el compartimento femorrotuliano, 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. Se denomina espondilosis a la enfermedad degenerativa de los discos, y artrosis vertebral cuando se ven afectadas 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 en edades superiores a los 70 años, sobre todo, entre 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.

- **Tratamiento farmacológico.** Es un tratamiento sintomático. Con frecuencia el dolor se controla con analgésicos del tipo paracetamol. Los AINE generalmente 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 existen signos de inflamación en las zonas afectadas. 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. Puede administrarse también otros componentes del cartílago articular, como el condroitín sulfato oral el sulfato de glucosamida o la diacereína.



RECUERDA

- El condroitín sulfato se administra por vía oral, mientras que el ácido hialurónico, por vía intraarticular.

Los glucocorticoides sistémicos no están indicados en el tratamiento de la artrosis. No obstante, la administración intraarticular o periarticular de un preparado glucocorticoide de acción prolongada puede producir mejoría sintomática.

- **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 (pérdida de peso, medidas de descarga como bastones o muletas, etc.).
- **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.
- **Tratamiento quirúrgico.** Es conveniente estimar este tratamiento en los pacientes con dolor intratable y/o alteración grave de la función articular. La cirugía está especialmente indicada en la cadera y en la rodilla, mediante artroplastia total u osteotomía.

Casos clínicos representativos

¿Cuál de los siguientes hallazgos radiográficos NO es característico de la artrosis?

- 1) Disminución asimétrica del espacio articular.
- 2) Esclerosis ósea.

- 3) Geodas subcondrales.
- 4) Osteopenia yuxtaarticular (osteopenia en banda).

RC: 4

80-year-old male with a diabetes diagnose more than 10 years ago, complained about spine stiffness since 10 years ago. The anamnesis showed no pain. Physical examination showed a large decrease in the flexoextención, lateral flexion and rotation of the cervical spine. The dorsal and lumbar spine were also limited. Radiology showed calcifications in the vertebral bodies forming intervertebral bone bridges, which predominated in the right side, the disc space was preserved. What is your diagnosis?

- 1) Ankylosing spondylitis.
- 2) Osteoarthritis of the spine.
- 3) Vertebral ankylosing hyperostosis of Forestier-Rotes.
- 4) Melorheostosis.

Correct answer: 2

15

OTRAS ARTROPATÍAS

Orientación

ENARM

De este último tema, hay que quedarse con la presentación típica de la policondritis recidivante, la osteoartropatía hipertrófica y la polimialgia reumática. También se debe recordar las enfermedades que producen artropatía neuropática.

Aspectos esenciales

- 1 La policondritis recidivante es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la afectación del cartílago (auricular y nasal) con manifestaciones viscerales renales, cardíacas y vasculitis.
- 2 La enfermedad que con más frecuencia produce artropatía neuropática es la diabetes mellitus, estando localizada en el pie. La artropatía se localiza en el hombro en lairingomielia, y en caderas y rodillas en la tabes dorsal.
- 3 La osteoartropatía hipertrófica se caracteriza por la presencia de dedos en palillo de tambor con uñas en vidrio de reloj, artritis y periostitis. Se asocia a patología inflamatoria crónica y tumoral de la cavidad torácica.
- 4 La polimialgia reumática presenta dolor y rigidez muscular en cuello, cintura escapular y pelviana, en sujetos de más de 50 años. Tiene VSG muy elevada con enzimas musculares normales. El tratamiento son corticoides en dosis bajas, si aparece aislada, y en dosis altas si forma parte de la arteritis de la temporal.

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 con edades comprendidas 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 proteoglicanos, 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. El 30% de los pacientes presentan otra enfermedad reumatológica de naturaleza autoinmunitaria 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 estos carecen de cartílago.

La afectación nasal se produce en el 55% de los pacientes. Se manifiesta con 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 padece artritis, y hasta en el 35% de ellos esta es la manifestación inicial. Las alteraciones oculares pueden ser múltiples, produciendo conjuntivitis, queratitis, escleritis, episcleritis, e incluso ulceraciones corneales que causan ceguera. Se producen en el 50% de los pacientes.

Los cartílagos traqueales y laríngeos se afectan también en la mitad de los pacientes que sufren esta enfermedad. Su alteración cursa con ronquera, dolor a la palpación de la laringe y tos seca.

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 puede producir glomerulonefritis necrotizante, con o sin vasculitis asociada.

La enfermedad suele cursar de forma episódica y recidivante en la mayoría de los casos.

Exploraciones complementarias

Generalmente 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 solamente se 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 déficit 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 esta.

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 común es la polineuropatía diabética, que produce una artropatía neuropática en el tarso y metatarso-falángicas.

RECUERDA

- Suele aparecer en el pie del diabético debido a la polineuropatía sensitiva y a la alteración vascular periférica.

En la población infantil, la causa más habitual es el mielomeningocele. Asimismo, se puede producir en la siringomielia (glenohumeral, codo y carpo), la amiloidosis, la lepra o las inyecciones intraarticulares repetidas de forma excesiva.

El procedimiento de actuación 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 afectadas 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 (Figura 53).



Figura 53. Osteoartropatía hipertrófica

Patología

Suelen afectarse principalmente las diáfisis de los huesos largos de las extremidades. El periostio se eleva y se deposita hueso neoformado por debajo del mismo. Posteriormente se van asentando 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-Golé), 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) aunque las infecciones pulmonares crónicas, la fibrosis quística, la neumonitis intersticial crónica y la sarcoidosis pueden producirla. Asimismo, se puede encontrar en casos de cardiopatía congénita con cortocircuito derecha izquierda, endocarditis bacteriana, enfermedades inflamatorias intestinales y neoplasias de tracto gastrointestinal.

! RECUERDA

- Las formas secundarias no sólo lo son a patología respiratoria, sino también a patología gastrointestinal y cardíaca.

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 artralgiás 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 debido a tumefacción de los tejidos blandos.

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 ponen de manifiesto 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, es posible que consiga la reversión de esta. 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, y 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 colon irritable, las cefaleas migrañosas, el síndrome seco, la dismenorrea o el síndrome premenstrual.

Los pacientes se quejan de dolor generalizado, al menos 3 meses, y rigidez en el tronco y la 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") (Figura 54). 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.



Figura 54. "Puntos gatillo" en la fibromialgia (bilateral)

Las exploraciones complementarias son característicamente normales, incluyendo PCR y VSG. La enfermedad suele tener un curso crónico con intensidad variable.

El manejo de estos pacientes comienza por explicarles la naturaleza del proceso, habitualmente crónico, pero no invalidante ni deformante. El uso de los AINE sólo alivia parcialmente los síntomas y se deben evitar otras medidas más agresivas como los corticoides o analgésicos opiáceos.

La administración de antidepresivos tricíclicos promueve el sueño reparador, incrementa los movimientos oculares no rápidos (Fase 4 no-REM) del sueño y el efecto de las endorfinas para el alivio del dolor.

La administración de fluoxetina y paroxetina (inhibidores de la recaptura de serotonina) producen moderada mejoría del sueño, alivio del dolor y de la sensación de bienestar en el paciente con fibromialgia.

Se recomienda la terapia cognitiva para mejorar la función y los trastornos del sueño en el paciente con fibromialgia. La terapia cognitivo conductual aislada sólo ha demostrado efectividad en algunos pacientes.

Existe evidencia de que un programa de ejercicio individualizado, incluyendo ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento, puede ser benéfico en algunos pacientes con fibromialgia.

RECUERDA
Los fármacos más eficaces son los ansiolíticos y antidepresivos.

15.5. Polimialgia reumática

Es una enfermedad común, caracterizada por la presencia de dolor, rigidez e impotencia funcional, predominantemente en la cintura escapular y pelviana. Este trastorno afecta de forma casi exclusiva a pacientes con edades superiores a 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, pudiendo aparecer, asimismo, síntomas generales inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia.

La enfermedad aparece asociada en ocasiones a la arteritis de la temporal pero, a diferencia de esta, cuando la polimialgia aparece aislada, no produce afectación visceral ni ceguera.

RECUERDA
La polimialgia reumática se trata con corticoides a dosis bajas. Sin embargo, en los casos en los que se asocia a arteritis de la temporal se requieren dosis altas para prevenir la pérdida de visión.

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. Asimismo, puede estar elevada la fosfatasa alcalina, sin embargo, y aunque la clínica es predominantemente muscular, no se detectan alteraciones de las enzimas musculares.

Diagnóstico

El cuadro clínico es bastante característico. Además, la respuesta espectacular a la administración de corticoides apoya el diagnóstico.

Tratamiento

La administración de corticoides en dosis bajas (15-20 mg/día) controla los síntomas de la enfermedad.

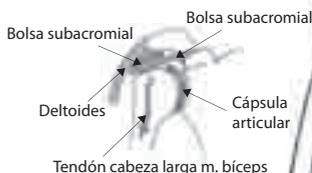
A modo de resumen a continuación se incluye la Figura 55 que sintetiza las principales enfermedades reumatológicas que se han expuesto a lo largo de la Sección de *Reumatología*.

ARTROPATÍAS CON AFECTACIÓN OCULAR

- SJÖGREN: queratoconjuntivitis seca, xerostomía, úlceras corneales...
- BEHÇET: uveítis, úlceras genitales y orales, patergia (+), oligoartritis...
- REITER: conjuntivitis, uretritis, artritis, balanitis circinada...
- ARTRITIS REUMATOIDE: escleritis y episcleritis
- ESPONDILITIS ESCLEROSANTE: uveítis anterior

HOMBRO DOLOROSO

- Tendinitis del manguito de los rotadores
- Tendinitis bicipital
- Bursitis subacromial
- Cervicobraquialgia
- Depósito de hidroxipatita (hombro de Milwaukee)



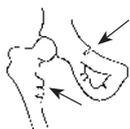
Erosiones subcondrales
Osteoporosis en banda

ARTRITIS REUMATOIDE

SINOVITIS

Simétricas, mujer joven
FR (+), rigidez matutina
Pequeñas articulaciones
Muñeca, MCF, IFP, no IFD
Miembro superior e inferior
Nódulos subcutáneos: codo
Luxación atloaxoidea

OSTEOMALACIA

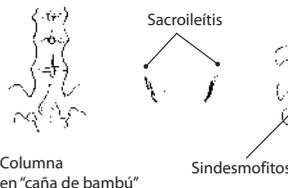


Pseudofracturas de Looser-Milkman

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

ENTESITIS

Asimétrica, varón joven
FR (-), HLA B27 (+)
Grandes articulaciones
Miembro inferior
Sindesmofitos
Sacroileítis



ARTROPATÍA PSORIÁSICA

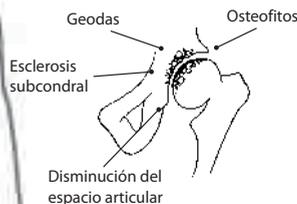
ENTESITIS

FR (-)

Psoriasis

Tipos:

- Poliarticular
- Asimétrica
- IFD
- Mutilante

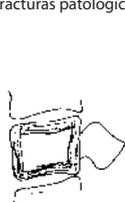


ARTROSIS

DESTRUCCIÓN del cartilago hialino
Edad avanzada
Líquido sinovial mecánico
Dolor se alivia con el reposo
IFD: nódulos de Heberden
IFP: nódulos de Bouchard

ENFERMEDAD DE PAGET

- Edad avanzada
- Recambio óseo aumentado
- Fosfatasa alcalina e hidroxiprolina
- Ca²⁺ y VSG normal
- Sordera
- Nefrolitiasis
- Sarcoma
- Compresión medular
- Fracturas patológicas



Vértebra "en marco"



Tibia "en sable"

CONDROCALCINOSIS

Cristales romboidales
Birrefringencia positiva
Ligamento triangular del carpo
Sífnis del pubis
Rodilla



GOTA

Cristales en forma de aguja
Birrefringencia negativa
1.ª metatarsofalángica



Figura 55. Resumen de las principales enfermedades reumatológicas

Casos clínicos representativos

Un fumador de 68 años consulta por presentar, en los últimos dos meses, dolor intenso en ambas regiones tibiales anteriores, artritis de rodilla y tobillo y acropaquias. Una radiografía muestra periostitis en ambas tibias. ¿Qué estudio complementario, entre los siguientes, estaría indicado realizar, en primer lugar, al paciente?

- 1) Determinación de factor reumatoide.
- 2) Radiografía simple de tórax.
- 3) Buscar una paraproteína en plasma.
- 4) Gammagrafía ósea.

RC: 2

¿Qué diagnóstico le parece más probable en un varón de 45 años que presenta condritis auricular, oligoartritis no erosiva, insuficiencia aórtica, episcleritis y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos negativos?

- 1) Síndrome de Cogan.
- 2) Granulomatosis de Wegener.
- 3) Síndrome de Reiter.
- 4) Policondritis recidivante.

RC: 4

Case study 

Which of the following statements is NOT true in the treatment of polymyalgia rheumatica?

- 1) You must ensure an adequate intake of calcium and vitamin D due to nonsteroidal osteoporosis risk in elderly patients.
- 2) The treatment of choice is prednisone 60 mg daily for one week and down at a rate of 10 mg per week and suspend.

- 3) In some patients the use of drugs such as methotrexate or azathioprine can help reduce the need for steroids to control symptoms.
- 4) Most of the symptoms disappear within 48-72 h of starting treatment.

Correct answer: 2

RECOMMENDED READING

Recommended reading 1

A 60-year-old patient visits the physician due a monoarthritis such as the one shown in the attached image. Taking into consideration the most probable etiology, indicate the FALSE answer in regards to the attacks that occur within the context of this disease [Figure 1a]:

1. In children, the knees are usually affected.
2. The attacks may be related to the use of diuretics.
3. Sometimes the plantar fascia may be affected.
4. They may be treated with NSAIDs.
5. Sometimes they are polyarticular.



Figure 1a.

What the image shows is a very clear case of **podagra**. This is the name for arthritis of the first metatarsophalangeal joint, and it is caused by arthritis due to uric acid. Patients usually present pain, heat, blushing, functional impotence and high tactile hyperesthesia (a simple brush of the bed sheets may bother them).

In order to discover the false answer, it is useful to review the most important characteristics of gout:

- **Arthritis** usually affects a single **joint**, typically the first metatarsophalangeal joint. Sometimes, especially in women, it may produce a polyarticular alteration; therefore, answer no. 5 is correct. Remember that other peripheral joints in the lower extremities may be affected, such as the plantar fascia (answer no. 3 correct), the insertion of the Achilles tendon, other tenosynovial joints or, even, arthrosic Heberden's nodes in elderly persons who already have them. Much less frequently, there may be arthritis of joints such as the sternal manubrium joint, the sacroiliac joints or the spinal column, but these would be exceptions.
- As regards the **treatment, colchicine is habitually used**. However, you must remember that it is badly tolerated due to its frequent gastrointestinal effects. **NSAIDs act in a less specific manner, but they are also effective and are used quite frequently**. What you must be very clear about, in an acute gout attack, is that you should never administer allopurinol. This drug may be used in the treatment of intercritical gout when it is associated with hyperuricaemia, and you should also add colchicine, such that the variations in plasma urate do not cause an acute attack.
- Below, we briefly review how acute gouty arthritis is produced. It is usually caused by an abrupt **change in the concentration of plasma urate**. For this

reason, any factors that cause a rapid increase or decrease of uricaemia may precipitate arthritis. These include diuretics (answer no. 2), which would increase the plasma concentration thereof. However, most frequently, gouty arthritis is caused by a decrease in uricaemia.

The prevalence of hyperuricaemia in the general population ranges between 2% and 15%. However, the prevalence of gout ranges between 1% and 4%. The reason is that not all hyperuricaemic patients have gout. In fact, a sustained hyperuricaemia for 20-40 years is necessary to cause gouty arthritis. This explains why the typical patient is a male between 40-60 years of age (in women, it tends to appear more often after menopause). Therefore, answer no. 1 is false. Gout does not appear in children, since it requires a sustained hyperuricaemia for many years, more than those of childhood.



Figure 1b. Gout.

Recommended reading 2 

42-year-old male who, one year ago, presented erythematous, desquamative lesions in the extensor surface of both elbows, without associated pruritus. Six months later, he noticed swelling and pain in the interphalangeal joint of the 1st finger of the right hand and the interphalangeal joints of the 2nd, 3rd and 4th toes of the right foot. He has no history of pleuritis, diarrhoea, lumbalgia, sciatica, iritis or urethritis. The physical examination shows the aforementioned cutaneous lesions in the elbows and the scalp. Jointly with the inflammatory articular phenomena described, a "sausage" deformity (dactylitis) is observed in the interphalangeal joints of the 3rd and 4th toes of the left foot. The toenails present dotted lesions, onycholysis and palpable horizontal ridges. Laboratory test: negative for ANA, rheumatoid factor and luetic serology. Moderate hyperuricaemia. High IgA. PRC++, GSV 30 mm in the first hour. An X-ray is taken, which is shown in the attached image. Most probably, the patient presents [Figure 2a]:

1. Rheumatoid arthritis.
2. Psoriatic arthritis.
3. Systemic lupus erythematosus.
4. Amyloid arthropathy.
5. Arthritis associated with an inflammatory intestinal disease.

This is a clinical case that includes almost all the typical elements of **psoriatic arthropathy**. In fact, the clinical image that accompanies it is also very characteristic. In it, you can see the "pencil-in-cup" destruction of the distal interphalangeal joints (thinning of the distal end of the second phalanx and dilatation of the base of the third). Note that the affected bone tends to become sclerotic. This is a very significant difference with respect to rheumatoid arthritis, where osteopaenia would occur. When the two ends of the phalanges affected in psoriatic arthropathy are reabsorbed, we speak of a "pencil-pencil" image.

In this clinical case, it is worth noting the presence of erythematous desquamative lesions in the extensor side of the elbows. Evidently, psoriasis is being



Figure 2a.

described, and you may study the images thereof in the Chapter on Dermatology. On the other hand, typical nail lesions are mentioned (nail dotting, onycholysis).

Psoriasis is a very frequent dermatological disease. It affects about 1%-2% of the general population. However, the prevalence in persons who suffer from seronegative arthropathies increases to 20%. In turn, psoriatic patients also have a higher prevalence of arthropathies than the general population.

Below, we provide a summary table of the different types of psoriatic arthropathy (Figure 2d).



Figure 2b. Rheumatoid arthritis with advanced affection of the carpus. Juxta-articular erosions and osteopaenia. Cubital deviation of the fingers.



Figure 2c. Severe psoriatic onychodystrophy.

Recommended reading 2 

	FREQUENCY	SEX	HLA	CLINICAL SIGNS
Symmetric polyarticular	40%	W	DR4	No eye affectation Similar to rheumatoid arthritis, but without nodules
Asymmetric oligoarthritis	30%	M = W	B17; Cw6	Affects the DIP joint in the upper and lower extremities
DIP affectation	15%	M		DIP and nail affectation. It evolves towards oligo- or polyarticular forms
Spondylitis	10%	M	B27	It is accompanied by peripheral articular affectation, Achilles tendonitis Infrequent eye affectation 30% of cases present intestinal manifestations
Mutilating form	5%	M		Phalangeal reabsorption. It may appear in isolation or associated with the preceding ones. Frequent sacroiliitis

▲
Figure 2d. Types of psoriatic arthropathy.

Fuente: García Macarrón J. *Casos clínicos en imágenes*. Madrid. CTO Editorial, 2012.



BIBLIOGRAFÍA

Reumatología

- Cañete Crespillo JD, et al. *Manual SER de las enfermedades reumáticas*, 5.ª ed. Buenos Aires; Médica Panamericana, Madrid. 2008.
- Fauci AS, Braunwald EB, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York. 2011.
- Font J, et al. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas*, 3.ª ed. Caduceo Multimedia S.L., 2008.
- Grupo CTO, *Manual CTO de reumatología*, 8.ª ed., CTO Editorial, Madrid, 2012.
- Hakim A. *Manual Oxford de Reumatología*, 2.ª ed. Grupo Aula Médica S.L., Madrid. 2008.
- Imboden JB. *Current Rheumatology: Diagnosis & Treatment*, 3rd ed. The McGraw-Hill Companies, New York. 2013.
- Khamashta M, Villardell M. *Lupus eritematoso sistémico*, 3.ª ed. Caduceo Multimedia S.L., 2009.

