



#10

AMIR

Manual

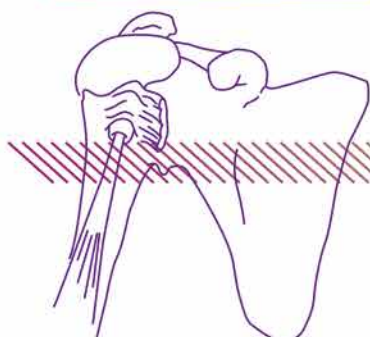
RM

14.^a EDICIÓN

REUMATOLOGÍA



REUMA ACCESO

www.academiamir.com



¿Aún no eres alumno de AMIR?

Accede al siguiente enlace mediante código QR y disfruta de los recursos que, dentro de la plataforma PreAMIR, ponemos a tu disposición para que conozcas nuestra metodología de estudio y las herramientas de las que ya disfrutaban nuestros alumnos. Todos los manuales en edición digital, simulacros, recursos médicos, etc. en una plataforma de actualización constante que te servirá para acercarte de una manera más directa a la forma en la que desde AMIR formamos a nuestros alumnos para el examen MIR.

¡Regístrate! Es gratuito.

MANUAL AMIR REUMATOLOGÍA (14.ª edición)

ISBN

978-84-18278-23-5

DEPÓSITO LEGAL

M-22152-MMXIX

ACADEMIA DE ESTUDIOS MIR, S.L.

www.academiamir.com

info@academiamir.com

DISEÑO, MAQUETACIÓN E ILUSTRACIONES

Iceberg Visual Diseño, S.L.N.E.

Nuestra mayor gratitud a Alberto Argón, alumno AMIR, por haber realizado de manera desinteresada una revisión de erratas de nuestros manuales, que ha permitido mejorar esta 14.ª edición.

La protección de los derechos de autor se extiende tanto al contenido redaccional de la publicación como al diseño, ilustraciones y fotografías de la misma, por lo que queda prohibida su reproducción total o parcial sin el permiso del propietario de los derechos de autor.



Este manual ha sido impreso con papel ecológico, sostenible y libre de cloro, y ha sido certificado según los estándares del FSC (Forest Stewardship Council) y del PEFC (Programme for the Endorsement of Forest Certification).

Reumatología



RM





AUTORES

DIRECCIÓN EDITORIAL

FRANCO DÍEZ, EDUARDO (7)
RUIZ MATEOS, BORJA (42)
CAMPOS PAVÓN, JAIME (12)
SUÁREZ BARRIENTOS, AIDA (44)

SÁNCHEZ VADILLO, IRENE (4)
GALLO SANTACRUZ, SARA (24)
SESMA ROMERO, JULIO (43)
AMMARI SÁNCHEZ-VILLANUEVA, FADI (6)

RELACIÓN GENERAL DE AUTORES

ADEVA ALFONSO, JORGE (1)	DÁVILA GONZÁLEZ, PABLO (19)	LOUREIRO AMIGO, JOSÉ (49)	PIRIS BORREGAS, SALVADOR (12)
ALEDO-SERRANO, ÁNGEL (2)	DE MIGUEL-CAMPO, BORJA (12)	LOZANO GRANERO, CRISTINA (7)	PLASENCIA RODRÍGUEZ, CHAMAIDA (4)
ALONSO PEREIRO, ELENA (3)	DELGADO LAGUNA, ANA (20)	LUENGO ALONSO, GONZALO (12)	RAMIRO MILLÁN, PATRICIA (41)
ALONSO SANZ, JAVIER (4)	DELGADO MÁRQUEZ, ANA MARÍA (48)	MAEZTU, MIKEL (31)	RAMOS JIMÉNEZ, JAVIER (7)
ÁLVAREZ ANDRÉS, EVA (5)	ESTEBAN-SÁNCHEZ, JONATHAN (21)	MANJÓN RUBIO, HÉCTOR (7)	RODRÍGUEZ DOMÍNGUEZ, VÍCTOR (4)
AMMARI SÁNCHEZ-VILLANUEVA, FADI (6)	FERRE-ARACIL, CARLOS (22)	MARCO ALACID, CRISTIAN (32)	RODRÍGUEZ-BATLLORI ARÁN, BEATRIZ (9)
AMORES LUQUE, MIGUEL CAYETANO (7)	FORTUNY FRAU, ELENA (23)	MARTÍN RUBIO, INÉS (22)	RODRÍGUEZ-MONSALVE, MARÍA (22)
ANTÓN MARTÍN, MARÍA DEL PILAR (8)	FRANCO DÍEZ, EDUARDO (7)	MARTÍNEZ DÍEZ, JAVIER (33)	RUIZ MATEOS, BORJA (42)
ANTÓN SANTOS, JUAN MIGUEL (9)	GALLO SANTACRUZ, SARA (24)	MARTÍNEZ DÍEZ, JOSÉ MANUEL (4)	SÁNCHEZ VADILLO, IRENE (4)
ARREO DEL VAL, VIVIANA (4)	GANDÍA GONZÁLEZ, MARÍA LUISA (4)	MARTÍNEZ-FIDALGO VÁZQUEZ, CONCEPCIÓN (9)	SESMA ROMERO, JULIO (43)
BALBACID DOMINGO, ENRIQUE J. (4)	GARCÍA CARRERAS, ALEJANDRO (1)	MARTOS GISBERT, NATALIA (5)	SEVILLA-RIBOTA, SERGIO (9)
BATALLER TORRALBA, ÁLEX (10)	GARCÍA SEBASTIÁN, CRISTINA (7)	MASANA FLORES, ELENA (34)	SOUTO SOTO, AURA DANIELA (22)
BENAVENT NÚÑEZ, DIEGO (4)	GARCÍA-ESCRIBANO MARTÍN, FLORENCIO (13)	MOGAS VIÑALS, EDUARD (35)	SUÁREZ BARRIENTOS, AIDA (44)
BENÍTEZ, LETICIA	GARROTE GARROTE, MARÍA (21)	MONJO HENRY, IRENE (4)	TABEAYO ÁLVAREZ, ELOY (4)
BERNAL BELLO, DAVID (11)	GIMÉNEZ VALLEJO, CARLOS (25)	MUERTE MORENO, IVÁN (13)	TAJIMA POZO, KAZUHIRO (20)
BUZÓN MARTÍN, LUIS (1)	GÓMEZ ROMERO, MARÍA (26)	NAVARRO ÁVILA, RAFAEL JOSÉ (12)	TARAMINO PINTADO, NOELIA (12)
CABRERA MARANTE, ÓSCAR (12)	GÓMEZ SERRANO, MANUEL (13)	ORTIZ SALVADOR, JOSÉ MARÍA (15)	TEIGELL MUÑOZ, FRANCISCO JAVIER (9)
CAMPOS PAVÓN, JAIME (12)	GÓMEZ-MAYORDOMO, VÍCTOR (13)	OTAOLA ARCA, HUGO (36)	TORRES FERNÁNDEZ, DAVID (12)
CANO-VALDERRAMA, ÓSCAR (13)	GÓMEZ-PORRO SÁNCHEZ, PABLO (22)	PADULLÉS CASTELLÓ, BERNAT (10)	TOUZA FERNÁNDEZ, ALBERTO (45)
CARDOSO LÓPEZ, ISABEL (14)	GONZÁLEZ ROCAFORT, ÁLVARO (4)	PANADES-DE OLIVEIRA, LUISA (13)	UDONDO GONZÁLEZ DEL TÁNAGO, MARÍA (31)
CERVERA YGUAL, GUILLERMO (15)	GREDILLA-ZUBIRÍA, IÑIGO (27)	PARRA DÍAZ, PAULA CAROLINA	VALTUEÑA SANTAMARÍA, JARA (46)
CÍVICO ORTEGA, JESÚS ANTONIO (16)	GUIJARRO VALTUEÑA, AINHOA (22)	PASCUAL GUARDIA, SERGI (37)	VÁZQUEZ GÓMEZ, FELISA (47)
COBREROS PÉREZ, ÁLVARO	HERNÁNDEZ ONTORIA, MARÍA (12)	PASCUAL MARTÍNEZ, ADRIANA (38)	VÁZQUEZ GÓMEZ, JULIO ALBERTO (47)
CORRALES BENÍTEZ, CARLOS (17)	HONRUBIA LÓPEZ, RAÚL (28)	PÉREZ SÁNCHEZ, EZEQUIEL JESÚS (39)	VILLANUEVA MARTÍNEZ, JAVIER (9)
CUENCA RAMÍREZ, MARÍA DESAMPARADOS (18)	IBÁÑEZ-SANZ, GEMMA (29)	PÉREZ TRIGO, SILVIA (12)	
CUESTA HERNÁNDEZ, MARTÍN (13)	LALUEZA BLANCO, ANTONIO (12)	PINILLA SANTOS, BERTA (40)	
CUÑO ROLDÁN, JOSÉ LUIS (11)	LÓPEZ-SERRANO, ALBERTO (30)	PINTOS PASCUAL, ILDUARA (17)	

- (1) H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid.
- (2) H. Ruber Internacional. Madrid.
- (3) H. U. del Sureste. Arganda del Rey, Madrid.
- (4) H. U. La Paz. Madrid.
- (5) H. U. Severo Ochoa. Madrid.
- (6) H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.
- (7) H. U. Ramón y Cajal. Madrid.
- (8) Phoenix Children's Hospital. Phoenix, EE.UU.
- (9) H. Infanta Cristina. Parla, Madrid.
- (10) H. Clinic. Barcelona.
- (11) H. U. de Fuenlabrada. Madrid.
- (12) H. U. 12 de Octubre. Madrid.
- (13) H. C. San Carlos. Madrid.
- (14) H. Vithas Ntra. Sra. de América. Madrid.

- (15) H. Central U. de Valencia. Valencia.
- (16) H. U. Virgen de la Victoria. Málaga.
- (17) H. U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- (18) H. U. Doctor Peset. Valencia.
- (19) H. de Manacor. Mallorca.
- (20) H. U. Fundación Alcorcón. Madrid.
- (21) H. U. de Getafe. Madrid.
- (22) H. U. Puerta de Hierro. Madrid.
- (23) H. U. Son Espases. Palma de Mallorca.
- (24) H. Can Misses. Ibiza.
- (25) Centre d'Ophtalmologie Sainte Odile. Alsacia, Francia.
- (26) H. U. Joan XIII. Tarragona.
- (27) H. Quironsalud A Coruña. La Coruña.

- (28) H. U. Infanta Sofía. Madrid.
- (29) H. U. de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
- (30) H. U. San Juan de Alicante. Alicante.
- (31) H. U. de Basurto. Bilbao.
- (32) H. Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante.
- (33) H. U. Central de Asturias. Oviedo.
- (34) H. U. Virgen de las Nieves. Granada.
- (35) H. U. Vall d'Hebron. Barcelona.
- (36) Clínica Alemana. Santiago de Chile, Chile.
- (37) Parc de Salut Mar. Barcelona.
- (38) H. U. Infanta Elena. Madrid.
- (39) Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, PSMAR. Barcelona.

- (40) Psiquiatra en ámbito privado. Madrid.
- (41) H. C. U. Lozano Blesa. Zaragoza.
- (42) H. Infanta Cristina. Parla, Madrid y H. Central de la Cruz Roja. Madrid.
- (43) H. G. U. de Alicante. Alicante.
- (44) Clínica U. de Navarra. Madrid.
- (45) H. U. de Torrejón. Torrejón, Madrid y H. HM Puerta del Sur. Móstoles, Madrid.
- (46) H. C. U. de Valladolid. Valladolid.
- (47) H. Infantil U. Niño Jesús. Madrid.
- (48) H. U. Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid.
- (49) H. Moisés Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona.

ORIENTACIÓN MIR

Rendimiento por asignatura
(preguntas por página)

1,1

Número medio de preguntas
(de los últimos 11 años)

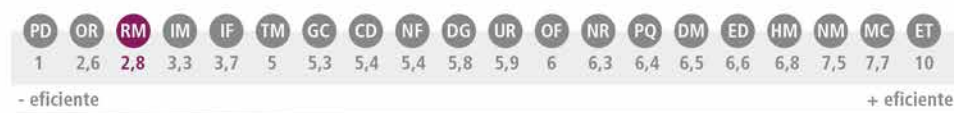
11

Eficiencia MIR
(rendimiento de la asignatura
corregido por su dificultad en el MIR)

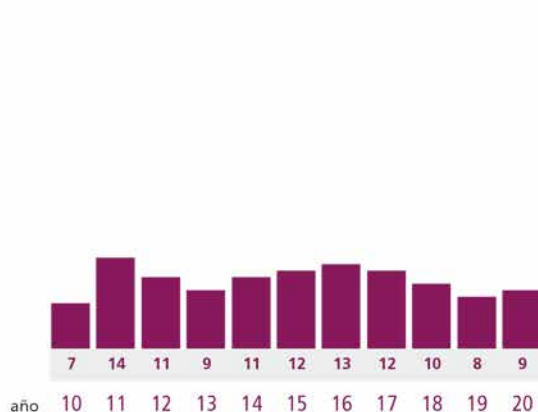
2,8

Asignatura que puede ser todo lo fácil o difícil que uno quiera. Dista mucho del concepto de la misma durante la Licenciatura, ya que en el MIR no se pregunta nada relativo a las teorías etiológicas o a las distintas hipótesis fisiopatológicas. Así que no pierdas el tiempo con ellas. Si te centras en la clínica, diagnóstico y el tratamiento la **Reumatología** se transforma en una asignatura fácil, agradecida y rentable.

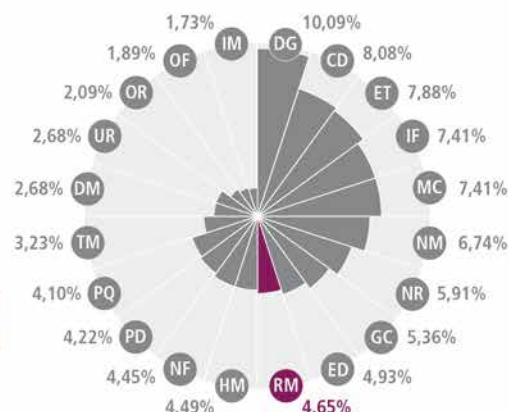
Eficiencia MIR de la asignatura



Tendencia general 2010-2020



Importancia de la asignatura dentro del MIR



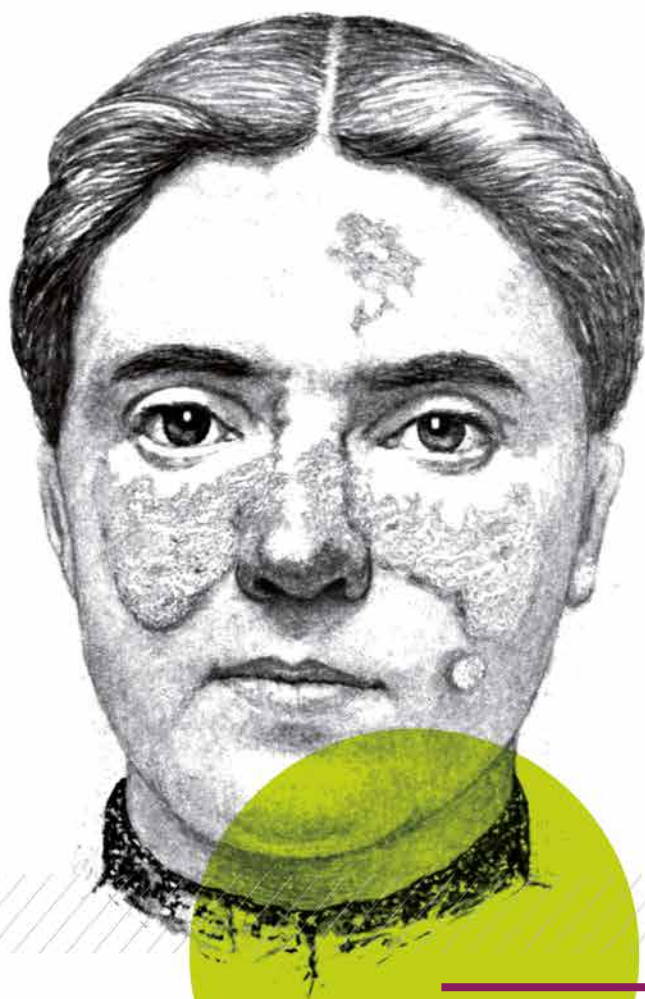
Distribución por temas

Tema 3. Vasculitis	2		1	2	2	1	2	2	1	2	3		18
Tema 7. Espondiloartropatías y artritis psoriásica	3	1	2		2	1	3	1	2	1			16
Tema 8. Enfermedades metabólicas óseas		2	3	2	3		1	2	1	1	1		16
Tema 4. Artritis reumatoide	1	3	1	2	1	3	1		1	1			14
Tema 2. Artritis por microcristales			2	2	2	1	1	1	1				10
Tema 6. Lupus eritematoso sistémico	1	1				3	2		1		1		9
Tema 11. Artritis sépticas	2			1	1	1	1	1	1	1			9
Tema 9. Esclerosis sistémica					2	1					2		5
año	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		

TEMA 1	INTRODUCCIÓN.....	13
1.1.	Diagnóstico diferencial de los trastornos musculoesqueléticos	16
Autores: David Bernal Bello, Diego Benavent Núñez, Íñigo Gredilla-Zubiría.		
TEMA 2	ARTRITIS POR MICROCRISTALES.....	17
2.1.	Hiperuricemia y gota	17
2.2.	Condrocálcinosis (cristales de pirofosfatocálcico dihidratado)	21
2.3.	Artropatía por hidroxipatita cálcica.....	22
2.4.	Cristales de oxalato cálcico.....	24
Autores: Eva Álvarez Andrés, David Bernal Bello, Francisco Javier Teigell Muñoz.		
TEMA 3	VASCULITIS	25
3.1.	Panarteritis nodosa	26
3.2.	Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)	29
3.3.	Arteritis de la temporal o de células gigantes o enfermedad de Horton	31
3.4.	Arteritis de Takayasu	33
3.5.	Vasculitis de órgano aislado	34
3.6.	Vasculitis de vaso variable: enfermedad de Behçet	38
3.7.	Enfermedad de Buerger o tromboangiitis obliterante	39
3.8.	Enfermedad de Kawasaki.....	40
3.9.	Otras vasculitis	40
Autores: Irene Monjo Henry, Eva Álvarez Andrés, Borja de Miguel-Campo.		
TEMA 4	ARTRITIS REUMATOIDE.....	41
4.1.	Tratamiento de la artritis reumatoide	45
4.2.	Evolución y pronóstico	47
Autores: Chamaida Plasencia Rodríguez, Irene Monjo Henry, Alberto López-Serrano.		
TEMA 5	ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO	48
5.1.	Artritis idiopática juvenil (AIJ)	48
5.2.	Enfermedad de Still del adulto	48
Autores: Diego Benavent Núñez, Chamaida Plasencia Rodríguez, Ilduara Pintos Pascual.		
TEMA 6	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	49
6.1.	Síndrome antifosfolípido (SAF)	56
Autores: Eva Álvarez Andrés, Diego Benavent Núñez, Javier Villanueva Martínez.		
TEMA 7	ESFONDIOARTROPATÍAS Y ARTRITIS PSORIÁSICA.....	58
7.1.	Espondiloartropatías	58
7.2.	Artritis psoriásica.....	65
Autores: David Bernal Bello, Eva Álvarez Andrés, Javier Villanueva Martínez.		
TEMA 8	ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS.....	68
8.1.	Osteoporosis.....	68
8.2.	Osteomalacia	71
8.3.	Enfermedad de Paget.....	73
Autores: Chamaida Plasencia Rodríguez, David Bernal Bello, Francisco Javier Teigell Muñoz.		
TEMA 9	ESCLEROSIS SISTÉMICA	75
9.1.	Síndromes esclerodermiformes.....	79
Autores: Irene Monjo Henry, Chamaida Plasencia Rodríguez, Ilduara Pintos Pascual.		
TEMA 10	ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO.....	81
Autores: Diego Benavent Núñez, Irene Monjo Henry, Alberto López-Serrano.		
TEMA 11	ARTRITIS SÉPTICAS	82
11.1.	Artritis no gonocócicas.....	82
11.2.	Artritis gonocócicas.....	83
11.3.	Artritis tuberculosa.....	84
11.4.	Artritis brucelósica	85
11.5.	Artritis por espiroquetas.....	85
11.6.	Artritis víricas	85

11.7. Artritis micóticas	85
11.8. Artritis post-Chikungunya	85
Autores: David Bernal Bello, Diego Benavent Núñez, Borja de Miguel-Campo.	
TEMA 12 OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	86
12.1. Policondritis recidivante.....	86
12.2. Artropatía neuropática de Charcot.....	87
12.3. Osteoartropatía hipertrófica	87
12.4. Fibromialgia	88
12.5. Polimialgia reumática	88
12.6. Enfermedad relacionada con IgG4	88
Autores: Irene Monjo Henry, David Bernal Bello, Jesús Antonio Cívico Ortega.	
TEMA 13 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS Y AMILOIDOSIS	90
13.1. Fiebre mediterránea familiar.....	90
13.2. Otras enfermedades autoinflamatorias hereditarias	90
13.3. Enfermedades autoinflamatorias no hereditarias	91
13.4. Amiloidosis	91
Autores: Chamaida Plasencia Rodríguez, Irene Monjo Henry, Jesús Antonio Cívico Ortega.	
TEMA 14 SÍNDROME DE SJÖGREN	94
Autores: Eva Álvarez Andrés, Chamaida Plasencia Rodríguez, Jesús Antonio Cívico Ortega.	
TEMA 15 ARTROSIS	95
Autores: Diego Benavent Núñez, Eva Álvarez Andrés, Íñigo Gredilla-Zubiría.	
TEMA 16 MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS	97
16.1. Dermatomiositis.....	97
16.2. Miositis por cuerpos de inclusión.....	98
Autores: David Bernal Bello, Chamaida Plasencia Rodríguez, Eva Álvarez Andrés.	
ANEXO	100
VALORES NORMALES EN REUMATOLOGÍA	101
REGLAS MNEMOTÉCNICAS REUMATOLOGÍA.....	102
BIBLIOGRAFÍA.....	103

CURIOSIDAD



"Nunca es lupus". Pese a que el Dr. House reniegue de esta enfermedad, su prevalencia no es tan rara (4 casos por cada 10.000 personas). El término *lupus* fue empleado por primera vez en el siglo XII para describir el eritema malar típico de la enfermedad (el resto de manifestaciones tuvieron que esperar al siglo XIX a ser descritas por Móric Kaposi —el del sarcoma homónimo—). El origen etimológico del término se desconoce; hay teorías que indican que procede del latín *"lupus"* (lobo), por el dudoso parecido del eritema malar con la cara de un lobo, y otras que lo atribuyen al francés *"loup"* (un tipo de máscara de carnaval francés).



Tema 1

Introducción

Autores: David Bernal Bello, H. U. de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid). Diego Benavent Núñez, H. U. La Paz (Madrid). Íñigo Gredilla-Zubiría, H. Quironsalud A Coruña (La Coruña).

Enfoque MIR

Es importante conocer bien las características del líquido sinovial (principalmente leucocitos y glucosa), porque permitirán diferenciar si la patología es mecánica, inflamatoria o infecciosa. Con respecto al resto del temario del tema de Introducción, es útil para sacar una idea general de los anticuerpos que verás en las diferentes enfermedades y pruebas complementarias más usadas.

En reumatología la anamnesis y la exploración física articular son fundamentales.

Anamnesis reumatológica

- Antecedentes familiares de enfermedades reumáticas.
- Antecedentes personales: es importante recoger hábito tabáquico y antecedentes obstétricos.
- Enfermedad actual: el dolor es uno de los síntomas principales y es crucial diferenciar si es un dolor inflamatorio o mecánico. El dolor inflamatorio es el que empeora con el reposo y mejora con la actividad física. El dolor mecánico es el que aumenta con la actividad física y mejora con el reposo. También es importante reflejar los siguientes datos: tiempo de evolución, localización del dolor, impotencia funcional y limitación de la movilidad, manifestaciones extraarticulares, infecciones previas y clínica infecciosa.

Exploración física

Se explorarán todas las articulaciones y se completará con una exploración sistemática de las estructuras no articulares. La inspección, la palpación y el examen de la movilidad articular se efectuarán **comparando siempre las articulaciones de ambos lados del cuerpo** para detectar asimetrías. Se debe investigar la presencia de crepitación, tumefacción, rubor, calor y derrame articular; existencia de deformidades congénitas o adquiridas (la deformidad aparece en enfermedades de larga duración); palpación de crujidos articulares; limitación de la movilidad, que puede ser parcial o total (anquilosis) o, por el contrario, movilidad excesiva (laxitud articular). La afectación articular puede ser monoarticular, oligoarticular (dos a cuatro articulaciones afectas) o poliarticular (más de cuatro articulaciones afectas).

Pruebas complementarias

Métodos de imagen

- **Exploración radiográfica:** es preciso tener en cuenta que en muchos procesos el periodo de latencia radiológica es largo, de meses e incluso años (sacroilitis de la espondilitis anquilosante, espondilitis tuberculosa, erosiones de la artritis reumatoide). Lo habitual es que una imagen sitúe el proceso dentro de un grupo de enfermedades, pero sin especificar una entidad.

Las **artritis erosivas** son (MIR):

- Artritis reumatoide.
- Espondilitis anquilosante (forma axial).
- Enfermedad de Reiter.
- Artritis psoriásica.
- Artritis sépticas.
- Artritis microcristalinas (gota).

Regla mnemotécnica

Artritis erosivas

*Son las que se dedican a **EROSAR** la articulación*

Espondilitis anquilosante

Reiter

psOriásica

Séptica

AR (artritis reumatoide)

- **Ecografía:** es útil en el diagnóstico de afecciones tendinosas, musculares y del tejido subcutáneo. Técnica de elección en la patología del manguito de los rotadores, quistes sinoviales y en la displasia de cadera en niños menores de 3 meses. En general, por su accesibilidad y bajo coste, suele ser la primera prueba a realizar ante lesiones de partes blandas (la RM aporta más información de partes blandas pero es menos disponible y más costosa). En los últimos años, la ecografía juega un papel cada vez más relevante como herramienta complementaria para el diagnóstico o para valorar actividad de enfermedades como la artritis reumatoide, artritis microcristalinas, espondiloartritis y arteritis de la temporal.

- **Tomografía computerizada (TC):** es muy útil en el estudio del raquis, tanto de las estructuras óseas como de los tejidos radiotransparentes. Indicada, en especial, para el estudio de las articulaciones occipitoatloaxoideas, temporomaxilares, esternoclaviculares y costovertebrales.
- **Resonancia magnética (RM):** permite delimitar los tejidos blandos y el hueso (sobre todo la médula ósea), poniendo de manifiesto las alteraciones no visibles con las técnicas de imagen citadas anteriormente. Es una excelente técnica de exploración para el raquis, la cadera (en especial para el diagnóstico temprano de la necrosis avascular de la cabeza femoral), para los problemas mecánicos de la rodilla y para el diagnóstico de la osteomielitis, espondilodiscitis y sacroilitis.
- **Examen gammagráfico:** el isótopo que se emplea es el polifosfato de tecnecio (permite identificar cualquier tipo de afección osteoarticular); el galio es más específico de infección osteoarticular. En los trastornos óseos, la gammagrafía es sumamente útil en la detección de metástasis, por ejemplo, que se manifiestan por este medio antes de que se evidencie la imagen radiográfica; lo mismo sucede en las osteomielitis. También es útil en el diagnóstico de otras enfermedades reumatológicas como la enfermedad de Paget y el síndrome de Sjögren.

Pruebas de laboratorio

Hemograma completo, VSG y proteína C reactiva (PCR), parámetros bioquímicos incluyendo complemento, sedimento de orina y proteinuria. En los casos seleccionados se realizarán pruebas más específicas para el diagnóstico, como la determinación de la tasa de antistreptolisina (ASLO), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-DNA, estudio de antígenos HLA, etc.

Biopsia sinovial

Sólo son patognomónicos los granulomas de la tuberculosis y sarcoidosis y la observación de cristales de ácido úrico y de pirofosfato.

Examen del líquido sinovial



El líquido sinovial es un dializado del plasma más ácido hialurónico. Es la prueba diagnóstica más rentable en el estudio de las enfermedades reumatológicas y la **primera prueba a realizar ante una monoartritis aguda (MIR 19, 195; MIR)**. No debe realizarse si existe celulitis periarticular (por el riesgo de contaminar e infectar la articulación).

Indicaciones:

- Monoartritis (aguda, crónica).
- Traumatismo con derrame articular.
- Sospecha de infección articular (tinción Gram y cultivo) (**MIR 14, 15**), artritis por cristales (visualización con microscopio de luz polarizada) o hemartros.

Su análisis proporciona datos fundamentales para el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades y es la clave diagnóstica de las artritis sépticas y microcristalinas. Desde el punto de vista clínico, los derrames se clasifican en tres grupos (**ver tabla 1**).

Pruebas analíticas

- **Reactantes de fase aguda:** son útiles para el seguimiento de enfermedades reumáticas, dándonos una idea de su actividad, sin embargo rara vez tienen valor diagnóstico.

	TIPO DE LÍQUIDO	ASPECTO	VISCOSIDAD	LEUCOCITOS (MIR 14, 15)	GLUCOSA	ÁCIDO LÁCTICO	PROTEÍNAS (GR/DL)	PATOLOGÍAS
GRUPO I	No inflamatorio (mecánico)	Claro (hemorrágico en traumas)	Alta	Mononucleares (<3.000)	Similar al plasma	N	Normal (1,5-2,5)	• Artrosis. • Traumatismos. • Artropatía neuropática. • Osteonecrosis. • Osteocondritis. • Amiloidosis.
GRUPO II	Inflamatorio	Turbio Amarillo	Baja	Polimorfonucleares (3.000-50.000)	N/↓	↑	Altas (>2,5)	• Artritis inflamatoria. • AR, LES, EA. • Gota y pseudogota. • Algunas sépticas (fúngicas).
GRUPO III	Infeccioso (MIR)	Turbio opaco		Polimorfonucleares (>50.000)	↓		Altas (>3)	• Artritis sépticas. • Algunas inflamatorias (Reiter, a/v AR y gota).

Tabla 1. Características del líquido sinovial.

- **VSG**: es la prueba más utilizada como indicador de respuesta de fase aguda. Es una medida indirecta del aumento en plasma de las proteínas de fase aguda.
- Proteína C reactiva (**PCR**): es el mejor parámetro en la AR, por su mejor correspondencia con el tiempo de evolución. Muchos pacientes con LES tienen PCR normal.
- Otros: proteína sérica amiloide A, haptoglobina, fibrinógeno, ceruloplasmina, fracción C3 del complemento...
- Factor reumatoide (**FR**): es un anticuerpo dirigido contra la región Fc de la inmunoglobulina G (IgG). El FR puede ser una IgM, IgG o IgA. Las dos técnicas diagnósticas usadas generalmente (prueba de látex y Waaler-Rose) sólo detectan el subtipo IgM. La presencia de FR es uno de los criterios diagnósticos de artritis reumatoide (**MIR**), pero no es específico de esta enfermedad (**ver tabla 2**).

Además de aparecer en numerosas enfermedades reumato-

lógicas, el FR puede ser positivo en **personas sanas** (5-20%, su frecuencia aumenta con la edad), familiares de pacientes con AR, enfermedades infecciosas, neoplasias y enfermedades inflamatorias crónicas (**MIR**) (hepatopatía crónica, EPOC, sarcoidosis...).

- **Autoanticuerpos antinucleares**: son inmunoglobulinas dirigidas contra antígenos autólogos intracelulares (la mayoría localizados en el núcleo). Su presencia indica la existencia de una reacción inmunológica pero no necesariamente una enfermedad. Suelen detectarse mediante inmunofluorescencia indirecta. La positividad a títulos altos es específica de determinados procesos: LES (95%), lupus por fármacos (100%), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC 100%) y esclerodermia (60-90%). También están presentes, aunque a títulos bajos, en un pequeño tanto por ciento en la población normal y en procesos inflamatorios o infecciosos. El título de anticuerpos se expresa como una proporción (1/40; 1/1280, etc.). Cuanto mayor es el denominador, mayor es el título de

FACTOR REUMATOIDE (FR)	AR 60-90%. AIJ 15%. Sd. Sjögren 20-70%. EMTC 25-60%. Crioglobulinemia 40-100%. LES 15-35%. Sanos 5-20%.
ANTI-CCP	AR: S 70-80%, E 98%. Sd. Sjögren 3%. Rupus (LES+AR) 20%.
ANTINUCLEARES (ANA)	LES 98%. LES inducido por fármacos 100%. Hepatitis autoinmune ≈ 100%. Cirrosis biliar primaria ≈ 100%. Sanos 33% (a títulos bajos: 1/40).
ANTI-DNASS	LES 70-90% (no específicos). LES inducido por fármacos.
ANTI-DNADS	LES 40-70% (muy específicos).
ANTI-HISTONAS	LES inducido por fármacos 33-95%. LES 50-70%. AR 5-14%. Hepatitis autoinmune 35%.
ANTI-SM	LES 15-30%: asociado a nefropatía lúpica (habitualmente grave), vasculitis, leucopenia e hipocomplementemia.
ANTI-RNP	EMTC. LES 25-47%: se asocia a anti-Sm un 80% de los casos; si no se asocia a anti-Sm implica menor afectación renal. Raro en AR y en Sd. Sjögren.
ANTI-RO	Sd. Sjögren 1.º 60-97%. Sd. Sjögren 2.º a AR 10-15%. Lupus cutáneo subagudo 70-90%. Lupus neonatal >90%. LES 10-60%: asociado a anti-La en el 50% de los casos; mayor riesgo de nefritis si no se asocia a anti-La.
ANTI-LA	Sd. Sjögren 1.º 34-95%. Lupus neonatal 75-90%. LES 6-35%: protector de nefritis en LES cuando se asocia a anti-Ro.
ANTI-CENTRÓMERO	ESL 60-90%. ESD 20-30%. Fenómeno de Raynaud 1.º 25%. En la esclerosis sistémica se asocia a hipertensión pulmonar, no fibrosis pulmonar. Asociado a anti-Scl 70 sólo en el 0,52% de los casos.
ANTI-SCL70 (ANTI-TOPOISOMERASA I)	ESD 70%. ESL 36%. El más específico de esclerosis sistémica. Se asocia a neumonitis intersticial.
ANTI-JO1	Polimiositis 20%, 90% con enfermedad pulmonar intersticial. Síndrome anti-sintetasa: manos de "mecánico" + enf. pulmonar intersticial + miositis.
ANTI-COAGULANTE LÚPICO	LES 10-50%. SAF 20%. Sanos 4-8%.
ANTI-CARDIOLIPINA	SAF 80%. LES 30-40%. Sanos 4-9%.
ANTI-β2 GLICOPROTEÍNA1	SAF 54%. SAF 2.º a LES 35%. LES con trombosis 20-35%.

AR: artritis reumatoide; AIJ: artritis idiopática juvenil; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; ESL: esclerosis sistémica limitada; ESD: esclerosis sistémica diseminada; SAF: síndrome antifosfolípido.

Tabla 2. Principales anticuerpos.

anticuerpos. Los ANA se usan para el diagnóstico de algunas enfermedades, pero no son útiles en el seguimiento.

En la **tabla 2 (ver en la página anterior)** se presentan los principales autoanticuerpos y su frecuencia en algunas enfermedades autoinmunes (**MIR**).

• Otros autoanticuerpos.

- **Anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos (ANCA).**

- **c-ANCA (antiproteinasa 3):** patrón citoplasmático dirigido contra la proteinasa 3; aparece en granulomatosis de Wegener (90%), poliangeítis microscópica (15%).
- **p-ANCA (antimieloperoxidasa):** patrón perinuclear dirigido contra la mieloperoxidasa; poliangeítis microscópica (con la que más se asocia), enfermedad de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener...

Regla mnemotécnica

Regla de las 4 P

P-ANCA
Perinuclear
Antimieloperoxidasa
Poliangeítis microscópica

- **Antifosfolípidos:** como el anticoagulante lúpico (provoca el alargamiento del TTPA) o los anticuerpos anticardiolipina (dan lugar a un falso positivo en test de sífilis VRDL). Relacionados con el síndrome antifosfolípido, aumentando el riesgo de trombosis, abortos de repetición, trombopenia, valvulopatía de Libman-Sachs. No están siempre presentes en el LES ni relacionados con su actividad (**MIR**).

- **Antineuronales:** LES (60%) en títulos altos guardan relación con alteraciones en SNC.
- **Antiproteínas P ribosomales:** asociados a psicosis lúpica.
- **Sistema HLA:** sistema de genes localizados en el cromosoma 6 que regulan la expresión de unas glicoproteínas cuya función principal es la presentación del antígeno a las células responsables de la respuesta inmune. Tienen herencia codominante. Pueden ser de clase I (A, B, C), clase II (D), clase III. Existen ciertas asociaciones con enfermedades reumatológicas:
 - Artritis reumatoide: DR4 (DR1).
 - Artropatía psoriásica con predominio de afectación periférica: B38.
 - Behçet: B5.
 - LES: B8/DR3/DQW2/C4AQO.
 - Sjögren primario: B8/DR3/DRW52.
 - PM/DM: B8/DRW52.

Su valor clínico para el diagnóstico de enfermedades se limita al HLA-B27 y la espondilitis anquilosante.

Recuerda...

La artrocentesis y análisis del líquido articular es obligado ante toda monoartritis aguda (aunque el diagnóstico parezca evidente).

1.1. Diagnóstico diferencial de los trastornos musculoesqueléticos

(Ver figura 1)

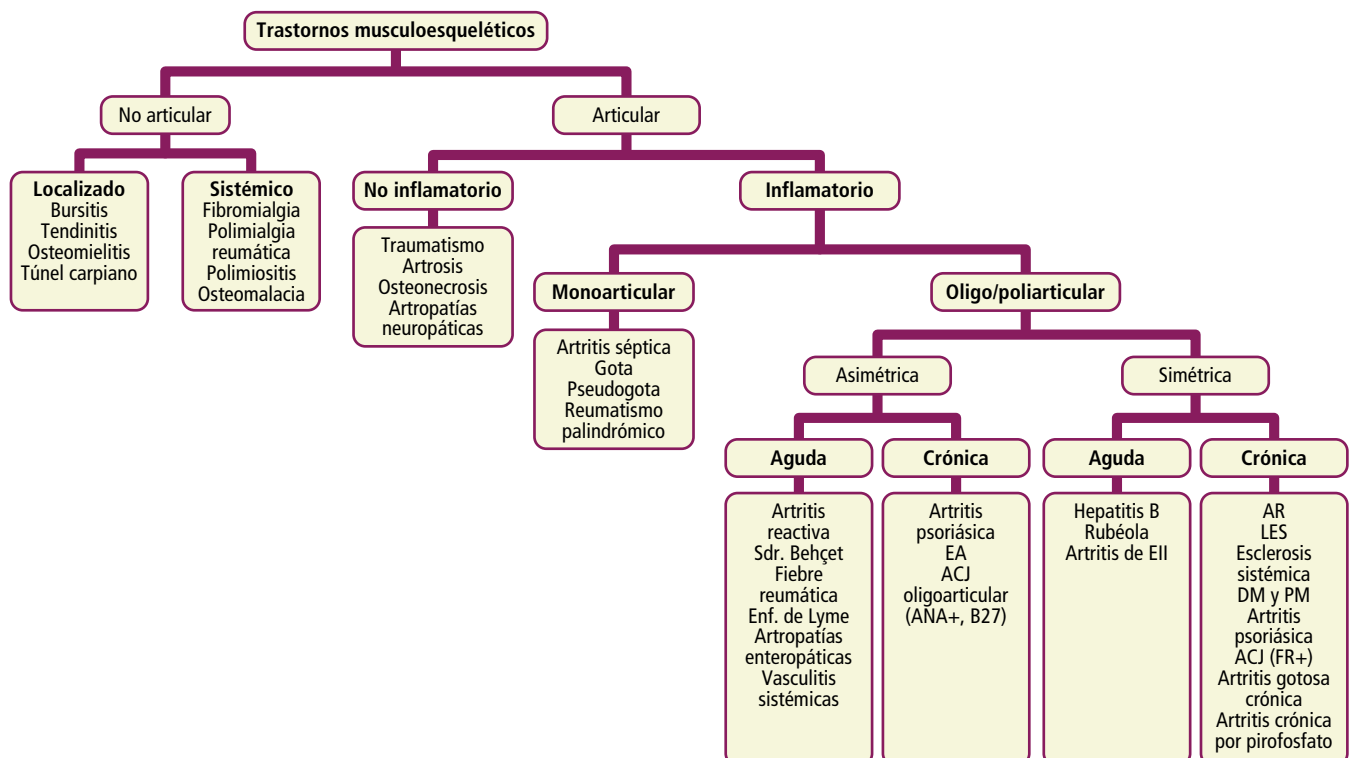


Figura 1. Diagnóstico diferencial de los trastornos musculoesqueléticos.

Tema 2

Artritis por microcristales

Autores: Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa (Madrid). David Bernal Bello, H. U. de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid). Francisco Javier Teigell Muñoz, H. Infanta Cristina (Parla, Madrid).

Enfoque MIR

Debes diferenciar correctamente la artritis gotosa y la condrocalcinosis. Son las más importantes (**ver tabla 3**). Fíjate en el depósito lineal característico de la condrocalcinosis en la rodilla, pelvis y ligamento triangular del carpo, así como en los tratamientos de ambas. Es importante diferenciar el tratamiento del ataque agudo de gota del tratamiento de la gota intercrítica. El depósito de cristales en la articulación puede dar clínica similar a la artritis reumatoide, sin ser específico de cada cristal (**MIR**).

Clasificación de artritis microcristalinas

- Gota (cristales de urato monosódico).
- Condrocalcinosis (cristales de pirofosfato cálcico dihidratado).
- Otras.
 - Artropatía por cristales de hidroxipatita.
 - Artropatía por cristales de oxalato cálcico.

2.1. Hiperuricemia y gota

Con el término gota se designan las manifestaciones clínicas producidas por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) sobre todo en la cavidad articular, pero también en otros tejidos.

El ácido úrico es el resultado final del catabolismo de las purinas, que se realiza en tejidos que contienen **xantina oxidasa**, fundamentalmente en el hígado y en el intestino delgado. La mayor parte del urato se elimina por los riñones (60-70%); el resto por el intestino.

La hiperuricemia se define como la concentración plasmática de urato >7 mg/dl. Sólo un pequeño porcentaje de individuos con hiperuricemia padecen gota, por lo que podemos inferir que, además de la hiperuricemia, son necesarios otros factores (por ahora desconocidos). Cuanto mayores niveles de ácido úrico, más probabilidades de desarrollar gota (50% si el ácido úrico es >9 mg/dl).

Los niveles de ácido úrico se mantienen muy bajos antes de la pubertad, aumentando progresivamente con la edad. En las mujeres ascienden después de la menopausia (**MIR**).

El urato monosódico (UMS) se produce a partir de la síntesis endógena de purinas, de la dieta y de la degradación de los ácidos nucleicos. Existen dos puntos clave en esta vía de síntesis:

Los niveles de fosforribosil-pirofosfato (PRPP): se relacionan directamente con los niveles de UMS.

La enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT): es una vía de eliminación de UMS.

Clasificación de las hiperuricemias

Los niveles séricos de ácido úrico aumentan por dos posibles mecanismos: aumento de la síntesis y disminución de la excreción renal, que es el mecanismo más común.

Hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico

- **Defectos enzimáticos hereditarios:** los dos defectos enzimáticos relacionados con el aumento acusado de la síntesis de ácido úrico se transmiten ligados al cromosoma X: el aumento de la actividad de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato-sintetasa (PRPPs) y la ausencia total o parcial de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT).
 - **Aumento de la PRPP sintetasa:** se caracteriza por la sobreproducción de purinas e hiperuricemia, con aparición de cálculos de ácido úrico y gota antes de los 20 años de edad.
 - **Déficit de HGPRT:** existiendo variantes en función de si el déficit es completo o parcial:
 - Completo: síndrome de **Lesch-Nyhan**, niños con gota y litiasis renal, que presentan también retraso mental, tendencia a la automutilación, coreoatetosis y espasticidad.
 - Parcial: síndrome de **Kelley-Seegmiller**, presentan gota y cálculos renales.
- **Hiperuricemia por aumento del catabolismo de purinas (**MIR**):** en la mayoría de los pacientes con hiperuricemia por aumento de síntesis del ácido úrico, la anomalía subyacente es un aumento del catabolismo de purinas. Éste se produce en enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, mieloma múltiple u otros tumores, anemias hemolíticas, anemia perniciosa, hemoglobinopatías y policitemia vera, así como la destrucción de gran cantidad de células durante el tratamiento de neoplasias mediante quimioterápicos. Otras situaciones como la psoriasis extensa, la enfermedad de Paget e incluso un ejercicio físico intenso, también resultan en un aumento de producción y excreción de ácido úrico.

Hiperuricemia por defecto de excreción renal de ácido úrico (**MIR 15, 206**)

Este mecanismo causa el 90% de las hiperuricemias. La excreción renal de ácido úrico es compleja, ya que, tras filtrarse en el glomérulo, el ácido úrico es en gran parte reabsorbido por el túbulo, secretándose de nuevo distalmente; el ácido úrico que llega a las vías excretoras resulta por tanto del equilibrio entre la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción posreabsortiva. No está bien definido en cuál o cuáles de estos pasos se encuentra el defecto que ocasiona la disminución de la excreción renal y, con ella, la hiperuricemia. Se plantean tres posibilidades:

- **Disminución de la filtración glomerular de urato:** contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal (30%); es curioso que, salvo en la poliquistosis renal, la insuficiencia renal raras veces se acompaña de gota o tofos; sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis sí pueden sufrir ataques recurrentes de artritis o periartitis aguda tanto por cristales de urato como de calcio u oxalato cálcico.
- **Aumento de la absorción de uratos:** se produce en situaciones en las que hay disminución del volumen extracelular: diabetes insípida, diuréticos sobre todo tiazídicos, etc. (MIR 13, 221; MIR). El uso de diuréticos constituye en la actualidad la causa identificable más común de hiperuricemia.
- **Disminución de la secreción de urato:** la competición con el ácido úrico para la excreción renal de otros ácidos orgánicos explica la hiperuricemia asociada a la cetoacidosis diabética, alcohólica, láctica, acidosis de los estados de malnutrición y también a la toma de fármacos como el ácido acetilsalicílico en dosis bajas (en dosis altas 2 g/día es uricosúrico) (MIR). La pirazinamida disminuye la excreción renal al inhibir la secreción tubular de ácido úrico.
- **Otras:** el ácido nicotínico, el etambutol y la ciclosporina son también causa de hiperuricemia por disminución de excreción renal a través de mecanismos mal definidos. La hiperuricemia que acompaña al hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo y al pseudohipoparatiroidismo probablemente tiene también origen renal. La intoxicación crónica por **plomo** reduce el aclaramiento renal de ácido úrico y es causa de hiperuricemia y de la denominada "gota saturnina".

Regla mnemotécnica

Fármacos que disminuyen la excreción renal de ácido úrico (hiperuricemiantes) (MIR 15, 206)

Mi TIA fuma PETAs de NICOTINA en CICLOS

TIAzidas
PETrazinamida
Aspirina (a dosis bajas)
NIcotínico
CICLOsporina

Autor: Eusebio García Izquierdo

Hiperuricemia de causa mixta

- **Alcohol:** la ingesta de alcohol, independientemente de la disminución de la excreción renal de ácido úrico que provoca (por hiperlactacidemia), incrementa la uricemia al acelerar el catabolismo del ATP.
- **Otros:** déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa (causa intolerancia a la fructosa) o el déficit de glucosa-6-fosfatasa (curso con hiperuricemia e hiperlactacidemia).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son de dos tipos:

- **Inflamación:** por lo general articular, pero que puede localizarse en otras estructuras sinoviales, como tendones o bolsas de deslizamiento tendinoso.

- Aparición de agregados clínicamente detectables de estos cristales formando los tofos: en relación directa con la gota o con el aumento de excreción de ácido úrico, puede también afectarse el riñón.

Podemos hablar de **cuatro fases**:

1. **Hiperuricemia asintomática:** se caracteriza por niveles de uratos elevados sin síntomas articulares, ni tofos o cálculos de ácido úrico. La posibilidad de sufrir artritis gotosa y nefrolitiasis aumenta con el nivel de hiperuricemia y su duración. Casi todos los pacientes con gota están hiperuricémicos, pero sólo el 5% de hiperuricémicos desarrollan gota. Esta fase concluye cuando aparece el primer ataque de gota o nefrolitiasis. La gota aparece después de 20 o 30 años de hiperuricemia sostenida.
2. **Artritis gotosa aguda:** ante determinados factores precipitantes como cambios bruscos de uricemia (sobre todo **descensos bruscos**, aunque puede ocurrir con ácido úrico normal), uso de **diuréticos**, alcohol, fármacos, **traumatismos**, situaciones de estrés (**hospitalización**, infecciones, ayuno o disminución de peso...) se desencadena el ataque agudo de gota. Los primeros ataques tienen un comienzo agudo, en ocasiones nocturno y, dejados a su evolución natural, ceden en días o escasas semanas. La inflamación articular suele ser intensa y muy dolorosa, no soportando en ocasiones ni la más ligera presión sobre la articulación; sin embargo, ésta no es una regla estricta y la artritis puede tener inicio solapado, duración prolongada e intensidad moderada.

La primera crisis aparece generalmente entre los 40-60 años en los varones y a partir de los 60 años en las mujeres. La aparición de un brote agudo de gota antes de los 25 años debe hacer pensar en una forma inusual de gota: defecto enzimático específico, trastorno renal poco frecuente, o tratamiento con ciclosporina.

Es una monoartritis, localizada en la mitad de los casos en la articulación metatarsfalángica del dedo gordo del pie –que origina la clásica podagra (suele ser la forma de inicio de la enfermedad)– o bien en tarso, tobillo, bolsa preaquilea, rodilla, muñeca o alguna articulación metacarpofalángica o interfalángica de la mano o en la bolsa olecraniana. En un pequeño porcentaje de pacientes, sobre todo en mujeres, la gota comienza con inflamación simultánea de más de una articulación. Pueden aparecer además síntomas sistémicos acompañantes como: fiebre, leucocitosis y aumento de la VSG. En los niños no se suelen afectar las rodillas.

3. **Gota intercrítica:** se refiere a los periodos asintomáticos entre los episodios agudos de gota. Aproximadamente el 75% de pacientes sufren un segundo ataque de gota en los dos años siguientes.
4. **Tofos y artritis gotosa crónica (MIR 14, 15):** con el tiempo, si no hay tratamiento, se puede desarrollar una poliartritis de grandes y pequeñas articulaciones con tendencia a la simetría y con la aparición de nódulos o tofos (agregados de cristales de urato monosódico rodeados por una reacción granulomatosa) que tienen importante capacidad de erosión. Los tofos pueden apreciarse en la superficie de extensión de los codos y en la proximidad de diversas articulaciones o a lo largo de algunos tendones, como el aquileo. A menudo el color blanco de los tofos se aprecia a través de la piel. Una localización frecuente es el borde externo del pabellón auricular como pequeños agregados

blanquecinos y opacos a la transiluminación, lo que permite diferenciarlos de otras formaciones locales. Los tofos no llegan a formarse cuando el diagnóstico y el tratamiento de la gota son adecuados y precoces. Pueden fistulizar al exterior, dejando salir un material blanco compuesto casi exclusivamente por cristales de urato monosódico. Mediante el tratamiento normouricemiante los tofos se disuelven con lentitud y van disminuyendo su tamaño hasta desaparecer.



Figura 1. Tofos gotosos en dedo.

Riñón y gota

La hiperuricemia puede ocasionar diversos trastornos renales:

- **Nefrolitiasis:** los pacientes gotosos padecen mayor frecuencia de litiasis renal por cálculos de ácido úrico. El aumento de excreción de ácido úrico en la orina —en pacientes que presentan esta característica— es el factor que influye más directamente en la aparición de litiasis y tiene correlación con el nivel sérico de ácido úrico. Los individuos gotosos tienden a padecer en exceso litiasis cálcicas pues parece que la precipitación inicial de cristales de ácido úrico podría servir de centro de nucleación para otros tipos de cristales (MIR).
- **Nefropatía gotosa:** hace referencia a la **nefropatía intersticial** resultante del depósito de cristales de ácido úrico y urato monosódico en el parénquima renal, que desencadenan una reacción inflamatoria con infiltrado mononuclear de células gigantes a cuerpo extraño que, en casos avanzados, produce fibrosis medular. Se considera un síntoma tardío de gota grave. Produce insuficiencia renal crónica progresiva de curso lento asociada a HTA. En la actualidad, gracias al uso de fármacos, es mucho menos frecuente. Se postula que detrás de una nefropatía gotosa existe una **intoxicación subrepticia por plomo**.
- **Nefropatía aguda por ácido úrico:** por lo general sin relación con la gota, es consecuencia de la precipitación masiva

de cristales de ácido úrico en los túbulos excretores renales, produciendo una insuficiencia renal aguda reversible. Suele deberse a un aporte masivo de ácido úrico al riñón por hiperproducción aguda del mismo y se asocia a neoplasias hematológicas o tumores, sobre todo a causa de la destrucción medular masiva provocada por el inicio del **tratamiento citotóxico**. Puede aparecer asimismo tras ejercicio excesivo, convulsiones o rhabdmiolisis. También puede ocurrir en pacientes gotosos con hiperproducción acusada de ácido úrico. Cursa con oliguria y en ocasiones hematuria. Se previene con hidratación abundante, alopurinol o rasburicasa (cataboliza el ácido úrico hacia alantoina, más soluble), y alcalinización de la orina.

Diagnóstico

Clínica

Monoartritis característica.

Analítica

Aumento de reactantes de fase aguda y posible leucocitosis. Hay hiperuricemia en el 95% de gota aguda y en el 100% de gota tofácea crónica no tratada. Líquido articular inflamatorio con abundantes PMN, con cristales de UMS intra y extracelulares, con forma de aguja y birrefringencia negativa al microscopio de luz polarizada (MIR).

Radiología

Aguda: inespecífico; crónica: aumento de partes blandas, calcificaciones punteadas y condrocalcinosis, **erosiones óseas** en sacabocados, en los márgenes articulares osteólisis y geodas (quistes intraóseos yuxtaarticulares).

Ecografía

Los hallazgos ecográficos de gota pueden ser útiles en la detección temprana y en la monitorización del tratamiento. Entre los hallazgos más importantes destaca depósito linear hiperecoico (signo del doble contorno) y aparición de depósitos tofáceos.



Figura 2. Cristales de urato monosódico con forma de aguja (recuerda además que tienen birrefringencia negativa).

Tratamiento

Los objetivos terapéuticos de la gota son:

- Finalizar la crisis aguda lo más rápido y suavemente posible.
- Prevenir recurrencias de artritis gotosa aguda.

- Prevenir o revertir las complicaciones de la enfermedad secundarias a depósito de cristales de ácido úrico en articulaciones, riñones y otras localizaciones.
- Prevenir o revertir las manifestaciones asociadas de la enfermedad con efectos nocivos como: obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial.

Hiperuricemia asintomática

En la actualidad, no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática (MIR). Únicamente se debe incidir en corregir los problemas asociados como la obesidad, HTA, hipercolesterolemia y diabetes mellitus (MIR).

La única indicación de tratar la hiperuricemia asintomática es previamente a iniciar un tratamiento citotóxico, para evitar la nefropatía aguda por ácido úrico. Todos los pacientes que van a someterse a dichos tratamientos (independientemente de las cifras de ácido úrico) reciben profilaxis mediante hidratación, alopurinol o rasburicasa, y alcalinización de la orina (bicarbonato/acetazolamida) para evitar que se depositen los cristales de urato.

Artritis gotosa aguda

AINEs y/o colchicina (MIR 14, 16; MIR).

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** fundamentalmente, la indometacina. Son mejor tolerados que la colchicina y constituyen probablemente el tratamiento de elección en pacientes con el diagnóstico establecido de artritis gotosa aguda. El tratamiento es más eficaz cuanto más precoz se inicie y se mantiene 3-4 días después de la desaparición de los signos de inflamación.
- **Colchicina:** inhibe la liberación del factor quimiotáctico leucocitario inducido por los cristales. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (sobre todo **diarrea**). En algunos casos también puede presentarse toxicidad hematológica, renal o hepática. También puede administrarse vía intravenosa (MIR).
- **Glucocorticoides:** la asociación de un ataque de gota con una hemorragia digestiva o con cualquier afección que impida el uso de AINE o colchicina orales y en casos resistentes, constituyen una situación especial. En estos casos, cuando se tiene certeza diagnóstica y no existe un proceso séptico concomitante, es útil la inyección intraarticular de una pequeña dosis de glucocorticoides (MIR).
- **Otros.**
 - Tetracosáctido (análogo de ACTH): con indicaciones similares a las de los glucocorticoides, pero su uso en práctica clínica es prácticamente anecdótico.
 - Anti-interleukina 1 (anakinra, canakinumab, rilonacept): también han demostrado eficacia si hay contraindicaciones para el resto de tratamientos.

Tratamiento reductor de uricemia

El objetivo del tratamiento es la disolución de los cristales de UMS mediante la reducción los niveles de urato en sangre. El objetivo es alcanzar uricemia <6 mg/dL, aunque en pacientes con enfermedad más severa se recomiendan niveles <5 mg/dL.

Una vez superado el episodio agudo, el paciente con gota debe ser estudiado mediante análisis de sangre (hemograma, bioquí-

mica con perfil hepático y renal, reactantes de fase aguda) y orina (eliminación de ácido úrico en orina).

Las medidas **higiénico-dietéticas** tienen un papel secundario y la mayoría de pacientes requerirán tratamiento farmacológico. Dichas medidas incluyen: dieta cardiosaludable, evitar sobrepeso y otros factores de riesgo cardiovascular, evitar alcohol (con especial énfasis en la cerveza), y sustitución si es posible de medicamentos que inducen hiperuricemia (como los diuréticos).

Se debe valorar iniciar **tratamiento farmacológico** reductor de la uricemia desde el diagnóstico. Está indicado en todos los pacientes con artritis recurrentes, artropatía tofácea y nefrolitiasis. Disponemos de tres grupos de fármacos:

• Antihiperuricémicos.

- **Alopurinol:** inhibe la síntesis de ácido úrico (inhibe la xantina oxidasa). En pacientes con función renal normal es el tratamiento de elección. Se puede utilizar en insuficiencia renal, aunque disminuyendo la dosis (MIR 17, 194). Se comienza con dosis de 100 mg al día y se va aumentando hasta alcanzar el objetivo terapéutico. La dosis estándar es 300 mg/día, aunque en algunos pacientes puede llegar a subirse a 900 mg/día de forma puntual (MIR 14, 16). Si no conseguimos el objetivo terapéutico se recomienda cambiar a febuxostat o un uricosúrico (incluso combinar alopurinol con uricosúrico). También está indicado el cambio si existe intolerancia a alopurinol.

Los efectos secundarios son: alteraciones digestivas, erupción cutánea, fiebre, necrólisis epidérmica, alopecia y depresión. Es importante además tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, pues puede potenciar la acción de la azatioprina, la 6-mercaptopurina y la ciclofosfamida.

INDICACIONES DE ALOPURINOL

- Normosecretores o uricosuria elevada (>700 mg/día).
- Intolerancia o contraindicación a uricosúricos:
 - Alteración de la función renal (depuración plasmática de creatinina <80 ml/min).
 - Nefrolitiasis (MIR).
- Gota con tofos sea cual sea la función renal.
- Pacientes con nefropatía por ácido úrico o riesgo de padecerla (MIR).

Tabla 1. Indicaciones de alopurinol.

- **Febuxostat (MIR 18, 171):** es un hipouricemiante que inhibe de forma selectiva la xantina oxidasa y está indicado en la hiperuricemia crónica con manifestaciones clínicas secundarias al depósito de urato (articulares y/o tofos gotosos). No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva. No precisa ajustar dosis en paciente con insuficiencia renal leve-moderada.
- **Uricosúricos:** sulfipirazona, probenecid, **benzbromarona** (el disponible en España) y la benziudarona. Aumentan la excreción de ácido úrico perdiendo eficacia a medida que se reduce el aclaramiento de creatinina, siendo ineficaces cuando la filtración glomerular cae por debajo de 30 ml/min. No tienen propiedades antiinflamatorias. El AAS puede inhibir el efecto uricosúrico de estos fármacos. Pueden desencadenar la aparición de nefrolitiasis. Para evitarlo, se inicia el trata-

miento con dosis bajas forzando la hidratación y alcalinizando la orina. Los efectos secundarios son erupciones cutáneas y molestias digestivas; es rara la toxicidad grave pero pueden desencadenar necrosis hepática y síndrome nefrótico.

Tradicionalmente, se ha considerado que el tratamiento que disminuye los niveles de ácido úrico no debe iniciarse **hasta que esté resuelto el brote agudo articular (MIR 12, 91)**, y en caso de que el paciente ya lo tenga pautado no debe modificarse en el momento agudo (MIR 12, 73), aunque las últimas evidencias (condicionadas, eso sí, por un número limitado de pacientes) no parecen contraindicar el inicio de hipouricemiantes durante el episodio de brote articular.

INDICACIONES

- Función renal normal.
- Ausencia de antecedentes de nefrolitiasis (MIR).
- Eliminación renal de ácido úrico <700 mg/día con dieta normal.

Tabla 2. Indicaciones de uricosúricos.

- **Lesinurad:** es un inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico renal. Recientemente se ha aprobado su uso combinado con un inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol o febuxostat), cuando el inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia no alcanza las concentraciones séricas de ácido úrico deseado. No está indicado en monoterapia. No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal leve-moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.
- **Uricasas:** la pegloticasa es una uricasa recombinante pegilada que se administra por vía intravenosa y que induce una drástica reducción de la uricemia. Su uso está muy limitado por la frecuencia de reacciones infusionales. Estaría indicada en pacientes con gota tofácea crónica incapacitante grave (que pueden también presentar afectación articular erosiva) en los que no han sido eficaces los tratamientos convencionales.

Tratamiento profiláctico de brotes

El descenso brusco del urato plasmático como consecuencia del inicio del tratamiento reductor de la uricemia puede prolongar o precipitar un ataque agudo, de forma que se debe solapar con un tratamiento profiláctico de brotes: se realiza con colchicina durante los primeros 6 meses (MIR).

Nefrolitiasis

Se recomienda la ingesta de agua suficiente para crear un volumen de orina >2 l/día, alcalinizar la orina con bicarbonato sódico o acetazolamida, y administrar alopurinol.

Nefropatía por ácido úrico

Se necesita hidratación intravenosa intensa y asociación con furosemida (aumenta el flujo en los túbulos y diluye el ácido úrico), aumento de la alcalinización de la orina y alopurinol.

Recuerda...

Aunque el diagnóstico parezca evidente, si debuta como monoartritis aguda, se debería realizar artrocentesis (MIR 13, 102).

Los cristales tienen forma de aguja y birrefringencia negativa.

Las bajadas agudas de uricemia precipitan ataques de gota. Por ello una uricemia normal no descarta la artritis gotosa. Recuerda los diuréticos, los traumatismos y la hospitalización como precipitantes típicos.

El AAS a dosis altas de 2 g/día es uricosúrico.

Para emplear fármacos antihiperuricemiantes el paciente debe estar asintomático y llevar varios meses con colchicina profiláctica.

2.2. Condrocálcinos (cristales de pirofosfato cálcico dihidratado) (MIR)

El hallazgo de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PPCD) permite establecer el diagnóstico de esta enfermedad y diferenciarla de otras artropatías. La prevalencia de condrocálcinos aumenta claramente con la edad y constituye una de las primeras causas de artropatía en el **anciano**.

Se conocen tres tipos de condrocálcinos:

Esporádica o idiopática

Es, con diferencia, la forma más frecuente de condrocálcinos. La edad, la artrosis y la lesión articular por traumatismo previo son factores predisponentes para esta forma clínica.

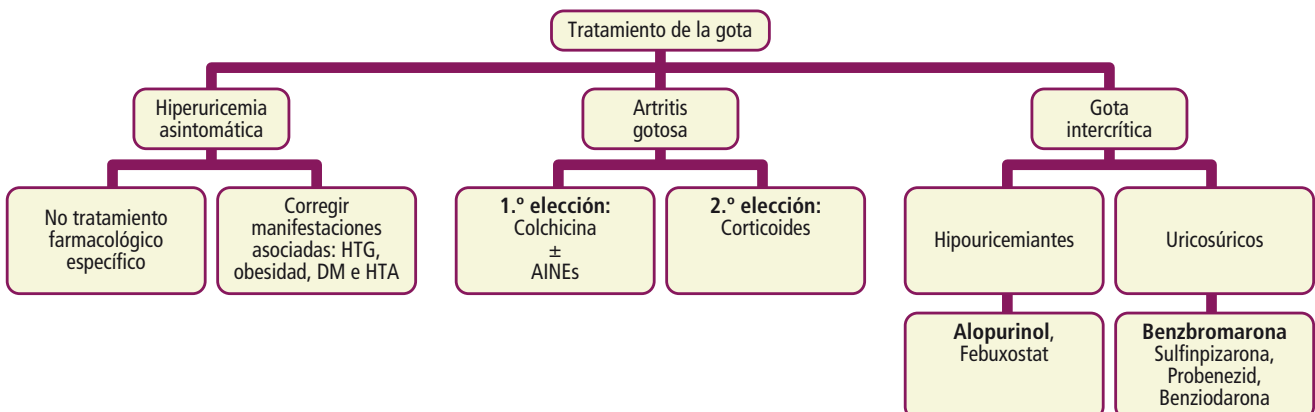


Figura 3. Tratamiento de la gota.

Familiar

Como una artropatía de inicio temprano, entre la tercera y la quinta décadas de la vida, con afectación poliarticular grave e incapacitante. El mecanismo de transmisión se cree que es de tipo autosómico dominante (mutación del gen *ANKH*).

Asociada a otras enfermedades

Representa sólo el 10% de todas las condrocalcinosis, pero se debe descartar siempre ante cualquier caso nuevo de condrocalcinosis. Entre los procesos metabólicos que estimulan el depósito encontramos algunas enfermedades metabólicas o endocrinas, como la hipofosfatasa, la hipomagnesemia, la **hemo-cromatosis** y el **hiperparatiroidismo** o la gota tofécea crónica (MIR). Su importancia radica en que puede ser la primera manifestación de dichas enfermedades. En menor grado, también existe asociación con el hipotiroidismo (MIR), la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el síndrome de Bartter, gota, amiloidosis, acromegalia, enfermedad de Wilson y ocrónosis.

La presencia de artritis por PPCD en sujetos menores de 50 años debe hacer pensar en las dos últimas situaciones y deberemos realizar estudios de agregación familiar y solicitar niveles séricos de calcio, fósforo, magnesio, ferritina, fosfatasa alcalina y hormonas tiroideas (MIR).

Manifestaciones clínicas

Cuando existen manifestaciones clínicas, consisten en una artritis aguda, una artropatía crónica de tipo degenerativo-destrutivo o una combinación de ambas. La articulación que más se afecta es la **rodilla**.

- **Artritis aguda (pseudogota):** se caracteriza por episodios autolimitados de artritis de inicio brusco, con intensos signos inflamatorios, seguidos de periodos asintomáticos intercríticos, a veces muy prolongados. Es parecida a la gota pero con crisis menos dolorosas. La mayoría de los episodios son monoarticulares, siendo la rodilla la localización preferente (50%), seguida de la muñeca, el hombro, el tobillo, el codo y las articulaciones de las manos y los pies (MIR), incluyendo la primera metatarsofalángica (pseudopodagra). En el 10% de los casos, se afecta más de una articulación. En ocasiones, la artritis se acompaña de febrícula e incluso fiebre elevada (hasta 40 °C). Puede aparecer de forma espontánea o tras los mismos desencadenantes que describimos en la gota (hospitalización, cirugía, embarazo...) (MIR).
- **Artropatía crónica (artropatía por pirofosfato):** constituye el 50% de las formas con manifestaciones, sobre todo en las mujeres mayores de 65 años. Su semiología es similar a la de la artrosis primaria (diagnóstico diferencial), pero con una distribución simétrica y progresiva, mayor gravedad y moderada inflamación articular. La localización articular, salvo para las articulaciones de carga (que se afectan en los dos casos) es diferente, de forma que la artrosis casi nunca afecta a las articulaciones metacarpofalángicas, muñecas, hombros, codos y tobillos. Son frecuentes las contracturas en flexión, las deformidades articulares (*genu varum* o *valgum*) y la inestabilidad articular. La afectación de las muñecas puede provocar un síndrome del túnel carpiano por calcificación del ligamento triangular del carpo.

Diagnóstico

- **Análítica:** leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda. Presencia de cristales de PPCD en líquido sinovial (romboidales con **birrefringencia positiva débil**) (MIR).
- **Radiografía:** en la mayoría de los pacientes se puede apreciar, mediante radiografías convencionales, una **calcificación lineal** muy característica del cartílago fibroso o hialino (**condrocalcinosis**), secundaria al depósito de cristales de pirofosfato cálcico (aunque también se ha encontrado en otras enfermedades) junto a calcificaciones en la **sínfisis del pubis**, ligamento **triangular del carpo**, o en discos intervertebrales. Suele ser bilateral y simétrica (MIR). La artropatía crónica tiene una radiografía similar a la de la artrosis.
- **Ecografía:** en la ecografía de una condrocalcinosis pueden observarse, a nivel articular y del fibrocartílago, hallazgos sugestivos de depósito de cristales de pirofosfato cálcico.



Figura 4. Condrocalcinosis. Calcificación del espacio articular femorotibial (bilateral) correspondiente al fibrocartílago del menisco.

Tratamiento (MIR 16, 142)

Aspiración de la articulación y AINE o inyección intraarticular de corticoides. La colchicina puede ser útil como profilaxis en pacientes con episodios recurrentes. En la forma crónica el tratamiento es similar al de la artrosis.

(Ver tabla 3 en la página siguiente)

2.3. Artropatía por hidroxipatita cálcica

La mayoría de las calcificaciones de partes blandas del organismo son producidas por la hidroxipatita (HA), que constituye el principal mineral del hueso y de los dientes. La mayoría de las calcificaciones de partes blandas son idiopáticas, pero existen además diversas asociaciones:

	UMS	PPCD	HA	OXCA
FORMA DEL CRISTAL	Aguja	Romboidal pequeño	Muy pequeños	Bipiramidal
BIRREFRINGENCIA	Muy – – –	Debil +	No	Muy +++
LÍQUIDO SINOVIAL	Inflamatorio 24.000 cels. (Pred. neutrófilos)	Inflamatorio (Pred. neutrófilos)	Mecánico Mononucleares <1.000 cels.	Mecánico Mononucleares Neutros <2.000 cels.
RADIOLOGÍA	Erosiones Geodas	Condrocálcinosis simétrica	Calcificaciones distróficas y metastásicas	Condrocálcinosis
LOCALIZACIÓN MÁS FRECUENTE	1.ª metatarsofalángica (Podagra)	Rodilla Muñeca Tobillo	Rodilla Hombro	Cualquiera
DIAGNÓSTICO	Mic. luz polarizada	Mic. luz polarizada	Microscopía electrónica Alzarina roja Wright	Mic. luz polarizada
EDAD MÁS FRECUENTE	Varón 50 años	Ancianos con artrosis (si <50 años pensar en alt. metabólica o hereditaria)	Ancianos	Oxalosis 1.ª (<20 años) Oxalosis 2.ª (l. renal terminal)
PRESENTACIÓN CLÍNICA	Gota aguda	Asintomático (a veces "pseudogota" aguda)	Asintomático Artritis aguda Artp. destructiva	Sinovitis en insuficiencia renal terminal

Tabla 3. Resumen de la artritis microcristalina (MIR).

- Lesión tisular local.
- Enfermedades del colágeno (esclerodermia, dermatomiositis infantil y LES).
- Enfermedades metabólicas (hipercalcemia, hiperfosforemia, intoxicación por vitamina D, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis y diabetes mellitus).
- Trastornos neurológicos.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las calcificaciones de partes blandas son asintomáticas. Se han descrito:

- **Periartritis calcificante:** el hombro (**manguito de los rotadores**, bolsa subacromial o tendón del bíceps) es la localización preferente. Se caracteriza por la presencia de calcificaciones en partes blandas, zonas de inserción tendinosa o bolsas sinoviales. La periartritis calcificante es asintomática o se acompaña de dolor crónico localizado que aumenta al contraer contra resistencia el tendón afecto. En la radiografía se observa una calcificación oval, redondeada o algodonosa sobre la estructura clínicamente implicada.
- **Artritis:** episodio agudo de artritis similar a los provocados por cristales de urato monosódico o pirofosfato cálcico.
- **Artrosis:** los cristales de hidroxipatita se han identificado en el líquido sinovial de las articulaciones con artrosis, con una frecuencia que varía entre el 20 y el 60% de los pacientes estudiados. Su observación se relaciona con la gravedad radiológica de la artrosis. Se desconoce su origen y sus impli-

caciones patogénicas, pero se cree que aparecen secundariamente a la degeneración del cartílago articular.

- **Artropatía destructiva:** forma rara de artropatía rápidamente destructiva relacionada con el depósito de cristales de hidroxipatita, que predomina en mujeres mayores de 60 años. Se localiza en un hombro (hombro de Milwaukee) o una rodilla, aunque se pueden afectar varias articulaciones, en cuyo caso es bilateral y simétrica. Clínicamente se acompaña de dolor leve o moderado, rigidez, inestabilidad articular y gran incapacidad funcional.

Diagnóstico

- **Analítica:** los cristales son muy pequeños y sólo pueden verse con el microscopio electrónico. Los acúmulos de cristales se tiñen con la tinción de Wright y con alzarina roja. Como particularidad diferencial con el resto de artritis microcristalinas, el análisis del líquido sinovial suele tener características no inflamatorias, siendo característico el hallazgo de un derrame sinovial copioso de aspecto hemático, con escasos leucocitos y gran cantidad de cristales de hidroxipatita.
- **Radiografía:** puede ser normal o encontrar calcificaciones intra o periarticulares, con cambios destructivos o hipertróficos.

Tratamiento

Inespecífico, aspiración de la articulación y AINE o la inyección intraarticular de corticoides, que parece acortar la duración e intensidad de los síntomas.

2.4. Cristales de oxalato cálcico

El oxalato cálcico (OXCA) es el producto final del metabolismo del ácido ascórbico y de algunos aminoácidos. Aunque existe una forma de oxalosis primaria, enfermedad hereditaria rara que asocia nefrocalcinosis, insuficiencia renal y muerte antes de los 20 años (artritis y periartritis durante los últimos años de la enfermedad), la mayoría de los casos se incluyen dentro del grupo de la oxalosis secundaria en situaciones de excreción renal disminuida (insuficiencia renal crónica, hemodiálisis o diálisis peritoneal) y otros factores como la ingesta elevada de vitamina C.

Manifestaciones clínicas

Se presenta como una poliartritis aguda simétrica de curso crónico, con afectación de manos y rodillas, con tenosinovitis o sin ella. Otras manifestaciones incluyen artritis de grandes articulaciones, bursitis, episodios de podagra y condrocalcinosis en metacarpofalángicas y rodillas. El líquido sinovial es claro o hemático, con escasos leucocitos y abundantes cristales de oxalato cálcico, principalmente extracelulares, alguno de los cuales posee una forma **bipiramidal** muy característica, con intensa **birrefringencia**. El curso suele ser crónico y rebelde al tratamiento con AINE, colchicina e infiltraciones de glucocorticoides.

Tratamiento

En la oxalosis primaria, el trasplante hepático reduce el depósito de cristales. La artropatía por cristales de OXCA se trata con AINE, colchicina y corticoides intraarticulares. Actualmente se evitan los suplementos de vitamina C en pacientes con insuficiencia renal.

Tema 3

Vasculitis

Autores: Irene Monjo Henry, H. U. La Paz (Madrid). Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa (Madrid). Borja de Miguel-Campo, H. U. 12 de Octubre (Madrid).

Enfoque MIR

Es un tema crucial para el MIR. La mayoría de las preguntas del MIR realizadas sobre este tema se enfocan a casos clínicos y al abordaje terapéutico. Hay que tener en cuenta que todas las vasculitis se parecen clínicamente, pero lo más importante de este tema es hacerse una tabla con las características diferenciales de cada una de ellas. Son temas en auge la arteritis de la temporal y la afectación de grandes vasos (aortitis, etc.).

Bajo el término de vasculitis se engloban un grupo heterogéneo de procesos que reconocen como sustrato patológico la presencia de inflamación en los vasos sanguíneos, pudiendo asociar necrosis de la pared vascular.

La afectación inflamatoria difusa vascular determina la aparición de **sintomatología general (fiebre, astenia, afectación del estado general, etc.)** y el desarrollo de manifestaciones orgánicas locales (síntomas neurológicos, dolor abdominal, compromiso renal, etc.) como consecuencia de la isquemia o el infarto visceral por oclusión de los vasos. La localización de los vasos, su diferente tamaño y la distinta histopatología, en la que predominará la lesión necrosante o la granulomatosa, constituyen las características que definen los diferentes síndromes vasculíticos y permiten su individualización.

Pueden ser la única manifestación de enfermedad y constituir el grupo de **vasculitis primarias** (poliarteritis nodosa o granulomatosis de Wegener) o asociarse a otra entidad nosológica y considerarse **vasculitis secundarias** (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico...).

Clasificación

La heterogeneidad de los síndromes vasculíticos, su solapamiento clinicopatológico y la ausencia de datos patognomónicos y de agente etiológico reconocido para la mayoría de ellos han dificultado sobremedida su clasificación. A continuación incluimos dos clasificaciones (FAUCI 1978) (**ver tabla 1**).

Etiopatogenia (MIR 10, 213)

Aunque hay casos aislados con agregación familiar no hay relación con ningún patrón HLA, excepto en el Behçet (B5), arteritis de la temporal (DR4 y DRB1) y arteritis de Takayasu (DR2 y 4/MB1 y 3).

- Para la mayoría de los síndromes vasculíticos la etiología es desconocida, aunque parecen mediadas por mecanismos inmunológicos.

TIPO DE VASCULITIS	NOMBRE
De grandes vasos	• Arteritis de Takayasu. • Arteritis de células grandes.
De mediano vaso	• Poliarteritis nodosa. • Enfermedad de Kawasaki.
De pequeño vaso	• Vasculitis crioglobulinémica. • Púrpura de Schönlein-Henoch.
Mediadas por complejos inmunes	• Anti C1q. • Enfermedad mediada por anticuerpos anti-MBG. • Poliangeítis microscópica (PAM). • Poliangeítis granulomatosa o Wegener.
Asociadas a ANCA	• Poliangeítis granulomatosa eosinofílica o síndrome de Churg-Strauss.
Variables	• Enfermedad de Behçet. • Síndrome de Cogan.
De afectación de un solo órgano	• Angeítis leucocitoclástica cutánea. • Arteritis cutánea. • Vasculitis cerebral. • Aortitis.
Asociadas con una enfermedad sistémica	• Vasculitis lúpica. • Vasculitis reumatoide. • Vasculitis sarcoidea.
Asociadas a ciertas etiologías	• Relacionadas con virus de hepatitis C. • Relacionadas con virus de hepatitis B. • Aortitis asociada a sífilis. • Vasculitis relacionada con drogas (mediada por complejos inmunes o asociada a ANCA). • Vasculitis relacionada con cáncer.

ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo; AMBG: anticuerpos frente a membrana basal glomerular.

Tabla 1. Clasificación de las vasculitis.

- El depósito de inmunocomplejos con activación del complemento parece ser el mecanismo fundamental.
- La presencia de granulomas en algunos tipos de vasculitis (granulomatosis de Wegener, vasculitis granulomatosa y alérgica de Churg-Strauss, etc.) confiere protagonismo a la lesión inmunológica mediada por células, aunque este patrón histológico puede ser inducido también por inmunocomplejos.
- La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos se ha demostrado en la enfermedad de Kawasaki, en la que se describieron anticuerpos dirigidos contra antígenos de las células endoteliales durante la fase activa de la enfermedad.
- Se ha concedido importancia patogénica a otros anticuerpos dirigidos contra constituyentes enzimáticos (proteínasa 3, elastasa, mieloperoxidasa, etc.) del citoplasma de los neutrófilos (ANCA).

Diagnóstico

Las vasculitis se presentan como cuadros de difícil diagnóstico con síntomas inespecíficos referidos a diferentes órganos.

Sospecha diagnóstica

GRANDES	MEDIANOS	PEQUEÑOS
Síntomas comunes a todas las vasculitis: fiebre, pérdida de peso, malestar general, artralgias y artritis.		
Claudicación de miembros Asimetría de la presión arterial Ausencia de pulsos Soplos Dilatación aórtica	Nódulos cutáneos Úlceras Livedo reticularis Gangrena digital Mononeuritis múltiple Microaneurismas	Púrpura Lesiones vasculares ampollosas Urticaria Glomerulonefritis Hemorragia alveolar Granulomas necrotizantes extravasculares cutáneos Hemorragias en astilla Uveítis/epiescleritis/escleritis

Tabla 2. Manifestaciones clínicas típicas de las vasculitis con afectación de vasos grandes, medianos y pequeños.

- **Síndrome constitucional:** fiebre, astenia, malestar, artromialgias...
- **Cutáneas:** púrpura palpable —es la manifestación más característica—, que suele comenzar en zonas declives, nódulos subcutáneos, urticaria crónica, livedo reticularis, úlceras, telangiectasias del lecho ungueal, infarto o gangrena digital...
- **Renales:** la afectación renal es lo más característico y frecuente de la PAN. Puede cursar con glomerulonefritis, proteinuria, hematuria, insuficiencia renal, HTA...
- **Pulmonares:** hemoptisis, tos, disnea, crisis asmáticas, alteraciones radiográficas (nódulos, infiltrados).
- **Digestivas:** melenas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, infarto y perforación intestinal...

- **Nerviosas:** mononeuritis múltiple (manifestación más sugerente de vasculitis, dolor y parestesias en la distribución de un nervio periférico y déficit motor del mismo nervio en las horas o días siguientes), cefalea, ACV, convulsiones...
- **Oculares:** iritis, uveítis, conjuntivitis...
- **ORL:** congestión nasal, epistaxis, sinusitis de repetición...
- **Cardíacas:** pericarditis, miocarditis, infarto, insuficiencia cardíaca congestiva...

Pruebas de laboratorio

- **Biopsia:** diagnóstico de confirmación.
- **Estudio de sangre:** reactantes de fase aguda, ANCA, factor reumatoide.
- **Estudio de imagen vascular:**
 - **AngioRM, angioTC, angiografía:** útil cuando la biopsia no es fácil, especialmente en la PAN y en la arteritis de Takayasu, también en Churg-Strauss.
 - **PET-TC:** especialmente útil en polimialgia reumática y/o arteritis de la temporal con biopsia negativa o con reactantes y clínica persistente/síndrome constitucional, para valorar afectación extracraneal y descartar aortitis.
- Pruebas dirigidas a encontrar la enfermedad subyacente (autoanticuerpos, serología VHB, VHC, crioglobulinas...) y a detectar la afectación orgánica (análisis de orina, sangre oculta en heces, Rx de tórax...).

Arteritis de células gigantes.
Arteritis de Takayasu.
Síndrome de Cogan.
Granulomatosis de Wegener.
Síndrome de Churg-Strauss.
Aneurisma primaria del sistema nervioso central.

Tabla 3. Vasculitis con granulomas (inflamación granulomatosa) (MIR).

3.1. Panarteritis nodosa

La PAN es el prototipo de las vasculitis necrosantes sistémicas, en la que el proceso inflamatorio afecta arterias musculares de mediano y pequeño tamaño y, secundariamente, arteriolas y vénulas adyacentes.

Epidemiología

La PAN es una enfermedad infrecuente, cuya incidencia se estima entre 4 y 10 casos por millón de habitantes. Puede aparecer a cualquier edad, pero es **excepcional en la infancia (MIR)**, y los casos descritos como PAN infantil probablemente correspondan a enfermedad de Kawasaki. Predomina en los varones entre los 40 y los 60 años, con una proporción de 2-2,5:1 en relación con las mujeres. Existe una asociación con el **VHB** (20-30% presentan antígenos) (MIR), el 5% tienen infección por VHC. Se ha encontrado también asociación con la tricoleucemia y con el consumo de anfetaminas.

Anatomía patológica

La lesión fundamental consiste en un proceso inflamatorio necrosante que afecta preferentemente a arterias de mediano calibre (también pueden afectarse arterias de pequeño calibre, pero no afecta a arteriolas, capilares ni vénulas). Tiene una **distribución segmentaria** y se localiza sobre todo en **zonas de bifurcación** de los vasos. Existe **necrosis fibrinoide** e infiltración con predominio de polimorfonucleares neutrófilos en la fase aguda y de células mononucleares cuando la lesión se cronifica. Se pueden visualizar **dilataciones aneurismáticas** (se producen por la rotura de la elástica interna), hiperplasia de la íntima con trombosis y oclusión de la luz vascular; un hallazgo característico es la observación de lesiones en **diversos estadios evolutivos**, en las que se combinan alteraciones inflamatorias agudas con otras residuales cicatriciales. No es típico de la enfermedad la presencia de infiltrados eosinofílicos o la formación de granulomas.

Aunque cualquier órgano puede afectarse por la enfermedad, el **riñón** y el **corazón**, con más del 70% en las series de autopsia, son los más involucrados. Por el contrario, el pulmón y el bazo suelen estar respetados.



Figura 1. Vasculitis con oclusión vascular.

Cuadro clínico

Como enfermedad multisistémica, la PAN presenta una sintomatología variada, expresión de los diversos territorios vasculares afectados. Las manifestaciones generales (fiebre, afectación del estado general, adelgazamiento, etc.) están presentes en la mayoría de los enfermos (siendo la fiebre su manifestación fundamental). La gravedad de la enfermedad depende de la extensión y la localización de las lesiones; la localización en SNC, cardíaca, digestiva y renal entrañan un peor pronóstico.

- **Afectación renal:** relacionada con fenómenos de isquemia renal (y no con una verdadera glomerulonefritis), está presente el 60% de los pacientes. Se traduce en proteinuria,

microhematuria y cilindros celulares, aunque en ocasiones puede existir un síndrome nefrótico completo o fracaso renal agudo. El grado de disfunción renal es variable. La **hipertensión arterial**, presente en más del 50% de los enfermos, es consecuencia de la afectación vascular y de la nefropatía

- **Afectación articular:** es frecuente, como artralgias y mialgias. En menor proporción puede aparecer también una poliartritis no deformante asimétrica, localizada sobre todo en las grandes articulaciones de las extremidades.
- **Neuropatía periférica:** aunque su forma más característica es la mononeuritis múltiple, puede cursar como polineuropatía sensitivomotora. Con frecuencia es la manifestación inicial y afecta de forma similar las extremidades superiores e inferiores. El comienzo brusco, con síntomas sensitivos intensos seguidos en corto tiempo, a veces horas, de déficit motores graves es característico de esta entidad (MIR). La afectación del SNC es mucho menos frecuente (cuadros de disfunción cerebral o cerebelosa –vasculitis difusa– o como defectos motores focales –isquemia, hemorragia o infarto–).
- Dentro de la **afectación gastrointestinal** el **dolor abdominal difuso** es su síntoma más frecuente, también podemos encontrar náuseas, vómitos, estreñimiento, hematemesis o melenas, como consecuencia de cuadros suboclusivos, perforativos o ulcerativos (MIR).

La **afectación hepática** es variable y más frecuente en los casos de PAN asociada a los virus de la hepatitis B o C, con aumento de fosfatasa alcalinas. También puede ocasionar aneurismas de la arteria hepática. Otras manifestaciones digestivas menos frecuentes de la PAN son la **colecistitis**, el infarto hepático masivo o el infarto pancreático por afectación vascular.



Figura 2. Evolución de la afectación cutánea de la PAN con úlceras cutáneas.

- **Manifestaciones cutáneas:** están presentes casi en la mitad de los pacientes. Incluyen púrpura palpable, livedo reticularis, nódulos subcutáneos y lesiones necróticas ulceradas. En ocasiones, la PAN puede quedar limitada a la piel como única expresión de la enfermedad.
- **Afectación coronaria:** se traduce en arritmias y manifestaciones de **cardiopatía isquémica**, con insuficiencia cardíaca o sin ella, o pericarditis.
- **Otras:** la **afectación genital** se puede traducir en orquiepididimitis o prostatitis. La vasculitis de los **vasos retinianos** se traduce por la presencia de hemorragias o exudados que, si afectan la mácula, pueden comprometer la visión.

	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
RENAL (60-70%)	Proteinuria (síndrome nefrótico) Hematuria I. renal HTA
MUSCULO-ESQUELÉTICA (50-60%)	Artralgias-mialgias, poliartritis no deformante
CUTÁNEO (50%)	Púrpura palpable, livedo reticularis, infartos piel, nódulos subcutáneos, gangrena digital
SNP (50%)	Mononeuritis múltiple, PN sensitivomotora
GI (40%)	Dolor abdominal, ↑ F. alcalinas, colecistitis
CORAZÓN (30%)	I. cardíaca, IAM, pericarditis
GENITOURINARIO (25%)	Dolor testicular
OJOS	Hemorragias/exudados retinianos

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la PAN.

Se acepta que **el pulmón está respetado** en esta entidad (diagnóstico diferencial con PAM microscópica), y la presencia de infiltrados pulmonares descritos en ocasiones en la PAN apoyaría diagnósticos alternativos como la poliangeítis microscópica, el Churg-Strauss o granulomatosis con poliangeítis. Es frecuente la asociación de manifestaciones propias de diferentes vasculitis en el mismo paciente (**MIR**).

Pruebas de laboratorio

No existen parámetros de laboratorio específicos de la enfermedad (**MIR**). Se observa un aumento de la VSG y de reactantes de fase aguda (plaquetas, fibrinógeno, haptoglobina, ferritina, etc.), leucocitosis con neutrofilia sin eosinofilia. Puede detectarse hipergammaglobulinemia, FR, crioglobulinas e inmunocomplejos circulantes. Los valores de complemento (C3 y C4) pueden estar disminuidos por consumo en fase aguda de la enfermedad.

En un 20-30% de los pacientes existen marcadores del virus de la hepatitis B. Los anticuerpos antinucleares (ANA) rara vez son positivos y **los ANCA son típicamente negativos**.

Diagnóstico

Debe tenerse en cuenta ante las siguientes situaciones:

- Fiebre de origen desconocido.
- Cuadro multisistémico.
- Síntomas isquémicos en cualquier localización, sobre todo en jóvenes.
- Púrpura palpable y/o nódulos cutáneos con necrosis.
- Mononeuritis múltiple.
- HTA, proteinuria.

La gran simuladora

Tabla 5. Datos clínicos que deben hacer sospechar PAN.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la confirmación histológica (biopsias superficiales de piel, músculo, nervio periférico... o profunda, de riñón o hígado). Dado el carácter segmentario de las lesiones, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico, estando indicada la realización de una arteriografía selectiva abdominal (tronco celíaco y arterias renales) apareciendo **microaneurismas** en el 70% de casos aunque no son específicos, su presencia en el contexto de un cuadro clínico compatible permite establecer el diagnóstico (en los casos en los que la biopsia no sea posible) (**MIR**).



Figura 3. Arteriografía en un enfermo con PAN. Nótese la presencia de aneurismas en las arterias de mediano calibre. Hallazgos similares pueden apreciarse en la vasculatura mesentérica, sobre todo en la arteria hepática.

Tratamiento

Los **corticoides** son la base del tratamiento (1mg/kg/día). La administración de inmunosupresores está indicada:

- Inicialmente en caso de afectación severa (asociando corticoides a dosis altas a ciclofosfamida, preferiblemente i.v.). Una vez alcanzada la remisión se aconseja sustituir ciclofosfamida por inmunosupresores menos tóxicos (azatioprina o metotrexato).
- Si la enfermedad se reactiva al bajar dosis de corticoide podemos usar inmunosupresor como azatioprina.

En los pacientes con PAN asociada a infección por virus se recomienda la combinación de un tratamiento inicial breve con glucocorticoides y tratamiento antiviral específico.

El pronóstico es malo sin tratamiento (supervivencia del 15% a los 5 años sin tratamiento frente al 90% con tratamiento).

3.2. Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

Poliangeítis microscópica (MIR 15, 229; MIR)

Vasculitis necrotizante sistémica, que afecta a **pequeños vasos sin formación de aneurismas**. Las lesiones anatomopatológicas se encuentran en el mismo estadio y cursa con leucocitoclasia (restos nucleares de neutrófilos). Presenta manifestaciones comunes a la PAN clásica, salvo que la glomerulonefritis es muy frecuente y que a menudo aparece una **capilaritis pulmonar**.

Las manifestaciones más frecuentes son consecuencia de la afectación cutánea y pulmonar, siendo la complicación más grave la hemorragia alveolar. La HTA, al contrario que en la PAN clásica, es rara.

Existe una débil asociación con VHB, y los ANCA son + entre el 50-85% de los pacientes con patrón p-ANCA fundamentalmente y c-ANCA (MIR).

Vasculitis granulomatosa de Churg-Strauss (poliangeítis granulomatosa eosinofílica o angeítis y granulomatosis alérgica) (MIR 18, 172)

Vasculitis necrotizante sistémica granulomatosa caracterizada por **afectación pulmonar**, historia de **asma grave** y atopia, infiltración eosinófila tisular e intensa **eosinofilia** periférica.

Su **etiología** es desconocida y se acepta que su patogenia es inmunoalérgica por reacción antígeno-anticuerpo mediada por IgE. Es una forma rara de vasculitis, más frecuente en varones, (1,5:1) y con predominio en la cuarta década de la vida, aunque puede aparecer desde la juventud hasta edades avanzadas.

Anatomía patológica

Vasculitis necrotizante sistémica granulomatosa que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, sobre todo pulmonares. Se caracteriza por la tríada clásica:

- Vasculitis necrotizante de arterias musculares de pequeño y mediano calibre, capilares, vénulas y venas.
- Infiltración tisular por eosinófilos.
- Granulomas vasculares y extravasculares.

Cuadro clínico

Las manifestaciones generales del proceso (fiebre, adelgazamiento, malestar general) son similares a las de la PAN clásica, de la que se diferencia fundamentalmente por la afectación respiratoria que domina el cuadro. El asma es la manifestación predominante de la fase inicial; aparece en personas con antecedentes atópicos, historia de alergia estacional, **rinitis**, sinusitis recidivante o poliposis nasal y precede, en ocasiones hasta en 30 años, a la aparición de las manifestaciones sistémicas. Puede encontrarse afectación crónica de los senos paranasales (a diferencia de la PAN y al igual que puede producirse en la enfermedad de Wegener) (MIR).

La **afectación pulmonar** se caracteriza por **infiltrados pulmonares migratorios, no cavitados** y bilaterales. La afectación renal es menos frecuente y menos grave que en la PAN.

El **corazón** es uno de los órganos afectados con mayor frecuencia. La afectación cardíaca es responsable de más del 50% de las muertes en estos pacientes. La lesión característica es una **miocardiopatía restrictiva** con obliteración de las cavidades por sustitución del tejido miocárdico normal por infiltración granulomatosa eosinófila y fibrosis, que determina la aparición de insuficiencia cardíaca progresiva y rebelde al tratamiento. El infarto de miocardio por vasculitis coronaria es una complicación frecuente y la afectación del pericardio puede conducir a una pericarditis constrictiva.

Pueden aparecer nódulos subcutáneos, púrpura, dolor abdominal (de diversas causas), afectación neurológica (mononeuritis múltiple), artritis no erosiva y glomerulonefritis (en general menos frecuente y grave que en otras formas de vasculitis de pequeño vaso).

Pruebas de laboratorio

El hallazgo más típico de la enfermedad es la existencia de una importante eosinofilia periférica (>1000 eos/ml) durante la fase aguda de la enfermedad, que es un buen marcador de la respuesta al tratamiento (MIR). El aumento de los reactantes de fase aguda es constante durante las fases de actividad de la enfermedad; podemos encontrar elevados los niveles de IgE. La mayoría de los pacientes muestran positividad para ANCA, habitualmente con especificidad anti-mieloperoxidasa (**p-ANCA**). La correlación entre el título de estos anticuerpos y la actividad de la enfermedad, y por tanto su capacidad para prevenir recaídas, es controvertida, por lo que el aumento de título de ANCA no debe guiar, en ausencia de síntomas, la toma de decisiones terapéuticas.

Diagnóstico

Sospecha clínica y de laboratorio (p-ANCA), con confirmación histológica. La **biopsia abierta de pulmón** es la más rentable, mientras que la transbronquial tiene una rentabilidad diagnóstica menor.

Criterios diagnósticos

- Asma.
- Eosinofilia >10% del recuento leucocitario.
- Mononeuropatías, mononeuritis múltiple o polineuropatía.
- Infiltrados pulmonares fugaces no cavitados.
- Historia de sinusitis aguda o crónica o veladura radiológica de los senos paranasales.
- Presencia de infiltración eosinófila extravascular.

La presencia de cuatro criterios o más da una sensibilidad del 85% y especificidad del 99,7%

Tabla 6. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Churg-Strauss.

Granulomatosis con poliangéitis

(granulomatosis de Wegener) (MIR 20, 25; MIR 20, 161)

La granulomatosis con poliangéitis (granulomatosis de Wegener) es una vasculitis granulomatosa necrosante que afecta a las vías respiratorias superiores e inferiores, glomérulos renales y en grado variable a otros órganos por vasculitis de **pequeños vasos**. La etiología es desconocida, se acepta que el sistema inmune participa en su patogenia.

Anatomía patológica

Las lesiones histológicas de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar se caracterizan por la presencia de granulomas necrosantes intra y extravasculares, con abundantes células gigantes multinucleadas y por una vasculitis necrosante que afecta a pequeñas arterias y venas.

Cuadro clínico

La granulomatosis con poliangéitis puede ocurrir en personas de cualquier edad, pero es más frecuente hacia los 40 años. Las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad suelen ser las correspondientes a la afección de las vías respiratorias superiores, que se pueden asociar a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. Desde el inicio o bien a lo largo de la evolución, suelen aparecer alteraciones en otras localizaciones anatómicas, entre las que destacan las renales, articulares, cutáneas, oculares y neurológicas.

- Las **vías respiratorias superiores** se afectan en más del 90% de los pacientes, con desarrollo de **sinusitis crónica (forma más frecuente de presentación)**, rinitis, otitis media, estenosis traqueal, se han descrito ulceraciones nasales, **perforaciones del tabique nasal** y deformidades de la nariz en silla de montar (granuloma de la línea media).
- En la mitad de los pacientes se afectan **la piel y las mucosas**: lo más frecuentes es la púrpura de miembros inferiores. Son características las lesiones granulomatosas gingivales con petequias (encías en «fresa»).
- En los **pulmones** se observan alteraciones radiológicas en la mayoría de los pacientes (más del 85% de los casos) en forma de **infiltrados pulmonares múltiples** y/o nódulos con elevada tendencia a la **cavitación, no migratorios (MIR)**. Sus manifestaciones clínicas suelen ser tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis que puede llegar a ser masiva. **Es la vasculitis que más frecuentemente afecta al pulmón.**

- La **afectación renal** no es precoz, pero ocurre en más del 80% de los pacientes durante los primeros 2 años de evolución. Las manifestaciones iniciales incluyen **proteinuria** y alteraciones en el sedimento, con hematuria y cilindros hemáticos. Es posible observar distintos grados de afectación glomerular, que pueden evolucionar hacia una glomerulonefritis necrotizante proliferativa extracapilar (**glomerulonefritis rápidamente progresiva con formación de semilunas**), con deterioro rápido de la función renal (**MIR**). La HTA es rara.
- **Clínica general**, con artralgias, artritis, fiebre, astenia, afectación cutánea (40%), afectación ocular (posibilidad de **proptosis del globo ocular**). En el 20% de los pacientes, se producen manifestaciones neurológicas que incluyen, en el SNC, la lesión de pares craneales y de la hipófisis y, en el SNP, la aparición de mononeuritis múltiple o una polineuritis simétrica. Las manifestaciones cardíacas son la pericarditis, miocardiopatía o vasculitis coronaria (8%) (**MIR**).

Pruebas de laboratorio

Suele existir anemia normocítica y normocrómica, leucocitosis neutrofílica sin eosinofilia y trombocitosis con elevación de la VSG. Se puede observar hipergammaglobulinemia (IgA) y positividad del factor reumatoide con negatividad de los ANA.

Se pueden encontrar p-ANCA en vasculitis diferentes a la granulomatosis con poliangéitis, varias glomerulonefritis o en el síndrome de Goodpasture; sin embargo, la presencia de **c-ANCA** es muy específica (95%) y sensible (88%) de la granulomatosis con poliangéitis (**MIR**). En más del 95% de los pacientes con enfermedad activa generalizada y en el 70% de los que la presentan limitada, se detectan c-ANCA, con especificidad para la proteinasa-3. La correlación de los títulos de c-ANCA con la actividad de la enfermedad es controvertida (como sucede con los p-ANCA en la poliangéitis microscópica), por lo que su elevación en un paciente asintomático y con el resto de pruebas normales no implica iniciar o intensificar el tratamiento, sino que sólo requiere vigilancia estrecha (**MIR 16, 144**).

Diagnóstico

Sospecha clínica y de laboratorio (c-ANCA), y confirmación por **biopsia pulmonar** (es la de mayor rentabilidad).

El pronóstico es malo sin tratamiento (parecido al del Churg-Strauss) (**MIR**). La mortalidad (<15%) se relaciona fundamentalmente con la afectación renal.

Tratamiento de vasculitis asociadas a ANCA

El tratamiento se realiza en función de la gravedad de la enfermedad, con el objetivo de conseguir la mayor supervivencia con la menor toxicidad posible. El tratamiento consta de fase de inducción de la remisión y fase de mantenimiento.

(Ver figura 4 en la página siguiente)

Fase de inducción de la remisión (MIR 19, 196)

Prednisona 1 mg/kg/día, asociado a un inmunosupresor que se elige en función de la gravedad de la enfermedad:

- Si existe daño orgánico o amenaza vital (hemorragia pulmonar, afectación neurológica, cardíaca, renal, ocular...) se usa ciclofosfamida o rituximab.

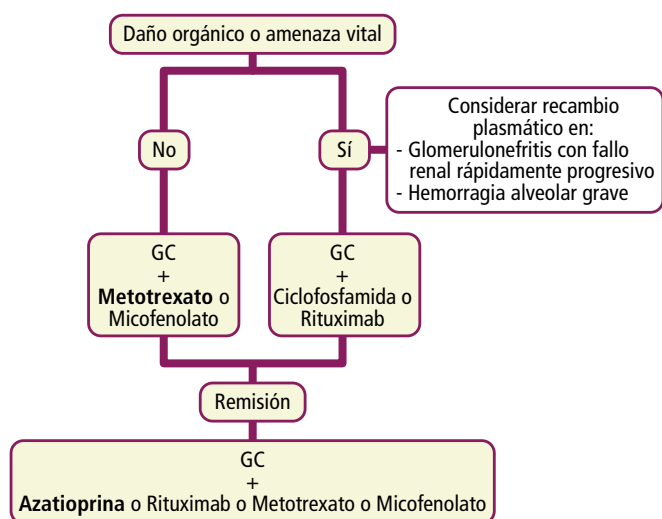


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA.

- Si no existe daño orgánico o amenaza vital (afectación cutánea sin ulceración, afectación nasal/paranasal sin afectación ósea, miositis...) se utiliza metotrexato o micofenolato.

Fase de mantenimiento de la remisión

Una vez realizado el tratamiento de inducción, se disminuye progresivamente la dosis de esteroides y asociamos fármacos en esta fase de mantenimiento, que debe durar al menos 24 meses. Estos fármacos son: azatioprina, rituximab, metotrexato o micofenolato. Recientemente se ha aprobado el uso de mepolizumab (anti IL-5) para el tratamiento de la poliangéitis microscópica eosinofílica para pacientes que no se controlen con esteroides orales.

(Ver tabla 7)

	PAN	PAM	CHURG-STRAUSS	WEGENER
PULMÓN	No	Hemorragia pulmonar	Infiltrados pulmonares fugaces	Nódulos pulmonares cavitados
RIÑÓN	HTA	GMN	Infrecuente	GMN
OTRAS	Mononeuritis múltiple Microaneurismas VHB 20-30% "Gran simuladora"	≈ PAN No aneurismas VHB raro	Asma, pólipos nasales, rinitis Eosinofilia Muerte: causa cardíaca	Sinusitis crónica Muerte: causa renal
ANCA	Típicamente negativos	p-ANCA (antimpo)	p-ANCA	c-ANCA (antipr3)
BIOPSIA	Necrosis fibrinoide Lesiones ≠ estadio Afectación parcheada	Necrotizante Lesiones = estadio Capilaritis	Necrotizante Granulomas Infiltrado eosinófilo	Necrotizante Granulomas Células gigantes multinucleares
TRATAMIENTO	Corticoide ± CFM Si HBsAg +: añadir vidarabina y plasmaféresis	Si daño orgánico/amenaza vital: corticoide + CFM ó corticoide + rituximab. Si no daño orgánico/amenaza vital: corticoide + metotrexato ó corticoide + micofenolato.		

PAN: panarteritis nodosa; PAM: poliangéitis microscópica; CFM: ciclofosfamida.

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de la vasculitis de pequeño y mediano vaso.

Recuerda...

La PAN no afecta al pulmón.

La PAM microscópica sí afecta al pulmón.

En la PAM microscópica es rara la HTA (que es frecuente en la PAN clásica) y no forma aneurismas.

La principal causa de muerte en el Churg-Strauss es la afectación cardíaca (miocardiopatía restrictiva), mientras que en el Wegener es la afectación renal.

Las vasculitis, en general, se tratan con esteroides, recurriéndose a inmunosupresores si no hay respuesta. En el caso del Wegener, se emplea la ciclofosfamida de entrada.

En los casos clínicos del MIR, es muy típico que se hable de elevación de la VSG en la arteritis de la temporal y en el mieloma.

Las vasculitis ANCA positivas refractarias a tratamiento convencional con corticoides e inmunosupresores se pueden tratar con un fármaco biológico anti-CD20 (rituximab).

3.3. Arteritis de la temporal o de células gigantes o enfermedad de Horton

Vasculitis granulomatosa que afecta a arterias de mediano y gran calibre, especialmente a ramas de la arteria carótida (sobre todo a la arteria temporal); en cualquier caso se trata de un proceso sistémico que puede afectar a arterias de múltiples localizaciones.

La etiología es desconocida, parece existir cierta predisposición genética (casos familiares y mayor prevalencia de HLA DR4 y DRB1), y participación autoinmune. Afecta fundamentalmente

a individuos mayores de 50 años. Su máxima incidencia ocurre en séptima-octava década de la vida, siendo más frecuente en población de raza blanca y del norte de Europa (MIR 20, 124). Es unas dos veces más frecuente en la mujer que en el varón. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta **polimialgia reumática asociada**, síndrome clínico caracterizado por la existencia de dolor y rigidez en las cinturas escapular y pelviana.

Anatomía patológica

La pared arterial se halla ocupada por un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y macrófagos que adoptan una organización granulomatosa. Es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas. Se produce una proliferación de la íntima con **fragmentación de la lámina elástica**. Aunque la afectación de las ramas de la carótida es la que tiene mayor expresividad clínica, en estudios necrópsicos se ha comprobado que, prácticamente en todos los casos, hay compromiso de la aorta y de sus ramas principales.

Cuadro clínico

Con frecuencia la enfermedad lleva varias semanas o meses de evolución en el momento del diagnóstico, debido a que, a menudo, las manifestaciones iniciales son inespecíficas, con una importante repercusión sobre el estado general, con astenia, anorexia, pérdida de peso y depresión.

Actualmente diferenciamos dos subtipos clínicos de arteritis de células gigantes:

- **Arteritis de células gigantes clásica:** afectación de arterias craneales, con **cefalea** como síntoma predominante. Suele ser hemicraneal, en región temporal y de instauración reciente o de características distintas a las habituales. Con frecuencia se acompaña de dolor en el cuero cabelludo, algias faciales atípicas en las zonas occipital o cervical. La **claudicación mandibular**, aunque se ha observado también en otros procesos (amiloidosis, PAN), sugiere fuertemente el diagnóstico (MIR).

Pueden hallarse anomalías en la exploración física de las arterias temporales: el endurecimiento y la disminución o ausencia de pulso a la palpación de las arterias temporales superficiales u otras arterias craneales constituyen datos clínicos importantes.

Pueden existir complicaciones **oculares**; así, la pérdida de visión unilateral o bilateral es una de las complicaciones más graves de la arteritis temporal. Se produce como consecuencia de la neuritis óptica isquémica anterior. La pérdida de visión puede ser total (amaurosis) o consistir en amputaciones del campo visual (hemianopsias o cuadrantanopsias). Suele ser de aparición brusca, y en ocasiones se halla precedida por episodios de pérdida de visión transitoria (amaurosis fugaz) o diplopía (MIR). Aproximadamente el 15% de los pacientes sufre defectos visuales permanentes.

- **Arteritis de células gigantes con afectación de grandes vasos o extracraneal:** predomina la afectación de aorta y grandes vasos. Este subgrupo predomina en mujeres y se da en pacientes más jóvenes que la forma clásica craneal. Predominan la clínica inflamatoria, con síndrome constitucional y fiebre de origen desconocido sobre los síntomas isquémicos. La claudicación de extremidades o la asimetría de pulsos debe hacernos pensar en este subtipo. Como complicación tardía

podemos encontrar, hasta en un 25% de los pacientes, aneurismas de aorta (más frecuente en aorta torácica) o incluso disección de aorta (MIR 20, 124).

Estos dos subtipos clínicos pueden darse aislados, o frecuentemente asociados, encontrando pacientes con afectación tanto craneal como extracraneal. Además, en ambos, podemos encontrar **polimialgia reumática asociada** (hasta en el 50%); puede preceder en varios meses, coincidir o aparecer posteriormente a la sintomatología craneal típica de la arteritis de la temporal.

(Ver tema 12.5. Polimialgia reumática)

%	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
90%	Cefalea
75%	Arteria temporal anormal (endurecimiento, disminución o ausencia de pulso y signos inflamatorios)
50%	Síntomas constitucionales, importante repercusión sobre el estado general, astenia, anorexia, febrícula (¿FOD?)
50%	Polimialgia reumática
30%	Claudicación mandibular
25%	Aneurisma o disección de aorta (MIR 20, 124)
10%	Ceguera o síntomas de neuropatía óptica isquémica
3%	Accidente cerebrovascular

Tabla 8. Manifestaciones clínicas de la arteritis de la temporal.

Pruebas de laboratorio

Es muy característica la **elevación de la VSG**, con frecuencia superior a 100 mm/h (dato de laboratorio más útil para la monitorización), también elevación de reactantes de fase aguda. Es común la presencia de **anemia** y trombocitosis (MIR). Con frecuencia existe un **aumento de GGT y fosfatasa alcalina hepática** (por granulomatosis hepática). Los niveles de CPK son normales. El sedimento urinario también es normal (MIR).

Diagnóstico

Sospecha clínica (cefalea, fiebre, anemia) y analítica (hemograma, VSG, PCR y bioquímica sérica) (MIR 16, 139). La prueba gold standard es la biopsia de la arteria temporal superficial (MIR). Ésta debe realizarse lo antes posible, ya que el tratamiento corticoideo, al cabo de unos días, puede negativizar los hallazgos histológicos. La ausencia de lesiones en la biopsia no excluye el diagnóstico debido a la naturaleza segmentaria de las lesiones. Existen otras técnicas de imagen para contribuir al diagnóstico de la enfermedad. La ecografía con Doppler color muestra una imagen típica, el **signo del halo** (área hipoeoica

alrededor de la luz vascular). A pesar de su alta especificidad y sensibilidad, este signo también se ha descrito en otras enfermedades, como la amiloidosis, sífilis, patología hematológica u otras vasculitis.

También pueden ser útiles en la valoración de vasos de gran calibre la angioRM, angioTC, ecografía (signo del halo) y/o PET-TC; en esta última se apreciaría captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la pared vascular. Estas técnicas de imagen son útiles sobre todo en pacientes con afectación extracraneal exclusiva, donde no será útil el estudio de arterias temporales.

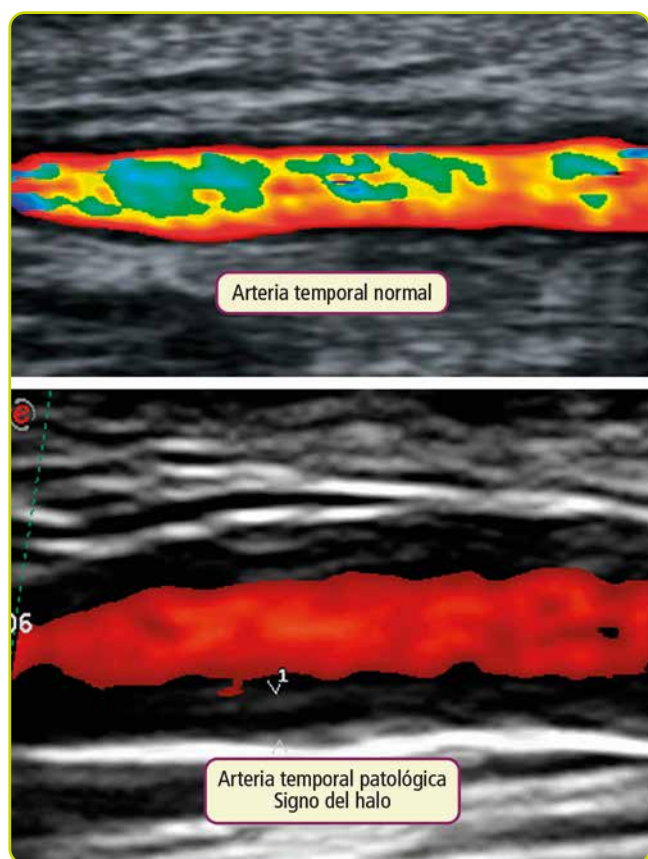


Figura 5. **Arriba.** Imagen de arteria temporal normal. **Abajo.** Imagen de halo hipoeico alrededor de la luz de la arteria temporal.

Tratamiento

El tratamiento de elección son los **corticoides a dosis altas** (0,75-1 mg/kg/día, habitualmente prednisona 40-60 mg/día). Ante la sospecha clínica de una arteritis de la temporal, **lo primero a realizar** es iniciar el tratamiento antes de proseguir con el estudio (MIR 17, 197; MIR 13, 106). Además de producir una remisión rápida y completa de la sintomatología, se ha demostrado la eficacia en la prevención de complicaciones isquémicas.

A partir de las **3-4 semanas** o cuando se ha obtenido la remisión clínica y bioquímica, se inicia reducción gradual de la dosis de esteroides (MIR). Suele ser necesario mantener el tratamiento esteroideo durante periodos prolongados, por lo que se debe asociar tratamiento profiláctico de osteoporosis corticoidea: calcio, vitamina D y tratamiento farmacológico específico, habitualmente bifosfonatos (MIR 14, 155; MIR 10, 83).

En pacientes resistentes o refractarios a los corticoides, así como en casos seleccionados donde necesitemos una bajada

rápida de esteroides podemos añadir un tratamiento inmunosupresor: **tocilizumab** (anti IL-6). Hasta la fecha es el único tratamiento aprobado para la arteritis de células gigantes. También se ha usado metotrexato como “ahorrador de esteroides” (MIR 14, 157).

En caso de **neuritis óptica isquémica anterior** con amaurosis, principal complicación de la arteritis de la temporal (MIR 12, 70), se administran **megadosis de metilprednisona** en forma de pulsos intravenosos (1000 mg/día) durante 3 días, y posteriormente se sigue con la pauta habitual de prednisona a 1 mg/kg/día o equivalente. Con ello se pretende evitar la lateralización del proceso, pero no mejora el pronóstico del ojo afecto. También se puede asociar aspirina a dosis antiagregante (MIR).

Los pacientes con **polimialgia reumática** aislada, en los que se ha excluido la existencia de arteritis de la temporal, presentan curso favorable con dosis inicial entre 15-20 mg/día de prednisona; también se pueden dar AINE.

3.4. Arteritis de Takayasu

Es una vasculitis granulomatosa que afecta sobre todo a la aorta y a sus ramas principales (los troncos supraaórticos son los más comúnmente afectados). Predomina en **mujeres asiáticas y latinoamericanas** durante la segunda y la tercera décadas. Su etiopatogenia es desconocida, aunque parece existir una asociación con HLA (DR2, DR4/MB1 y 3).

Anatomía patológica

Las lesiones se distribuyen fundamentalmente en la aorta y los troncos supraaórticos. También se afectan con frecuencia las arterias pulmonares, femorales, renales, mesentéricas, coronarias y vertebrales. Se caracteriza por un infiltrado linfomonocitario con formación de granulomas y la presencia esporádica de células gigantes. En estadios más avanzados la luz se halla reducida de manera segmentaria por una fibrosis de la media y de la íntima, que se halla engrosada.

Cuadro clínico

La enfermedad se instaura de manera insidiosa, de forma que es habitual un retraso diagnóstico de meses e incluso años tras la aparición de los primeros síntomas (fiebre, malestar, dolor arterial). Posteriormente, en la llamada “fase oclusiva” se producen síntomas derivados de la hipoperfusión en los territorios distales. El 70-80% de los pacientes presenta soplos vasculares, disminución o ausencia de pulsos y/o claudicación intermitente de las extremidades superiores fundamentalmente (es la llamada “**coartación invertida**”). En el 30-60% de los casos hay **hipertensión arterial**, que puede ser debida a estenosis de la arteria renal, pérdida de elasticidad aórtica o estenosis de la aorta torácica. Es también frecuente la aparición de cefalea y vértigo. Otras complicaciones más graves son: accidente vascular cerebral, amaurosis fugaz o permanente, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica y disfunción valvular aórtica. La arteria afectada con más frecuencia es la **subclavia** seguida de la carótida común. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta manifestaciones sistémicas en forma de artralgias, mialgias, febrícula y pérdida de peso. En algunos casos puede aparecer un eritema nodoso (MIR).

AFECTACIÓN DE ARTERIA	MANIFESTACIÓN
Arteria subclavia (93%)	Claudicación m. sup., Raynaud
Arteria carótida común (60%)	Alt. visión, síncope, AIT/ACV
Aorta abdominal (50%)	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Arteria renal (40%)	HTA, I. renal
Raíz aórtica (35%)	I. aórtica, ICC, C. isquémica
Arterias vertebrales (35%)	Alt. visión, acúfenos

Tabla 9. Arteritis de Takayasu.

Diagnóstico

Sospecha clínica acompañada de elevación de VSG y de reactantes de fase aguda. Es frecuente el hallazgo de una diferencia en la TA >10 mmHg entre cada brazo. La confirmación se establece por prueba de imagen (el gran calibre vascular de los vasos afectados impide biopsiarlos): **angio-RM** (hoy considerada de elección) o arteriografía convencional, en la que se aprecian estenosis vasculares, circulación colateral o aneurismas en las zonas afectadas. La PET-TC puede demostrar captación de FDG en la pared vascular, traduciendo inflamación en la misma. La histología es similar a la encontrada en la arteritis de la temporal.

(Ver tabla 10)

Tratamiento

El tratamiento se basa en corticoides y tratamiento de revascularización. El 90% de los pacientes responden inicialmente al tratamiento con glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg/día, con reducción paulatina). No obstante, la mayoría rebrotan al bajar la dosis, por lo que requieren la adición de fármacos inmunosupresores: metotrexato, azatioprina, micofenolato. En casos refractarios a estos tratamientos pueden ser útiles fármacos biológicos: anti-TNF o anti-IL6 (tocilizumab), incluso ciclofosfamida (casos refractarios con manifestaciones graves).

En el 50% de los casos se requieren procedimientos de revascularización (angioplastia o cirugía derivativa). Estos procedimientos deben realizarse si es posible cuando los pacientes están en remisión. La angioplastia es eficaz en el 50% de los casos, pero las reestenosis son frecuentes y precoces.

La mortalidad (hasta el 20%) suele ser debida a insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o ictus.

3.5. Vasculitis de órgano aislado

Vasculitis leucocitoclástica cutánea

Anteriormente llamada vasculitis por hipersensibilidad, en la actualidad se incluye dentro de las vasculitis de órgano aislado (vasculitis limitada a la piel). Es la más común de las vasculitis. Dada la menor afectación visceral, tienen **mejor pronóstico**. Puede afectar a todas las edades y muestra un discreto predominio en las mujeres.

	ARTERITIS DE LA TEMPORAL	ARTERITIS DE TAKAYASU (MIR)
EPIDEMIOLOGÍA	>50 años (♀ > ♂)	Jóvenes (♀ > ♂) y niños
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Granulomas de células gigantes y mononucleares Afectación ramas de la carótida	Granulomas de células gigantes y mononucleares Afectación de cayado aórtico y troncos supraaórticos
CLÍNICAS	Cefalea, anomalías visuales (NOIA), claudicación mandibular Polimialgia reumática	“Enfermedad sin pulso”: síntomas de insuficiencia vascular (claudicación MMSS, síncope, HTA, alteraciones visuales)
ANALÍTICA	↑ VSG y reactantes fase aguda. ↑ FA y GGT (si afectación hepática) Anemia, CPK normal	↑ VSG y reactantes fase aguda Anemia
DIAGNÓSTICO CONFIRMACIÓN	Biopsia	Angio-RM, angiografía
OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN	Ecografía de arterias temporales	Ecografía, FDG-PET
TRATAMIENTO	Corticoides (dosis altas) Asociar inmunosupresores (tocilizumab) Profilaxis osteoporosis: bifosfonatos, calcio y vitamina D	Corticoides (dosis altas) Asociar inmunosupresores: metotrexate, tocilizumab, antiTNF... Si oclusión crónica difusa: anticoagulantes o antiagregantes

Tabla 10. Diagnóstico diferencial de las vasculitis de gran vaso.

Etiología

Los agentes causantes de este síndrome son diversos, algunos exógenos como productos químicos, antígenos alimentarios o microbianos y otros endógenos como el DNA, inmunoglobulinas o antígenos tumorales. En muchas ocasiones no es posible identificar la causa de este proceso.

Clasificación

De las vasculitis por hipersensibilidad, según sus causas:

- Primarias o idiopáticas.
- Secundarias a antígenos exógenos:
 - Fármacos (**MIR**), proteínas heterólogas, productos químicos.
- Secundarias a otras enfermedades:
 - Neoplasias: sobre todo linfoproliferativas.
 - Enfermedades del tejido conjuntivo: lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren.
 - Otras vasculitis: panarteritis nodosa.
 - Enfermedades infecciosas: estreptococos, estafilococos, micobacterias, VEB, VHB, HIV, *E. coli*.
 - Deficiencias congénitas del sistema del complemento.
 - Otras: cirrosis biliar primaria, colitis ulcerosa, endocarditis, síndrome de derivación intestinal, déficit de α 1-antitripsina, síndrome de Goodpasture, policondritis recidivante, crioglobulinemia mixta, púrpura de Waldenström.
- Formas con características propias:
 - Enfermedad del suero.
 - Síndrome de Schönlein-Henoch.
 - Vasculitis-urticaria.
 - Eritema elevatum diutinum.

Tabla 11. Clasificación de las vasculitis por hipersensibilidad.

Anatomía patológica

Su denominador común es la afectación de los pequeños vasos de la piel, sobre todo de las vénulas poscapilares. Es característica la **leucocitoclasia** o “polvo celular” (restos nucleares de neutrófilos que han invadido los vasos y sus alrededores durante la fase aguda). En los estadios subagudo y crónico predominan las células mononucleares. Es frecuente la extravasación de hematíes, dando lugar a púrpura palpable (**MIR**).

Cuadro clínico

El signo distintivo de la vasculitis por hipersensibilidad es la presencia de **púrpura palpable en la piel** (**MIR**). Se trata de pápulas eritematosas cuyo color **no desaparece al ejercer vitropresión**. Estas lesiones pueden encontrarse en combinación con otras como: urticaria (denominándose vasculitis urticariforme), pústulas, ampollas e incluso úlceras necróticas (**MIR**). Pueden localizarse en cualquier zona del cuerpo, de forma simétrica, pero asientan con preferencia en áreas declives (**extremidades inferiores y nalgas**), y aparecen en forma de brotes, únicos o recurrentes. Cada lesión individual persiste durante 1-4 semanas y, al curar, deja un área de hiperpigmentación.

La erupción cutánea puede acompañarse de fiebre y diversos signos de afectación sistémica, sobre todo articular (artralgias, raras veces, artritis), digestiva (dolor abdominal y signos de hemorragia digestiva) y renal (el signo más frecuente de afectación renal es una hematuria asintomática). En general, las manifestaciones extracutáneas son menos graves que en las vasculitis sistémicas.



Figura 6. Púrpura “palpable” de las vasculitis.

Diagnóstico

Púrpura palpable y biopsia del órgano afectado. No hay datos específicos de laboratorio. Generalmente encontramos leucocitosis y aumento de la VSG, en algunos casos hay crioglobulinas y factor reumatoide positivo. Puede asociarse a deficiencias de factores del complemento.

Tratamiento

En caso de identificar un posible agente causal, la primera medida es el tratamiento etiológico. En caso de sospecha de causa farmacológica, se deberá retirar el tratamiento. En casos leves, bastará con tratamiento sintomático, reservándose los glucocorticoides para los casos en los que existan síntomas sistémicos, afectación cutánea diseminada o afectación de otros órganos.

Vasculitis por complejos inmunes

Las vasculitis por complejos inmunes constituyen un grupo heterogéneo de vasculitis de vaso pequeño (algunas pueden afectar también vasos de mediano calibre) que incluye la vasculitis por IgA (previamente conocida como síndrome de Schönlein-Henoch), la vasculitis crioglobulinémica, la enfermedad anti-membrana basal glomerular (previamente llamada enfermedad de Goodpasture) y la vasculitis hipocomplementémica. Se depositan o forman in situ complejos inmunes en los vasos que activan la cascada inflamatoria que lesiona la pared de los vasos. Típicamente se observa la presencia de fragmentos nucleares de granulocitos (fenómeno llamado leucocitoclasia) y es frecuente la glomerulonefritis.

Los subtipos más importantes son:

Vasculitis crioglobulinémica

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas capaces de precipitar con la exposición al frío. Su presencia en concentraciones superiores a la normalidad (crioglobulinemia), puede causar daño si se produce su precipitación en los tejidos.

• Clasificación.

- Tipo I: constituida por IgG o IgM monoclonal. Se asocian fundamentalmente a enfermedades hematológicas.
- Tipo II: IgM monoclonal e IgG policlonal.
- Tipo III: IgM e IgG policlinales.

Las tipo II y III se engloban bajo el término de crioglobulinemia mixta. Se asocian a diversas patologías (**MIR**): el 80-90% de los casos a una infección crónica por VHC, el resto se asocian

a otras infecciones, enfermedades autoinmunes sistémicas o síndromes linfoproliferativos. En un pequeño porcentaje de los casos no se encuentra enfermedad subyacente, y entonces se denomina crioglobulinemia mixta esencial.

- **Anatomía patológica:** vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos. Con inmunofluorescencia indirecta se pueden observar depósitos de inm unoglobulinas del mismo isotipo que las crioglobulinas circulantes y complemento.
- **Clínica:** predominantemente cutánea (púrpura, Raynaud, livedo reticularis...), afectación renal y nervios periféricos. Otras: artralgias, fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia,...
- **Análítica:** inmunocomplejos circulantes, hipocomplementemia, presencia de anticuerpos anti-VHC en un alto porcentaje de pacientes, también, pero en menor porcentaje, VHB. En algunos tipos se encuentra Factor Reumatoide.
- **Tratamiento:** en la crioglobulinemia tipo I, que se asocia a enfermedades hematológicas, el tratamiento se centra en el control de esta última. En la crioglobulinemia mixta el tratamiento varía en función de la gravedad, pudiendo utilizarse corticoides, recambios plasmáticos y en casos graves rituximab (depleción linfocitos B). En los casos asociados a VHC, tratamiento de éste.

Regla mnemotécnica

Crioglobulinemia

Cutánea

VHC

Complemento bajo

Tratamiento:

Corticoides, Ciclofosfamida,

antiCD-20 (Rituximab),

Cambiar el plasma (plasmaféresis)

Vasculitis por Ig A (púrpura de Schönlein-Henoch)

Es una enfermedad típica de la **niñez** (50% en niños <5 años), aunque también puede aparecer en adultos. Este cuadro suele aparecer **tras infecciones respiratorias**, aunque también se han involucrado otros factores como fármacos, alimentos, picaduras de insectos y vacunaciones. Patogénicamente, la inmunoglobulina implicada es la **IgA**.

- **Anatomía patológica:** vasculitis leucocitoclástica. Con inmunofluorescencia directa (IFD) se demuestra el depósito de inmunocomplejos (formados por **IgA**) en las lesiones de la piel y también en el mesangio renal, de forma idéntica a la nefropatía IgA o Enfermedad de Berger (**MIR**).
- **Clínica** (**MIR 13, 164; MIR**): los signos clínicos típicos incluyen exantema cutáneo, artralgias, dolor abdominal y enfermedad renal. Estos síntomas pueden aparecer en cualquier orden durante un periodo de días o semanas.
 - Piel: **púrpura palpable no trombopénica** (nalgas > miembros inferiores); ésta es la manifestación más frecuente. En los niños pequeños también puede aparecer edema facial con erupción asociada.
 - Abdominal: **dolor abdominal**, hemorragia gastrointestinal o incluso invaginación intestinal. La afectación abdominal es la manifestación sistémica más frecuente y probablemente se deba a vasculitis intestinal.

- Afectación renal: es frecuente y guarda relación con la gravedad de la enfermedad extrarrenal. La hematuria y la proteinuria ocurren en el 30-70% de los pacientes. La enfermedad renal tiende a ser más grave en niños mayores y adultos. La mayoría de los pacientes tienen nefritis leve, sin deterioro importante de la función renal.
- Articulares: las manifestaciones articulares son heterogéneas, oscilando desde artralgias hasta **poliartritis no erosiva** (tobillos, rodillas, carpos y pequeñas articulaciones de las manos) que no deja secuelas (**MIR**).
- **Tratamiento:** en general sólo requiere tratamiento sintomático. Si la afectación cutánea es muy acentuada puede usarse dapsona. En casos graves, dar glucocorticoides a dosis altas durante un tiempo limitado (p. ej., síndrome nefrótico) (**MIR**). Es un cuadro autolimitado en la mayoría de los casos, con tendencia a recidivar en un periodo de semanas o meses, y sólo en un pequeño porcentaje evoluciona a la cronicidad.



Figura 7. Livedo reticularis.

(Ver tabla 12 en la página siguiente)

Vasculitis-urticaria

Se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas habonosas fijas de más de 24 horas de duración, que dejan pigmentación residual y con histología de vasculitis leucocitoclástica. Puede ser idiopática o estar asociada a una enfermedad sistémica subyacente: lupus (la más frecuente), infecciones, neoplasias o fármacos. Se divide en dos tipos:

	PÚRPURA SCHÖNLEIN-HENOCH	PTI	PTT
EPIDEMIOLOGÍA	Niños <5 años	Más frec. en niños ♀ > ♂	
ETIOLOGÍA	Infección respiratoria previa	Idiopática, infecciones virales, fármacos, enfermedades autoinmunes, embarazo	Idiopática, familiar, neoplasias, QT, enfermedades autoinmunes, trasplante médula ósea, fármacos
CLÍNICA	Púrpura palpable , dolor abdominal, hematuria, artralgias, artritis	Erupción petequial , menstruaciones abundantes, hematomas, sangrados bucales o nasales	Erupción petequial , fiebre, disnea, taquicardia, síndrome confusional , coma, cefalea, ictericia , malestar general
ANALÍTICA	Recuento plaquetario normal , leucocitosis, ↑ reactantes fase aguda, ↑ IgA	Trombopenia , anticuerpos anti-plaquetarios, tiempo de sangría aumentado	Trombopenia, anemia microangiopática , esquistocitos, ↑ BR y LDH, déficit ADAMTS-13
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Vasculitis leucocitoclástica	Médula ósea: n.º de megacariocitos N/↑	Engrosamiento del endotelio arteriolar y trombos intraluminales
TRATAMIENTO	Sintomático, corticoides (si nefrótico)	Corticoides dosis altas, Inmunoglobulinas, esplenectomía	Plasmaféresis Corticoides dosis altas
PRONÓSTICO	Autolimitado normalmente, puede recidivar en semanas o meses	Favorable, el 70% remiten en los primeros 6 meses	La plasmaféresis ha mejorado el pronóstico

Tabla 12. Diagnóstico diferencial entre la púrpura de Schönlein-Henoch, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

- Urticaria-vasculitis normocomplementémica.
- Urticaria-vasculitis hipocomplementémica (por formación de autoanticuerpos contra el componente C1q del complemento).

El diagnóstico se basa en criterios clínicos e histológicos. En cuanto al tratamiento, si está asociada a una enfermedad subyacente se trata ésta. El tratamiento sintomático se realiza con AINEs, antihistamínicos, corticoides y en casos con afectación visceral grave inmunosupresores.

Otras vasculitis por complejos inmunes

- **Enfermedad del suero:** está mediada por IgE y se observa tras la administración de determinados fármacos. El proceso es autolimitado y cursa con fiebre, artralgias, poliadenopatías y una **erupción cutánea urticariforme**.
- **Eritema elevatum diutinum (MIR):** es una enfermedad crónica de la piel que traduce una reacción de hipersensibilidad persistente y mantenida en pacientes con infecciones estreptocócicas de faringe y senos. Se expresa en forma de pápulas rojas, placas, nódulos dérmicos y/o púrpura, acompañados de vasculitis leucocitoclástica, de aparición simétrica en la superficie de extensión de las extremidades, con predilección por las articulaciones, y que persisten meses o años.

Al biopsiar la lesión aparece una vasculitis de pequeño vaso en dermis que asocia un infiltrado perivascular de polimorfos nucleares y neutrófilos.

En ocasiones aparece asociado a gammapatías monoclonales IgA.

El tratamiento de elección es la **dapsona** o la sulfapiridina, que eliminan rápidamente las lesiones.

Vasculitis aislada del SNC

Esta entidad se ha definido como una enfermedad con signos clínicos, angiográficos e histopatológicos de vasculitis confinada al SNC, en ausencia de vasculitis sistémica. Su etiología es desconocida. Muestra ligero predominio en los varones y en la quinta década. Clínicamente se caracteriza por la aparición aguda o subaguda de cefalea intensa, alteraciones de la memoria y personalidad, confusión y defectos neurológicos multifocales. El LCR es casi siempre patológico, con discreta pleocitosis linfocítica e hiperproteinorraquia. Los estudios de imagen son claves para la aproximación diagnóstica, siendo de elección RM o angioRM. La arteriografía confirma la existencia de alteraciones de contornos vasculares. El diagnóstico se confirma con biopsia cerebral o meníngea (que puede ser negativa dada la afectación parcheada). El tratamiento se realiza con glucocorticoides (3 pulsos de 1 g de metilprednisolona y posteriormente a dosis de 1 mg/kg y día) y ciclofosfamida i.v. Después de este tratamiento de inducción se continúa con inmunosupresores orales (micofenolato, azatioprina o metotrexato).

3.6. Vasculitis de vaso variable: enfermedad de Behçet

Es una enfermedad multisistémica, crónica y recidivante. El sustrato patológico es una vasculitis leucocitoclástica o linfocítica, preferentemente de capilares y vénulas. Aunque infrecuente, es posible también la afectación de vasos de mayor calibre.

Es más frecuente en los países mediterráneos orientales y en Japón, pero su distribución es universal. Su prevalencia es difícil de estimar porque muchos casos no son diagnosticados. Predomina en los varones (2-4:1) y puede aparecer a cualquier edad, con una frecuencia máxima en la tercera década.

Etiopatogenia

La etiopatogenia es desconocida. El antígeno HLA-B5 (B51 y B52) es 3-4 veces más frecuente entre los enfermos que en los controles.

Regla mnemotécnica

BeChet
HLA **B** Cinco

Cuadro clínico (MIR 17, 192)

Es característica la aparición de **aftas orales** (casi en el 100% de los pacientes) recidivantes, **dolorosas**, que curan en 1-3 semanas, generalmente sin dejar cicatriz. En la mayoría de los casos son la primera manifestación (**MIR**). En el varón, las **aftas genitales** (60-80%) suelen ser dolorosas, a veces de gran tamaño y curan lentamente dejando cicatriz. En la mujer, pueden pasar inadvertidas.

- **Afectación ocular** (60-70%): casi siempre bilateral, es la complicación más grave. La participación del segmento anterior en forma de **uveítis** es la más característica, pero la afectación del segmento posterior, sola o junto con la del anterior (panuveítis), es más frecuente.
- **Afectación cutánea**: es frecuente (70-80%) y variada (lesiones papulopustulosas, **pioderma**, **eritema nodoso**, vasculitis cutánea, **nódulos acneiformes**, **foliculitis**, etc.).

Existe el fenómeno de **patergia**, que consiste en el desarrollo de una reacción inflamatoria de la piel ante traumas menores, demostrable tras hacer una punción sobre la piel con una aguja o inyectar suero salino intradérmico.

- Afectación articular: las artralgiás son más comunes que las artritis (30-60%); la artritis suele ser monoarticular u oligoarticular, no deformante ni erosiva y de curso subagudo auto-limitado recidivante. Las rodillas, los tobillos, los codos y las muñecas son las más afectadas. ¡No es un criterio diagnóstico! (**MIR**).
- La afectación de vasos distintos de los de la microcirculación se halla presente en un tercio de los casos y es fundamentalmente venosa.

Se trata de **tromboflebitis superficiales** (25%) y, con menos frecuencia, de trombosis del sistema venoso profundo; el compromiso arterial es raro (**MIR**).

- **Manifestaciones neurológicas** (4-48%): en ocasiones (5%) constituyen la primera manifestación, con preferencia por el tronco cerebral y los núcleos de la base. Destacan por su frecuencia las cefaleas difusas, la **meningitis aséptica recidivante**, la **hipertensión intracraneal benigna** (*pseudotumor cerebri*) y síndromes del tronco cerebral. En el LCR es casi constante una hiperproteíorraquia moderada, con pleiocitosis discreta, a veces de predominio polimorfonuclear y otras, linfocitario o mixto. La tomografía computarizada (TC) puede ser normal o mostrar alteraciones diversas e inespecíficas. Los potenciales evocados y la resonancia magnética (RM) craneal tienen un alto rendimiento diagnóstico y son de utilidad para detectar lesiones subclínicas.
- Manifestaciones digestivas (5-40%): consisten por lo general en episodios de diarrea, dolor abdominal, distensión, náuseas y vómitos. Pueden aparecer lesiones ulcerosas en especial en la región ileal o ileocecal y causar complicaciones agudas (perforación, hemorragia masiva).
- Otras manifestaciones menos frecuentes son fiebre, orquiepididimitis y miositis.

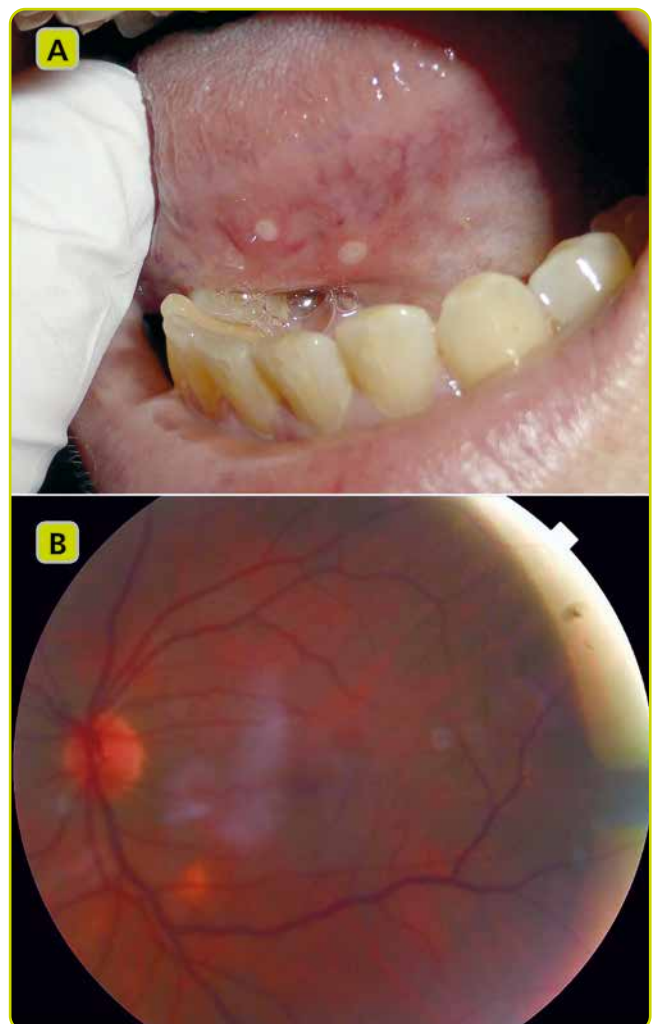


Figura 8. Behçet. A. Aftas orales. B. Uveítis posterior.

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos son inespecíficos. En el 50% de los casos se pueden encontrar anticuerpos contra la mucosa oral.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Los criterios diagnósticos clásicos de la enfermedad (*International Study Group*, 1990) se basan en la presencia de los dos siguientes:

- Aftas orales recidivantes (≥ 3 veces en un año). Este criterio es necesario y no debe faltar.
- Al menos dos de los siguientes criterios:
 - Úlceras genitales recidivantes.
 - Lesión ocular (uveítis anterior o posterior, células en humor vítreo o vasculitis retiniana).
 - Lesión cutánea: eritema nodoso, pseudofoliculitis, nódulos acneiformes, lesiones pápulo-pustulosas).
 - Test de patergia positivo (pústula estéril a las 24-48 h de puncionar la piel con aguja).

Estos criterios se actualizaron en 2014, convirtiéndose en el siguiente sistema de puntuación (MIR):

Úlceras orales	2 puntos
Lesiones cutáneas	1 punto
Afectación vascular	1 punto
Test de patergia positivo	1 punto
Úlceras genitales	2 puntos
Manifestaciones oculares	2 puntos
Manifestaciones neurológicas	1 punto
Enfermedad de Behcet	≥ 4 Puntos

Tabla 13. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet (ICBD 2014).

Evolución y pronóstico

Por lo general es una enfermedad benigna, pero en ocasiones se asocia a complicaciones graves. Muchos de los pacientes con afectación del segmento posterior del ojo sufren una pérdida grave de la visión. La mayoría de los casos mortales presentan afectación neurológica, ulcerativa intestinal o vascular. Algunos desarrollan una amiloidosis sistémica de tipo AA.

Tratamiento

La elección del tratamiento depende de las manifestaciones clínicas y de su gravedad. Los glucocorticoides son efectivos para la mayoría de las manifestaciones, pero no evitan las recidivas. Las dosis elevadas (1 mg/kg/día) se reservan para las formas graves de la enfermedad. Rara vez hay que utilizar citotóxicos (clorambucilo, azatioprina). La ciclosporina A (3-5 mg/kg/día) es útil para el tratamiento de la afección ocular. Para las aftas orales pueden emplearse la colchicina o los glucocorticoides tópicos. Un porcentaje importante de enfermos requiere sólo cuidados mínimos.

3.7. Enfermedad de Buerger o tromboangeítis obliterante

Esta vasculopatía no está incluida en la clasificación más reciente de vasculitis. Es una vasculopatía inflamatoria, oclusiva, segmentaria y recidivante de etiología desconocida que afecta arterias y venas de mediano y pequeño calibre de las extremidades y, sólo raras veces, a arterias viscerales y cerebrales. Predomina en varones jóvenes, orientales, de 20 a 40 años, en su mayoría (95%) **fumadores importantes**. Se postula que el tabaco puede actuar como desencadenante de una reacción de hipersensibilidad retardada en sujetos con una cierta predisposición genética. No suele producir afectación visceral.

Los trastornos tróficos en forma de úlceras isquémicas distales en los dedos de las manos y, sobre todo, de los pies, son los síntomas iniciales más frecuentes. Son muy dolorosos y en el mejor de los casos cicatrizan, aunque dejan un defecto estético y/o funcional. En muchos otros casos evolucionan hacia la gangrena y obligan a la amputación.

Anatomía patológica

La especificidad histológica de las lesiones vasculares es muy elevada en los estadios agudos y muy baja en los crónicos. En el estadio agudo, hay **proliferación de la íntima y formación de trombos** inflamatorios oclusivos con microabscesos rodeados por una reacción granulomatosa con células gigantes, hallazgo que no se observa en ningún otro tipo de enfermedad vascular. Es importante destacar que las lesiones agudas pueden verse tanto en **arterias como en venas**. El estadio crónico se caracteriza por **fibrosis de la pared vascular** y recanalización del trombo; asimismo pueden existir lesiones en distintos estadios evolutivos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependen de la isquemia periférica por oclusión arterial, que empieza distalmente y, con el tiempo, progresa en dirección proximal. A menudo se comprueba la **ausencia de pulsos distales**. Cuando la isquemia es importante aparece dolor en reposo. El 40-50% de los pacientes presentan **tromboflebitis migrans** en algún momento de la enfermedad.

La angiografía muestra estenosis u oclusiones segmentarias, bilaterales, múltiples, con normalidad de los vasos proximales. El aspecto **"en sacacorchos"** que ofrecen las colaterales es también típico de la enfermedad.

Diagnóstico

Se basa en criterios clínicos, angiográficos e histológicos. Debe sospecharse automáticamente en varones menores de 40 años con claudicación o isquemia digital. Los estudios de laboratorio en general no aportan datos orientativos.

A diferencia de la arteriosclerosis, los pacientes con tromboangeítis son más jóvenes, presentan fenómeno de Raynaud, trom-

boflebitis migratoria y afectación de las extremidades superiores con mayor frecuencia, y las úlceras periféricas y gangrena son más precoces.

Evolución y pronóstico

El pronóstico funcional es bastante malo, ya que con frecuencia es necesaria la amputación, pero el pronóstico vital es excelente. En los pacientes que siguen fumando o que reanudan el hábito, el proceso es progresivamente mutilante, mientras que la mayoría de los que abandonan el tabaco mejoran.

Tratamiento

La supresión total y definitiva del tabaco es en realidad la única medida terapéutica efectiva, además de tratamiento analgésico para el control del dolor y la administración de antibióticos por vía general en el caso de lesiones infectadas. Las prostaglandinas y análogos de prostaciclina también han demostrado ser beneficiosos en el control de los síntomas de la enfermedad. La cirugía de revascularización no suele ser, en general, practicable debido al tamaño de los vasos afectados. Las indicaciones de la simpatectomía quedan limitadas a los casos evolutivos, hiperalgésicos y con isquemia grave, que no mejoran con otras medidas.

3.8. Enfermedad de Kawasaki

(Ver manual de Pediatría)

3.9. Otras vasculitis

Síndrome de Cogan

Esta rara enfermedad de etiología y patogenia desconocidas, afecta a adultos jóvenes de ambos sexos y cursa con episodios agudos de **queratitis intersticial** y de disfunción cocleo-vestibular. La insuficiencia aórtica por valvulitis o aortitis está presente en el 10% de casos (siendo causa de muerte). La **hi-poacusia** responde mal al tratamiento con glucocorticoides y, a menudo, es permanente. En ocasiones, es necesario el empleo de agentes citotóxicos para el control de la vasculitis.

Enfermedad de Eales

Se trata de una **vasculitis retiniana** aislada que afecta a adultos jóvenes y causa hemorragias recidivantes en la retina y el vítreo, con pérdida de la visión.

Regla mnemotécnica

Enfermedad de **EAL**ES → Alteraciones visu**EAL**ES

Tema 4

Artritis reumatoide

Autores: Chamaida Plasencia Rodríguez, H. U. La Paz (Madrid). Irene Monjo Henry, H. U. La Paz (Madrid). Alberto López-Serrano, H. U. San Juan de Alicante (Alicante).

Enfoque MIR

La artritis reumatoide es un tema muy importante de cara al MIR, en el que las preguntas suelen estar enfocadas tanto a casos clínicos como a abordaje terapéutico. Un aspecto relevante a recordar es que la artritis reumatoide no es sólo una enfermedad articular, ya que tiene manifestaciones extraarticulares importantes que se han preguntado recientemente. También debes conocer los tratamientos y sus indicaciones. Suele resultar un tema rentable ya que las preguntas son en general asequibles y entra alguna casi todos los años.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica sistémica, predominantemente articular, cuyo signo característico es la **sinovitis** persistente, generalmente en articulaciones periféricas y de forma **simétrica**, capaz de producir la **destrucción del cartílago** articular y **deformidades óseas**, aunque su evolución puede ser muy variable.

Epidemiología

La artritis reumatoide afecta alrededor del **1% de la población**. Puede presentarse a cualquier edad, aunque su máxima incidencia se sitúa entre los 40 y 60 años. Predomina en la mujer en una proporción de 3:1 en relación con el varón.

Etiología

Se considera que la enfermedad reumatoide es el resultado de la acción de un antígeno en un individuo que tiene una base genética predisponente. La naturaleza del factor desencadenante es desconocida; podría tratarse de un antígeno exógeno o de un autoantígeno.

- **Base genética:** existe una predisposición genética a padecer la enfermedad. Así lo indica la tendencia a la agregación familiar y la asociación significativa con el **HLA-DR4** (70%) (**MIR**). Los subtipos DRB1*0401 (DW4) y DRB1*0404 (DW14) parecen asociarse a una enfermedad más agresiva, mientras que con el DRB1*0101 (DR1) se relaciona una progresión más lenta. Otros genes del sistema HLA aparecen, sin embargo, con menor frecuencia como el DR5, DR2, DR3 (que se asocia a una mayor toxicidad renal por sales de oro y D-penicilamina; y a toxicidad cutánea y hematológica por sales de oro) y DR7.
- **Respuesta inmunológica:** el antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la cual se deriva una reacción inflamatoria. La sinovitis reumatoidea se caracteriza por una actividad inmunológica persistente.

La célula infiltrante predominante es el **linfocito T** (con marcadores de actividad en la superficie CD4 y CD8); también infiltran linfocitos B que se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos (policlonales y FR) y macrófagos activados (**MIR**). Las manifestaciones sistémicas de la AR se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial (interleucina 1, IL-6, TNF-alfa, interferón gamma, factor inhibidor de la migración de los macrófagos, factor quimiotáctico de los monocitos y factor inhibidor de la migración de los leucocitos) (**MIR**).

- **Reacción inflamatoria:** los polimorfonucleares atraviesan el endotelio y migran hacia el tejido sinovial, donde fagocitan los complejos inmunes y liberan enzimas lisosómicas que perpetúan la respuesta inflamatoria (**MIR**). En la inflamación desencadenada por la respuesta inmune en el medio sinovial se activan numerosos procesos que perpetúan la inflamación: sistemas del complemento, de cininas, de coagulación y de fibrinólisis. La mayor parte de la destrucción del cartílago se produce en yuxtaposición a la sinovial inflamada o **pannus** (tejido de granulación vascular que produce gran cantidad de enzimas de degradación).

Anatomía de la articulación sinovial (MIR 11, 215)

En las articulaciones sinoviales los huesos articulan a través del cartílago articular que recubre sus superficies articulares. Para evitar una fricción excesiva, el líquido sinovial ejerce una labor lubricante. Dicho líquido está contenido por una cápsula articular que recubre la articulación, y que está tapizada internamente por la membrana sinovial (salvo el cartílago articular, que no está recubierto por membrana sinovial), encargada de secretar el líquido sinovial. Los sinoviocitos tipo A son células fagocíticas, mientras que los **sinoviocitos tipo B** son los que secretan el **líquido sinovial**.

El **cartílago articular** está formado por agua (80%) y un armazón estructural formado por una red de fibras colágenas (principalmente tipo II) en el cual se albergan proteoglicanos (macromoléculas sintetizadas por los condrocitos, constituidas por un eje central proteico al que están conectadas cadenas laterales de glucosaminoglicanos).

Los **condrocitos** están adaptados al bajo consumo de oxígeno, dadas las condiciones del cartílago, donde la presión de oxígeno es baja (hasta del 1%). Debido a ello, la energía necesaria para su actividad de síntesis proviene de la metabolización de glucosa por glicólisis anaerobia.

Anatomía patológica

La lesión microvascular y el aumento de las células del revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces. La si-

novial reumatoide va engrosándose y forma vellosidades que hacen relieve en la cavidad articular (hipertrofia vellosa de la sinovial **(MIR)**). El tejido sinovial se adhiere a los bordes del cartílago hialino y se transforma en un tejido de granulación o *pannus*, que progresivamente destruye y reemplaza al cartílago. Los cambios anatómicos de destrucción más precoces empiezan, por tanto, en las intersecciones capsulares.

Las superficies opuestas quedan conectadas por masas de fibrina que pueden organizarse y provocar anquilosis fibrosa u ósea. Si hay grandes destrucciones epifisarias, los segmentos óseos pierden su alineación normal y se producen desviaciones y luxaciones; estas formas destructivas y deformantes pueden afectar a cualquier articulación, pero son más frecuentes en las pequeñas articulaciones de manos y pies.

Otras veces el cartílago se destruye, el hueso subcondral se esclerosa y se desarrollan osteofitos en sus bordes (artrosis secundaria). La sinovial de las vainas tendinosas se comporta de manera similar a la de las articulaciones (tenosinovitis). Los tendones se deterioran por la propagación de la sinovitis, y esta alteración puede causar necrosis y rotura.

La alteración histológica del **nódulo reumatoide** se compone de tres zonas: una central, necrótica, con material fibrinoide **(MIR)**; una intermedia constituida por histiocitos dispuestos en empalizada; a su alrededor, una zona de límites imprecisos, con gran infiltración de células redondas, tejido fibroso y vasos sanguíneos.

Cuadro clínico (MIR 15, 15)

La clínica típica es de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afectación de pequeñas y grandes articulaciones.

Formas de comienzo

Son habituales manifestaciones inespecíficas como astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula. Los síntomas específicos aparecen generalmente de forma gradual en varias articulaciones (sobre todo muñecas, manos, rodillas y pies) de forma simétrica **(MIR)**. Alrededor del 25% tienen un comienzo diferente (poliarticular aguda, monoarticular o tenosinovitis).

Artropatía

Se trata de una poliartritis crónica, simétrica, aditiva, erosiva, deformante y anquilosante. Las muñecas se afectan en casi todos los casos, también es casi constante la afectación de la articulación **MCF** (la más frecuentemente afectada), **IFP** (segundas en frecuencia), **MTF** y rodillas, mientras que es rara la afectación de **IFD** y del esqueleto axial (excepto la región cervical) **(MIR 18, 167)**. En la AR se suele afectar la misma articulación de varios dedos, mientras que en las artropatías seronegativas se afectan varias articulaciones del mismo dedo respetando a los demás (patrón radial) **(MIR)**. También puede afectarse la articulación cricoarritenoidea, la temporomandibular, esternoclavicular y hombros.

Periodo de comienzo

En la forma de comienzo más frecuente, la artritis afecta varias articulaciones de manera simultánea o aditiva, preferentemente

las de las muñecas, las manos, los pies y las rodillas, con tendencia a la **simetría** y evolución lentamente progresiva.

En otros casos, la enfermedad empieza siendo biarticular y simétrica o monoarticular, durante semanas, meses o más de un año antes de que se generalice. Otras posibles formas de comienzo son la tenosinovitis, en especial de los flexores de los dedos –que puede causar un **síndrome del túnel carpiano**–, la localización de la artritis en articulaciones de una sola extremidad o en las grandes articulaciones proximales.

Periodo de estado

Clínicamente, la sinovitis se manifiesta por dolor, calor, tumefacción y disminución de la movilidad articular. La **rigidez articular** después de la inactividad es otro síntoma muy frecuente. Es característica la rigidez matutina, sensación de entumecimiento de las manos que se nota al despertarse por la mañana y que puede durar más de una hora.

Al cabo de algunos meses de evolución se aprecia **atrofia** en los músculos próximos a las articulaciones afectas, como los **músculos interóseos** en la artritis de la mano.

Periodo de secuelas

Las deformidades articulares son consecuencia de la destrucción del cartílago y del hueso, de la hiperlaxitud o de la retracción de las formaciones capsuloligamentosas, de alteraciones tendinosas y de la contractura o atrofia muscular. Las deformidades más características en la mano son:

- **Desviación cubital** de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales.
- **Hiperextensión** de las **interfalángicas proximales**, con flexión compensadora de las interfalángicas distales (deformación en cuello de cisne).
- **Flexión** de la **interfalángica proximal** y extensión de la distal (deformidad en boutonnière o en ojal).
- En el primer dedo, hiperextensión de la interfalángica y flexión de la metacarpofalángica (pulgar en Z).



Figura 1. Artritis reumatoide. Desviación cubital de los dedos y subluxación palmar de las falanges proximales.



Figura 2. Deformidad en cuello de cisne.

Las muñecas tienden a colocarse en flexión, los codos en semi-flexión y los hombros en aducción. En el pie la deformación más característica consiste en el hundimiento del antepié y ensanchamiento del metatarso, además de hallux valgus, subluxación plantar de la cabeza de los metatarsianos, dedos en martillo y con desviación lateral (**MIR**), de manera que a veces el primer dedo se sitúa por encima o por debajo del segundo. En la rodilla, la deformación más frecuente es la actitud en flexión. El **quistes de Baker** es una prominencia que aparece en la cara posterior de la rodilla (precisa que la cavidad articular de la rodilla comunique con una bolsa serosa del hueco poplíteo). No es específico de la enfermedad y puede darse en otros procesos que aumenten el líquido sinovial (artrosis, p. ej.). En ocasiones, se rompe y provoca un dolor brusco y tumefacción en la pantorrilla que hacen pensar en una tromboflebitis (**MIR**).

La columna cervical es el único segmento vertebral que se afecta en la artritis reumatoide. La evidencia radiográfica de **subluxación atloaxoidea anterior**, provocada por la rotura o laxitud del ligamento transversal del atlas, es frecuente en casos de larga duración; también pueden producirse subluxaciones en los planos vertical, lateral y rotacional. También son frecuentes las subluxaciones a otros niveles, la artritis interapofisaria y la espondilitis. Es excepcional la alteración de sacroilíacas (**MIR**).

Además de afectación articular, se produce tenosinovitis (en los flexores de la mano en el túnel carpiano puede originar un síndrome del mediano).



Figura 3. Quiste de Baker.

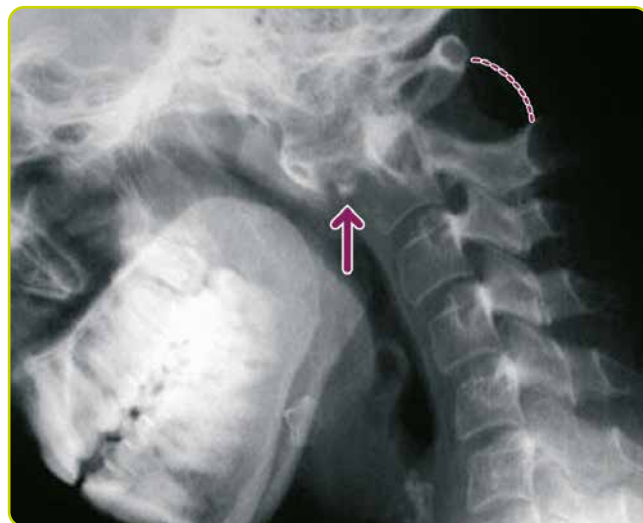


Figura 4. Subluxación atloaxoidea.

Manifestaciones extraarticulares

Parecen más frecuentes en pacientes con títulos altos de FR (+) y en varones.

Nódulos reumatoides (**MIR**)

Es la manifestación extraarticular más frecuente. Se hallan en alrededor del 20% de los enfermos, pueden localizarse en cualquier órgano, pero habitualmente se localizan en tejido celular subcutáneo en estructuras periarticulares, superficies extensoras y áreas sometidas a presión mecánica, siendo los **codos** la localización más frecuente.

Su consistencia es firme; pueden ser móviles sobre planos profundos o estar adheridos al periostio o a los tendones. No suelen ser dolorosos y rara vez se ulceran. El fenómeno inicial parece ser una vasculitis local (**MIR**).



Figura 5. Nódulos reumatoides.

Vasculitis reumatoide

En la artritis reumatoide pueden aparecer diversos tipos de vasculitis. La variedad de mayor trascendencia es la vasculitis necrosante, similar a la PAN. Se asocia a títulos altos de factor reumatoide, IgM e IgG, y disminución del complemento sérico.

(crioglobulinemia). Las manifestaciones isquémicas pueden localizarse en órganos muy diversos: piel (necrosis y ulceración), tejido nervioso periférico (polineuropatía o mononeuritis múltiple), mesenterio (infarto visceral) u otras estructuras (es excepcional el compromiso renal).

La arteritis digital produce infartos hemorrágicos en el lecho ungüeal y en el pulpejo de los dedos.

Manifestaciones pleuropulmonares

Se observan sobre todo en los varones. Pueden aparecer antes que la afectación articular. Incluyen (MIR):

- La **enfermedad pulmonar intersticial difusa** es la manifestación pulmonar más frecuente. Es una alteración de tipo restrictivo que suele cursar de forma asintomática (MIR).
- La **pleuritis** es la segunda manifestación pulmonar más frecuente y puede ser unilateral o bilateral. En el líquido pleural el dato más significativo es la baja tasa de glucosa y complemento; la deshidrogenasa (LDH) y la adenosindesaminasa (ADA) están elevadas.
- La **bronquiolitis obliterante**, obstrucción de pequeños bronquios y bronquiolos. La evolución es mortal en el curso de algunos meses.
- Los **nódulos pulmonares** tienen un tamaño variable y se localizan preferentemente en la periferia de los campos pulmonares. En los mineros con neumoconiosis afectos de artritis reumatoide se ha descrito una afectación pulmonar con opacidades nodulares denominada **Síndrome de Caplan**; anatómicamente se identifica porque existen partículas de carbón o sílice en el centro de los nódulos reumatoides. Los nódulos pulmonares tienen las mismas características histológicas que los subcutáneos. Pueden cavitarse y producir neumotórax o fístulas broncopleurales (MIR).
- La **hipertensión pulmonar** es rara pero grave; puede ser idiopática, pero se ha asociado a hiperviscosidad sérica, fibrosis intersticial y vasculitis pulmonar.

Alteraciones cardíacas

Son raramente sintomáticas (50% de necropsias); lo más frecuente es la pericarditis (líquido bajo en glucosa), puede llegar a evolucionar a una pericarditis constrictiva crónica; pueden existir bloqueos por granulomas en el sistema de conducción,...

Manifestaciones neurológicas

Pueden tener tres orígenes: a) polineuropatía o mononeuritis múltiple relacionada con la vasculitis; b) compresión de nervios periféricos que están situados cerca de una sinovial engrosada, y c) manifestaciones derivadas de las alteraciones cervicales.

Manifestaciones oculares

La queratoconjuntivitis seca relacionada con un **síndrome de Sjögren** es la manifestación más frecuente (20%), la **epiescleritis** (transitoria, benigna) y la **escleritis** (dolorosa y más grave, puede adelgazar las capas más profundas del ojo y evolucionar a escleromalacia perforante), son menos frecuentes (MIR). La uveítis no es esperable (MIR 19, 192).



Figura 6. Escleromalacia perforante.

Manifestaciones osteomusculares

La **osteoporosis** es una complicación frecuente de la enfermedad debida a la inmovilización, esteroides... La **atrofia muscular** por desuso sin evidencia de miositis es frecuente y puede ser evidente a las pocas semanas de inicio de la artritis (MIR).

Síndrome de Felty

Consiste en la asociación de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia (MIR). Se asocia a títulos elevados de FR y a HLA-DR4. Es una artritis reumatoide nodular, seropositiva, a menudo con anticuerpos antinucleares y, a veces, con disminución del complemento sérico y crioglobulinemia. En la mayoría de los enfermos esta tríada sintomática se acompaña de otras manifestaciones: adelgazamiento, pigmentación cutánea, fiebre, úlceras cutáneas, vasculitis, neuropatía, adenopatías, pleuritis y pericarditis, anemia y trombocitopenia. El riesgo de infecciones graves es muy elevado.

Nefropatía

La afectación renal en el curso de la artritis reumatoide es frecuente. Por lo común, se relaciona con amiloidosis (manifestada como síndrome nefrótico por lo general) (MIR 11, 93), vasculitis o toxicidad farmacológica (penicilamina, sales de oro, AINE).

Hematológica

La **anemia** es la manifestación hematológica más frecuente y tiene un origen multifactorial. Se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

Existe un riesgo aumentado de trastornos linfoproliferativos, como la leucemia de linfocitos grandes granulares o el linfoma.

Amiloidosis

Es una complicación de la artritis reumatoide muy avanzada. Habitualmente se manifiesta con signos de afección renal (proteinuria de rango nefrótico y aumento del tamaño renal) (MIR 15, 110; MIR).

Diagnóstico (MIR)**Pruebas de laboratorio (MIR 14, 154)**

La mayoría de los sueros de enfermos con artritis reumatoide contienen anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos Fc de las moléculas de IgG; son los denominados factores reumatoides (MIR). Hay factores reumatoides de clase IgM, IgG e IgA. El **factor reumatoide** que más se detecta en los laboratorios es **IgM**. En la población sana el factor reumatoide es positivo en el 5% de los individuos, y por encima de los 65 años en alrededor del 20%. En la artritis reumatoide, es positivo entre el 60 y el 70% de los enfermos. El factor reumatoide no es específico de la artritis reumatoide, pero sí que se ha relacionado con el pronóstico, de forma que los pacientes seropositivos parecen tener una afectación más grave, con afectación extraarticular.

No monitoriza la actividad de la enfermedad (MIR). Los anticuerpos antipéptidos citrulinados (antiCCP o ACPA) tienen una sensibilidad similar al FR para el diagnóstico de AR, pero la especificidad de los antiCCP es mayor (E = 98%), por lo que puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la AR temprana (MIR). Los anticuerpos antiCCP son útiles en la clínica para el diagnóstico de exclusión de AR en pacientes con poliartritis.

En el 15-40% de los casos, se hallan anticuerpos antinucleares, generalmente a títulos bajos, con patrón homogéneo. **No se hallan anticuerpos antiDNA.** La anemia, la VSG, PCR y otros reactantes de fase aguda suelen estar elevados y se correlacionan con la actividad (MIR).

El líquido sinovial es de tipo inflamatorio, la actividad del complemento hemolítico total, del C3, del C2 y del C4 está disminuida.

Signos radiológicos

En las fases iniciales, la imagen radiológica de la articulación puede ser normal, o mostrar un discreto aumento de partes blandas periarticulares. Con el tiempo, aparece una desmineralización epifisaria que se traduce en una hipertransparencia de los extremos óseos (osteopenia "en banda" o descalcificaciones localizadas), reducción de la interlínea articular, imágenes radiológicas osteolíticas, deformidades, actitudes viciosas, luxaciones y subluxaciones, muy visibles en las radiografías; en fases avanzadas se puede añadir ligera esclerosis subcondral y osteofitos en las articulaciones que soportan peso, o bien anquilosis ósea.



Figura 7. Erosiones articulares en la AR. Nótese la presencia de zonas con descalcificaciones localizadas o de "osteopenia en banda" (punta de flecha).

Ecografía (MIR 15, 16)

La ecografía articular de alta resolución identifica derrame, hipertrofia sinovial, tenosinovitis, erosiones óseas y tendinosas y roturas tendinosas. La ecografía tiene la capacidad de visualizar cambios articulares inflamatorios y/o destructivos no detectables por examen clínico o radiológico.

CRITERIOS ACR/EULAR 2010			
N.º DE ARTICULACIONES AFECTAS	SEROLOGÍA	DURACIÓN	REACTANTES DE FASE AGUDA
1 art. grande: 0 puntos	FR y CCP negativos: 0 puntos	<6 semanas: 0 puntos	↑ VSG o ↑ PCR: 1 punto
2-10 art. grandes: 1 punto	Títulos bajos de FR o CCP: 2 puntos	≥6 semanas: 1 punto	
1-3 art. pequeñas: 2 puntos	Títulos altos de FR o CCP: 3 puntos		
4-10 art. pequeñas: 3 puntos			
>10 art. (al menos 1 pequeña): 5 puntos			
Máximo puntos: 5	Máximo puntos: 3	Máximo puntos: 1	Máximo puntos: 1
Artritis reumatoide definida: ≥6 puntos			

Tabla 1. Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010 para artritis reumatoide. Título bajo de anticuerpos se considera aquél ≤3 veces el valor normal; título fuerte o alto es aquél superior a 3 veces el valor normal del anticuerpo.

4.1. Tratamiento de la artritis reumatoide**Tratamiento no farmacológico**

Tratamiento rehabilitador y protección de las articulaciones. Estas medidas persiguen los siguientes objetivos: conservar o restablecer el movimiento perdido, aumentar la fuerza y resistencia, acondicionamiento cardiovascular y mejorar la capacidad funcional.

Tratamiento farmacológico**Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Parte de la acción que ejercen los AINE en la AR se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa y, con ello, de la síntesis de prostaglandinas. El efecto antiinflamatorio es rápido y puede apreciarse ya en el primer día, pero alcanza su máximo en el curso de los 7-14 días que siguen al inicio de su administración y desaparece rápidamente al suspender el tratamiento. Los AINE no interfieren en la evolución de la enfermedad a largo plazo.

Es una medida necesaria en casi todos los casos para conseguir un alivio rápido del dolor, disminuir la inflamación y mejorar la calidad de vida. La doctrina clásica según la cual el ácido acetilsalicílico es el AINE de preferencia debe revisarse. La dosis necesaria para que el ácido acetilsalicílico actúe como antiinflamatorio es de 4-5 g/día, con lo cual los efectos secundarios son frecuentes y pueden ser graves.

El desarrollo de fármacos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 podría evitar la aparición de los efectos adversos relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (irritación gástrica, hiperazoemia, disfunción plaquetaria, exacerbación de rinitis alérgica y asma). Otros inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 como el rofecoxib o el celecoxib poseen menor toxicidad gástrica que los AINE clásicos, aunque se les ha relacionado con un aumento relativo de infarto agudo de miocardio, lo que ha limitado su uso. Otros efectos como la erupción cutánea, alteraciones hepáticas y depresión medular no están relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (MIR).

Glucocorticoides

Dosis bajas de corticoides orales ayudan al control de los síntomas, pero sus efectos secundarios limitan su empleo. La inyección intraarticular de glucocorticoides es un recurso que permite lograr una mejoría local, que dura desde unos pocos días hasta varios meses. No es recomendable repetir las infiltraciones con intervalos inferiores a 3 meses.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

- **FAME convencionales:** el tratamiento con FAME debe **iniciarse desde el momento del diagnóstico (MIR)**, ya que se asocia a beneficios terapéuticos importantes. Además de mejorar los signos y síntomas de la enfermedad, retrasan la progresión radiológica y por tanto la calidad de vida de estos pacientes. Su comienzo de acción es lento, oscilando entre 1-6 meses. Los principales FAME que se usan son: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina (SZS), cloroquina e hidroxiclороquina, sales de oro y otros (D-penicilamina, azatriopina, ciclosporina y ciclofosfamida).

El FAME de primera elección en la artritis reumatoide, si no existe contraindicación, es el **metotrexato (MTX) (MIR 11, 88; MIR)**. Mientras los pacientes estén en tratamiento con FAME deben hacerse controles analíticos periódicos cada 4-6 semanas para controlar la toxicidad hematológica, hepática y renal.

- **Inhibidores de diana específica:** las JAK-STAT son enzimas que intervienen en la señalización intracelular de citoquinas. Los inhibidores de JAK kinasas (iJAK) son fármacos con un perfil de eficacia y seguridad similar a los biológicos, pero con la ventaja de que presentan administración oral. Actualmente los iJAK aprobados en España para el tratamiento de la AR son tofacitinib (inhibidor JAK 1-3), baricitinib (inhibidor JAK 1-2) y upadacitinib (inhibidor selectivo de JAK 1).

(Ver tabla 2)

Fármacos biológicos (ver tabla 3 en la página siguiente)

La introducción de la terapia biológica ha supuesto un cambio importante en la evolución de estos pacientes, no sólo por su eficacia clínica y a nivel de reducción de progresión radiológica (principalmente asociados a MTX), sino porque también ha permitido una mayor optimización de los FAME clásicos.

EFECTOS SECUNDARIOS: ALTERACIONES MUCOCUTÁNEAS, HEMATOLÓGICAS (DEPRESIÓN DE MÉDULA ÓSEA) Y GASTROINTESTINALES	
ANTIPALÚDICOS (CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA)	• Retinopatía (maculopatía en "ojo de buey"). • Requiere controles oftalmológicos periódicos (MIR). • La hidroxiclороquina es menos tóxica.
SULFASALAZINA	• Gastrointestinales (las más frecuentes).
METOTREXATO (ANTAGONISTA DEL ÁCIDO FÓLICO)	• Aplasia medular (revierte con ácido fólico o fólido). • Fibrosis hepática: no dar en hepatitis crónica activa. • Neumonitis por hipersensibilidad. • Otras: gastrointestinales, neurológicos...
LEFLUNOMIDA	• Toxicidad hepática y teratogenia (también por vía paterna: recomendada anticoncepción en mujeres y hombres).

Tabla 2. Principales efectos adversos de los fármacos empleados en la AR.

Sus principales efectos adversos son las infecciones oportunistas, hipertransaminasemia, hipercolesterolemia, citopenias y el desarrollo de autoanticuerpos (ANA, antiDNA), aunque esto último es raro que tenga expresión clínica. Previo al inicio de terapia biológica se recomienda:

1. Despistaje de tuberculosis latente y activa: Mantoux y radiografía de tórax (MIR 13, 228).
2. Actualización de calendario vacunal (gripe, tétanos y difteria, VHB y neumococo).
3. Realizar serologías de VHB y VHC.
4. Electrocardiograma.

Algunos fármacos biológicos, como los anti-TNF y anti-CD20, están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-severa. Dentro de los fármacos biológicos podemos distinguir los siguientes:

- Antifactor de necrosis tumoral (AntiTNF): infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab y etanercept.
- Antiinterleucina 6 (AntiIL6): tocilizumab, sarilumab.
- Inhibidor de la coestimulación de linfocitos T: abatacept.
- AntiCD20: rituximab.

Efectos secundarios de los fármacos biológicos e inhibidores de JAK kinasas

Los efectos secundarios son comunes a muchos de ellos. Destaca el riesgo de infecciones, citopenias, hipertransaminasemia, reacción infusional (los intravenosos) y reacción en la zona de inyección (los subcutáneos). Recordad también, como riesgos específicos de alguno de ellos:

- Tocilizumab: riesgo (bajo) de diverticulitis y perforación intestinal.
- Inhibidores de JAK kinasas: riesgo trombótico.

MOLÉCULA DIANA	FÁRMACO	INDICACIONES
Anti-TNF (MIR)	Adalimumab Etanercept Golimumab	AR, AP, AIJ, EspA
	Infliximab Certolizumab	AR, AP, EspA
Anti-IL6	Tocilizumab	AR, AIJ
	Sarilumab	AR
Anti-CD20	Rituximab	AR
Inhibidor de coestimulación de linfocitos T	Abatacept	AR, AP, AIJ
Anti-IL1	Anakinra	AR
Anti-IL17	Secukinumab	EA, AP
	Ixekizumab	AP
Anti-IL12/23	Ustekinumab	AP
Inhibidores de JAK kinasas	Tofacitinib	AR, AP
	Baricitinib	AR

AR: artritis reumatoide; AP: artritis psoriásica; AIJ: artritis idiopática juvenil; EA: espondilitis anquilosante; EspA: espondiloartritis.

Tabla 3. Fármacos biológicos e inhibidores de diana específica usados en artritis.

Enfoque del paciente (MIR 12, 68; MIR)

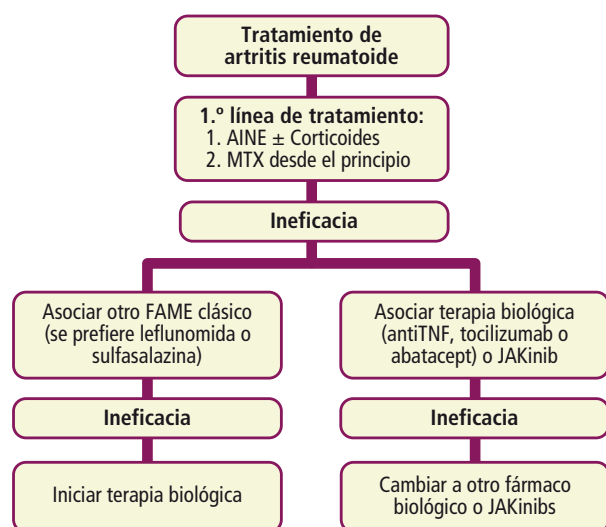


Figura 8. Enfoque terapéutico del paciente con artritis reumatoide.

4.2. Evolución y pronóstico

La evolución es muy variable y difícil de predecir; la mayoría de pacientes mantiene una actividad de carácter fluctuante con grado variable de deformidad.

Mejoran durante el embarazo, aunque empeoran tras el parto.

La esperanza de vida se reduce de media en 5-7 años, aunque parece que sólo en pacientes con factores de mal pronóstico (hasta 15 años en los pacientes de peor pronóstico).

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN ARTRITIS REUMATOIDE

Afectación de múltiples articulaciones.
Afectación temprana de grandes articulaciones.
Presencia de FR y antiCCP (MIR 13, 101).
Elevación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR).
Presencia de cambios radiológicos tempranos.
Clase funcional pobre al inicio del diagnóstico.
Retraso en el inicio del tratamiento.

Tabla 4. Factores de mal pronóstico en la artritis reumatoide.

Las causas más frecuentes de mortalidad son: infecciones, aumento de riesgo cardiovascular y efectos secundarios de fármacos. En los últimos años se ha dado mucha importancia al aumento del riesgo cardiovascular que contribuye a esa pérdida de años de vida (MIR 10, 79), causado por el estado de inflamación sistémica mantenida, y que se reduce con tratamiento antiinflamatorio eficaz.

Recuerda...

El HLA DR4 se asocia a AR (los HLA de "los lados", es decir el HLA DR3 y DR5, protegen del desarrollo de AR).

En la AR es rara la afectación de IFD, que es frecuente en la artropatía psoriásica.

Síndrome nefrótico en paciente con AR no tratada, sospechar amiloidosis. En caso de que reciba tratamiento, sospechar D-penicilamina o sales de oro como causa.

Los niveles de FR y antiCCP no son herramientas para monitorizar la actividad de la enfermedad.

Recuerda...

Los fármacos biológicos que tienen la terminación **-mab** son anticuerpos monoclonales y los que tienen la terminación **-pt** son proteínas de fusión (MIR 16, 137).

Artritis idiopática juvenil y enfermedad de Still del adulto

Autores: Diego Benavent Núñez, H. U. La Paz (Madrid). Chamaida Plasencia Rodríguez, H. U. La Paz (Madrid). Ilduara Pintos Pascual, H. U. Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

Enfoque MIR

Tema de poca importancia, pero la enfermedad de Still ha sido preguntada recientemente; fíjate en el cuadro clínico.

5.1. Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Este término engloba un grupo heterogéneo de artritis crónicas que aparecen **antes de los 16 años**. Existen diferentes tipos de AIJ:

- La AIJ sistémica se caracteriza por cuadro clínico consistente en fiebre con exantema rosa-asalmonado, serositis y manifestaciones articulares, hepatomegalia, adenopatías y/o esplenomegalia.
- La forma poliarticular tiene 5 o más articulaciones afectas. Puede ser FR+ ó FR-, siendo el subtipo FR+ parecido a la artritis reumatoide del adulto.
- En la forma oligoarticular se afectan como máximo 4 articulaciones, en general de forma asimétrica. La forma ANA+ es el tipo de AIJ que más riesgo tiene de desarrollar uveítis en la infancia.
- La artritis asociada a entesitis se parece clínicamente a las espondiloartritis del adulto, y es la que más se asocia al HLA-B27 positivo.
- En la artritis psoriásica, la afectación articular suele ser oligoarticular y las lesiones cutáneas más frecuentes son la psoriasis en placas.

Tratamiento

Similar a sus formas “equivalentes” en el adulto. Usaremos corticoides (infiltraciones o sistémicos), FAMES (metotrexato, sulfasalazina, leflunomida) y tratamientos biológicos (antiTNF, anti-IL-1, anti-IL-6...).

5.2. Enfermedad de Still del adulto

Es una enfermedad de etiología desconocida, similar a la forma sistémica de la artritis crónica juvenil, pero de aparición después de los 16 años. Relación varón-mujer 1:1.

Cuadro clínico (MIR 17, 31)

Se caracteriza por la asociación de fiebre en agujas, poliartritis, erupción cutánea, odinofagia y poliadenopatías. Las grandes articulaciones son las que se afectan y se acompañan de un **exantema asalmonado**, relativamente específico de esta enfermedad, no pruriginoso, maculopapuloso, que aparece en el tronco, partes proximales de las extremidades y zonas de presión, por lo general durante los episodios febriles. La evolución habitual es en forma de brotes, separados incluso varios años entre sí. Las recidivas varían considerablemente en frecuencia y gravedad, pero suelen ser más leves que al inicio de la enfermedad. En el transcurso de los años, es frecuente que los pacientes desarrollen anquilosis del carpo. Puede haber hepatoesplenomegalia (MIR).

Pruebas de laboratorio

La elevación de la VSG, leucocitosis con neutrofilia, hipergammaglobulinemia a expensas de la IgG y el aumento moderado de las transaminasas es frecuente. El aumento de ferritina (típicamente muy elevada) es un dato muy orientativo de la enfermedad de Still (MIR 17, 31). Podemos encontrar niveles normales, o incluso elevados, de las fracciones del complemento. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide suelen ser negativos.

Diagnóstico

Es de exclusión. El diagnóstico diferencial es amplio: infecciones, linfomas, neoplasias, conectivopatías, fiebre reumática...

Tratamiento

Debe ser individualizado y basado en la gravedad del paciente. Se basa en AINEs y corticoides. Podemos usar inmunosupresores como el metotrexato para el control de la enfermedad y como ahorrador de corticoides. Pueden ser necesarios tratamientos biológicos, los más empleados son anti-IL-6 (tocilizumab) y anti-IL-1 (anakinra).

Lupus eritematoso sistémico

Autores: Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa (Madrid). Diego Benavent Núñez, H. U. La Paz (Madrid). Javier Villanueva Martínez, H. U. Infanta Cristina (Parla, Madrid).

Enfoque MIR

Lo más importante es la clínica y la inmunología, resumida en los criterios de clasificación, que han sido actualizados recientemente. Debemos prestar especial atención a las manifestaciones renales y a las cutáneas, así como a los subtipos de anticuerpos que se asocian con entidades concretas. Las manifestaciones renales del LES aparecen en este manual, con lo que permiten contestar las preguntas del LES que aparecen dentro del bloque de Nefrología y de Anatomía Patológica, rentabilizando el estudio.

También es importante el tratamiento, variable según la afectación orgánica; no olvides la hidroxicloroquina y su eficacia en prevenir brotes y mejorar manifestaciones clínicas, por lo que siempre debe incluirse en el manejo del lupus.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multisistémica, de carácter crónico, de causa desconocida en la que se produce una lesión tisular citológica por depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos.

Tiene predilección por el **sexo femenino** (aunque en la infancia y en pacientes mayores de 65 años la diferencia de sexos se reduce) y por la raza negra (es 3 veces más frecuente y más agresivo). Los hispanos y asiáticos también son más susceptibles. La prevalencia varía entre 15-50 casos/10.000 hab (**MIR**).

Puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones, el sistema nervioso, las serosas, el tubo digestivo y el aparato cardiocirculatorio. Es, posiblemente, el paradigma de las enfermedades autoinmunes: los enfermos lúpicos desarrollan un sinnúmero de alteraciones inmunológicas, entre las que destaca la formación de anticuerpos antinucleares (ANA). Aunque el pronóstico ha mejorado, no se dispone de tratamiento curativo.

Etiología y patogenia

La propuesta etiopatogénica más aceptada es la que considera que un estímulo o varios estímulos etiológicos (agente infeccioso, radiación u otros) actuarían sobre una serie de variables de un huésped genéticamente susceptible, como la inmunidad celular, la inmunidad humoral, el sistema mononuclear fagocítico y/o el sistema del complemento. La interacción de éstos originaría la aparición de mediadores (inmunocomplejos circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y/o mediadores químicos) que, como sistemas efectores, serían responsables de las distintas manifestaciones de la enfermedad.

- **Factores genéticos:** el LES tiene mayor prevalencia (0,4-5%) entre los familiares de pacientes que en la población normal. Parece existir una asociación con el HLA-B8, **HLADR3** y **HLA-DR2**. El factor genético más relacionado con el LES es un alelo defectuoso de clase III, el C4AQO. En la raza negra, el

LES es tres veces más frecuente, y algunos **déficits de factores del complemento** (C2 y C4) se pueden relacionar con él.

- **Influencia hormonal:** mayor frecuencia del LES en mujeres en edad fértil y en individuos con síndrome de Klinefelter.
- **Factores ambientales:** como luz UVB, virus, fármacos (**procainamida, hidralazina...**)
- **Trastorno en la regulación de la inmunidad:** se pueden detectar alteraciones de casi todos los componentes del sistema inmune (humoral y celular). Existe una hiperactividad de los linfocitos B, que se traduce en gran producción de anticuerpos, y una supresión de algunas funciones reguladoras de los linfocitos T y de los macrófagos. Algunos de estos anticuerpos tienen una acción directa antígenoespecífica, como pueden ser los antihematíe, antiplaqueta o antifosfolípido; otros, como los antilinfocito, podrían representar un papel en el propio trastorno de la inmunorregulación; la mayoría de ellos formarían complejos inmunes, cuyo depósito tisular se seguiría de una respuesta inflamatoria.

Cuadro clínico

En el 65% de los casos, la enfermedad comienza entre los 20 y 40 años.

Manifestaciones generales (95%)

Astenia, anorexia, fiebre, pérdida de peso y malestar general. Las artromialgias son prácticamente constantes.

Manifestaciones musculoesqueléticas (95%)

Son la manifestación clínica más frecuente. Se trata fundamentalmente de artralgias y mialgias (**MIR**); también puede aparecer una **poliartritis no erosiva (MIR)**, no deformante y simétrica (diagnóstico diferencial con AR), más frecuente en las manos. En el 10% de los enfermos se observan deformidades reducibles en flexión, desviación cubital, laxitud articular y dedos en cuello de cisne (**artropatía de Jaccoud**), debidas a la inestabilidad articular por la laxitud de los tendones, ligamentos y cápsula articular. La **necrosis avascular de la cabeza femoral** y humeral puede estar presente en el 30% de los casos, relacionada, en la mayoría de las ocasiones, con la administración de glucocorticoides (**MIR 16, 27**).

La afectación muscular se manifiesta en el 20-30% de los enfermos en forma de mialgias y debilidad muscular y, raras veces, como una verdadera miositis. Los pacientes pueden presentar una miopatía medicamentosa (por glucocorticoides o antipalúdicos).

(Ver figura 1 en la página siguiente)



Figura 1. Necrosis avascular de cadera derecha (asterisco).



Figura 2. Eritema malar.

Manifestaciones cutáneas (70-80%)

Casi el 60% de los enfermos con LES tienen fotosensibilidad, y su expresión clínica es en forma de lesiones agudas, subagudas, discoides y, en ocasiones, ampollares y urticariformes. La alopecia se observa en el 40-60% de los enfermos. La afectación cutánea se divide en tres formas clínicas:

- **Lupus cutáneo agudo** (50%): su manifestación más característica es el eritema malar, en alas de mariposa, relacionado con la exposición solar (fotosensibilidad) y con las exacerbaciones de la enfermedad; no deja cicatrices. Puede aparecer también un rash eritematoso en otras áreas, fundamentalmente cara, cuero cabelludo, cuello, región del escote, hombros, superficies de extensión de los brazos y dorso de las manos.
- **Lupus cutáneo subagudo** (10%) (**MIR**): lesiones en forma de pápulas eritematosas, de distribución simétrica, con tendencia a confluir, con regresión central, que no dejan cicatriz pero pueden dejar una zona de hipo o hiperpigmentación; afectan los hombros y las superficies de extensión de los brazos, la región del escote y la región dorsal del tórax. Se distinguen dos tipos morfológicos: **el psoriasiforme** y **el anular policíclico**.

A menudo tienen manifestaciones articulares y fotosensibilidad (es la manifestación cutánea más frecuente), aunque no hay afectación renal ni del SNC. Es frecuente la aparición antiRo (SS-A) (**MIR**), o antiDNA (ss) positivos. También se asocia con la presencia de HLA DR3, DQW1, DQW2.

- **Lupus cutáneo crónico**, incluye:
 - Lupus **eritematoso discoide**: es la forma más frecuente de lupus cutáneo. Son placas eritematosas elevadas escamosas en folículos pilosos. Dejan una cicatriz y **alopecia cicatricial permanente**. Las localizaciones más frecuentes son áreas fotoexpuestas como cara, cuero cabelludo, cuello y región auricular. Es **rara la evolución hacia la forma sistémica de lupus** y, si se produce, las manifestaciones son menos graves. El 15% de los enfermos con LES presentan lesiones discoides al comienzo de la enfermedad y, casi el 25%, las desarrolla durante su curso clínico.
 - Lupus **profundo**: consiste en **nódulos subcutáneos**, indurados, que respetan la epidermis y se localizan, principalmente, en las extremidades, dejando atrofia. En el 70% de los casos se acompaña de lesiones de lupus discoide.
 - Lupus **discoide hipertrófico**: sus lesiones tienen un aspecto verrugoso hiperqueratósico (herpes cretáceo de Devergie).

La inmunofluorescencia directa (IFD), demostrará depósitos de IgM o IgG en la membrana basal de la piel lesional; sobre la piel sana lo hará en casos agudos, algunos subagudos y rara vez

en el discoide. Otras manifestaciones cutáneas son: exantema maculopapular, telangiectasias, livedo reticularis, úlceras isquémicas de tipo crónico, urticaria, púrpura vasculítica, vasculitis de pequeñas arterias con infartos en la punta de los dedos o sin ellos, eritema periungueal...

El 40% de los enfermos presentan afección de la **mucosa oral** y en las **fosas nasales**, en forma de pequeñas **úlceras** superficiales no dolorosas, que se consideran criterio diagnóstico.

Manifestaciones hematológicas (85%)

Lo más frecuente es una anemia de trastornos crónicos. También puede aparecer **anemia hemolítica**, que es menos frecuente que la anterior, pero que constituye un criterio diagnóstico. Puede ponerse de manifiesto con la realización de un test de Coombs –resultado positivo–. La asociación anemia hemolítica con trombocitopenia o neutropenia autoinmune se denomina **síndrome de Evans**. Existe además **leucopenia** y **linfopenia**, que en general, no favorece las infecciones; la **trombopenia** no suele tener repercusión clínica.

Se han demostrado anticuerpos frente a diversos factores de la coagulación (II, VIII, IX, XI, XII y XIII), pero la presencia de diátesis hemorrágica es rara. Son más frecuentes los fenómenos tromboembólicos. El hallazgo más común, dentro de las alteraciones de la coagulación, es la detección de **anticuerpos antifosfolípido** (30-50%).

Manifestaciones neurológicas (25-75%)

El LES puede afectar a cualquier zona del encéfalo, meninges, médula espinal y nervios craneales y periféricos. Con frecuencia hay alteraciones en el EEG y en el LCR. Clínicamente se traduce en disfunción psíquica o cognitiva leve (es la manifestación neurológica más frecuente), cefaleas, depresión y ansiedad, epilepsia (gran mal), neuropatía, ACV, mielitis transversa, ataxia cerebelosa, meningitis (infecciosa y aséptica)...

Actualmente, se consideran criterios de clasificación a este nivel: convulsiones, psicosis y estado confusional agudo.

Manifestaciones pleuropulmonares (50%)

Pleuritis, a menudo bilateral, que se manifiesta con dolor pleurítico o derrame pleural moderado (exudado, linfocitario o neutrofílico, con complemento bajo, glucosa normal, adenosindesaminasa (ADA) normal o elevada, anticuerpos antiDNA y células LE). Se consideran criterios de clasificación las **serositis (pleuritis o pericarditis)**. La **infección pulmonar** es la causa más frecuente de infiltrados pulmonares en el LES (**MIR**). La neumonitis aguda lúpica es una manifestación grave pero

	TIPO I: NORMAL O CAMBIOS MÍNIMOS	TIPO II: MESANGIAL	TIPO III: PROLIFERATIVA FOCAL	TIPO IV: PROLIFERATIVA DIFUSA	TIPO V: MEMBRANOSA
SÍNTOMAS	No	No	No	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrótico
HTA	No	No	Ocasional	Común	Comienzo tardío
PROTEINURIA (G/DÍA)	No	0-1 g/día	<2 g/día	1-20 g/día	3,5-20 g/día
HEMATURIA (HEMATÍES/CAMPO)	No	Escasos: 5-15	Escasos: 5-15	Muchos	No
FILTRADO GLOMERULAR (ML/MIN)	Normal	Normal	60-80	<60	Normal

Tabla 1. Correlación entre los hallazgos analíticos, clínicos e histológicos en los pacientes con nefritis lúpica.

poco frecuente (5-12%) con infiltrados pulmonares difusos de predominio basal en la radiografía de tórax. Otros enfermos desarrollan una neumonitis crónica, también rara (<10%) que presenta un patrón restrictivo. Puede haber ausencia de clínica respiratoria. La manifestación pulmonar que más mortalidad asocia es la **hemorragia alveolar masiva**. No existen anticuerpos específicos. A veces, el pulmón experimenta una pérdida de volumen ("pulmón encogido" o "*shrinking lung*") por parálisis diafragmática o afectación miopática.

Manifestaciones cardíacas (50%)

La más frecuente es la pericarditis que raras veces provoca tapotamiento y constricción; son menos frecuentes la miocarditis, **endocarditis verrugosa de Libman-Sacks**... Entre las manifestaciones vasculares destacan: el **fenómeno de Raynaud** (20%), la HTA secundaria a tratamiento con glucocorticoides y/o nefropatía, la **trombosis venosa y arterial**.

Manifestaciones renales (MIR 15, 104)

La nefritis lúpica afecta a más de la mitad de los pacientes con LES. Su presencia aumenta la morbilidad –**mal pronóstico (MIR)**– conllevando la necesidad de tratamiento sustitutivo en aproximadamente el 25% de los pacientes. El sedimento urinario, importante para el manejo de las pacientes con lupus (MIR 11, 90), puede mostrar todo tipo de cilindros ("sedimento telescopado"), así como proteinuria, la cual se engloba en los criterios de clasificación.

La lesión del lupus sobre el glomérulo se justifica por el depósito o la formación in situ de inmunocomplejos sobre la membrana basal glomerular y la posterior activación del complemento. En todas las formas se detecta, en mayor o menor medida, depósito de inmunoglobulinas y de complemento con patrón granular. No es infrecuente la progresión de una forma de glomerulonefritis a otra:

- **Clase I:** nefritis lúpica mesangial mínima (hallazgo casual).
- **Clase II:** nefritis lúpica proliferativa mesangial. Microhematuria o proteinuria no nefrótica. El pronóstico suele ser favorable. Es la afectación renal **más frecuentemente** encontrada en individuos **asintomáticos**.
- **Clase III:** nefritis lúpica focal. Alteración de <50% de los glomérulos. Proteinuria y hematuria. En ocasiones síndrome

nefrótico (es raro en esta forma), hipertensión y aumento de creatinina sérica, aunque la función renal suele preservarse durante bastante tiempo. Puede evolucionar hacia la clase IV.

- **Clase IV:** nefritis lúpica difusa. Alteración de >50% de los glomérulos. Es la forma **más frecuente y grave en pacientes sintomáticos** y la más frecuentemente biopsiada. Se asocia a títulos elevados de antiDNA e hipocomplementemia. El síndrome nefrótico es común y se acompaña de hematuria, insuficiencia renal, hipertensión y cilindros hemáticos. Son típicos los depósitos en "asa de alambre" y también puede encontrarse necrosis fibrinoide y cuerpos hematoxinofílicos.

Las formas proliferativas focal y difusa pueden evolucionar hacia glomerulonefritis rápidamente progresiva (extracapilar), con formación de semilunas (**MIR**).

- **Clase V:** nefritis lúpica membranosa. Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal (aunque puede deteriorarse con el paso de los años) con hipertensión y microhematuria. Puede encontrarse este tipo de nefritis en algunos LES incipientes.
- **Clase VI:** nefritis lúpica con esclerosis. Representa la fase final del daño renal producido por la enfermedad, conllevando tratamiento sustitutivo (diálisis).

	ACTIVIDAD	CRONICIDAD
LESIONES GLOMERULARES	Proliferación endocapilar Necrosis fibrinoide y cariorrexis Trombos hialinos y "asas de alambre" Semilunas epiteliales Infiltrado inflamatorio, vasculitis	Esclerosis glomerular Semilunas fibrosas
LESIONES TUBULO-INTERSTICIALES	Infiltrado mononuclear	Atrofia tubular Fibrosis intersticial

Tabla 2. Lesiones en la nefritis lúpica.

La **biopsia renal** es el mejor método para diagnosticar la nefritis lúpica. Sus indicaciones son:

- Proteinuria confirmada $\geq 0,5$ g en orina de 24 h.
- Cociente proteínas/creatinina $\geq 0,5$ en muestra matutina, en orina de 24 horas, o en presencia de sedimento activo (microhematuria/leucocituria/cilindruria).
- Deterioro inexplicado de la función renal.

Por su parte, las indicaciones para **repetir la biopsia renal** son:

- Aumento o reaparición de proteinuria, síndrome nefrótico o sedimento activo, especialmente si la primera biopsia pertenece a una clase no proliferativa.
- Aumento de la creatinina sérica o evolución inexplicada hacia la insuficiencia renal.
- Refractoriedad a tratamiento inmunosupresor.
- Incertidumbre respecto al grado de actividad/cronicidad de lesiones renales, para decidir tratamiento.
- Sospecha de nefropatía no relacionada con el lupus.

La **microangiopatía trombótica** es otra complicación temible que puede abocar a insuficiencia renal en pacientes con LES. Es una anemia hemolítica microangiopática que cursa con HTA y esquistocitosis en sangre periférica (hematíes fragmentados).

Manifestaciones gastrointestinales (45%)

Lo más frecuente son síntomas inespecíficos (anorexia, náuseas, dolor leve, diarrea...). La más grave es la vasculitis intestinal. Otras: ascitis, alteraciones de enzimas hepáticos...

Otras

Abortos (30% de embarazos), queratoconjuntivitis seca, vasculitis retiniana, esplenomegalia (20%), adenopatías (50%), SIADH o hipotiroidismo subclínico... Rara vez evoluciona a amiloidosis.

Pruebas de laboratorio

Vamos a encontrar anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de la VSG (en algunos pacientes se correlaciona con la enfermedad), aumento moderado de proteína C reactiva (si aumenta mucho, se debe pensar en un proceso infeccioso asociado). El FR aparece aumentado en un 20-30% de casos (casi exclusivo de pacientes sin nefritis). Es frecuente la hipergammaglobulinemia (sobre todo IgG), puede asociarse a un déficit de IgA, al igual que ocurre en la AR.

Se produce un consumo del **complemento** (C3, C4, CH50), siendo el C4 el más útil en la valoración de la evolución y del tratamiento al ser la fracción más sensible a modificarse (**MIR**).

Autoanticuerpos en el LES: la alteración más característica (no específica) del LES es la presencia de autoanticuerpos, fundamentalmente ANA (**MIR**) (ver tabla 3).

Como datos analíticos de actividad de LES encontramos: linfopenia, anemia, consumo de complemento y aumento de anti-DNA (**MIR 20, 176**).

Otros anticuerpos que pueden estar presentes son:

- Anticardiolipina: relacionado con síndrome antifosfolípido (**MIR**).
- Antieritrocito: una pequeña proporción de pacientes presentan una hemólisis franca.
- Antiplaquetas: trombocitopenia.
- Antilinfocito: puede tener relación con leucopenia y alteraciones en la función de linfocitos T.
- Antineurona: relacionado con afectación difusa del SNC.

Regla mnemotécnica

Autoanticuerpos en el lupus

- Anti-DNA. Se asocian con Daño reNAL
 - Anti-SM (anti-Smith). Son los Specific Most (más específicos)
 - Anti-RNP. Reumático, se asocia a otros procesos autoinmunes
 - Anti-Ro/SSA. Relacionado con el lupus SubAgudo y Ronchas
- Autora: Andrea Jiménez López*
- Anti-P. Se asocia a manifestaciones Psiquiátricas y neurológicas

	%	CARACTERÍSTICAS
ANTIDNA SS (CADENA SIMPLE)	90	No específico
ANTIDNA DS (NATIVO, CADENA DOBLE O BICATENARIO)	60-80	Muy específico de LES Títulos altos se relacionan con nefritis y actividad clínica (MIR)
ANTISM	30	El más específico de LES (MIR) Asociado a vasculitis, leucopenia y afec. del SNC
ANTIHIISTONA	40-60	Característico del LES inducido por fármacos, donde aparece en el 90%
ANTIRNP	40	Títulos altos en pacientes con rasgos de esclerosis sistémica, EMTC, fenómeno de Raynaud, edema manos...
ANTIRO (SSA) (MIR 18, 168)	30	LES con déficit de complemento (MIR) Lupus neonatal y del anciano Lupus cutáneo subagudo Mayor riesgo de nefritis (sin SSB) Además aparece en el Sdr. de Sjögren
ANTILA (SSB)	10	Siempre asociado al SSA, disminuye riesgo de nefritis También aparece en el Sdr. de Sjögren
ANTI-RIBOSOMALES (ANTI-P)	20	Asociado a manifestaciones neuropsiquiátricas

Tabla 3. Autoanticuerpos en el LES.

Criterios de clasificación de LES (ACR/EULAR)

Hasta el año 2019 se utilizaban los criterios SLICC 2012 para el diagnóstico de LES (MIR 15, 113). Recientemente se han publicado los nuevos criterios de clasificación: criterios ACR/EULAR.

Para ser clasificado como LES, los pacientes deben presentar un título de **ANA $\geq 1:80$** , cumplir **≥ 10 puntos** y tener **al menos 1 dominio clínico**. Se contabiliza si no hay otra causa más probable. Solo se cuenta el criterio más alto de cada categoría.

(Ver tabla 4 y figura 3 en la página siguiente)

Formas clínicas especiales

Lupus medicamentoso (pseudolupus)

Existen numerosos fármacos que inducen un cuadro clínico e inmunológico prácticamente idéntico al LES, pero **sin afectación renal** o del **SNC** y con **negatividad** para **antiDNA nativo** y **antiSm**. El 100% de los pacientes tienen ANAs, siendo los anticuerpos **antihistona** + en el 90% de los casos. Los fármacos más relacionados son la **procainamida** (produce ANA + en el 75% de pacientes con tratamiento y de ellos el 20% desarrollan LES clínico) y la **hidralazina** (MIR). También pueden producirlo la D-penicilamina, isoniazida, fenitoína, interferón alfa, etc. Tienen mayor probabilidad de desarrollar un lupus los individuos acetiladores lentos. Hay una estrecha asociación con

el HLA-DR4. La primera medida terapéutica es la supresión del fármaco con resolución de los síntomas, pudiendo en algunas ocasiones requerir tratamiento con corticoides. En cualquier caso, estos fármacos no están contraindicados en pacientes con LES idiopático.

Lupus cutáneo subagudo

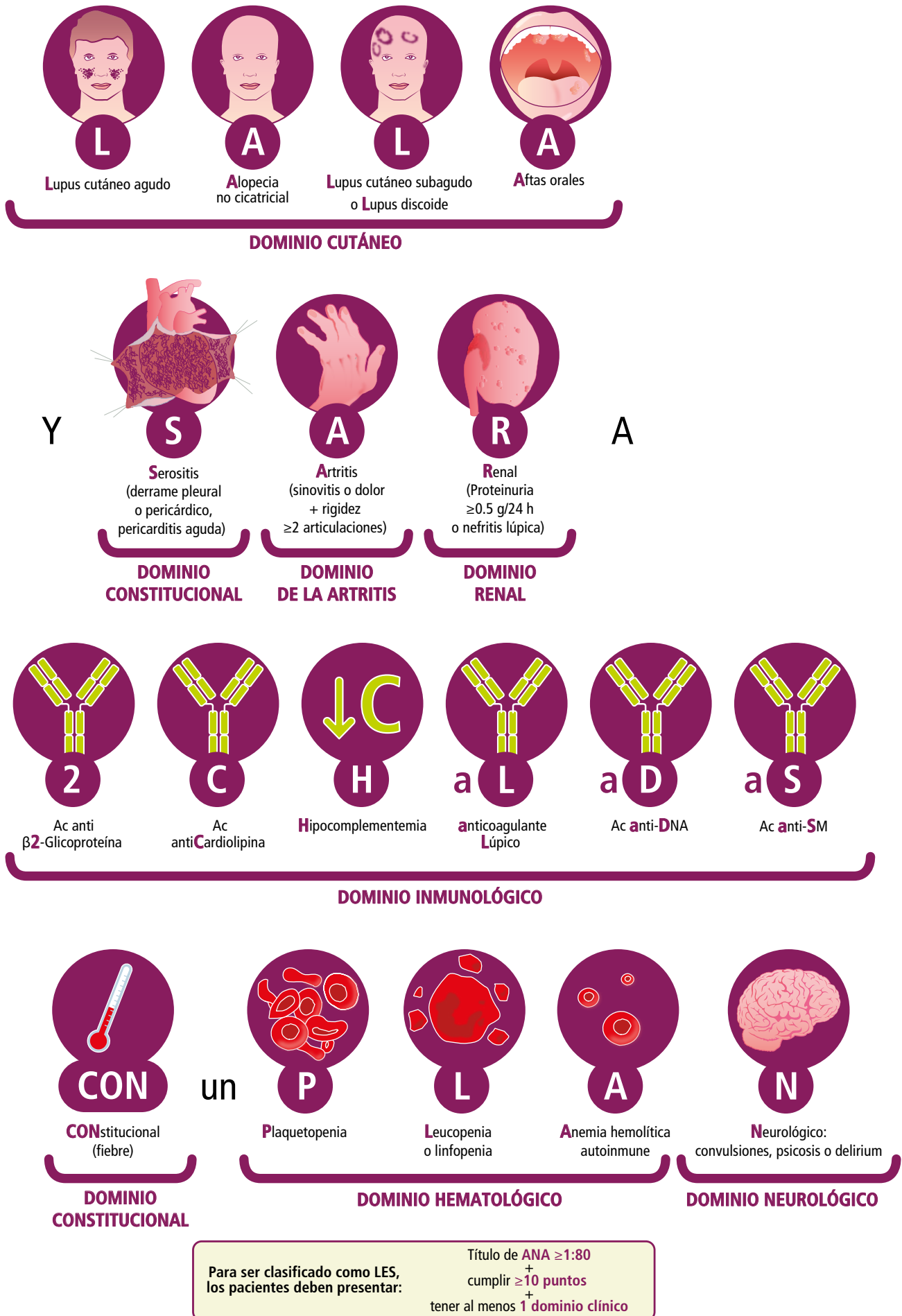
El 10% de los enfermos con LES presentan lesiones en la piel compatibles con la forma subaguda descrita, mientras que en la mitad de casos de lupus cutáneo subagudo se observan manifestaciones sistémicas, como artralgias, astenia, fiebre y, muy raras veces, afectación renal o neurológica. A menudo se demuestra la presencia de anticuerpos antiRo (SS-A) (MIR) y antiLa (SS-B), así como asociación con el haplotipo HLA-B8, DR3.

Lupus y embarazo

La tasa de fertilidad es normal, aunque existe elevada frecuencia de amenorrea, aborto espontáneo y de muerte intraútero (10-30%), especialmente en mujeres con anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina. Sin enfermedad renal ni cardíaca grave y con la actividad controlada, la mayoría terminan el embarazo (el LES no es contraindicación absoluta de embarazo). No se aconseja la gestación en fases de actividad de la enfermedad. Durante el embarazo los fármacos de elección son la prednisona o hidro-

DOMINIO CLÍNICO	PUNTOS	DOMINIO INMUNOLÓGICO	PUNTOS
Dominio constitucional Fiebre	2	Dominio anticuerpos antifosfolípidos Anticardiolipina IgG >40 GPL Anti-B2GP1 IgG >40 unidades Anticoagulante lúpico	2
Dominio cutáneo Alopecia no cicatrizal Úlceras orales Cutáneo subagudo o lupus discoide Lupus cutáneo agudo	2 2 4 6	Dominio proteínas del complemento Bajo C3 o bajo C4 Bajo C3 y bajo C4	3 4
Dominio de la artritis Sinovitis en al menos 2 articulaciones o sensibilidad en al menos 2 articulaciones, y al menos 30 min de rigidez matutina	6	Dominio de anticuerpos altamente específicos Anticuerpos anti-dsDNA Anticuerpos anti-Smith	6 6
Dominio neurológico Delirium Psicosis Convulsiones	2 3 5		
Dominio de la serositis Efusión pleural o pericárdica Pericarditis aguda	5 6		
Dominio hematológico Leucopenia Trombocitopenia Hemólisis autoinmune	3 4 4		
Dominio renal Proteinuria >0,5g / 24h Clase II o V de nefritis lúpica Clase III o IV de nefritis lúpica	4 8 10		

Tabla 4. Criterios ACR/EULAR para el diagnóstico del LES. Estos criterios tienen una sensibilidad del 98% y una especificidad del 96%.

Figura 3. Criterios diagnósticos ACR/EULAR para LES. Regla mnemotécnica: **LALA** y **SARa**, **2 CHaLaDaS CON un PLAN**.

cortisona (que pueden ser degradados por los enzimas placentarios) y la hidroxicloroquina. Evitar AINE e inmunosupresores.

El embarazo tiene un efecto variable sobre la actividad del LES. En algunos casos se desarrollan brotes de la enfermedad (normalmente de intensidad leve o moderada) o incluso el debut, en el periodo posparto (**MIR**).

Lupus neonatal

Se produce por la acción de los anticuerpos antiRo (SS-A) y/o antiLa (SS-B) transferidos de la madre al feto. Aunque las madres no siempre tienen LES, pueden hallarse afectas de otras enfermedades del tejido conjuntivo o estar asintomáticas. Se caracteriza por lesiones cutáneas de tipo cutáneo subagudo, que desaparecen a los 6 meses (al igual que el Ac antiRo), hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica y trombocitopenia transitorias y/o **bloqueo cardíaco congénito** permanente. Es raro que posteriormente desarrollen un LES.

Evolución y pronóstico

El LES tiene una evolución crónica y cursa con periodos de actividad y de remisión. Se han comunicado diversas causas que desencadenan su comienzo o exacerbación, como las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, la exposición solar, el embarazo, la toma de anticonceptivos estrogénicos o el aborto. La supervivencia ha mejorado, siendo >75% a los 10 años del diagnóstico. Los principales factores que influyen en el pronóstico y la mortalidad son el grado de proteinuria y de uremia, la anemia de cualquier tipo y la afectación del SNC. También indican mal pronóstico la raza negra, hipoalbuminemia, hipocomplementemia, HTA y la trombopenia. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones, la nefropatía y las lesiones neurológicas.

Regla mnemotécnica

*El embarazo en el **LES** tiene resultados variab**LES***

*La **AR** con el embarazo mejo**RA***

Autor: David Saceda Corralo

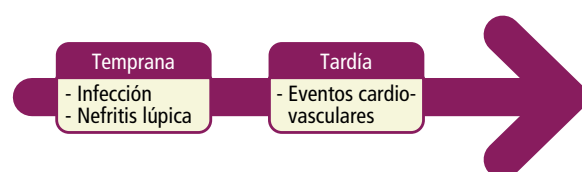
Tratamiento

- **Medidas generales:** evitar la exposición a los rayos ultravioleta en los enfermos con fotosensibilidad; prestar una adecuada atención a las situaciones que pueden reactivar la enfermedad (embarazo, infecciones, aborto, intervenciones quirúrgicas, toma de anticonceptivos).
- **Tratamiento farmacológico.**
 - **AINE:** en fiebre, artralgias, artritis y serositis (pleuropericarditis) moderada (**MIR 16, 138**).
 - **Antipalúdicos (hidroxicloroquina):** inicialmente destinados al tratamiento de las manifestaciones menores de la enfermedad (generales, cutaneomucosas y articulares), actualmente existe suficiente evidencia para aconsejar y mantener el tratamiento con estos fármacos en **todos los pacientes diagnosticados de LES** dado que previenen

brotes, poseen efecto antitrombótico, mejoran el perfil metabólico y tienen efecto positivo sobre la mortalidad. Se prefiere la hidroxicloroquina a la cloroquina por su menor tasa de efectos adversos, especialmente a nivel ocular (maculopatía que requiere revisiones oftalmológicas periódicas).

- **Glucocorticoides:** su uso debe restringirse, si es posible, al periodo de brote y, después, reducir la dosis de forma paulatina. A bajas dosis (<20 mg/día) se usan para el manejo de situaciones leves (sin riesgo vital) pero que no se controlan con tratamientos menos agresivos (antipalúdicos, AINE) como son la **artritis** y **serositis** (**MIR**). Las dosis altas se reservan para afectación del SNC, glomerulonefritis proliferativa, neumonitis, anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia grave.
- **Inmunosupresores:** se emplean en pacientes con afectación grave que no responden al tratamiento con glucocorticoides a dosis altas, o como fármacos ahorradores de corticoides. El metotrexato puede ser útil en la afectación articular persistente. En pacientes con **nefritis lúpica** clase III y IV se recomienda ciclofosfamida en pulsos (mensuales o quincenales), especialmente en aquellos casos con deterioro grave de la función renal (Cr >3 mg/dl), o bien micofenolato mofetilo. Otros inmunosupresores que pueden usarse en el LES son: ciclosporina, tacrolimus y azatioprina.
- **Belimumab:** primer fármaco biológico aprobado para el lupus. Inhibe la proteína estimuladora de linfocitos B (BLyS). Está indicado como tratamiento adyuvante en lupus activo con autoanticuerpos positivos y un alto grado de actividad a pesar del tratamiento estándar. Sin embargo, su uso no está aprobado en afectación de SNC ni en nefritis lúpica grave. Se recomienda control de inmunoglobulinas a los 3 meses.
- **Fármacos anti-CD20 (rituximab):** en casos refractarios a tratamiento convencional, especialmente en nefritis lúpica, aunque también en alteraciones hematológicas o neurológicas graves.

Además: en el manejo del paciente con LES, en función de las manifestaciones clínicas, podemos requerir utilizar anti-psicóticos, anticonvulsivantes, tratamiento anticoagulante o antiagregante (en fenómenos trombóticos o abortos de repetición, asociados a la presencia de Ac antifosfolípido, que no responden al tratamiento inmunosupresor) (**MIR**). Algunas manifestaciones neuropsiquiátricas no son sensibles al tratamiento corticoideo, y de hecho, las de tipo psicótico pueden empeorar tras el mismo (los esteroides son causa de psicosis farmacológica). Ante la presencia de insuficiencia renal terminal, se tratará con diálisis y trasplante. La supervivencia de los pacientes LES tratados con estos procedimientos es similar a la de los pacientes con insuficiencia renal derivada de otras glomerulonefritis (**MIR**). Las tasas de recidiva en el riñón trasplantado son bajas.



AFECTACIÓN		TRATAMIENTO
Hidroxycloquina en todos los pacientes		
más leve más grave	Musculoesquelética	AINE , HDQ, CT dosis baja, FAMES (MTX, LF)
	Serositis	AINE , CT dosis baja
	Mucocutánea	CT tópico/oral dosis baja, HDQ
	Hematológica	CT (dosis según gravedad), Ig, CFM, AZA, RTX, plasmaféresis, romiplostim
	Cardiopulmonar	CT (dosis según gravedad), Ig, plasmaféresis, CFM, AZA
	Renal	CT dosis alta, CFM, AZA, micofenolato, IECA, RTX, plasmaféresis
	Neuropsiquiátrica	CT dosis alta, CFM, sintomático (anticomiales...), RTX
	Vascular	Antiagregación/ anticoagulación Raynaud: vasodilatadores

CT: corticoide; HDQ: hidroxycloquina; MTX: metotrexate; LF: leflunomida; CFM: ciclofosfamida; AZA: azatioprina; RTX: rituximab.

Tabla 5. Tratamiento del LES.

ANTIPALÚDICOS: CLOROQUINA E HIDROXICLOQUINA	Retinopatía (maculopatía en "ojo de buey"). Requiere controles oftalmológicos periódicos (MIR) La hidroxycloquina es menos tóxica
CICLOFOSFAMIDA	Aplasia medular, disfunción gonadal, cistitis hemorrágica, carcinogénesis
AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO	Citopenias, hepatotoxicidad, digestivos (náuseas, vómitos, diarrea).
BELIMUMAB	Infecciones, leucopenia, digestivos (náuseas, vómitos, diarrea), cefalea.
RITUXIMAB	Citopenias, hipogammaglobulinemia, reacción infusional, dispepsia, migraña, infecciones

Tabla 6. Efectos secundarios de fármacos usados en LES.

Recuerda...

La asociación del **LES** con el HLA-DR2 HLADR-TRES (la AR lo hacía con el HLA-DR4).

En el lupus inducido por fármacos y en el lupus cutáneo subagudo, la afectación renal o del SNC es rara.

6.1. Síndrome antifosfolípido (SAF)

Introducción

El síndrome antifosfolípido puede aparecer como una entidad aislada, conocida como síndrome antifosfolípido primario (SAFP) o asociada a otras enfermedades reumatológicas como el LES.

Entre el 60-80% de los pacientes con SAFP son **mujeres**. Los anticuerpos anticardiolipina a títulos bajos existen en el 2-7% de individuos sanos.

Clínica (MIR 10, 111)

Las principales manifestaciones clínicas de este síndrome engloban:

Oclusiones vasculares (criterio diagnóstico) (MIR)

- Trombosis arterial.
- Trombosis venosa.
- Trombosis de pequeños vasos confirmada con pruebas de imagen o histopatología.

Morbilidad en el embarazo (criterio diagnóstico)

- Muerte fetal con >10 semanas de gestación.
- ≥3 abortos con <10 semanas de gestación.
- Parto prematuro por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria.

Otras manifestaciones

- Hematológicas: trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune.
- Cutáneas: livedo reticularis.
- Cardiopulmonares: valvulopatía cardíaca, HTA, hipertensión pulmonar, síndrome de oclusión vascular catastrófica.
- Neurológicos: mielopatías, pseudoesclerosis múltiple, ictus.
- Insuficiencia renal por microangiopatía trombótica.

Laboratorio

En situaciones de actividad de la enfermedad puede existir aumento de **reactantes de fase aguda** (leucocitosis, VSG, PCR). Además, puede existir **trombocitopenia**, que no suele ser inferior a 50.000. En el 45% de los pacientes podemos encontrar ANA y antiDNA positivos.

Los **anticuerpos asociados al SAF** son (MIR 15, 85): anti-coagulante lúpico, anticardiolipina y anti β 2-glicoproteína. Estos anticuerpos producen falsos positivos de las pruebas reagínicas de la sífilis (VDRL) (MIR), y además **prolongan el TTPA** (que no corrige con plasma fresco) (MIR). Es por esta última propiedad por la que se habla de “anticoagulante lúpico”.

Según la presencia y/o los títulos de anticuerpos se clasifica a los pacientes en perfiles de alto/bajo riesgo de trombosis, condicionando una actitud terapéutica diferente.

- **Alto riesgo.**

- Anticoagulante lúpico.
- Presencia de los tres anticuerpos positivos.
- Ac anticardiolipina a títulos medios/altos persistentemente positivos.

- **Bajo riesgo.**

- Ac anticardiolipina o anti- β 2-glicoproteína a títulos bajos intermitentes.

Diagnóstico (MIR)

El diagnóstico de SAF se realiza por la presencia de **un criterio clínico** (oclusión vascular o morbilidad en embarazo) y **un criterio inmunológico** (que debe comprobarse en dos determinaciones separadas entre sí 12 semanas).

Se habla de **SAF catastrófico** cuando hay afectación de 3 o más órganos, en menos de 1 semana, con confirmación histopatológica, y presencia de Ac antifosfolípidos.

Tratamiento

El abordaje terapéutico en estos pacientes es diferente teniendo en cuenta el perfil de riesgo de trombosis, y si han tenido un evento trombótico previo o no.

Trombopprofilaxis primaria

- **Lupus:** si perfil de alto riesgo → hidroxycloquina ± AAS.
- **Sin lupus:** si perfil de alto riesgo → considerar AAS (sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo de eventos trombóticos).

Trombopprofilaxis secundaria (MIR)

Se debe promover una reducción de los posibles factores de riesgo de trombosis sobreañadidos que puedan ser reversibles. Además:

- **Evento tromboembólico.**

- Tromboembolismo venoso: anticoagulante solo (sin AAS), con INR objetivo 2-3.
- Tromboembolismo arterial: la evidencia es limitada, aunque la recomendación más consistente es anticoagulación (INR 2-3) + AAS a dosis antiagregante. Algunos autores defienden también anticoagulación sin antiagregación, con un rango de INR >3.

La anticoagulación debe continuarse indefinidamente para la mayoría de las personas con SAF y antecedentes de un evento trombótico no provocado. Esto se sustenta en la alta probabilidad de recurrencia en el paciente no tratado y la naturaleza potencialmente devastadora de los eventos tromboembólicos recurrentes, especialmente los eventos arteriales.

- **Evento obstétrico:** antiagregación con AAS.

Síndrome antifosfolípido en el embarazo (MIR)

La presencia de SAF se considera una **situación de riesgo alto** para padecer enfermedad tromboembólica durante el embarazo.

Si la embarazada ya hubiera tenido un evento trombótico y perfil de alto riesgo (precisando ACO indefinida), debemos recordar que durante el embarazo hay que sustituir el acenocumarol por HBPM a dosis terapéuticas.

Las recomendaciones de antiagregación y anticoagulación en pacientes embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos positivos (AAF) son:

- Sana + AAF: antiagregación (AAS).
- LES + AAF: antiagregación (AAS) + hidroxycloquina.
- LES + SAF trombótico: HBPM dosis terapéuticas + AAS + hidroxycloquina.
- LES + SAF obstétrico: HBPM dosis profilácticas + AAS + hidroxycloquina.
- SAF trombótico: HBPM dosis terapéutica + AAS (+/- hidroxycloquina).
- SAF obstétrico: HBPM dosis profiláctica + AAS (+/- hidroxycloquina).

Espondiloartropatías y artritis psoriásica

Autores: David Bernal Bello, H. U. de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid). Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa (Madrid). Javier Villanueva Martínez, H. U. Infanta Cristina (Parla, Madrid).

Enfoque MIR

Las espondiloartritis son un tema importante en el MIR que engloba un grupo muy heterogéneo de enfermedades, de entre las cuales la más relevante es la espondilitis anquilosante. Es importante de este tema los hallazgos encontrados en pruebas de imagen, manejo terapéutico, indicación de tratamiento biológico y tener claro las patologías con las que debe hacerse su diagnóstico diferencial.

En este grupo se incluyen artropatías de etiología desconocida que tienen en común:

- Artritis periférica mono u oligoarticular, asimétrica (salvo en EII), de predominio en miembros inferiores.
- Seronegativa (factor reumatoide negativo), ausencia de nódulos reumatoides.
- Sacroilitis radiológica (radiografía o RM) en las espondiloartritis axiales.
- Manifestaciones mucocutáneas, oculares, intestinales o genitourinarias (MIR).
- Tendencia a la agregación familiar.
- Elevada prevalencia del antígeno HLA-B27.
- Presencia de entesitis (inflamación de inserciones ligamentosas).

Tabla 1. Características de las espondiloartropatías seronegativas.

- Espondilitis anquilosante.
- Espondiloartritis axial no radiográfica.
- Espondiloartritis periférica.
- Espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (tipo III) (MIR 16, 141).
- Espondiloartritis psoriásica.
- Artritis asociada a entesitis (en infancia).
- Artritis reactiva (síndrome de Reiter, término en desuso).
- Otras: enfermedad de Whipple, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis).

Tabla 2. Entidades clínicas.

Las espondiloartritis engloban un grupo muy heterogéneo de enfermedades con gran diversidad de manifestaciones clínicas. Existen unos criterios clínicos (criterios ASAS) que nos permiten clasificar a los pacientes de espondiloartritis.

- Diagnóstico radiológico de sacroilitis + 1 o más características de espondiloartritis.
- HLA B27 + 2 o más características de espondiloartritis.

Características de espondiloartritis

- Dolor inflamatorio bajo.
- Artritis.
- Entesitis.
- Uveítis.
- Dactilitis.
- Psoriasis.
- Crohn / colitis.
- Buena respuesta a AINE.
- Historia familiar de espondiloartropatía.
- HLA B27.
- PCR elevada.

Diagnóstico radiológico de sacroilitis

- Inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroilitis asociada a EspA.
- Sacroilitis radiológica definida acorde con los criterios de Nueva York (grado <2 bilateral o grado 3-4 unilateral).

Tabla 3. Criterios de clasificación ASAS para espondiloartritis en los pacientes menores de 45 años con dolor lumbar mayor a 3 meses (MIR 18, 232).

7.1. Espondiloartropatías

Espondilitis anquilosante

Es una enfermedad inflamatoria crónica del raquis, que afecta en todos los casos a las articulaciones sacroilíacas y, con menor frecuencia, a las articulaciones periféricas, y que evoluciona con una acusada tendencia a la anquilosis.

Etiología

Se desconoce su etiología. Se presuponen factores genéticos (HLA B27 y agregación familiar) y ambientales (reactividad cruzada con *Klebsiella pneumoniae*, bacterias entéricas...). Los portadores de HLA DR4, parecen tener mayor frecuencia de afectación periférica. ¿Relación con HLA-B27?: Más del 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante presentan el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27, mientras que en la población general los individuos B27 positivos constituyen el 6-8% (MIR). El número de individuos HLA-B27-positivos que desarrolla una espondilitis anquilosante es del 2%. La prevalencia estimada de la enfermedad es del 0,2% en poblaciones general y del 20% en los familiares de primer grado de los pacientes afectos. Teniendo en cuenta que la enfermedad se manifiesta también en individuos HLA-B27 negativos, es evidente que han de intervenir otros factores genéticos todavía no determinados.

El **HLA B27** no se incluye en los criterios diagnósticos de **espondilitis anquilosante** y es **independiente de la gravedad** del proceso. En las restantes enfermedades del grupo, existe también una clara correlación entre la afección del raquis y positividad del HLA-B27, aunque dicha correlación no es tan alta como en la espondilitis anquilosante.

Anatomía patológica

La espondilitis anquilosante es una afección de las entesis, que son las zonas de inserción ósea de ligamentos, tendones y cápsulas articulares, acompañada de lesiones reactivas en el hueso adyacente. El infiltrado inflamatorio está integrado por linfocitos y macrófagos, lo que sugiere que la alteración está mediada inmunológicamente. La lesión inflamatoria inicial va seguida de una reacción fibroblástica inmediata, la cual reemplaza progresivamente al infiltrado inflamatorio; el tejido fibroblástico se organiza y origina cicatrices fibrosas densas, con gran tendencia a calcificarse y a osificarse. En las articulaciones periféricas hay una sinovitis y, si la evolución es crónica, se forma un *pannus* parecido al de la artritis reumatoide, aunque no idéntico: hay menos necrosis del tejido sinovial y raras veces se observan folículos linfoides.



Figura 1. Entesitis típica en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo.

Cuadro clínico (MIR)

La enfermedad es más frecuente en **varones**. Suele comenzar entre los 15 y 30 años. En más del 80% de los pacientes, el comienzo es insidioso, con síntomas discretos, de manera que transcurren de 1 a 3 años hasta que se establece el diagnóstico correcto.

Manifestaciones articulares (MIR 14, 9; MIR)

- El **dolor lumbar** es el síntoma inicial en 3/4 partes de pacientes, acompañado de sensación de rigidez en nalgas y cara posterior de los muslos, que corresponden a la inflamación de la región lumbar y de las articulaciones sacroilíacas (MIR). Es un dolor de carácter inflamatorio que empeora con el reposo. Con frecuencia, las algias se manifiestan con mayor intensidad entre las 3 y las 5 de la madrugada, de modo que el enfermo tiene que levantarse de la cama y caminar por la habitación unos minutos; el dolor puede agravarse con los esfuerzos. La exploración neurológica generalmente es normal. Este cuadro se halla presente durante meses y va seguido, en

general, de periodos de remisión de duración variable, hasta que aparece un nuevo brote sintomático. Con la evolución disminuye el dolor, aumenta la rigidez, la cifosis y la fusión.

- Artritis periférica** (es oligoarticular asimétrica **no erosiva**), el 30% tienen artritis de **caderas** (articulación no axial más frecuentemente afectada) y hombros. La afectación de otras articulaciones periféricas es mucho más rara, con síntomas transitorios. La artritis de las caderas es crónica, generalmente bilateral, y determina una importante incapacidad. También hay localizaciones en las articulaciones temporomandibular, manubrioesternal, condrosternales y condrocostales (siendo por tanto el dolor torácico un síntoma frecuente). La afectación de otras articulaciones periféricas es más rara, como la de rodillas, tobillos, carpos y metacarpofalángicas, que tienen un patrón oligoarticular y asimétrico, suele producir síntomas leves y transitorios y es excepcional que sea erosiva (MIR).
- Osteoporosis**: es temprana y frecuente en el raquis y puede favorecer la aparición de fracturas.



Figura 2. Afectación articular en la EA.

Manifestaciones extraarticulares

- **Uveítis anterior aguda**, no granulomatosa, es la **manifestación extraarticular más frecuente** (25-30%) (**MIR**) a veces como síntoma inicial (2%). No guarda relación con la intensidad de la espondilitis anquilosante, aunque es más frecuente en los enfermos con artritis periférica. En la mayoría de los enfermos se produce durante los primeros 10 años de evolución. En general es unilateral, con tendencia a recidivar. Cursa con dolor, fotofobia y lagrimeo. No suele dejar secuelas.
- **Afectación cardiovascular**: la más característica es la **insuficiencia aórtica** por inflamación de la aorta y de la válvula aórtica (**MIR**). Es más frecuente en la espondilitis anquilosante de larga duración, especialmente en las que cursan con artritis periférica importante y con manifestaciones generales (fiebre, adelgazamiento y anemia). Otras manifestaciones son la insuficiencia cardíaca, la cardiomegalia y los defectos de conducción.
- **Lesiones del SNC y de las raíces**: la rigidez vertebral hace susceptibles a estos enfermos a los traumatismos y fracturas vertebrales (C5-C6; C7-C8). Por otra parte existe cierta inestabilidad en C1-C2 que puede determinar una **subluxación atlodoaxoidea** y lesiones de la médula cervical. En raras ocasiones puede establecerse un síndrome de la cola de caballo por la aparición de divertículos o quistes aracnoideos. La causa de estos quistes es desconocida y se atribuye a una aracnoiditis crónica.
- **Alteraciones pulmonares**: se producen tardíamente. Lo más característico es una **fibrosis apical bilateral**, con patrón quístico que puede ser colonizado por *Aspergillus* o *Mycobacterium tuberculosis*. La afectación de la mecánica respiratoria puede motivar que las pruebas funcionales respiratorias estén alteradas en algunos enfermos; asimismo es posible detectar una hipoxemia en algunos de ellos.
- **Amiloidosis**: es poco frecuente. Se produce en las formas de larga evolución (<6% de los casos).
- **Alteraciones genitourinarias**: fundamentalmente, **prostatitis** y la **nefropatía IgA**.
- **Alteración inflamatoria intestinal**: es una alteración histológica que no suele dar síntomas.

Exploración física

Debemos explorar la movilidad articular, para determinar el grado de limitación de la movilidad de la columna lumbar y torácica y la afectación sacroilíaca:

- **Test de Schöber**: valora la limitación de la movilidad lumbar. Se realiza midiendo 10 cm por encima y 5 cm por debajo de la unión lumbosacra en posición firme; con la flexión del tronco se determina la distancia existente entre las dos marcas (en condiciones normales aumenta más de 5 cm) (**MIR**).
- **Maniobra de Volkmann**: con el paciente en decúbito supino sobre un plano duro, al efectuar la separación forzada de ambas espinas ilíacas anterosuperiores aparece dolor en una o ambas sacroilíacas.
- **Maniobra de Erichsen**: con el paciente en decúbito supino, aparece dolor en sacroilíacas al hacer una aproximación forzada de las crestas ilíacas.

- **Maniobra de Fabere** (= f: flexión; ab: abducción; ere: rotación externa): con el paciente en decúbito supino, aparece dolor en la sacroilíaca al colocar el muslo homolateral en flexión, abducción y rotación externa máximas.

La cifosis dorsal fisiológica se acentúa, de modo que los hombros y la cabeza se proyectan hacia delante (el signo de la flecha de **Forestier**, que consiste en la distancia entre el occipital y la pared, con el paciente en bipedestación y la espalda apoyada en la pared, es útil para controlar la evolución de la cifosis). La expansión respiratoria está limitada por la alteración de las articulaciones costovertebrales y costotransversas. La amplitud respiratoria normal (a la altura del 4.º espacio intercostal en varones o submamario en mujeres) es superior a 25 mm, pero en estos casos está disminuida. La región cervical pierde movilidad en todos los sentidos y puede quedar totalmente anquilosada en actitudes variables. Los grados de deformidad varían mucho de un paciente a otro, según la intensidad de la enfermedad y también en relación con la correcta terapéutica realizada en cuanto al tratamiento antiinflamatorio y medidas rehabilitadoras. El paciente espondilítico mal tratado adquiere la clásica actitud cifósica con la cabeza proyectada hacia delante, en rotación lateral.

Técnicas de imagen

- **Radiología simple**: las alteraciones que aparecen en las articulaciones sacroilíacas son fundamentales para el diagnóstico; se trata de una afectación bilateral y simétrica. Los cambios aparecen inicialmente en la mitad inferior de la articulación, primero afectando al borde ilíaco, y siguen distintos grados en función del grado de afectación.

AFECTACIÓN	
GRADO 0	Sacroilíacas normales
GRADO 1	Borramiento del hueso subcondral = pseudoensanchamiento del espacio articular
GRADO 2	Estrechamiento del espacio articular, esclerosis por la osteítis reactiva y erosiones
GRADO 3	Formación de puentes óseos (fusión parcial)
GRADO 4	Anquilosis completa de la articulación

Tabla 4. Clasificación radiológica de la sacroilítis.

Además aparecen:

- Sindesmofitos y osificación de los ligamentos interespinosos y supraespinoso, así como de los anillos fibrosos (imagen en **caña de bambú**).
- Signo de Romanus: erosión en el ángulo anterior de dos cuerpos vertebrales contiguos.
- **Cuadratura de cuerpos vertebrales** o "squaring" (más común en vértebras torácicas).
- Pérdida de lordosis lumbar fisiológica y aumento de cifosis torácica y cervical.
- Osteoporosis.



Figura 3. Sacroilitis bilateral en la EA.

- **RM:** sirve para demostrar sacroilitis en fase inicial y edema de médula ósea.
- **TC:** puede ser útil para detectar alteraciones óseas como anquilosis y erosiones, fracturas vertebrales y estenosis vertebral. No está indicada para la evaluación sistemática de la articulación sacroilíaca.

Analítica

Los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR pueden estar elevados en brotes de la actividad de la enfermedad, principalmente cuando existe afectación periférica asociada. El que más se suele correlacionar con la actividad de la enfermedad es la PCR.

Aparece **hipergammaglobulinemia** a expensas de la **IgA**. No es propio de la enfermedad la presencia de ANA ni de FR. El antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 se halla presente en más del 90% de los pacientes (**MIR 17, 193**); su positividad no es *per se* diagnóstica de enfermedad (**MIR**).

Diagnóstico

(1984) Los criterios de diagnóstico que se utilizan son:

Criterios clínicos (≥ 1)

- Limitación de movimientos de la región lumbar en los tres planos (flexión anterior, flexiones laterales y extensión).
- Historia de dolor, o presencia de dolor, en la unión dorsolumbar o en la región lumbar.
- Expansión respiratoria igual o inferior a 25 mm, medida en el cuarto espacio intercostal.

Criterios radiológicos (criterio mayor) (**MIR**)

- Sacroilitis bilateral grado 2 o superior.
- Sacroilitis unilateral grado 3 o 4.

Tabla 5. Criterios de New York modificados para el diagnóstico de espondilitis anquilosante.

La primera exploración a realizar es la **Rx pelvis (**MIR**)**. Se diagnosticará una espondilitis anquilosante cuando se cumpla un criterio radiológico y al menos uno clínico. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la **hiperostosis anquilosante vertebral idiopática (**MIR 18, 170; MIR 11, 89**)**.

Recuerda...

La hiperostosis anquilosante vertebral idiopática (enfermedad de Forestier-Rotes-Querol) no es una **espondiloartritis**, sino que es una entesopatía degenerativa más frecuente en varones >40 años. El curso de la enfermedad es crónico y su manifestación clínica más frecuente es la **limitación de la movilidad vertebral**, aunque también puede existir dolor cervico-dorso-lumbar. El daño radiológico es más frecuente en la **columna dorsal**, pero también se observa en las regiones cervical y lumbar. El **tratamiento** es conservador con analgesia y rehabilitación.

Sus criterios diagnósticos son:

- Calcificación u osificación anterolateral de al menos cuatro cuerpos vertebrales contiguos. La osificación del ligamento vertebral común anterior es un hallazgo radiológico que debe correlacionarse con la enfermedad de Forestier-Rotes-Querol (**MIR 19, 194**).
- Preservación de la altura de los cuerpos vertebrales sin datos de discopatía degenerativa.
- Ausencia, en la mayoría de casos, de anquilosis ósea y sacroilitis (**MIR 12, 69**) (al contrario que en la espondilitis anquilosante donde la sacroilitis es criterio diagnóstico imprescindible).

Evolución

Es muy variable, el dolor suele ser persistente en las primeras fases y luego cursa con periodos de remisión. No suele acortar la supervivencia, a pesar de la cronicidad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes puede realizar un trabajo normal. Se consideran factores de mal pronóstico el comienzo precoz, antes de los 16 años, y la afectación persistente de articulaciones periféricas. El problema más grave e invalidante es la **artritis de cadera**, que, en la actualidad, puede solventarse en muchos casos con una artroplastia, la cual permite que el enfermo renueve una vida con mayores posibilidades que anteriormente.

Tratamiento

- **Tratamiento postural y ejercicio físico:** el reposo absoluto está contraindicado por la gran tendencia a la anquilosis (**MIR**). Entre las actividades más beneficiosas se encuentra la natación.
- **Tratamiento antiinflamatorio con AINE:** es el tratamiento médico fundamental (**MIR**) y permite aliviar el dolor. Para la clínica axial está indicado usar inicialmente un AINE, y si después de 4 semanas persiste clínica axial probar con un AINE diferente; si tras otras 4 semanas el paciente continúa sintomático, se plantea iniciar tratamiento biológico. Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) tienen una eficacia similar a los AINE convencionales.
- **Tratamiento esteroideo:** los corticoides locales intraarticulares pueden ser eficaces para el control de artritis periférica e incluso sacroilíaca. Los corticoides orales en las espondiloartropatías no han demostrado beneficios significativos y, por tanto, no deben recomendarse (**MIR 14, 10**).

- **Tratamiento con FAME:** son útiles para las manifestaciones articulares periféricas persistentes (sulfasalazina y metotrexato), pero no tienen actividad sobre la clínica axial.
- **Tratamiento biológico:** en los pacientes con espondiloartritis con afectación axial refractaria a AINEs y/o periférica refractaria a FAME sintéticos está indicado comenzar tratamiento biológico. Los biológicos aprobados actualmente son los anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab y golimumab) y anti-IL-17 (secukinumab).
- **Cirugía:** en artritis grave de cadera.

(Ver figuras 4 y 5)

Artritis reactiva (síndrome de Reiter) (MIR 15, 111)

La artritis reactiva es una inflamación articular **aséptica** que se manifiesta después de un proceso infeccioso en otra localización (periodo de latencia de 1 mes). Bajo el término de síndrome de Reiter (actualmente en desuso) se tiende a restringir

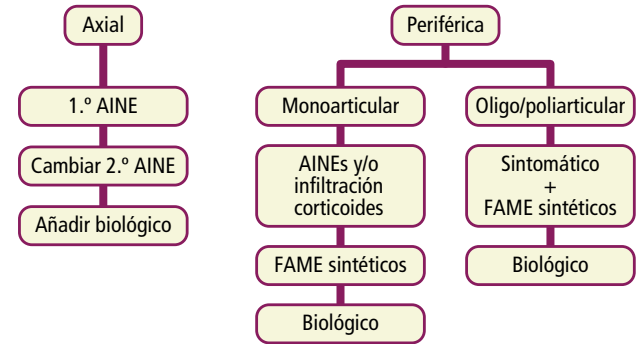


Figura 4. Tratamiento de la espondilitis anquilosante.

a un grupo de espondiloartropatías inflamatorias que ocurren tras una infección entérica o genitourinaria (si no hay antecedente previo hablamos de espondiloartropatía indiferenciada) que se caracteriza por la tríada de **artritis, conjuntivitis y uretritis** (MIR 16, 213). Es una forma clínica de artritis reactiva (MIR). No asocia déficit de complemento ni uveítis posterior.

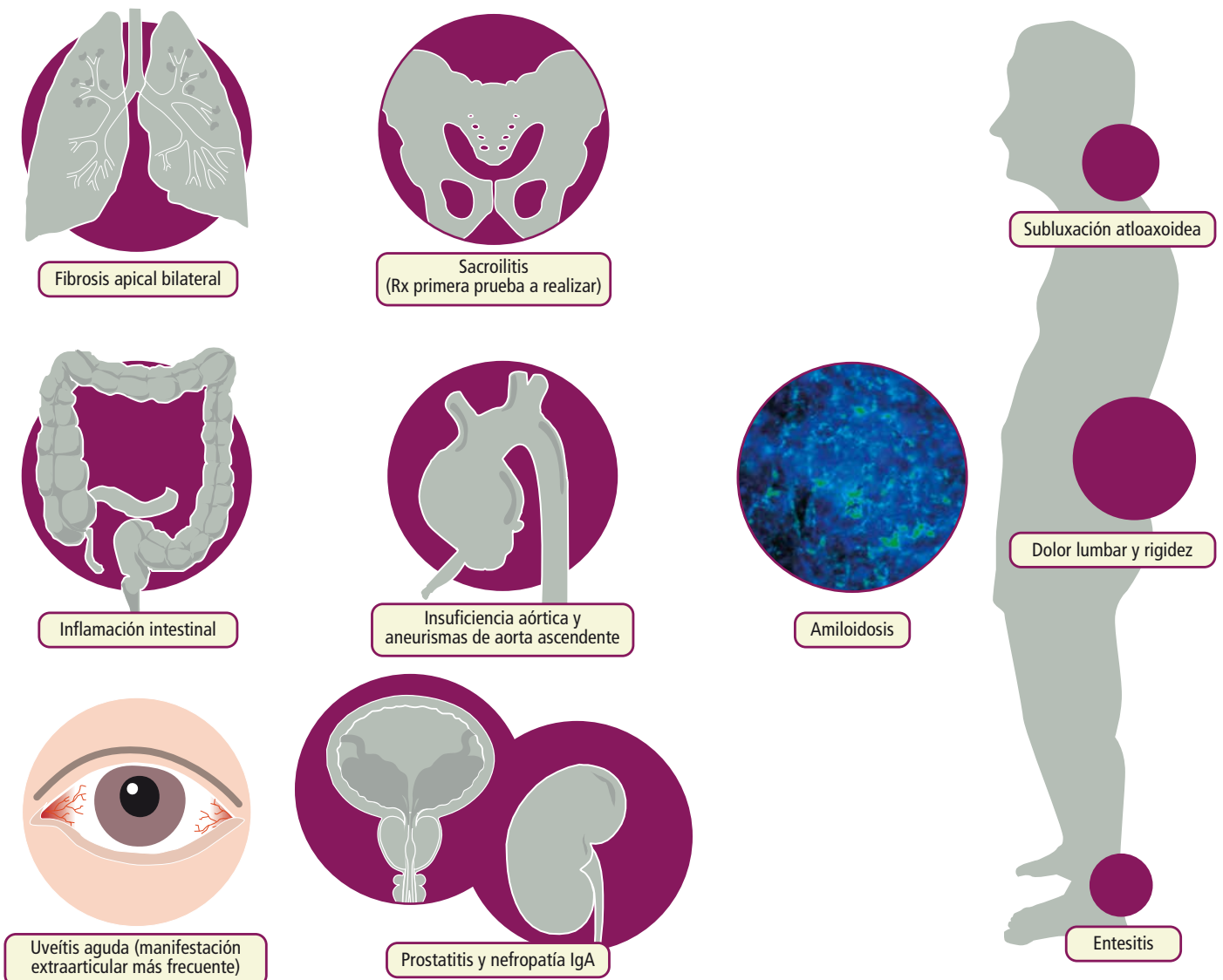


Figura 5. Espondilitis anquilosante.

Etiología

Se trata de una enfermedad de adultos jóvenes; el 30-50% de los pacientes son HLA B27 + (que tienen tendencia a la cronicidad y a la afectación de sacroilíacas). Existen dos formas de artritis reactiva (MIR):

ORIGEN ENTÉRICO	ORIGEN GENITOURINARIO
Europa <i>Shigella flexneri</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> y <i>Campylobacter</i> No diferencia sexos	EE.UU. y Reino Unido <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> Varones

Tabla 6. Formas etiopatogénicas de síndrome de Reiter.

En pacientes con SIDA: el curso clínico es más grave, generalmente es sólo oligoarticular y la enfermedad axial poco frecuente. La mayoría de estos enfermos son HLA B27+ (la infección VIH y HLA B27 es una asociación que presenta artritis reactiva con mayor frecuencia). De todas las artritis en este grupo de pacientes, las reactivas son las más frecuentes (aumenta en homosexuales pero no en ADVP).

Patogenia

Se produce una interacción entre un factor externo –infección– y un factor (o factores) genéticos, que regulan la respuesta del huésped. Se han elaborado diversas hipótesis para explicar las relaciones entre el HLA B27, los gérmenes infectantes y la aparición de artritis. Por ejemplo, la existencia de algunas analogías entre secuencias de aminoácidos de la molécula B27 y determinadas proteínas bacterianas permitiría la aparición de reacciones cruzadas con producción de anticuerpos.

Cuadro clínico (MIR 12, 230; MIR 10, 23)

La intensidad de la infección causal no se correlaciona con la gravedad de la artritis. La **artritis** es aditiva, asimétrica, con signos inflamatorios muy acusados (dolor, tumefacción), y afecta con mayor frecuencia las extremidades inferiores (90-95% de los enfermos), rodillas, tobillos, articulaciones metatarsofalángeas e interfalángicas de los dedos de los pies y de las manos. Al igual que ocurre en la artropatía psoriásica la afectación simultánea de IFD e IFP produce la dactilitis o **dedo en salchicha**. Aparece una **entesitis** responsable del dolor en áreas de inserción de tendones (talalgia, dolor en tendón de Aquiles), así como la bursitis. Puede aparecer también dolor lumbar (por sacroilitis, entesitis...).

Entre las **manifestaciones extraarticulares** destacamos (MIR):

- Urogenitales: uretritis, prostatitis, cervicitis, salpingitis... debidas al agente infeccioso desencadenante o al proceso reactivo estéril (pueden aparecer aunque el origen sea entérico).
- Diarrea no infecciosa (aunque el origen sea genitourinario).
- Alteraciones mucocutáneas: úlceras orales (asintomáticas transitorias), distrofia ungueal (hiperqueratosis subungueal).
- Ocular: conjuntivitis, uveítis anterior (menos frecuente, nunca es posterior).



Figura 6. Úlcera oral en el Reiter.

Si el origen es genitourinario podemos encontrar:

- Queratodermia blenorragica: tardía (1-6 meses), vesículas con hiperqueratosis que, antes de desaparecer dejan costras localizadas en palmas y plantas, con una histología de psoriasis pustular.
- Balanitis circinada: erosión superficial indolora en el glande.
- Alteraciones oculares: la conjuntivitis suele ser la primera manifestación oftalmológica. Generalmente bilateral y leve. La uveítis anterior es menos frecuente.
- Otras: puede aparecer afectación del SNC y SNP, alteraciones de la conducción, infiltrados pulmonares...



Figura 7. Balanitis circinada.

Pruebas de laboratorio

La VSG está muy elevada y en algunos enfermos se descubre una leucocitosis que guarda relación con la actividad de la enfermedad. El líquido articular es inflamatorio.

Radiología

Las alteraciones radiográficas típicas son la afectación de los pies, con relativa indemnidad de manos. Destaca la especial afinidad por el calcáneo y articulaciones interfalángicas del dedo gordo y metatarsofalángicas, así como la aposición de hueso perióstico cerca de las articulaciones afectadas (espolón) con **erosiones marginales**.

Evolución

La artritis reactiva no suele limitarse a un único ataque. En el 61% de casos de artritis reactiva se producen recurrencias o un curso crónico. Los pacientes HLA B27 presentan peor evolución (MIR). Al cabo de 15 años de seguimiento se observa sacroilitis en el 36% de los pacientes y sindesmofitos en el 10% (puede llegar a ser indistinguible de la espondilitis anquilosante). Se ha planteado la posibilidad de que los casos relacionados con la *Yersinia enterocolitica* tengan menor tendencia a la cronicidad.

Diagnóstico (MIR 10, 25)

Se diagnosticará la enfermedad de Reiter cuando un enfermo presente una artritis periférica de más de un mes de duración (asimétrica y de predominio en miembros inferiores), acompañada de conjuntivitis, uretritis y/o cervicitis. En el momento en el que el cuadro clínico queda establecido, los cultivos (exudado uretral, coprocultivo y hemocultivo) son negativos (MIR 16, 136). Para el diagnóstico etiológico será de utilidad la determinación serológica, posible en las infecciones por *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Chlamydia*, sin olvidar la determinación de la tasa de antiestreptolisina O (ASLO).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe establecer fundamentalmente con las entidades detalladas en la **tabla 7**.

Tratamiento

No hay tratamiento curativo. El tratamiento de la infección desencadenante no influye sobre la evolución de la artritis (sólo parece ser eficaz en caso de la *Chlamydia* con tetraciclinas). En las fases de brote, es necesario el reposo absoluto en cama, ya que los pacientes se hallan seriamente incapacitados. El tratamiento sintomático se basa en la administración de AINE a dosis plenas (MIR 10, 24). Los glucocorticoides son menos eficaces que los antiinflamatorios no esteroideos y, en general, no son recomendables (salvo en algunos casos seleccionados de afectación periférica). Pueden ser utilizados intralesionalmente en las entesitis. En casos con sintomatología persistente se han empleado el metotrexato, sulfasalazina o azatioprina. En los pacientes con ineficacia a AINE y FAME está indicado comenzar tratamiento **antiTNF**.

Artropatías enteropáticas (EII)

Las manifestaciones articulares de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son la **manifestación extraintestinal** más frecuente (25% de los pacientes). Son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, aunque la presentación clínica es similar.

En la colitis ulcerosa, la artritis se da con mayor frecuencia en los enfermos que tienen pseudopólipos, enfermedad perianal, eritema nodoso, úlceras orales o uveítis.

La afectación articular puede ser sintomática o asintomática, y puede preceder a la EII o aparecer después.

Tipos de afectación articular en la EII

- **Tipo I (oligoarticular):** presente en el 15-20% de los pacientes. Suele ser aguda, asimétrica, no deformante y **asociada a**

un brote intestinal. Afecta a grandes articulaciones, siendo la rodilla la articulación más frecuente.

Normalmente ocurre en el comienzo de la enfermedad (rara vez antecede a la clínica intestinal) y se autolimita. Es más frecuente cuando hay afectación colónica que cuando se compromete el intestino delgado. El factor reumatoide y el HL-B27 suelen ser negativos.

- **Tipo II (poliarticular):** suele ser simétrica y migratoria. Los síntomas articulares **no son paralelos** con la actividad intestinal, y no suelen preceder a la enfermedad intestinal.
- **Tipo III (espondiloartropatía):** presente en el 5% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas axiales son **independientes** de la enfermedad intestinal. Cuando hay sacroilitis, ésta es de predominio unilateral. Puede preceder en años a la enfermedad intestinal o persistir tras la remisión médica o quirúrgica de ésta. Existe una fuerte asociación con HLA-B27 (se encuentra en el 50-75% de los pacientes).

Tratamiento

Puede tratarse con AINE, fármacos que entrañan el riesgo de agravar la enfermedad intestinal; en tal circunstancia, es mejor administrar glucocorticoides a dosis bajas durante los brotes de artritis.

En la colitis ulcerosa, se han observado remisiones persistentes con la colectomía.

También es frecuente el hallazgo de **osteoporosis u osteomalacia** en estos pacientes, en relación con el frecuente empleo de corticoides o con la malabsorción de calcio y vitamina D.

Recuerda...

HLA B27 no se incluye en los criterios diagnósticos de EA y es independiente de la gravedad (en el Reiter sin embargo la asociación con HLA B27 se asocia a peor pronóstico).

La afectación axial de la EA es erosiva, pero no lo es la afectación periférica.

La dactilitis o "dedo en salchicha" se produce por afectación de la IFP e IFD. Es típico del Reiter (más en pies) y de la psoriasis (más en manos). Recuerda que en la AR no se afecta la IFD.

La artritis periférica de la EII se asocia a la actividad de la enfermedad, por lo que mejora con el mismo tratamiento. La afectación axial es, sin embargo, independiente del curso de la enfermedad intestinal. El uso de AINE puede empeorar la clínica digestiva e incluso precipitar un brote.

Enfermedad de Whipple (MIR)

Artritis (90% en rodillas y tobillos), generalmente de forma aguda, migratoria, transitoria (sin erosiones), y con una evolución independiente al cuadro intestinal. Aparece espondilitis anquilosante en un 20% de casos y HLA B27 (30%) en pacientes con artritis axial.

Otras enfermedades intestinales que asocian síntomas articulares son las derivaciones intestinales, enfermedad pancreática, colitis colágena, esteatorrea idiopática...

7.2. Artritis psoriásica

Es una artropatía inflamatoria y seronegativa que afecta hasta al 30% de pacientes afectados de psoriasis. La psoriasis se registra en el 1,5-2% de la población general; en contraste, su prevalencia en pacientes con artritis seronegativa es del 20%.

Etiología

De causa desconocida, se plantea la relación con factores ambientales y genéticos (agregación familiar, antígenos de histocompatibilidad B17, B37, A26, B38, Cw6 y DR7a; el antígeno DR4 puede ser un marcador de la gravedad de la artritis; el HLA-B27 se encuentra en el 30-60% de los enfermos con sacroilitis o espondilitis anquilosante).

	REITER	A. GONOCÓCICA	A. PSORIÁSICA
CONJUNTIVITIS	Sí	No	Sí
UVEÍTIS	Sí	Sí	Sí
ÚLCERAS ORALES	Sí	No	
BALANITIS	Sí	No	
QUERATO-DERMIA BLE-NORRÁGICA	Sí	No	+/-
SACROILITIS	+/-	No	+/-
ARTRITIS	MMII	MMSS MMII	MMSS
CULTIVO, GONOCOCO	+/- no excluye artritis reactiva	En sangre, lesiones cutáneas, o líquido sinovial: enf. gonocócica diseminada	No
HLA B27	30-50%	10%	50%
CURSO	Recurrente	Agudo	Crónico
RESPUESTA A PENICILINA	No	Sí	No

Tabla 7. Diagnóstico diferencial.

Manifestaciones clínicas

El desarrollo de artritis psoriásica no tiene preferencia por sexos. El comienzo ocurre a una edad media de la vida. La psoriasis precede cronológicamente a la artritis en más del 60% de los casos y, a menudo, durante muchos años. Encontramos varios patrones artropáticos. En todos ellos es **muy frecuente la afectación de IFD** –las articulaciones más afectadas– y dactilitis

de manos y pies. En las formas de larga evolución, puede desarrollarse amiloidosis.

- **Oligoartritis asimétrica:** **tradicionalmente** era el patrón más **frecuente**, aunque en las últimas series ocupa el segundo lugar (30%). Es de evolución episódica, con brotes que pueden durar semanas o meses y que dejan lesiones residuales o ninguna secuela. Afecta a los dos sexos por igual. Es frecuente la asociación con **onicopatía** (pitting). Es la forma con **complicaciones oculares** más frecuente (**MIR**).
- **Poliartritis simétrica:** en la actualidad es el patrón más **frecuente (40%)**. Parecida a la artritis reumatoide (**sin nódulos**), aunque menos invalidante y con carácter evolutivo, en general, más leve. Parece predominar en mujeres y se asocia a HLA DR4. Puede ser FR positivo.
- **Espondiloartritis psoriásica (7-10%):** la espondilitis psoriásica puede comenzar después de los 40 años y, a veces, se acompaña de afectaciones radiográficas importantes. Los pacientes son **HLA B27** positivos en el 30-60% de los casos. El 20-30% de los pacientes con artritis psoriásica tienen una sacroilitis no acompañada de espondilitis.
- **Artritis exclusiva de IFD (5%):** asociada a onicopatía de las uñas correspondientes. Generalmente, es una forma de comienzo que evoluciona luego a los otros patrones.
- **Forma mutilante (5%):** se caracteriza por una lisis y reabsorción de los huesos y articulaciones de los dedos de las manos y de los pies, así como de las metacarpofalángicas y metatarsófalángicas. Puede ser una forma aislada o bien la evolución de las otras (**MIR**).



Figura 8. Dactilitis o "dedos en salchicha". Típicos de la artritis psoriásica y del Reiter, aunque también pueden verse en la esclerodermia.



Figura 9. Artropatía psoriásica con afectación de IFD (a diferencia de la AR).



Figura 10. Resorción ósea en falanges distales en artritis psoriásica.

Diagnóstico

Es un diagnóstico fundamentalmente **clínico**, ante la coexistencia de psoriasis y de artritis (**MIR**).

Datos de laboratorio

Se produce un aumento de reactantes de fase aguda y puede disminuir el complemento. Podemos encontrar una anemia normocítica-normocrómica, propia de procesos crónicos. El FR suele ser negativo (en la forma poliarticular simétrica es positivo en el 25% de los casos). Podemos encontrar una hipergammaglobulinemia IgA e hiperuricemia (**MIR**).

Radiología

Comparte rasgos con la artritis reumatoide (tumefacción de partes blandas, disminución del espacio articular, erosiones, quistes subcondrales...) pero a diferencia de ésta, no es propia la osteoporosis, es generalmente asimétrica, se afectan las IFD y existe mayor frecuencia de reabsorciones óseas (imagen en lápiz-copa y lápiz-lápiz).

Tratamiento

El tratamiento de artritis psoriásica incluye:

- Tratamiento sintomático: AINEs y/o corticoides intraarticulares.
- FAME sintéticos: convencionales (MTX, leflunomida, sulfazalacina) e inhibidores de diana específica (apremilast).
- Biológicos: los biológicos aprobados para artritis psoriásica son fármacos anti-TNF, anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab) y anti-IL12/23 (ustekinumab).
- Inhibidores de diana específica: tofacitinib (inhibidor de YAK 1 y 3), aprobado recientemente.

Recuerda...

No indicar apremilast en pacientes con antecedentes psiquiátricos porque se ha descrito aumento de riesgo de suicidio.

	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	A. REACTIVA	ESPONDILOARTROPATÍA PSORIÁSICA	ARTROPATÍAS ENTEROPÁTICAS (EII)
EPIDEMIOLOGÍA	Varones 30 años 90% HLA B27+	Jóvenes (20-40 años) 30-50% HLA B27+	20-40% de los pacientes con artritis psoriásica , principalmente los HLA B27+ Varones > Mujeres	10-20% de pacientes con EII Varones = Mujeres 50-75% HLA B27+
MANIFESTACIONES ARTICULARES	Axiales: lumbalgia y cervicalgia inflamatoria, sacroilitis en Rx Periférica: caderas y hombros Entesitis: entesitis aquilea (+ frec.), fascia plantar, costosternal	Axiales: lumbalgia inflamatoria, pueden tener sacroilitis Periférica: oligoartritis de MMII Entesitis aquilea, dactilitis	5 tipos. El más frecuente: poliartritis Axiales: lumbalgia y cervicalgia inflamatoria, sacroilitis en Rx Dactilitis , tenosinovitis, entesitis	Tipo I (oligoarticular): asimétrico, periférico, curso paralelo a actividad intestinal Tipo II (poliarticular): simétrico, migratorio, independiente de actividad intestinal Tipo III (espondiloartropatía): independiente actividad intestinal. HLA-B27 +
MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	• Uveítis anterior unilateral. • Insuficiencia aórtica. • Fibrosis pulmonar lóbulos superiores. • Fracturas vertebrales. • Síndrome mielo-compresivo. • Nefropatía IgA.	Uretritis, cervicitis o enteritis previa sintomática • Conjuntivitis. • Balanitis circinada. • Queratodermia bleno-hemorrágica.	Psoriasis (no relación directa con afectación articular) • Onicopatía. • Oculares (conjuntivitis, iritis, uveítis asociada a HLA B27+).	• Uveítis si HLA-B27+. • Osteomalacia (malabsorción). • Osteoporosis. • Amiloidosis.
TRATAMIENTO	Fisioterapia Axial: AINE, antiTNF Periférica: AINE, FAME (SZS, MTX), antiTNF, corticoides intraarticulares Cirugía si procede	= E. anquilosante	= E. anquilosante MTX: muy eficaz a nivel cutáneo y articular	= E. anquilosante En la tipo I es importante controlar la patología intestinal

Tabla 8. Resumen de las espondiloartropatías seronegativas.

Tema 8

Enfermedades metabólicas óseas

Autores: Chamaida Plasencia Rodríguez, H. U. La Paz (Madrid). David Bernal Bello, H. U. de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid). Francisco Javier Teigell Muñoz, H. Infanta Cristina (Parla, Madrid).

Enfoque MIR

Dentro de este bloque destaca la osteoporosis, que es una enfermedad que siempre preguntan en el MIR. Las preguntas se centran principalmente en los tratamientos. En los últimos años también preguntado la enfermedad de Paget (recuerda las imágenes radiográficas características) y la osteomalacia secundaria a insuficiencia de vitamina D.

8.1. Osteoporosis

Enfermedad caracterizada por un aumento de la fragilidad esquelética con tendencia al desarrollo de fracturas, debida a una disminución de la masa ósea (tanto mineral como matriz colágena, por una tasa de resorción ósea superior a la de síntesis) y a una alteración de la calidad del hueso.

Etiopatogenia

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, fenómeno denominado remodelado óseo. Con ello, el hueso tiene la finalidad de adaptarse a las necesidades mecánicas y mantener la homeostasis del calcio. En el remodelado óseo intervienen los osteoclastos (destruyen de hueso) y los osteoblastos (reponen hueso), que actúa de manera coordinada en las "unidades de remodelación". La osteoporosis se produce cuando la destrucción ósea es mayor a la formación, es decir, hay un balance negativo, o cuando hay un aumento del recambio óseo.

Epidemiología

Se trata de la enfermedad metabólica ósea más frecuente (30-40% de todas las mujeres posmenopáusicas y casi la mitad de los mayores de 75 años). La osteoporosis es un trastorno generalizado del esqueleto, pero sus secuelas clínicas principales dependen de las fracturas de vértebras, muñecas, cadera, húmero y tibia.

Clasificación

Diferenciamos dos grandes grupos etiológicos (ver tabla 1).

Factores de riesgo

Los principales son el sexo femenino y la edad. Otros factores de riesgo son la raza blanca, antecedentes familiares de osteo-

Primaria

- **Tipo I o posmenopáusica:** mujeres (51-75 años). Se caracteriza por una pérdida acelerada de hueso trabecular; clínicamente son más frecuentes las fracturas de cuerpos vertebrales y distal de brazo (fractura de Colles).
- **Tipo II o senil:** mujeres y varones >70 años. Es debida a la pérdida no tan acelerada de hueso trabecular y cortical proximal de húmero, cuello femoral, tibia y pelvis (MIR).
- **Idiopática juvenil o del adulto joven.**

Secundaria

- **Alimentaria:** ingesta baja de calcio, malabsorción, exceso de proteínas, déficit de vitamina D...
- **Endocrinopatías:** hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, hipogonadismo, déficit de GH, hiperprolactinemia...
- **Metabólicas:** diabetes, acidosis, hemocromatosis, intolerancia a la lactosa...
- **Genéticas:** osteogénesis imperfecta, homocistinuria, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan.
- **Farmacológicas:** corticoides, heparina, antiestrógenos, inhibidores de la aromatasa...
- **Tumores:** tumores primarios o metastásicos, mieloma...
- **Otros:** inmovilización, artritis reumatoide, ingravidez, alcoholismo...

Tabla 1. Clasificación de la osteoporosis.

porosis, déficit de estrógenos (anovulación en la anorexia, menopausia precoz, ejercicio excesivo...), peso corporal bajo para su estatura (la obesidad no es factor de riesgo), alcohol, tabaco (disminuye los estrógenos), cafeína, consumo de sal... (MIR).

El índice de FRAX permite estimar el riesgo de fractura en los próximos 10 años a partir sólo de factores de riesgo clínicos (incluye edad, sexo, fractura por fragilidad previa, antecedentes familiares de fractura de cadera, toma de corticoides, causas secundarias de osteoporosis), o añadiendo también datos densitométricos. Se considera alto riesgo de fractura de cadera $\geq 3\%$ y alto riesgo de fractura mayor osteoporótica $\geq 7,5-10\%$.

(Ver tabla 2 en la página siguiente)

Cuadro clínico

Es asintomática hasta que aparecen las fracturas. Las **fracturas por fragilidad** son las que se producen por una "caída simple", desde la propia altura del paciente (MIR). Las fracturas por fragilidad son una causa importante de morbilidad.

- **Fractura vertebral:** pérdida de más del 20% de la altura vertebral, que se acompaña de cifosis progresiva y disminución de la talla. En muchas ocasiones no produce dolor (fractura

RIESGO ALTO (≥2% CADA UNO)

Edad ≥65 años.
 IMC <20.
 Fracturas por fragilidad previas.
 Fracturas por fragilidad maternas.
 Corticoides >5 mg/día durante >3 meses.
 >2 caídas al año.

RIESGO MODERADO (1% CADA UNO)

Tabaquismo activo.
 Consumo de alcohol >3 unidades/día.
 Menopausia precoz (<45 años).
 Amenorrea 1.ª y 2.ª.
 Hipogonadismo en varón.
 Enfermedades que ↓ densidad mineral ósea.
 Fármacos que ↓ densidad mineral ósea.
 Factores asociados a caídas: trastornos de visión, psicofármacos, ictus, Parkinson...

Tabla 2. Factores de riesgo clínico de fractura.

por fragilidad). De hacerlo, se caracteriza por un dolor intenso las primeras semanas que va remitiendo lentamente (fractura clínica). Es de carácter mecánico, empeorando con los movimientos. La localización más frecuente es en vértebras dorsales (medias y bajas) y en columna lumbar (MIR). La presencia de fracturas vertebrales por encima de D4 debe hacer pensar en otros factores etiológicos (p. ej., fracturas patológicas por metástasis) (MIR).

- **Fractura de huesos largos:** las de cadera son las que causan complicaciones más graves. Habitualmente, son consecuencia de una caída y se acompañan de dolor agudo y deformidad importante.

Pruebas complementarias

Sospecharemos osteoporosis cuando se observen manifestaciones clínicas propias y cuando se detecten factores de riesgo. Las pruebas a realizar son:

- **Análítica:** no existe ningún parámetro analítico patognomónico. Solicitaremos marcadores de metabolismo fosfo-cálcico y parámetros para descartar causas secundarias de osteoporosis (hormonas tiroideas, proteinograma, vitamina-D, PTH, perfil hormonal, perfil renal y hepático). En la osteoporosis primaria la calcemia, fosfatemia y fosfatasa alcalina son normales, aunque en un 20% de los casos de la tipo I se encuentra hipercalcemia (MIR).
- **Radiografía:** su principal aplicación es la detección de fracturas por fragilidad y clínicas, fundamentalmente vertebrales. Es poco sensible para detectar disminución de densidad ósea (sólo se aprecian cambios cuando la pérdida ósea es >30%). A nivel vertebral, reproduce una pérdida de la estríación horizontal, resalte de los platillos vertebrales y aplastamiento vertebral. En los huesos largos se produce un ensanchamiento medular y un adelgazamiento cortical.
- **Densitometría ósea:** para la confirmación diagnóstica y cuantificar la pérdida de densidad mineral ósea. Se debe realizar, siempre que sea factible, en la columna lumbar y el fémur proximal (MIR 19, 33). Al ofrecer datos cuantitati-

vos permite comparar resultados con estudios previos. Esta prueba está indicada en:

- Fractura por fragilidad.
- Presencia de factores de riesgo de fractura mayores.
- FRAX para fractura principal ≥ 5%.
- Tratamiento con glucocorticoides, inhibidores de aromatasa o antiandrógenos.
- Enfermedades asociadas a osteoporosis secundaria.

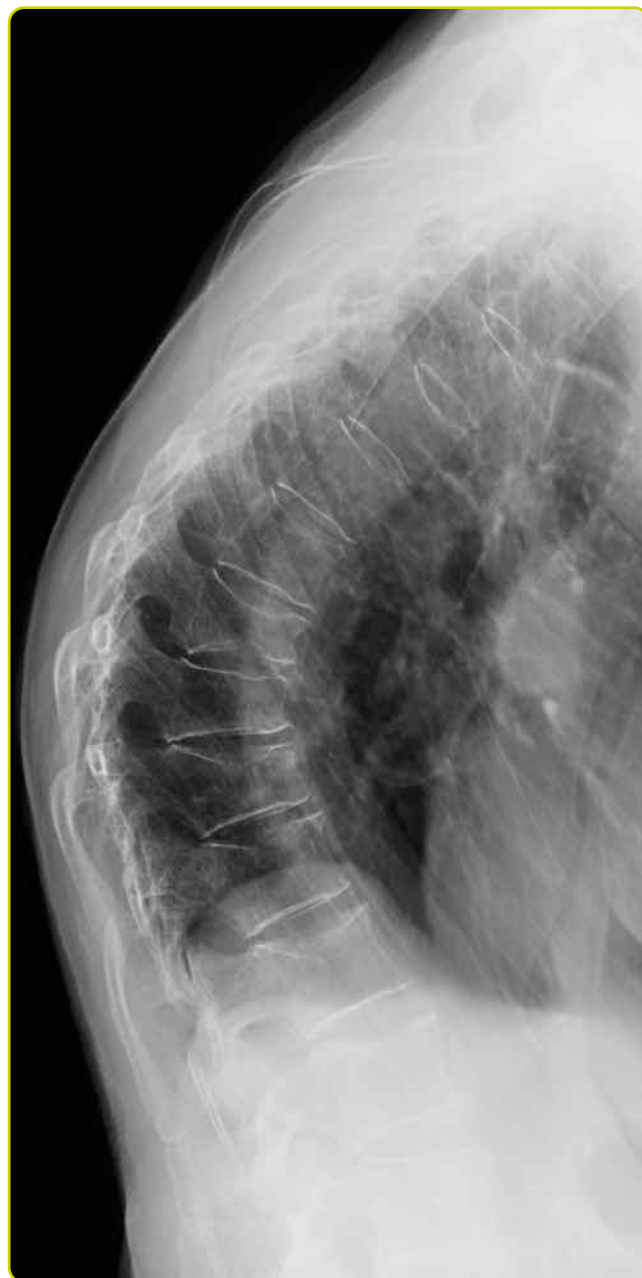


Figura 1. Aplastamientos vertebrales múltiples en vértebras dorsales, con aumento de la cifosis dorsal.

Diagnóstico

La OMS ha propuesto que para el diagnóstico de osteoporosis se use el criterio densitométrico: valor de densidad mineral ósea inferior a la media de mujeres jóvenes (T-score) en 2,5 desviaciones estándar (MIR). Para mujeres premenopáusicas y

varones jóvenes se ha sugerido un valor de densidad mineral ósea inferior a la media de su misma edad y sexo (Z-score) en 2 desviaciones estándar (MIR). Además del criterio densitométrico la osteoporosis puede diagnosticarse cuando se desarrollan fracturas por fragilidad en mujeres posmenopáusicas y en varones >50 años.

Valores de T score:

- ≥ -1 : normal.
- -1 a -2,5: osteopenia.
- $\leq -2,5$: osteoporosis.

Tratamiento

Medidas no farmacológicas

Las principales medidas no farmacológicas que contribuyen a la prevención de osteoporosis engloban el ejercicio físico, eliminación de tóxicos, ingesta adecuada de productos lácteos y exposición solar adecuada.

La actividad física es una medida no farmacológica que contribuye a un aumento de ganancia de masa ósea en gente joven- edad media, y también ha demostrado la prevención de caídas en ancianos, y por tanto, indirectamente puede prevenir el desarrollo de fracturas (MIR 12, 74).

Calcio y vitamina D

Se considera que se debe administrar calcio y vitamina D a los pacientes con osteopenia y osteoporosis, pues su deficiencia resulta perniciosa. La dosis adecuada de calcio son 1000-1200 mg diarios y la de vitamina D 800-1000 UI diarias. El calcio se administrará preferiblemente en forma de alimento; si con la dieta no se alcanza la ingesta adecuada recurriremos a suplementos farmacológicos. Actualmente está en debate si los suplementos farmacológicos de calcio aumentan el riesgo cardiovascular. En pacientes con hipercalcemia no están indicados los suplementos farmacológicos de calcio.

Tratamiento farmacológico específico

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis actúan a nivel de dos mecanismos de acción: osteoformador (PTH s.c.) o antirresortivo (bifosfonatos, denosumab, SERM y estrógenos). La calcitonina ha dejado de usarse por su efecto carcinógeno.

- **Bifosfonatos** (alendronato, risedronato, zoledronato...): constituyen en general la primera línea de tratamiento. Son inhibidores de la resorción ósea, indicados en las formas **severas**, las inducidas por **esteroides**, y en la osteoporosis de la mujer posmenopáusica. No deben utilizarse en pacientes con FG menor a 30-35 ml/min. Entre sus reacciones adversas destacan:
 - Gastrointestinales (entre ellas **esofagitis** (MIR), especialmente por alendronato): aparece con las formas orales, no con zoledronato que es i.v.
 - **Osteonecrosis de mandíbula** (MIR 20, 180; MIR 18, 123; MIR 12, 165; MIR 11, 139; MIR 10, 128) (1/100.000 pacientes/año de tratamiento): aparece principalmente en pacientes con procesos neoplásicos tratados con bifosfonatos intravenosos como el zoledrónico.

- Fracturas de fémur subtrocanteréas atípicas (<30 casos/100.000 pacientes/año de tratamiento): en pacientes tratados con bifosfonatos de forma prolongada.

- **Denosumab**: es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANK-ligando. Indicado en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, reduciendo el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Se administra vía s.c. por lo que es útil en pacientes con esofagitis o problemas gastrointestinales.

Debido a la inhibición que ejerce sobre el osteoclasto y la resorción ósea, tiene efectos secundarios similares a los bifosfonatos: se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula y de fracturas atípicas. Puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, vigilando el desarrollo de hipocalcemia. Se han descrito además casos de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del fármaco, atribuibles a un efecto rebote. Por todo ello, se recomienda mantener el tratamiento con denosumab al menos 5 años, y tras su suspensión, realizar posteriormente un "sellado" del tratamiento con administración de bifosfonatos al menos 1-2 años.

- **Estrógenos**: el tratamiento con estrógenos ha descendido significativamente por las contraindicaciones y efectos adversos que ahora se conocen. El tratamiento con estrógenos en la mujer posmenopáusica posiblemente esté indicado cuando existan síntomas climatéricos persistentes y cuando no se toleran otros fármacos.

- **Absolutas**: antecedente de cáncer de útero o de mama, melanoma, TEP reciente, hepatopatía severa, obesidad mórbida, HTA severa.

- **Relativas**: pancreatitis, tabaquismo, endometriosis, TVP, mastopatía fibroquística severa.

Incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama a partir de los 5 años de tratamiento; su uso obliga a la realización de controles ginecológicos y mamografías anuales.

- **Modificadores selectivos de los receptores estrogénicos o SERM (raloxifeno, bazedoxifeno y tamoxifeno)** (MIR): la indicación de estos fármacos es más estricta; se emplean en pacientes postmenopáusicas jóvenes (<65 años) con osteoporosis leve en columna. Reducen el recambio y la pérdida de masa ósea. También reducen el riesgo de cáncer de mama y mejoran el perfil lipídico, aunque esto no se correlaciona con un efecto protector de la enfermedad cardiovascular. El raloxifeno y el bazedoxifeno no aumentan ni disminuyen el riesgo de cáncer de endometrio en comparación con placebo, mientras que el tamoxifeno sí que aumenta el riesgo. Ambos fármacos aumentan el riesgo de tromboembolismos, aunque el riesgo es mayor con tamoxifeno. El raloxifeno no disminuye la aparición de sofocos. La indicación de estos fármacos es muy estricta.
- **PTH recombinante humana (teriparatida)**: tiene efecto anabólico/osteoformador (estimula la formación ósea), por lo que está indicado en las osteoporosis más severas, fundamentalmente en pacientes con 2 o más fracturas vertebrales. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no de cadera. Se administra vía s.c. diaria durante 2 años. Deben realizarse controles de calcemia pues puede producir hipercalcemia. Está contraindicada en pacientes con hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget y pacientes que hayan recibido radioterapia en esqueleto.

- **Tiazidas:** los diuréticos tiazídicos tienen efectos diversos sobre los electrolitos y el metabolismo mineral, incluyendo la **reducción en la excreción urinaria de calcio** y el aumento en excreción urinaria de sodio, fosfato y magnesio. Han demostrado (en estudios transversales) aumentar la masa ósea y reducir la prevalencia de fracturas. También tienen efecto sobre la diferenciación de los osteoblastos. Las tiazidas están indicadas en pacientes con **osteoporosis con hipercalcemia** (MIR 13, 135).

Indicaciones de tratamiento específico de osteoporosis

Evaluablemos a cada paciente individualmente para elegir el fármaco más adecuado en cada caso. Tienen indicación de tratamiento los pacientes con **fractura por fragilidad previa** (MIR 17, 195) y los pacientes con **riesgo alto de fractura**. En líneas generales la mayoría de pacientes tienen indicación de bifosfonatos. Cuando el paciente tiene 2 o más fracturas vertebrales puede ser más beneficioso iniciar tratamiento con teriparatida.

Situaciones clínicas peculiares

Osteoporosis inducida por corticoides

Es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. El riesgo de fractura producida por los corticoides depende de varios factores: la densidad mineral ósea al comienzo del tratamiento, la dosis diaria y acumulada, y la enfermedad subyacente. La pérdida de densidad mineral ósea es rápida, sobre todo durante el primer año, incluso con dosis bajas de corticoide. El hueso trabecular es el más afectado. La prevención y el tratamiento de la osteoporosis se iniciarán tan pronto como sea posible. Todos los pacientes en tratamiento con corticoides deben tomar aportes adecuados de vitamina D y calcio (ya sea procedente de la dieta o con suplementos) (MIR 15, 94). Se deben indicar medidas preventivas a los pacientes que vayan a tomar dosis de prednisona equivalentes ≥ 5 mg/día durante más de 3 meses. En los casos en los que sea preciso iniciar tratamiento farmacológico, los fármacos aprobados son los bifosfonatos, la teriparatida y el denosumab.

Osteoporosis en la mujer premenopáusica

En la osteoporosis premenopáusica es imprescindible un estudio analítico completo para **descartar causas secundarias**, que se deben corregir si se encuentran como primera medida terapéutica. La presencia de fracturas por fragilidad en mujeres jóvenes las clasifica de alto riesgo y obliga además a iniciar tratamiento farmacológico, que puede realizarse con bifosfonatos, terapia hormonal o teriparatida (MIR 16, 229).

Osteoporosis del varón

El tratamiento es superponible al de la mujer postmenopáusica con los fármacos previamente indicados, a excepción de estrógenos y SERM que no se usan en el varón. Si existe hipogonadismo se usan andrógenos.

Recuerda...

Es la desnutrición la que se asocia a osteoporosis. La obesidad, al estar aumentada la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, previene el desarrollo de osteoporosis.

8.2. Osteomalacia

La osteomalacia es un trastorno del hueso, caracterizado por una disminución de la mineralización del osteoide recién formado en los sitios de recambio óseo. Varios trastornos diferentes causan osteomalacia a través de mecanismos que dan como resultado hipocalcemia, hipofosfatemia o inhibición directa del proceso de mineralización.

Etiología

Alteraciones del metabolismo de la vitamina D

Son la causa más frecuente de osteomalacia.

- Falta de exposición solar o de aporte en la dieta de vitamina D.
- Malabsorción de vitamina D por patología digestiva (MIR 13, 66), especialmente resección gástrica o intestinal.
- Alteración en el metabolismo de la vitamina D:
 - Déficit de la 25-hidroxilación hepática (hepatopatía crónica grave).
 - Déficit de la 1-alfa-hidroxilación renal (insuficiencia renal crónica o déficit congénito de la 1-hidroxilasa renal (raquitismo vitamina D dependiente tipo I)).
 - Pérdida renal de 25-dihidroxitamina D (síndrome nefrótico).
 - Anomalías del receptor de 1,25-dihidroxitamina D (raquitismo congénito vitamina D dependiente tipo II).
 - Aumento del catabolismo de la vitamina D (tratamiento antiepiléptico y tuberculostático).

Osteomalacias hipofosfatémicas

El riñón regula la homeostasis del fosfato a través de su reabsorción tubular, por lo que en este tipo de osteomalacias solemos encontrar alteraciones en la reabsorción tubular del fosfato, ya sea hereditario o adquirido. En la regulación del metabolismo del fosfato influyen la PTH, la 1,25-dihidroxitamina D y el FGF-23 (factor de crecimiento de fibroblastos, que tiene efecto fosfatúrico).

- Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos:
 - Congénita: raquitismos hipofosfatémicos congénitos (ligado al X, autosómico dominante, autosómico recesivo y asociado a hipercalcemia).
 - Adquirida: osteomalacia tumoral, disfunción del túbulo renal (síndrome de Fanconi).
- Depleción de fosfato: baja ingestión (antiácidos no absorbibles).

Otras causas

Destaca la hipofosfatasa, debida a un defecto congénito de la actividad de una isoenzima de la fosfatasa alcalina (a diferencia del resto de osteomalacias, la fosfatasa alcalina está **disminuida**, importante para el diagnóstico diferencial). También son causa de osteomalacia la fibrogénesis imperfecta y la asociada a tratamientos como aluminio.

Características clínicas

Los síntomas tienen inicio insidioso:

- Dolor esquelético difuso (síntoma más frecuente): más frecuente en región baja de la espalda, pelvis y extremidades inferiores.
- Hiperestesia ósea.
- Debilidad muscular de predominio proximal.
- Mayor incidencia de fracturas.
- Otras: espasmos musculares, signo de Chvostek positivo, dificultad para caminar.

Laboratorio

Los hallazgos de laboratorio dependerán de la causa de osteomalacia.

- La fosfatasa alcalina está aumentada en todas ellas excepto en la hipofosfatasa.
- En la osteomalacia por déficit de vitamina D, encontraremos disminución de 25-hidroxivitamina D, fosfatasa alcalina elevada, y suele haber discreta hipocalcemia e hipocalciuria. El déficit de vitamina D produce hiperparatiroidismo secundario (a diferencia del resto de osteomalacias, donde la PTH suele estar normal).
- En la osteomalacia hipofosfatémica, el fosfato sérico está disminuido y el urinario aumentado. El calcio sérico será normal y la calciuria será normal, a excepción de la osteomalacia hipofosfatémica asociada a hipercalcemia, donde lo encontraremos elevado. Podemos encontrar FGF-23 aumentado.

Radiología

Es frecuente observar una disminución generalizada de la densidad mineral ósea con adelgazamiento cortical, pero esto es poco específico. Más específicos son los hallazgos en cuerpos vertebrales y líneas de pseudofractura de Looser-Milkman.

- **Cuerpos vertebrales:** disminución de la mineralización ósea con pérdida de trabéculas secundarias que da una imagen "borrosa", como si la radiografía fuera de mala calidad (imagen en **vidrio esmerilado**). Si el cuadro es muy avanzado produce una concavidad de los cuerpos vertebrales (**vértebras en bacalao**) e imagen de aumento de discos vertebrales con biconvexidad.
- **Líneas de Looser-Milkman (MIR) (ver figura 2):** bandas radiotransparentes de 2-5 mm con borde esclerótico. Se suelen encontrar en cuello femoral, pubis e isquion. Frecuentemente son bilaterales y simétricas. Se postula que estas líneas corresponden a fracturas de estrés o erosiones óseas por pulsaciones arteriales.
- **Otros hallazgos en formas más severas:** acortamiento y arqueamiento de la tibia, fracturas patológicas, deformidad de cadera coxa profunda y desproporción céfalo-pélvica.

Densidad mineral ósea (DMO)

No es una prueba necesaria para diagnóstico de osteomalacia.

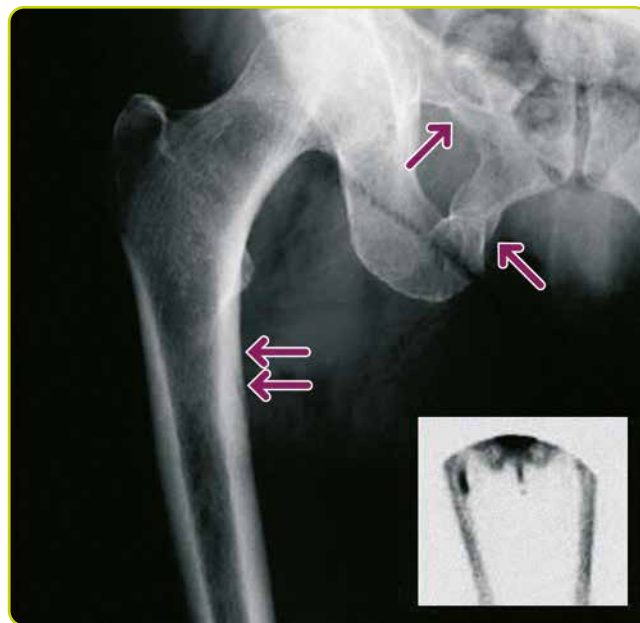


Figura 2. Osteomalacia: líneas de pseudofractura de Looser-Milkman.

En osteomalacia asociada a déficit de vitamina D puede existir reducción de la DMO a nivel de cadera, cuerpo vertebral y antebrazo.

Biopsia ósea

El **diagnóstico definitivo** se realiza con la **biopsia ósea** (tejido osteoide aumentado de grosor, con un tiempo de desfase en la mineralización de más de 100 días, detectado mediante marcaje con tetraciclinas). Sin embargo, es raro que llegue a realizarse porque es una prueba muy invasiva. El diagnóstico puede hacerse con la combinación de datos clínicos y analíticos.

Diagnóstico diferencial

- Debilidad muscular: miopatías.
- Cuadros con dolor óseo: metástasis óseas.
- Hipocalcemia: hipoparatiroidismo.
- Fosfatasa alcalina elevada: hepatopatías a expensas de la forma hepática, otras osteopatías (enfermedad de Paget).
- Otros: osteoporosis, mieloma.

(Ver tabla 3 en la página siguiente)

Tratamiento

- Osteomalacia por déficit de vitamina D: vitamina D v.o. asociada a ingesta adecuada de calcio. En caso de malabsorción severa, se puede administrar la vitamina D por vía i.m.
- Osteomalacia hipofosfatémica: fosfato v.o. y calcitriol (excepto en la asociada a hipercalcemia, donde no administraremos calcitriol por riesgo de litiasis renal). En la osteomalacia hipofosfatémica tumoral el tratamiento es la resección del tumor.
- En la hipofosfatasa se ha usado teriparatida y recientemente está disponible el reemplazo enzimático.

	DÉFICIT DE VITAMINA D	HIPOFOSFATEMIA (LIGADA A X Y TUMORAL)	HIPOFOSFATEMIA ASOCIADA A HIPERCALCIURIA	HIPOFOSFATASIA
CALCEMIA	↓ ó N	N		
FOSFATEMIA		↓		N ↑
F. ALCALINA	↑			↓
25(OH)-D	↓ ↓	N		
1,25(OH)-D	↓ N ↑	↓ ó N	↑	N
CALCIURIA	↓ ↓	N	↑	N
FOSFATURIA	N	↑ ↑		N
PTH	↑	N		

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en distintas etiologías de osteomalacia (MIR 10, 77).

8.3. Enfermedad de Paget

Se trata de una enfermedad del tejido óseo, al que afecta de forma focal, caracterizada por una anomalía de la remodelación ósea que es excesiva y anárquica, con estructura patológica (médula fibrosa, trabéculas toscas y hueso laminar desorganizado con imagen en mosaico).

Afecta con más frecuencia a **varones**, aumentando su prevalencia con la edad. Se desconoce la etiología: la presencia de inclusiones virales (paramixovirus como el sarampión, VRS o del moquillo canino), en el núcleo de osteoclastos sugiere la posibilidad de un origen viral en individuos predispuestos genéticamente (el 15% tienen historia familiar) (MIR).

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes permanecen **asintomáticos**, siendo el diagnóstico muchas veces un hallazgo casual. El **dolor óseo primario**, no relacionado con el movimiento, es el síntoma clínico más frecuente. Otras manifestaciones clínicas son el aumento de tamaño del cráneo (**cráneo pagético**) (MIR 13, 104), la cefalea, el aumento de la temperatura local, por aumento de la red vascular, y la aparición de deformidades típicas, como la **tibia en sable** y el fémur en cayado. Podemos encontrar estrías angioides en la retina.

Destacamos como **complicaciones**:

- **Hipoacusia** (por afectación de huesos del oído o compresión del VIII par).
- **Compresión nerviosa**, sobre todo intercostal.
- Elevación del gasto cardíaco por aumento de la vascularización y comunicaciones arteriovenosas en el hueso. Puede llegar a producir **insuficiencia cardíaca** de alto gasto, **estenosis aórtica**.
- Complicaciones neurológicas, por crecimiento de la base del cráneo.
- Mayor frecuencia de litiasis urinaria, por aumento de la calciuria (rara vez hipercalcemia), hiperuricemia y gota.

- Fracturas patológicas.
- Anemia por compresión medular.
- **Sarcoma** (1%): es la complicación más grave. Se trata de la principal causa de sarcoma óseo en el adulto. Clínicamente, se debe considerar ante aumento del dolor y de la tumefacción junto con elevación exagerada de los niveles de fosfatasa alcalina (MIR).

Diagnóstico

- **Alteraciones radiográficas (MIR)**: son bastante características y específicas. La **pelvis** es la estructura más afectada seguida de fémur, cráneo, tibia, columna lumbosacra, clavículas, costillas... Encontramos dos fases:
 - Lítica: **osteoporosis circumsrita**.
 - Esclerótica: aumento de la densidad ósea, frecuente en huesos faciales y vértebras (en marco o en marfil), con aumento del tamaño óseo (por incremento del hueso cortical subperióstico).
- **Análítica**: no se altera ni el hemograma ni la VSG. Se puede acompañar de calciuria pero raras veces de hipercalcemia. Los parámetros bioquímicos de recambio óseo nos permiten estimar la actividad de la enfermedad. El marcador de referencia es la fosfatasa alcalina (MIR), que es marcador de formación ósea.

El PINP (propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I) es otro marcador de formación más sensible y específico. Marcadores de resorción que también podemos encontrar elevados son el CTX (telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I), NTX (telopéptido aminoterminal del colágeno de tipo I) y la hidroxiprolina.

- **TAC**.
- **Biopsia ósea** (diagnóstico diferencial si se duda con la posible presencia de un sarcoma).
- **Gammagrafía con Tc-99**: es muy sensible. Sirve para determinar la extensión de la enfermedad, incluso en el estudio inicial de la enfermedad (MIR).



Figura 3. Cráneo pagético con zonas de osteoporosis circumsrita (MIR 11, 17; MIR 11, 18).



Figura 4. Tibia en sable. La imagen de la derecha muestra una gammagrafía que valora la extensión de la enfermedad.



Figura 5. Osteoporosis circumsrita en la rótula.

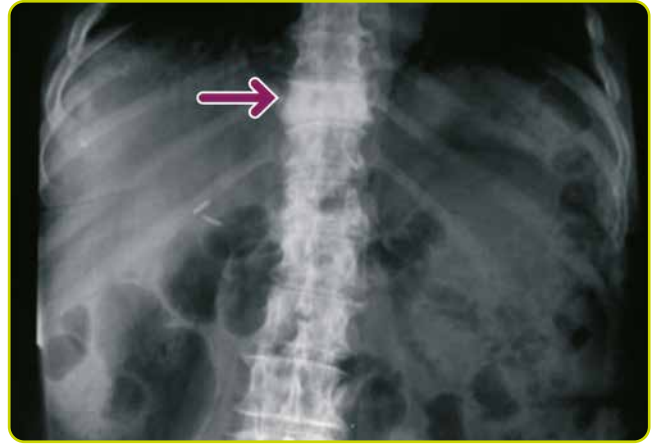


Figura 6. Patrón vertebral en marco típico del Paget.

Tratamiento

La **mayoría no requiere tratamiento**, ya que la enfermedad suele ser localizada y asintomática (MIR).

Se tratan los pacientes **sintomáticos** (dolor óseo persistente, compresión nerviosa, fracturas repetidas, insuficiencia cardíaca...), y entre los **asintomáticos** las indicaciones de tratamiento son:

- Riesgo de progresión de la enfermedad y complicaciones, debido a la localización (base del cráneo por riesgo de sordera y complicaciones neurológicas, columna vertebral por riesgo de complicaciones neurológicas y en los huesos largos de las extremidades inferiores por riesgo de fractura, deformidad y artropatía).
- **Actividad del hueso pagético (elevación de fosfatasa alcalina al doble).**
- Antes de la cirugía articular electiva de hueso pagético.
- En la hipercalcemia de la inmovilización.
- Si hay deformidad ósea.
- Se ha sugerido también tratar a los pacientes jóvenes.

El tratamiento de elección son los **bifosfonatos** (MIR 17, 228; MIR).

Recuerda...

La enfermedad de Paget suele cursar de manera asintomática. Es la causa más frecuente de elevación de la fosfatasa alcalina en el anciano. Ello hace que muchos pacientes se diagnostiquen estando asintomáticos por encontrar una elevación de la fosfatasa alcalina en revisiones rutinarias.

La pelvis es el hueso que más se afecta en el Paget.

La enfermedad de Paget puede ocasionar estenosis aórtica (lo habitual en las enfermedades reumatológicas en que condicionen insuficiencia aórtica).

Tema 9

Esclerosis sistémica

Autores: Irene Monjo Henry, H. U. La Paz (Madrid). Chamaida Plasencia Rodríguez, H. U. La Paz (Madrid). Ilduara Pintos Pascual, H. U. Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

Enfoque MIR

Menos preguntada en últimos años, habitualmente en forma de caso clínico. Tened clara la clasificación y las complicaciones, incidiendo en su menor afectación renal con la llegada de los IECA, y las complicaciones pulmonares como principal causa de mortalidad. Recordad la importancia de la capilaroscopia en la preesclerodermia.

Trastorno multisistémico de etiología desconocida caracterizado por una fibrosis tisular y alteraciones estructurales del lecho vascular. Afecta, fundamentalmente, la piel y ciertos órganos internos, como tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón.

Etiopatogenia

Desconocida. Se plantean tres alteraciones básicas:

- Alteraciones vasculares (daño en el endotelio).
- Trastorno en la síntesis de colágeno.
- Anomalías inmunológicas (alteración fundamentalmente celular).

Podrían intervenir factores genéticos (asociación familiar, HLA DR1, DR2, DR3 y DR5), y ambientales. La sospecha más fuerte

ha podido establecerse entre el contacto con diversas sustancias y la aparición de manifestaciones clínicas parecidas a la esclerodermia: cloruro de polivinilo (polimerización), sílice (mineros), algunos disolventes orgánicos (tricloroetileno, hidrocarburos aromáticos), **silicona** (prótesis mamarias), tratamientos con bleomicina y pentazocina o ingestión de **aceite tóxico**.

Clasificación

Esclerosis sistémica (ver tabla 1)

- Esclerosis sistémica cutánea difusa.
- Esclerosis sistémica cutánea limitada o síndrome de **CREST** (acrónimo en desuso: **C**alcinosis, **R**aynaud, alteración de la motilidad **E**sofágica, **eS**clerodactilia y **T**elangiectasias).
- Esclerosis sistémica sin afectación dérmica o forma sin esclerodermia (Raynaud, ANA positivo, no afección de la piel pero sí afección visceral: pulmonar, cardíaca, renal y/o digestiva).
- Preesclerodermia (Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y anticuerpos positivos).

Esclerodermia localizada

- Morfea.

	DIFUSA	LIMITADA
ENGROSAMIENTO CUTÁNEO SIMÉTRICO	Generalizado en extremidades, cara y tronco	Progresión gradual, dedos, región distal de extremidades o cara
FENÓMENO DE RAYNAUD	Reciente (<1 año inicio con clínica)	De años de evolución, previo a clínica
AFECTACIÓN VISCERAL	Temprana y extensa: • Fibrosis pulmonar intersticial. • Crisis HTA renovasculares. • Gastrointestinales. • Cardíaca: ICC.	• Tardía (es rara la afectación cardíaca o renal <1%). • Esófago, HTP (afección pulmonar más frecuente), (MIR). • Cirrosis biliar primaria.
ANA	Antitopoisomerasa I (anti Scl-70: 40%) Anticentrómero: 10%	Anticentrómero: 70-80%
CAPILAROSCOPIA	Distribución desorganizada de capilares y pérdida capilar	Capilares gigantes y hemorragias
PRONÓSTICO	Malo, peor en varones Muerte por afectación renal, cardíaca o pulmonar	Mejor (muerte por HTP o cirrosis biliar de años de evolución)

Tabla 1. Diferencia entre la esclerodermia difusa y localizada.

- Morfea generalizada.
- Esclerodermia localizada lineal.

Síndromes esclerodermiformes:

- Inducidos por tóxicos.
- Metabólicos: diabetes mellitus, porfiria cutánea tarda.
- Inmunológicos: enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Cuadro clínico (MIR)

La esclerodermia predomina en **mujeres**, con una **edad media** de comienzo a los 40 años. El comienzo suele ser insidioso con dolores generalizados, rigidez, fatiga y/o pérdida de peso.

Fenómeno de Raynaud (90-100%) (MIR 20, 167)

El fenómeno de Raynaud se define por cambios en la coloración cutánea de zonas distales desencadenados por el frío o el estrés. Las crisis habitualmente presentan tres fases: **palidez** (por vasoespasmo), **cianosis** (sangre desoxigenada) y **rubor** (hiperemia reactiva). En algunos pacientes puede no producirse la secuencia completa (aunque la palidez no suele faltar).

Se habla de “enfermedad” de Raynaud cuando el fenómeno no se asocia a otra patología subyacente (idiopático o primario: 50%, más frecuente en mujeres) y de “síndrome” de Raynaud (secundario) cuando sí existe tal asociación. La esclerodermia es la enfermedad sistémica que más comúnmente se asocia al Raynaud, siendo éste una manifestación muy frecuente (>90% de los pacientes) (MIR) y habitualmente **inicial** de la enfermedad, precediendo en varios años (en la forma limitada) o meses (en las formas difusas) al resto de manifestaciones clínicas.

El diagnóstico se realiza con **test de provocación** (exposición a agua fría y observación de la respuesta típica de palidez, cianosis y rubor). La **capilaroscopia** contribuye a diferenciar la enfermedad de Raynaud (el resultado capilaroscópico no ofrecerá alteraciones) del síndrome de Raynaud (que cursa con capilaroscopia alterada, con presencia de dilataciones, hemorragias o pérdida de capilares) (MIR 14, 11).

Para el tratamiento, en la mayoría de los casos es suficiente con evitar la exposición al frío y a factores estresantes. En casos severos, son de elección los **calcioantagonistas**, en especial los dihidropiridínicos, aunque pueden usarse otros vasodilatadores. Los betabloqueantes están contraindicados (MIR 14, 12), pues pueden desencadenar nuevos episodios y, por tanto, exacerbar



Figura 1. Fenómeno de Raynaud. Fase de palidez y fase de cianosis.

la clínica. Como caso extremo, si falla el tratamiento médico, puede realizarse simpatectomía quirúrgica.

Es importante conocer el diagnóstico diferencial con la **acrocirosis**: enfermedad que también es más frecuente en mujeres jóvenes, con frialdad y cianosis persistente y simétrica, no episódica, de manos y menos de pies, ausencia de palidez y sin signos de isquemia. Los pulsos están conservados. Es una patología benigna que no precisa tratamiento.

Regla mnemotécnica

PCR

Pálido

Cianótico

Rojo

Alteraciones cutáneas (98-100%)

Son la manifestación **más característica** de la esclerosis sistémica. Se produce en una serie de **fases**.

1. Inicialmente, es una fase **edematosa** que afecta fundamentalmente a los dedos de las manos (dedos en salchicha).
2. Progresivamente se pasa a una fase **indurativa** en la que encontramos una piel cérea, brillante, engrosada y tirante, difícil de pellizcar, que en la cara da lugar a una falta de expresividad por desaparición de las arrugas, **microstomía** y aumento de pliegues peribucal, y en los dedos a una esclerodactilia.
3. Con el tiempo la piel se adelgaza –fase **atrófica**–, que lleva en la mano a la aparición de contracturas en flexión, reabsorción de las falanges distales (acroosteólisis) acompañada de úlceras en las yemas de los dedos (“en mordedura de rata”) y en prominencias óseas, pérdida de pelo, alteraciones de la pigmentación (hiper e hipo), **calcinosis**, y telangiectasias en la cara y las manos.

Las manifestaciones cutáneas son similares en la forma limitada (CREST) y en la forma difusa, pero se diferencian en la extensión y la severidad de las mismas (las lesiones se concentran en manos, pies y antebrazos en la forma limitada mientras que se extienden a brazos y cara en la forma generalizada).

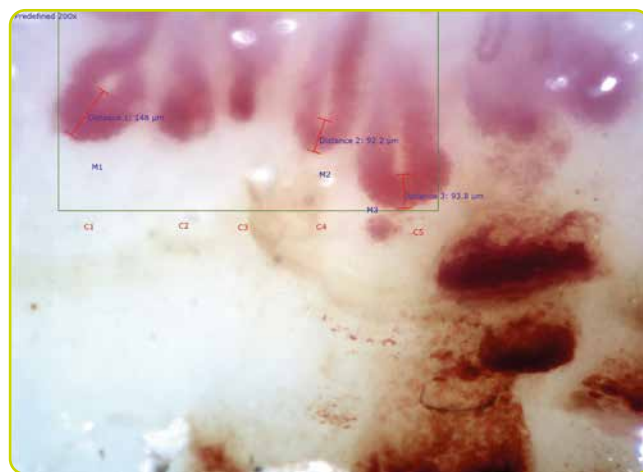


Figura 2. Capilaroscopia patológica, con megacapilares y microhemorragias.

En algunas ocasiones la esclerosis cutánea aparece como un rasgo único o predominante: en estos casos se debe utilizar el término esclerodermia o morfea. Aunque puede haber cierta similitud entre la esclerosis sistémica y la morfea, actualmente se consideran entidades diferentes.

Existe una forma de esclerodermia o morfea generalizada y otra circunscrita, caracterizadas por la aparición de placas eritematosas en el tronco, que se van aclarando en el centro dejando un color blanco marfileño, son duras al tacto y alrededor muestran un anillo violáceo que indica actividad.

Alteraciones musculoesqueléticas (40-70%)

Artralgias o incluso poliartritis simétrica parecida a la AR. Afecta fundamentalmente a manos y rodillas. Encontramos engrosamientos tendinosos y atrofas musculares por inmovilización. En la radiografía aparece, de forma característica, calcificación de partes blandas y **reabsorción de falanges distales** (acroosteólisis, que puede afectar también a clavículas y ángulo mandibular). Puede aparecer síndrome del túnel carpiano. La miositis no es frecuente.



Figura 3. Telangiectasias en manos, forma de presentación en la esclerosis sistémica.

Gastrointestinales

Son las manifestaciones viscerales más frecuentes. El **esófago** es el órgano más frecuentemente afectado (el 80% presenta alteraciones manométricas, el 50% presenta clínica), sobre todo en su **porción distal** y en el esfínter esofágico, lo que se traduce en pirosis y **reflujo**, disfagia... Puede complicarse con esofagitis por reflujo, **estenosis esofágica y esófago de Barrett** con el consecuente riesgo de degeneración maligna. También puede afectarse el estómago y el intestino en todo su trayecto (dilatación, atonía, dolores abdominales, **íleo paralítico**, malabsorción, divertículos...). La forma localizada puede complicarse con cirrosis biliar primaria.

Pulmonar

Es la segunda manifestación visceral más frecuente e implica mal pronóstico, dado que actualmente es la **principal causa de mortalidad**. Dos tipos de daño predominan en estos pacientes: la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con fibrosis pulmonar, más frecuente en esclerosis sistémica difusa; y la hipertensión arterial pulmonar (HTP), más típica de la esclerosis sistémica limitada (**MIR 20, 158**). Clínicamente, la disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente.

La **fibrosis pulmonar de lóbulos inferiores** es la alteración característica y aumenta la frecuencia de carcinoma broncogénico y de células alveolares (típico el **carcinoma bronquial-veolar**). Pueden producirse neumonías por aspiración debido al reflujo gástrico. La **HTP** puede ser **primaria** (sin fibrosis pulmonar; ocurre en el 10% de los pacientes con **afectación cutánea limitada**) o secundaria a la fibrosis pulmonar (más frecuente en pacientes con esclerodermia difusa), y desencadenar un empeoramiento progresivo de la disnea con aparición de insuficiencia cardíaca derecha (**MIR**).

Cardíaca

Suele ser asintomática. Se trata de **pericarditis**, insuficiencia cardíaca (disfunción ventricular), miocardiopatía, arritmias o bloqueos. La **necrosis en banda** es una alteración patológica característica, resultado del **vasoespasmo**.

Renal

Implica mal pronóstico, se manifiesta desde proteinuria hasta una **crisis renal esclerodérmica** (**MIR 15, 112**) (más frecuente en las formas difusas). La crisis renal cursa con insuficiencia renal rápidamente progresiva, HTA maligna por activación del eje renina-angiotensina, precedida a veces de **anemia microangiopática** y derrame pericárdico. Puede desencadenarse por el uso de dosis altas de corticoides. Responde a IECAS, lo que ha hecho que la afectación renal ya no sea la principal causa de muerte (**MIR**).

Otras

Síndrome seco, neuropatía periférica y neuralgia del trigémino, endocrinopatías como hipogonadismo, tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

Actualmente se utilizan los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 (**ver tabla 2 y figura 4 en la página siguiente**).

Datos de laboratorio

Encontramos datos inespecíficos como VSG acelerada, anemia multifactorial (de enfermedad crónica, hemorragia digestiva, déficit de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico), factor reumatoide positivo (25%), anticuerpos antipolmiositis cuando asocian polimiositis, hipergammaglobulinemia y/o inmunocomplejos circulantes.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en el 90%, constituyen el hallazgo inmunológico de mayor interés. El patrón de

ITEM	SUBITEM	SCORE	
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos que se extienden proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)		9	Puntuación ≥9 clasifica al paciente como esclerosis sistémica
Engrosamiento cutáneo de los dedos	Dedos en salchicha Esclerodactilia	2 4	
Lesiones en el pulpejo	Úlceras digitales Pitting scars o lesiones en mordedura de rata	2 3	
Telangiectasia		2	
Capilaroscopia patológica		2	
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial	Hipertensión pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial	2 2	
Fenómeno de Raynaud		3	
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia	Anticentrómero Anti-topoisomerasa I o Scl 70 AntiRNA polimerasa III	3	

Tabla 2. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 de esclerosis sistémica.

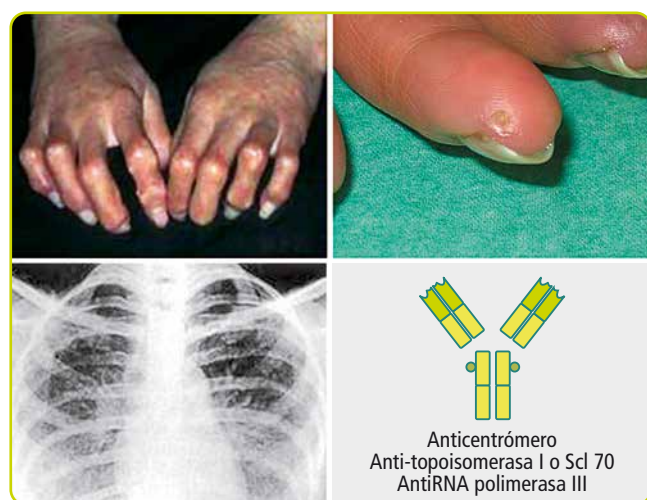


Figura 4. Criterios de clasificación "menores" (subítem) de la esclerodermia.

inmunofluorescencia más habitual es el moteado, aunque es más específico el nucleolar.

- **Antitopoisomerasa I o antiScl 70** (20-25%): la mayoría de los pacientes con este anticuerpo positivo pertenecen a la forma difusa; se asocia con neumonitis intersticial (**MIR**).
- **Anticuerpos anticentrómero** (50% del total de formas): son característicos de la forma limitada, donde se hallan presentes hasta en el 70-80% de los casos. No aparecen en otras conectivopatías (**MIR**).
- **Anticuerpos antinucleolares** (20%): antiRNA polimerasa I, II y III en la forma difusa y antifibrilarina (muy específica) de las formas con afectación intestinal, HTP y alteraciones musculoesqueléticas.

Regla mnemotécnica

La esclerodermia difu**SA** se asocia con anticuerpos Antitopoisomera**SA**

Evolución

La historia natural de la enfermedad es variable. En la mayoría de los enfermos, tiene un curso prolongado y no es infrecuente una supervivencia superior a 20 años, después del diagnóstico. Un porcentaje reducido desarrolla un curso rápidamente progresivo hacia el deterioro orgánico y la muerte. Las formas difusas tienen peor pronóstico que las limitadas, porque presentan con mayor frecuencia afectación pulmonar, renal y/o cardíaca (**MIR**).

Tratamiento

Ningún tratamiento ha demostrado modificar la enfermedad, por lo que el tratamiento es individualizado en función de las manifestaciones de cada paciente.

Medidas generales

- No fumar.
- Evitar café y té.
- Evitar exposición al frío (no sólo guantes, sino abrigarse en general; evitar contacto directo con agua fría o alimentos refrigerados).
- Ambiente húmedo en domicilio.

- Evitar fármacos simpaticomiméticos y betabloqueantes.
- Si existe reflujo, elevar cabecero de la cama y evitar cítricos, grasas y alcohol (disminuyen presión del esfínter esofágico inferior).
- Ejercicio diario para evitar la atrofia.
- Control de la tensión arterial.
- Revisiones periódicas de recuento hematológico, función renal y función pulmonar.
- Vacunación (gripe, neumococo, hepatitis B y tétanos).

Tratamiento específico

En función de las manifestaciones clínicas:

- Fenómeno de Raynaud: calcioantagonistas (nifedipino, amlodipino). Iloprost iv. En auge el uso de toxina botulínica. Evitar betabloqueantes (**MIR 14, 12**).
- Úlceras isquémicas:
 1. Tratamiento local: curas para prevenir su infección, fármacos tópicos (nitroglicerina y vitamina E).
 2. Tratamiento sistémico: el primer escalón son los calcioantagonistas (nifedipino, amlodipino). El segundo escalón son los prostanoideos iv (iloprost iv). Para la prevención de las úlceras: bosentan (inhibidor de endotelina). También útil sildenafil (inhibidor de fosfodiesterasa 5), tanto en tratamiento como en prevención de las úlceras, uso compasivo.
 3. Otros: toxina botulínica.
- Afectación cutánea: metotrexato (más usado).
- Afectación articular: AINE, prednisona a dosis bajas (<10 mg/día), metotrexato.
- Afectación cutánea: prednisona a bajas dosis (prurito), metotrexato y micofenolato; para los casos refractarios: ciclofosfamida, Ig i.v., rituximab. Calcinosis: rituximab o infliximab.
- Disfunción esofágica: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H2 o procinéticos.
- Afectación pulmonar intersticial: clásicamente se ha usado ciclofosfamida, pero actualmente está en auge el uso de **micofenolato**, por su menor toxicidad y eficacia comparable a ciclofosfamida. En casos refractarios: rituximab o incluso trasplante pulmonar. Trasplante autólogo de células hematopoyéticas en investigación.
- Hipertensión pulmonar: mismo tratamiento que para la hipertensión arterial pulmonar: análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost), antagonistas de receptores de la endotelina (bosentan), inhibidores de fosfodiesterasa 5 (sildenafil).
- Afectación renal: los **IECA** son el tratamiento de elección en la crisis renal esclerodérmica. Desde su uso la mortalidad de la misma ha bajado drásticamente, dejando de ser la primera causa de muerte. Los ARA-2 se puede usar asociados a IECA (con precaución).
- Afectación cardíaca: vasodilatadores arteriales, especialmente calcioantagonistas (nifedipino). Arritmias y pericarditis: igual tratamiento al habitual. Miocarditis: igual al habitual + inmunosupresión.

9.1. Síndromes esclerodermiformes

Fascitis eosinofílica

Consiste en la inflamación y el engrosamiento de la fascia que pueden extenderse hacia el músculo, el tejido celular subcutáneo y la dermis. Al comienzo, la fascia y el tejido subcutáneo están edematosos; con la progresión de la enfermedad, dichos tejidos aparecen engrosados y fibróticos.

Con frecuencia, el comienzo de la enfermedad se puede relacionar con un ejercicio físico intenso o con un traumatismo. El paciente presenta dolor y edema de las extremidades, seguidos rápidamente de induración de la piel y del tejido subcutáneo. La piel adquiere un aspecto eritematoso, brillante, que se ha comparado a la piel de naranja. La presencia de un síndrome del túnel carpiano es frecuente. Puede afectar el tronco y la cara; el fenómeno de Raynaud y la afectación visceral están, de forma característica, ausentes. La VSG está acelerada y se detecta una eosinofilia en sangre periférica y en los tejidos afectados, sobre todo al comienzo, así como hipergammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes. Muchos enfermos mejoran espontáneamente o con pequeñas dosis de glucocorticoides en el plazo de 3 a 5 años.



Figura 5. Fascitis eosinofílica.

Cuadros clínicos esclerodérmicos inducidos por sustancias químicas

Síndrome mialgia-eosinofilia

De carácter epidémico relacionado con la ingesta de **L-triptófano adulterado**. Se caracterizaba inicialmente por la aparición de mialgias generalizadas, neumonitis, miocarditis, encefalopatía... Posteriormente se producían los cambios cutáneos esclerodermiformes, polineuropatía ascendente, que podía incluso producir parálisis de la musculatura respiratoria, alteración cognitiva... Cursa en la mayoría de casos con eosinofilia periférica y ANA+ (50%). Las fases iniciales se controlaban con glucocorticoides sin encontrar un tratamiento eficaz en la fase crónica.

Síndrome del aceite tóxico

En relación con el consumo de **aceite de colza** (1981 en España). Cuadro clínico parecido al anterior, la fase crónica se producía a partir del 6.º mes, con neuromiopatía, lesiones cutáneas esclerodérmicas, disfagia, síndrome seco, hipertensión arterial y, a diferencia del anterior, con frecuencia, fenómeno de Raynaud y alteraciones tromboembólicas. También se acompaña de eosinofilia y ANA+ (50%). El tratamiento es similar al anterior.

Otros

Por consumo de cloruro de polivinilo, bleomicina, pentazocina.

Síndromes pseudoesclerodermiformes

Existen múltiples enfermedades que producen lesiones cutáneas que pueden parecerse a las de la esclerodermia, como el síndrome carcinoide, la porfiria cutánea tarda o la amiloidosis.

Otra entidad de este apartado sería el **escleredema de Buschke**, que se caracteriza por una induración cutánea de comienzo súbito, simétrica, localizada en las zonas posterior y lateral del cuello con extensión posterior a hombros, brazos y cara. En muchos casos, existe una infección, generalmente estreptocócica o vírica y, además, se ha comprobado que el 50% de los pacientes son diabéticos. La evolución es hacia la resolución en un plazo de 3-5 años, excepto en las formas asociadas a diabetes.

Por último, el **escleromixedema** es una entidad muy rara en la que hay una induración cutánea con erupción liquenoide generalizada, acompañada de una gammopatía monoclonal (IgM).

Tema 10

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Autores: Diego Benavent Núñez, H. U. La Paz (Madrid). Irene Monjo Henry, H. U. La Paz (Madrid). Alberto López-Serrano, H. U. San Juan de Alicante (Alicante).

Enfoque MIR

No preguntada en los últimos años. Memoriza cuál es el anticuerpo típico.

Concepto

Es una enfermedad autoinmune que cursa con manifestaciones clínicas de lupus, esclerosis sistémica, polimiositis o dermatomiositis, en presencia de **anticuerpos anti-RNP positivos** (anti-ribonucleoproteína).

Diagnóstico

Dentro de los criterios diagnósticos, es imprescindible que presenten los anti-RNP positivos y deben cumplir al menos 3 criterios clínicos:

CRITERIOS SEROLÓGICOS

Anticuerpos anti RNP
imprescindible

CRITERIOS CLÍNICOS

Edema de manos
Miositis
Fenómeno de Raynaud
Esclerodactilia
Sinovitis

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la EMTC.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico, sino que se trata cada síntoma de forma similar al resto de conectivopatías.

Tema 11

Artritis sépticas

Autores: David Bernal Bello, H. U. de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid). Diego Benavent Núñez, H. U. La Paz (Madrid). Borja de Miguel-Campo, H. U. 12 de Octubre (Madrid).

Enfoque MIR

Tema muy preguntado en las últimas convocatorias, como caso clínico, haciendo énfasis en la actitud a seguir ante la sospecha de artritis séptica: artrocentesis → envío de muestras a cultivo → ingresar con antibioterapia empírica i.v. + artrocentesis de repetición, en espera de antibiograma.

La artritis séptica (AS) es una reacción inflamatoria de la sinovial secundaria a la colonización de la cavidad articular por un germen, con tendencia a la supuración y a la destrucción articular. La vía de contaminación más frecuente es la hematógena a partir de un foco primario. Menos frecuentes son la inoculación directa y la extensión local a partir de un foco vecino (osteomielitis o bursitis) (MIR). En los niños, la diseminación hematógena suele afectar a la metáfisis de los huesos largos, por ser ésta una zona ricamente vascularizada. En los adultos es más frecuente la afectación vertebral. La respuesta inflamatoria que se produce depende tanto de factores del huésped (estado de los mecanismos de defensa), como del microorganismo (virulencia y tamaño del inóculo).

La infección periarticular (de la bursa) se denomina bursitis sép-

tica. Dicha infección puede producirse por inoculación directa, por continuidad o por diseminación hematógena. El agente causal más frecuente es *S. aureus* (80%) (MIR 16, 51), seguido por los estreptococos.

11.1. Artritis no gonocócicas

La mayoría de las artritis bacterianas se manifiestan en forma de monoartritis aguda que, por orden de frecuencia, afectan a **rodilla** (MIR 14, 228), cadera, hombro, muñeca, tobillo y otras articulaciones; en el grupo de adictos a drogas por vía parenteral, se afectan sobre todo las articulaciones axiales: sacroilíacas, esternoclaviculares y condrosternales. En el 10% de los enfermos pueden afectarse dos o más articulaciones. La vía principal de infección es la hematógena y, menos frecuentemente, por extensión desde tejidos vecinos infectados o inoculación directa.

Etiología

S. aureus es el germen más frecuentes en todas las edades (ver tabla 1).

GÉRMESES MÁS FRECUENTES		
EN GENERAL	SEGÚN EDADES	SEGÚN SITUACIÓN DE BASE
<i>S. aureus</i> (75%) (tanto a nivel articular como periarticular -bursitis-)	<2 meses: <i>S. aureus</i>	• Artritis reumatoide: <i>S. aureus</i>. • ADVP: <i>S. aureus</i> (MIR) y estreptococos de su propia flora, <i>Pseudomonas</i> y otros gramnegativos de los instrumentos de inyección. • Inmunodeprimidos: bacilos gramnegativos. • Prótesis posquirúrgicas: <i>S. epidermidis</i> (es el más frecuente), <i>S. aureus</i>. Pueden cursar de forma aguda o con dolor crónico sin síntomas generales (tratamiento: erradicar la prótesis + ATB). • Inoculación directa: <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>. • Arañazo o mordedura de gato: <i>Pasteurella multocida</i>. • Alcohólicos, hemoglobinopatías: neumococo. • Fracturas abiertas: polimicrobiana. • Úlceras, abscesos abdomen: anaerobios.
	2-24 meses: <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> (en pacientes no vacunados) <i>S. pyogenes</i> <i>Kingella kingae</i> <i>S. agalactiae</i>	
	2-15 años: <i>S. aureus</i> <i>Kingella kingae</i> <i>S. agalactiae</i>	
	Adulto joven y adolescente: <i>S. aureus</i> Considerar también gonococo (MIR)	
	>40 años: <i>S. aureus</i>	

Nota: en ADVP y en pacientes con SIDA, el germen más frecuente causal de espondilodiscitis piógena y de la afectación esternoclavicular, es la *Pseudomona aeruginosa*, seguida de *S. aureus*. La afectación del cartílago esternocostal es típica de infección por *Candida*.

Tabla 1. Etiología de las artritis.

Clínica (MIR 18, 166)

Se caracteriza por la presencia de síntomas generales (fiebre, malestar...) y clínica articular. Se trata, en la mayoría de los casos, de una sinovitis monoarticular con predilección por articulaciones de carga (rodilla y cadera) (MIR). La articulación aparece caliente, eritematosa, dolorosa y edematosa. Las principales complicaciones asociadas a una artritis séptica serán:

- Degeneración del cartílago, que comienza en las 48 horas siguientes a la infección.
- Distensión capsular, puede producir una luxación patológica.
- Empiema articular.
- Flemón pericapsular.

A grandes rasgos, podemos afirmar que:

- **Cocos grampositivos:** provocan un proceso agudo asociado a síntomas generales, con hinchazón, dolor, aumento de la temperatura y limitación de la movilidad.
- **Bacilos gramnegativos:** curso más indolente, con moderados síntomas generales y molestias menos importantes, con lo cual, el diagnóstico se demora y existe mayor frecuencia de osteomielitis simultáneas al hacer el diagnóstico.

Analítica y diagnóstico

- **Laboratorio:** la artrocentesis permite obtener un líquido articular (dato clave) (MIR). Analizaremos las características del líquido, que habitualmente es de tipo infeccioso, pero en ocasiones puede ser de características inflamatorias (MIR 17, 191). Además permite también el diagnóstico definitivo con identificación del agente etiológico:

- Frotis del líquido sinovial: positivo en el 75% de infecciones por *S. aureus* y estreptococos (con menor porcentaje si son otros gérmenes).
- Cultivo del líquido sinovial: positivo en el 90% de los casos.

También se puede identificar al germen en hemocultivos (positivos en el 50% para *S. aureus*); otras alteraciones analíticas incluyen elevación de VSG, leucocitosis con desviación (aunque puede faltar hasta en el 50%).

- **Radiografía:** inicialmente se aprecia distensión de la cápsula articular y aumento de partes blandas periarticulares; posteriormente, se acompaña de osteoporosis, disminución del espacio interarticular y erosiones óseas (indicador de mal pronóstico). Una radiografía normal no la descarta, ya que no existe lesión radiográfica en las fases iniciales, salvo tumefacción de las partes blandas (MIR).
- **Otras:** la ECO es útil en derrames de caderas; la gammagrafía con Tc-99 sólo es de utilidad pasados 6 meses de la colocación de la prótesis de cadera infectada; TAC/RM, si existe afectación del esqueleto axial.

Tratamiento**Antibioterapia**

Los **antibióticos** se han de utilizar por vía parenteral durante las primeras 2 semanas, por lo menos, y a dosis plenas.

Se han de iniciar inmediatamente después de haber extraído las muestras necesarias para cultivo (MIR 17, 191). Dado que es necesario tratamiento parenteral, habitualmente intravenoso, requiere ingreso del paciente (MIR 18, 166). El tratamiento de elección inicial depende del tipo de paciente, del foco infeccioso sospechado y, sobre todo, de la tinción de Gram del líquido articular (ver tabla 2); posteriormente se adaptará a los resultados de los cultivos y al antibiograma correspondiente. En las artritis bacterianas no gonocócicas, la duración global del tratamiento será de 6 semanas.

COCOS GRAM NEGATIVOS	Ceftriaxona (o cefotaxima).
COCOS GRAM POSITIVOS	Cloxacilina (o cefazolina). Si riesgo de SARM o alergia a penicilina: linezolid, daptomicina, ceftarolina o vancomicina.
BACILOS GRAM NEGATIVOS	Ceftriaxona (o cefotaxima) +/- amikacina.
NO MICROORGANISMO O IMPOSIBILIDAD DE REALIZAR GRAM	Cloxacilina + (ceftriaxona o cefotaxima) o Ceftarolina.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico de la artritis séptica según tinción de Gram.

Drenaje de la articulación (MIR 10, 169)

El drenaje articular se puede realizar mediante artrocentesis seriada cada 24-48 horas o drenaje quirúrgico. Las indicaciones del drenaje quirúrgico son (MIR 13, 100):

- Artritis de cadera y hombro.
- Mala respuesta clínica a los 4-7 días de iniciado el tratamiento.
- Persistencia de cultivos positivos de líquido articular.
- Presencia de tabiques intraarticulares que dificultan el vaciado, en cuyo caso puede ser útil la artroscopia.
- Artritis infecciosas no tratadas, de varias semanas de evolución. La principal indicación quirúrgica en las espondilodiscitis es la presencia de complicaciones neurológicas.

Inmovilización

Se recomienda colocar la articulación en reposo, mediante una inmovilización en la posición de tensión mínima de la cápsula, durante los primeros días, mientras el dolor sea intenso. Si la evolución es buena, a las 48-72 h de iniciado el tratamiento pueden comenzarse los movimientos pasivos y, si la mejoría persiste, suspenderse la inmovilización e iniciar movimientos activos y contra resistencia. El apoyo se permitirá cuando no exista ningún signo inflamatorio.

11.2. Artritis gonocócicas

En la actualidad, es la segunda forma principal de artritis bacteriana en adultos jóvenes y adolescentes (<40 años), por detrás

de *S. aureus* (MIR). Su incidencia ha disminuido notablemente en Europa en los últimos años.

Forma parte del cuadro de la **infección gonocócica diseminada** (IGD), con artritis, tenosinovitis, dermatitis, meningitis, miopericarditis y sepsis clínica; los síntomas predominantes son la artritis y la tenosinovitis, con exantema o sin él. La bacteriemia proviene de una infección gonocócica, o, más frecuentemente, de la colonización asintomática de la mucosa de uretra, cuello uterino o faringe (menos del 25% de los pacientes con IGD presentan síntomas genitourinarios) (MIR). Las cepas productoras de IGD resisten la acción bactericida del suero y generalmente no producen inflamación en la mucosa genital. Con frecuencia son de serotipo Por1A, altamente susceptibles a la penicilina, y tienen requerimientos nutricionales especiales (auxotipo AHU) que los hacen más exigentes y difíciles de cultivar.

Se sospecha ante la existencia de promiscuidad sexual o antecedentes de infección venérea en el último mes. La IGD es más frecuente en mujeres (dos tercios del total).

Se consideran factores predisponentes la menstruación, el embarazo y el déficit de factor final del complemento (C5-C6-C7-C8) (MIR). Hasta el 13% de los pacientes con IGD tienen déficit del complemento.

Clínica (MIR 15, 120)

Clásicamente, la IGD se ha clasificado en dos fases: una primera fase bacteriémica (no siempre evidente) y una segunda fase localizada (artritis séptica).

- **Fase inicial:** la forma de presentación más frecuente es la presencia de fiebre, escalofríos, exantema y síntomas articulares. Las alteraciones cutáneas aparecen en 1/3 de casos como **lesiones vesiculopustulosas** (en tronco y en porción distal de extremidades); los síntomas articulares son **tenosinovitis** (MIR) y la presencia de monoartritis (40%), oligoartritis (35%) o poliartritis (25%), precedida durante 1 o 2 días de **poliartralgias**, generalmente **migratorias** (rodillas, tobillos, muñecas, pies y manos). Los hemocultivos en esta fase pueden ser positivos, el gram y el cultivo del líquido sinovial suelen ser negativos (se piensa que las lesiones cutáneas y articulares son consecuencia de una reacción inmunitaria y depósito de inmunocomplejos).
- **Fase final:** los síntomas generales y la dermatitis ceden, pero la afectación articular empeora, produciendo una artritis purulenta mono o pauciarticular. Se afectan, en orden de frecuencia: rodillas, muñecas, tobillos y codos. Los hemocultivos son negativos en la mayoría de casos, los cultivos del líquido sinovial pueden ser positivos.

Recuerda...

En la mayoría de los casos de artritis gonocócica no hay poliartralgias ni lesiones cutáneas previas, lo cual hace imposible distinguir clínicamente la artritis gonocócica de la artritis séptica de otra etiología (MIR).

Diagnóstico

Requiere cultivo en un medio especial (Thayer-Martin).

En la fase inicial de la IGD el cultivo del líquido sinovial es ge-

neralmente negativo y el hemocultivo es positivo en <45% de los pacientes. En caso de haber lesiones cutáneas, el cultivo de las mismas es poco rentable (se aíslan gonococos en menos del 5% de los casos).

En la fase final de artritis séptica el cultivo del líquido sinovial es positivo en <40% de los pacientes y el hemocultivo es casi siempre negativo.

Dada la dificultad para aislar el gonococo tanto en líquido sinovial como en sangre, el cultivo se suele realizar de muestras de mucosas posiblemente colonizadas, como el cérvix, recto, uretra o faringe (MIR).

Tratamiento

Ceftriaxona 1 g i.v. o i.m. cada 24 horas durante 6-12 días, además del drenaje de la articulación infectada.

En alérgicos a penicilina, se pueden emplear quinolonas i.v. o espectinomicina i.m. (MIR).

11.3. Artritis tuberculosa (MIR)

Se trata de una artritis de carácter insidioso cuyo diagnóstico se retrasa semanas o meses, debido a que no se acompaña de síntomas sistémicos y, sólo en algunos casos, se acompaña de TBC pulmonar activa.

La infección articular se produce tras la activación de focos hematógenos latentes o a extensión directa desde ganglios linfáticos paravertebrales, siendo la forma de presentación más frecuente una **monoartritis granulomatosa crónica**, que afecta fundamentalmente a articulaciones de carga (cadera en niños y rodilla en adultos). La osteomielitis por TBC es más frecuente a nivel vertebral y se inicia en el hueso esponjoso vertebral, alcanzando luego el espacio discal vecino (**mal de Pott**).



Figura 1. Mal de Pott (espondilitis). Puede ocasionar aplastamiento vertebral y cifosis.

El líquido sinovial es de características inflamatorias (20.000 cels./mm³), se observan BAAR en un 20% de casos, el cultivo es positivo en un mayor porcentaje (80%) aumentando la sensibilidad si se hace biopsia sinovial (lesiones granulomatosas).

El **tratamiento** se basa en el uso de antituberculosos durante 6-12 meses.

La **enfermedad de Poncet** es una poliartritis simétrica y reactiva que afecta a pacientes con TBC visceral o diseminada (no hay bacilos en las articulaciones).

11.4. Artritis brucelósica

La brucelosis es una zoonosis que cursa con manifestaciones articulares en el 85% de los casos. En nuestro medio, se debe sospechar ante cualquier cuadro axial con fiebres ondulantes/sudoración, astenia, estreñimiento, esplenomegalia y orquitis. Aunque lo más frecuente es la afectación axial (espondilitis, sacroilitis), lo más característico es una **monoartritis** (pudiendo cursar de forma aguda, crónica o recurrente), siendo también posibles las artralgiyas o artritis leves, e incluso una artritis destructiva (más frecuente en la cadera: pseudocoxalgia mediterránea). La artritis y la sacroilitis son complicaciones del aparato locomotor que aparecen en fases agudas de la brucelosis, afectando con más frecuencia a jóvenes, mientras que la espondilitis lo hace en cuadros más cronificados generalmente en mayores de 40 años.

Diagnóstico y tratamiento

(Ver manual de Infecciosas y Microbiología)

11.5. Artritis por espiroquetas

Artritis sífilítica

Podemos encontrar afectación articular en la sífilis congénita (osteocondritis, pseudoparálisis de Parrot y sinovitis crónica-articulación de Clutton), en la sífilis secundaria (artralgiyas, artritis, sacroilitis...), en la sífilis terciaria (afectación de la membrana sinovial por goma sífilítica en grandes articulaciones) y en la sífilis cuaternaria (con tabes dorsal y articulación neuropática de Charcot).

Enfermedad de Lyme

Infección producida por la *Borrelia burgdorferi*, que cursa con clínica cutánea, articular, neurológica y cardíaca. La afectación articular puede ser:

- Artralgiyas y mialgiyas en los días-semanas siguientes a la picadura.
- Artritis en el 70% de los no tratados: episodios intermitentes de mono u oligoartritis (rodilla+++), sinovitis crónica erosiva y destructiva...

El **tratamiento** se realiza mediante doxiciclina o amoxicilina durante 20-30 días. En caso de no respuesta o en fases avanzadas, se utiliza ceftriaxona o penicilina benzatina 2,4 millones UI semanal durante 2-3 semanas.

11.6. Artritis víricas

Se producen por infección del tejido sinovial directamente durante la infección sistémica, o mediante una reacción inmunológica que afecte a las articulaciones. Se deben sospechar siempre ante **poliartritis agudas** en paciente jóvenes (**MIR 19, 193**). Las más frecuentes son las debidas al VHB y

a la rubéola. Otras: parvovirus B19 (**MIR 10, 80**), parotiditis, enterovirus, arbovirus... suelen ser autolimitadas (no hay lesión articular permanente) y de predominio poliarticular (**MIR**). El virus de Epstein Barr puede producir artritis de forma esporádica (no es frecuente que la produzca en el contexto de una mononucleosis infecciosa).

Hepatitis B

Poliartritis de comienzo rápido, con afectación simétrica de grandes y pequeñas articulaciones (también puede ser asimétrica o migratoria), por orden de frecuencia se afectan: dedos de las manos, muñecas, rodilla, hombro. Se cree que está mediada por mecanismo inmunológico. Suele acompañarse de exantema y aparece antes que la ictericia. Cuando la hepatitis ya es evidente por la clínica, la artritis suele desaparecer. No hay artritis por VHA (**MIR**).

Rubéola

Más frecuente en mujeres jóvenes, es una poliartritis de muñecas y pequeñas articulaciones de las manos, simétrica. Coincide con el exantema o aparece poco después.

11.7. Artritis micóticas

En general tienden a cursar lentamente y el diagnóstico suele ser tardío. La articulación más frecuentemente afectada es la rodilla. La infección por *Candida* se produce por intervenciones quirúrgicas, inyecciones intraarticulares o diseminación hematogénica (pacientes críticos, diabetes mellitus, insuficiencia renal, tratamiento inmunosupresor...). En **ADVP** es característica la infección por *Candida* en la columna dorsal, sacroilíacas y en otras articulaciones fibrocartilaginosas, siendo típica la **artritis condrocostal** o esternocostal.

El **tratamiento** se realiza con anfotericina B, fluconazol o itraconazol, requiriendo en ocasiones un desbridamiento quirúrgico.

11.8. Artritis post-Chikungunya

El virus de Chikungunya es un virus artrítogénico, es decir, con predilección por afectar a las articulaciones. Distinguimos 3 fases de la infección (aguda, subaguda y crónica) y en todas ellas puede haber afectación articular.

El tratamiento de la afectación articular en las fases aguda y subaguda será sintomático (paracetamol, AINEs; corticoides en ciclos cortos en la fase subaguda si no responde).

En la fase crónica (más de 3 meses) hay un porcentaje de pacientes con persistencia de manifestaciones articulares (artralgiyas, artritis, tendosinovitis, entesitis...), dando lugar a un cuadro que se denomina **artritis post-Chikungunya crónico**. Estos pacientes cumplen criterios de artritis reumatoide o de espondiloartritis (el cuadro clínico es indistinguible) con la peculiaridad de que la clínica se ha desencadenado tras la infección por el virus. El tratamiento es, por tanto, el mismo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis (AINEs, corticoides, metotrexato, sulfasalacina, incluso tratamientos biológicos).

Tema 12

Otras enfermedades reumatológicas

Autores: Irene Monjo Henry, H. U. La Paz (Madrid). David Bernal Bello, H. U. de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid). Jesús Antonio Cívico Ortega, H. U. Virgen de la Victoria (Málaga).

Enfoque MIR

Debes tener simplemente una idea general de todas, con conceptos claros. Céntrate especialmente en la polimialgia reumática: clínica, asociación con arteritis de la temporal y tratamiento. No te olvides de repasar la enfermedad relacionada con IgG4, como última novedad MIR.

12.1. Policondritis recidivante

Se trata de una enfermedad poco frecuente y de carácter inflamatorio, que afecta las estructuras cartilaginosas de todo el organismo, así como los órganos auditivo y visual, el riñón y el sistema cardiovascular.

Etiología

Desconocida. La detección en algunos pacientes de anticuerpos contra el colágeno tipo II sugiere una base inmunológica. En un

30%, se asocia a otra enfermedad reumatológica autoinmune (AR, EA, síndrome de Reiter, LES y síndrome de Sjögren).

Anatomía patológica

El cartílago es invadido por un infiltrado inflamatorio en el que primero predominan los neutrófilos y, más tarde, las células redondas. Como consecuencia de ello, el cartílago pierde su basofilia, degenera y finalmente es sustituido por tejido fibroso, que puede calcificarse.

Cuadro clínico

Predomina entre los 40 y los 60 años, cursando de **forma episódica y recidivante (MIR)**.

La **condritis de los pabellones auriculares** es la manifestación clínica más frecuente y la forma de inicio de la mitad de los casos. El comienzo de la condritis es súbito, con dolor intenso y un enrojecimiento violáceo de la parte cartilaginosa del pa-

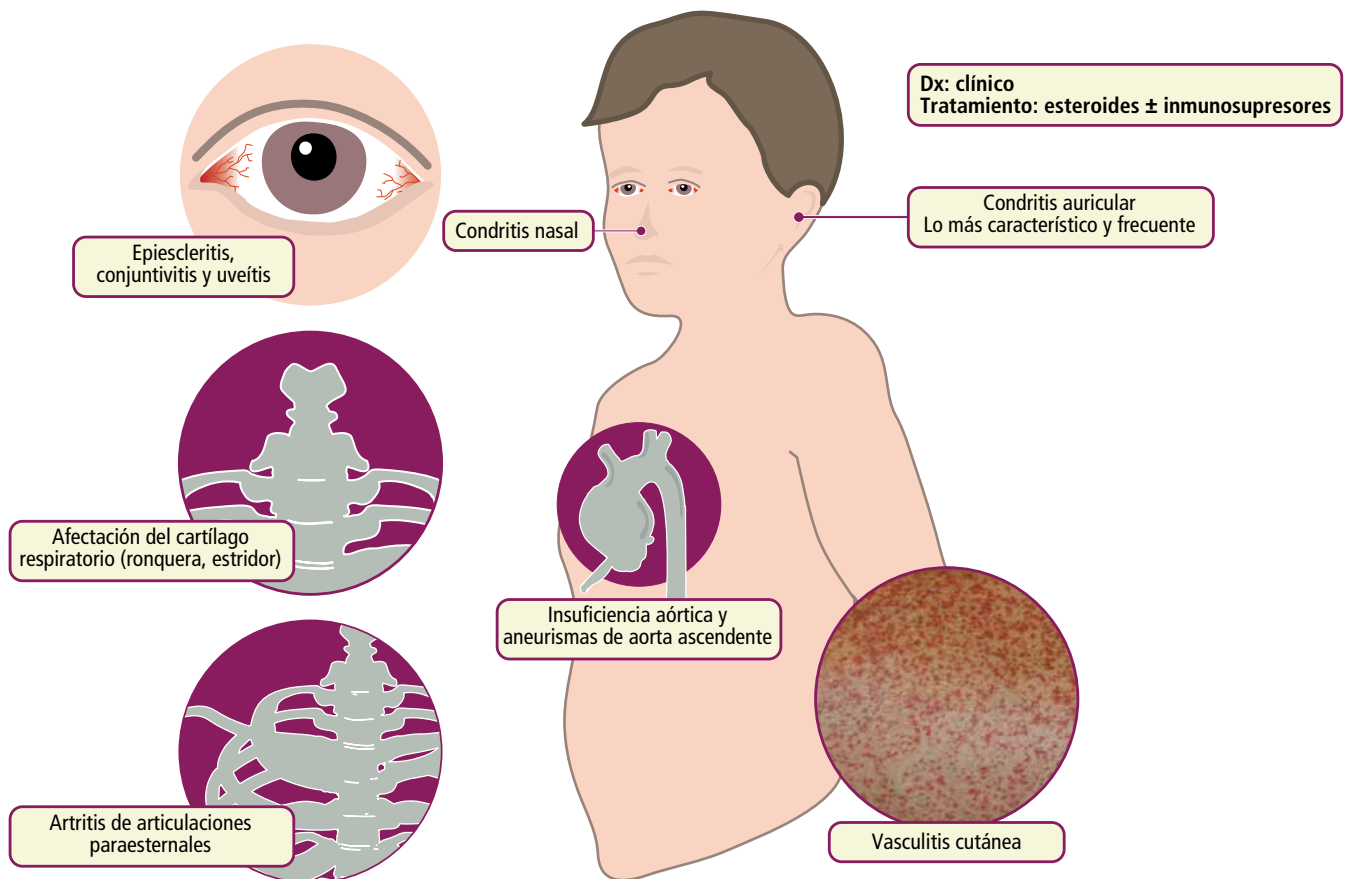


Figura 1. Policondritis recidivante.

bellón auricular, respetando el lóbulo. La afectación del oído interno produce un síndrome vestibular.

La **artritis** es la segunda manifestación más frecuente de inicio, con oligoartritis o poliartritis asimétrica no erosiva que afecta a cualquier articulación, pero, en especial, las paraesternales.

La condritis nasal se traduce en episodios súbitos de dolor y tumefacción con sensación de obstrucción nasal, rinorrea e incluso epistaxis. La inflamación reiterada produce una deformidad típica de la nariz en silla de montar.

En los ojos la **epiescleritis**, la conjuntivitis y la uveítis son las lesiones más frecuentes.

La afectación del cartílago del tracto respiratorio produce ronquera, tos, disnea, estridor y dolor a la palpación del cartílago tiroideos y de la tráquea.

La cuarta parte de los pacientes presentan **lesiones cutáneas**, sobre todo **vasculíticas**.

En el sistema cardiovascular, puede producir **insuficiencia aórtica** por dilatación del anillo valvular, insuficiencia mitral y aneurisma aórtico.

En ocasiones puede presentarse como fiebre de origen desconocido.

Diagnóstico

Es clínico y sólo en los casos en que éste es dudoso está indicada la biopsia del cartílago. La VSG suele aumentar durante los brotes. En algunos casos se detecta positividad del factor reumatoide, de anticuerpos antirribonucleoproteína y de los anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (**MIR**).

Tratamiento

Se basa en el uso de corticoides a dosis altas. En caso de no haber respuesta, se emplean inmunosupresores.

12.2. Artropatía neuropática de Charcot

Es una forma grave de osteoartritis que se asocia a una **pérdida de sensibilidad al dolor**, propioceptiva o ambas, con disminución de los reflejos musculares. Sin estos mecanismos las articulaciones están sometidas a traumatismos repetidos que causan una lesión progresiva del cartílago.

Etiología

En la actualidad la **polineuropatía diabética** es la causa más frecuente a nivel del tarso y MTF (**MIR**). En niños la causa más frecuente es el **mielomeningocele**. Otras causas son: tabes dorsal, siringomielia (con afectación glenohumeral, del codo y del carpo) (**MIR**), la amiloidosis, la lepra o las inyecciones intraarticulares repetidas de glucocorticoides. No aparece en el hipotiroidismo (**MIR 10, 81**).

Clínica

La articulación aumenta de tamaño, como consecuencia del crecimiento óseo y del derrame sinovial. Conforme progresa la

enfermedad aparece inestabilidad, subluxación y crepitación: lo más característico es que el dolor es inferior al que cabría esperar.

Tratamiento

Se basa en estabilizar la articulación (soportes externos, férulas). Está contraindicado el reemplazamiento articular por prótesis. El tratamiento de la enfermedad causal NO suele alterar la enfermedad articular.

12.3. Osteoartropatía hipertrófica

Esta afección se manifiesta generalmente en la edad media de la vida y se caracteriza por una hipertrofia de manos y pies. Diferenciamos una forma **primaria**, que puede ser idiopática o más frecuentemente, familiar (enfermedad de Touraine-Solente-Calvé de herencia AD) y una forma **secundaria** asociada a **neoplasias de pulmón** (carcinoma broncogénico y pleural), infecciones pulmonares, fibrosis quística, sarcoidosis, neumonitis intersticial crónica, cardiopatía congénita con shunt de derecha a izquierda, cor pulmonale, neoplasias gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, endocarditis bacteriana subaguda (*S. viridans* sobre todo), etc. (**MIR**).

- **Síndrome articular:** cursa con dolor, tumefacción y derrame en las grandes articulaciones distales.
- **Síndrome morfológico:** hay una deformación de los dedos de las manos y de los pies, con una incurvación de la uña, en forma de vidrio de reloj, junto con un ensanchamiento de la falange terminal (acropaquia o dedos en palillo de tambor).
- **Síndrome radiológico:** la primera exploración a realizar es la Rx de tórax (**MIR**). A nivel óseo, las diáfisis afectas aparecen recubiertas por una o varias capas óseas estratificadas, en forma de corteza de árbol, lo cual se traduce por un doble o triple contorno óseo.

La instauración del proceso es rapidísima y bastan a veces sólo 15 días para que se forme la acropaquia, especialmente en los casos que son debidos a un tumor maligno. La evolución posterior depende de la enfermedad de base y, si ésta cura, pueden desaparecer.



Figura 2. Acropaquias.

Tratamiento

Depende de la enfermedad de base. El tratamiento sintomático de la dolencia se realiza con glucocorticoides, analgésicos y antiinflamatorios.

12.4. Fibromialgia

Proceso frecuente caracterizado por dolores musculoesqueléticos, rigidez, sueño no reparador y tendencia a cansarse con facilidad. Afecta con más frecuencia a **mujeres** de entre 25-45 años. La característica fundamental es el dolor difuso aumentado a la palpación, especialmente en los llamados “**puntos gatillo**”, 18 en total. La palpación positiva de 11 de estos 18 puntos gatillo es muy sugestiva de la enfermedad. La exploración articular y las pruebas de laboratorio son normales dado que **no** se trata de una enfermedad **inflamatoria**. Tampoco es degenerativa.

El **diagnóstico** se establece por tanto por descarte, junto con una clínica sugestiva, no existiendo pruebas diagnósticas específicas en el momento actual.

El **tratamiento** se basa en psicoterapia junto con fármacos como AINEs, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), gabapentina, pregabalina o IRSN (duloxetina) (**MIR 18, 169**). Muchos pacientes son celíacos, por lo que se realiza estudio de celiaquía; en caso de ser positivo suelen mejorar al retirar el gluten. Es conveniente evitar en la medida de lo posible opiáceos potentes para evitar el desarrollo de conductas adictivas (**MIR 11, 92**).

12.5. Polimialgia reumática

Enfermedad caracterizada por dolor, rigidez e impotencia funcional en la cintura escapular y pelviana, acompañada en ocasiones de síntomas generales como astenia, anorexia, fiebre... Al contrario que la anterior, puede ser muy invalidante. Puede aparecer asociada a la arteritis de la temporal. Afecta con más frecuencia a mujeres por encima de los 50 años.

Se caracteriza por elevación de VSG (marcador de actividad de la enfermedad al igual que ocurría en la arteritis de la temporal), aumento de fosfatasa alcalina y anemia de trastornos crónicos.

No cursa con elevación de enzimas musculares (MIR**).**

El tratamiento se basa en el uso de AINE y corticoides a dosis bajas (10-20 mg de prednisona al día) junto con medidas preventivas de osteoporosis (calcio, vitamina D, bifosfonatos) (**MIR 11, 91**). La dosis de esteroides sólo se incrementará en caso de mal control de los síntomas y no por alteraciones en los reactantes de fase aguda (p.ej. elevación de la VSG). En pacientes seleccionados, el uso de fármacos como el metotrexate o la azatioprina puede ayudar a reducir las necesidades de esteroides.

La mejoría clínica apoya el diagnóstico, ya que suele ser muy marcada y precoz, en torno a las 48-72 horas después de comenzar el tratamiento (**MIR**).

Conviene descartar siempre su asociación con arteritis de la temporal, vigilando la aparición de nuevos síntomas (como cefalea, alteraciones visuales o claudicación mandibular), así como un posible inicio de artritis reumatoide (artritis en manos, rigidez prolongada, FR/antiCCP + asociados).

12.6. Enfermedad relacionada con IgG4 (**MIR 20, 169; MIR 19, 32**)

La enfermedad relacionada con IgG4 es un trastorno sistémico autoinmune que puede afectar a prácticamente cualquier órgano. La etiopatogenia es desconocida, con características histopatológicas propias, así como aumento de IgG4 en tejidos afectados y habitualmente también en suero.

Predomina en varones, desde mediana edad hasta ancianos, lo cual contrasta con las enfermedades autoinmunes clásicas.

Puede afectar a casi cualquier órgano, siendo los más frecuentemente afectados el páncreas (el más frecuente), ganglios linfáticos y glándulas salivales (anteriormente descrito como síndrome de Mikulicz). También puede haber afectación de riñón, aorta, retroperitoneal y pulmonar. La enfermedad multiorgánica es más frecuente (60-90%) que la afectación aislada de un solo órgano, por lo que siempre debemos realizar un estudio sistemático.

Clínica

Su presentación imita a muchos trastornos inflamatorios, infecciosos o malignos, con los que habrá que hacer el diagnóstico diferencial. La presentación típica es subaguda con síndrome constitucional. También podemos encontrar fiebre, linfadenopatías y síntomas diversos en función de los órganos afectados. En otras ocasiones, nos dará la pista el hallazgo de una masa (tendencia a formar pseudotumores inflamatorios) o el agrandamiento difuso de un órgano (páncreas).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la suma de criterios clínicos, histopatológicos y serológicos:

1. **Agrandamiento o lesiones focales o difusas** en uno o más órganos (compromiso fibrosante regional).
2. **Concentraciones séricas de IgG4 >135mg/dl**. Aunque la IgG4 otorga el nombre a la enfermedad, los niveles séricos de ésta no se encuentran elevados en la totalidad de los pacientes, precisando de un diagnóstico por biopsia.
3. **Histología:**
 - Infiltrado linfocitario y plasmocítico con fibrosis, sin infiltrado neutrófilo.
 - Infiltrado de plasmocitos IgG4 positivos mayor de 10/cap o proporción de células IgG4/IgG >40%.
 - Fibrosis estoriforme (irregular, en forma de espiral), o remolino.
 - Flebitis obliterativa.

Se realiza el diagnóstico con la suma de al menos 2 de los 3 criterios, o sólo con el criterio de histología siempre que cumpla los 4 puntos.

Tratamiento

La **prednisona** en dosis de 0,5-1mg/kg peso/día en dosis descendente es el tratamiento de elección en las fibrosis sistémicas y cuando hay afectación de órganos vitales. La mayoría de pacientes responden bien a corticoides, aunque suelen necesitar tratamiento de mantenimiento a largo plazo o retratamiento intermitente. En casos de mala respuesta puede añadirse tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, rituximab...).

Enfermedades autoinflamatorias y amiloidosis

Autores: Chamaida Plasencia Rodríguez, H. U. La Paz (Madrid). Irene Monjo Henry, H. U. La Paz (Madrid). Jesús Antonio Cívico Ortega, H. U. Virgen de la Victoria (Málaga).

Enfoque MIR

Tema en auge en los últimos años del MIR. De la amiloidosis recuerda la forma primaria y las formas secundarias, así como las características clínicas de la forma primaria para reconocerla en un caso clínico.

Los síndromes autoinflamatorios pueden ser hereditarios o no. Entre los más conocidos destacan los que se enumeran a continuación:

Hereditarios

- Fiebre mediterránea familiar.
- TRAPS o síndrome periódico asociado al receptor del TNF.
- Síndrome hiper-IgD o síndrome febril periódico asociado a la deficiencia de la mevalonato quinasa.
- Criopirinas: CINCA, síndrome de Muckle Wells (MWS) y urticaria familiar por frío (FCU).

No hereditarios

- Síndrome PFAPA o síndrome de fiebre periódica, aftas y adenitis.

13.1. Fiebre mediterránea familiar

También llamada **poliserositis paroxística**, es una enfermedad hereditaria (Autosómica Recesiva) de etiología desconocida, caracterizada por episodios recurrentes de fiebre, peritonitis y/o pleuritis (**MIR**).

Aparece entre los 5-15 años, como episodios recurrentes de fiebre elevada (24-48 horas) acompañada de **dolor abdominal** (95%), dolor torácico, dolor articular (en grandes articulaciones) o manifestaciones cutáneas del tipo eritema erisipeloide en miembros inferiores (áreas eritematosas dolorosas en la porción inferior de la pierna, maléolo interno...). El dolor abdominal puede llegar a ser tan intenso que algunos de estos pacientes son sometidos a laparotomías exploradoras antes de llegar al diagnóstico.

La amiloidosis sistémica (tipo AA) es la complicación más grave y se manifiesta en forma de nefropatía de aparición precoz y evolución rápida a la insuficiencia renal.

El diagnóstico es **clínico**. Se recomienda además realizar estudio genético del gen MEFV, cuyas mutaciones están presentes hasta en el 70% de los pacientes (**MIR 13, 103**). Para el diagnóstico se han utilizado también pruebas de provocación con metaraminol.

El tratamiento de elección para control de síntomas y preventivo de brotes y desarrollo de amiloidosis es la **colchicina** (**MIR**). En casos resistentes a colchicina se puede usar anti-IL1 (anakinra, canakinumab). También existen casos tratados con anti-IL1 rap (rilonacept). Otros fármacos que se han investigado con menos efectividad en esta enfermedad son los anti-TNF y anti-IL6.

13.2. Otras enfermedades autoinflamatorias hereditarias

TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del TNF)

Enfermedad hereditaria rara, con herencia **autosómica dominante**, por mutación del receptor de TNF. El inicio de los síntomas se produce al final de la infancia o durante la vida adulta. La enfermedad evoluciona en brotes, de frecuencia o periodicidad impredecibles, durante toda la vida del individuo.

Los síntomas principales son ataques recurrentes de: **fiebre** (2-3 semanas), escalofríos, **dolor muscular en tronco y brazos** (que se desplazan a otras partes de los miembros), **erupción de la piel** (roja y dolorosa), **conjuntivitis** y **edema palpebral**. Pueden presentar dolor abdominal y torácico por pericarditis. La amiloidosis es la complicación más grave.

No hay tratamiento curativo ni para prevenir brotes. Se realiza tratamiento sintomático con AINEs, corticoides a dosis alta (evitando uso prolongado), inhibidores de TNF y anti-IL1 (anakinra y canakinumab).

Síndrome hiper-IgD (síndrome febril periódico asociado a deficiencia de mevalonato quinasa)

Enfermedad autosómica recesiva por mutación en el gen MVK (mevalonato quinasa, participa en la síntesis de colesterol). Los síntomas suelen comenzar en el primer año de vida.

La gravedad de la enfermedad está relacionada con la severidad del déficit de la enzima. En la forma leve la actividad enzimática es del 1-10% de lo normal. La forma más grave es una enfermedad presente al nacimiento que se llama aciduria mevalónica.

Cursa con **ataques repetidos de 5-7 días** de duración (que se repiten cada 2-12 semanas) de **fiebre alta**, **exantemas**, **adenopatías cervicales**, **vómitos**, **dolor abdominal** y **diarrea**. Durante los ataques hay una inflamación generalizada, que produce fiebre, pérdida de apetito y malestar. Además pueden presentar convulsiones febriles, cefalea, aftas orales dolorosas y artralgias. En la analítica puede existir elevación de reactantes de fase aguda (PCR y VSG). **Niveles séricos elevados de IgD** aparecen frecuentemente, aunque pueden ser normales en los primeros años de la enfermedad (menores de 3 años de vida).

Algunos pacientes mejoran con AINEs o corticoides. También se ha usado anti-IL1 (anakinra). Otros tratamientos están en investigación (anti-TNF, anti-IL6, simvastatina).

Criopirinas

Incluye 3 entidades clínicas vinculadas a defectos en el **gen NLRP3**, implicado en la síntesis de criopirina. Dentro de las opciones terapéuticas para las 3 entidades encontramos: **anti-IL1** (anakinra, canakinumab), anti-IL1rap (rilonacept). Otras opciones terapéuticas que están en investigación incluyen la talidomida y anti-IL6 (tocilizumab).

- **CINCA/NOMID** (síndrome Crónico Inflamatorio Neurológico, Cutáneo y Articular / *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*): enfermedad muy rara. Suele ser una **mutación de novo**. Se manifiesta en los primeros días-meses de vida. Alrededor de la mitad de los niños nacen prematuramente.

Los síntomas de la enfermedad incluyen:

- **Urticaria sin prurito** (suele ser el primer síntoma de la enfermedad).
- **Fiebre**.
- **Artritis o artralgi**.
- **Deformidad articular** por alteraciones en cartílago de crecimiento.
- **Macrocefalia**, con fascies tosca, nariz en silla de montar.
- Retraso en crecimiento.
- Dedos de manos y pies en "palillo de tambor".
- Otros: cefalea crónica por inflamación de meninges, sordera neurosensorial, alteraciones visuales.
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS): enfermedad rara con patrón de **herencia dominante**. Se caracteriza por brotes recurrentes (duración 12-36h) de: **fiebre, rash urticarial, cefalea y artralgi** o **artritis**. Pueden desarrollar sordera neurosensorial y amiloidosis secundaria.
- Urticaria familiar por frío (FCU): enfermedad rara con patrón de **herencia dominante** cuyos brotes se relacionan con la exposición al frío. Los síntomas suelen comenzar en el primer año de vida y los **brotes** se resuelven en las primeras **24 horas**. El cuadro clínico se caracteriza por: **fiebre, rash urticarial, artralgi** y **conjuntivitis**.

13.3. Enfermedades autoinflamatorias no hereditarias

Síndrome PFAPA (fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis)

La frecuencia y etiología del PFAPA es desconocida. Se sabe que no es de causa infecciosa ni genética. Comienza sobre los 5 años. Los brotes son autolimitados y disminuyen de intensidad y frecuencia o llegan a desaparecer en la edad adulta.

Los síntomas que caracterizan la enfermedad engloban: **fiebre** alta durante 3-6 días, **aftas** orales, **adenopatías** cervicales, **faringitis** y otros (cefalea, mialgi, dolor abdominal, diarrea, artralgi, tos).

El diagnóstico es de exclusión (previamente deben descartarse causas infecciosas, autoinmunes u otros síndromes de fiebre periódicos) y se consigue por **criterios clínicos**: más de 3 episodios de fiebre <7 días a intervalos regulares, con faringitis más adenopatías o aftas orales, buena respuesta a corticoides y parámetros de crecimiento normales sin alteraciones analíticas.

El tratamiento de elección para los brotes son corticoides como **prednisona** a dosis de 1-2 mg/kg/día oral asociado a cimetidina. Se puede usar colchicina para prevenir brotes.

13.4. Amiloidosis

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades, de causa desconocida, caracterizadas por un mal plegamiento de las proteínas, que por esta razón forman un depósito fibrilar, llamado amiloide. El amiloide se deposita en tejidos, destruyendo y sustituyendo el parénquima de los órganos afectados y alterando con ello su función.

Esta sustancia presenta un componente constante, llamado componente P, y un componente proteico variable diferente en cada tipo de amiloidosis, que nos ayuda a clasificarlas. Según la cuantía del depósito de amiloide y su localización se irá produciendo daño orgánico en mayor o menor grado.

Podemos clasificarlas en:

- Amiloidosis por cadenas ligeras o **primaria**: es la más frecuente en países occidentales (tipo **AL**), presentándose sola o en asociación con el mieloma múltiple. Se produce por depósito de cadena ligera kappa o lambda producida por un clon de células plasmáticas medulares, que es rojo Congo positiva (**MIR 19, 5**).
- Amiloidosis **secundaria** (tipo **AA**): asociadas a enfermedades infecciosas crónicas (TBC, lepra...) o inflamatorias crónicas (AR) (**MIR**).
- Amiloidosis **heredofamiliar**: donde se incluye la fiebre mediterránea familiar (tipo AA), y síndromes polineuropáticos como la polineuropatía amiloide familiar. La mutación en el gen de la **transtirretina** es la forma más frecuente de polineuropatía amiloidótica (**MIR**).
- Amiloidosis **focal** (lesión ocupante de espacio) en órganos aislados, sobre todo endocrinos (carcinoma medular de tiroides con depósitos intracitoplasmáticos) (tipo AE).
- Amiloidosis asociada a **envejecimiento**.
- Amiloidosis secundaria a **hemodiálisis crónica y diálisis peritoneal**: depósito de **β 2-microglobulina** (**MIR**).
- Amiloidosis cutánea, que puede ser localizada o sistémica. Dentro de las localizadas distinguimos:
 - Amiloidosis macular: mácula gris en espalda muy pruriginosa.
 - Lique amiloide: tipo más frecuente, consistente en pápulas verrucosas o céricas agrupadas en cara anterior de las piernas, muy pruriginosas.
 - Amiloidosis nodular: es la única forma localizada que puede evolucionar a sistémica.

En todos los casos de amiloidosis con afectación visceral, el **riñón** es el órgano más frecuentemente afectado, siendo la primera causa de muerte en las formas secundarias (AA), mientras que en las primarias (**AL**) lo es la afectación **cardiaca** (**MIR**).

La **clínica** es, en cualquier caso, multisistémica y se deberá sospechar especialmente en caso de hepatoesplenomegalia (con poca afectación de la función hepática) y proteinuria (**síndrome nefrótico**, insuficiencia renal), así como elevación moderada de la fosfatasa alcalina y la GGT (**MIR**). A veces puede producir un síndrome de Fanconi.

Amiloidosis por cadenas ligeras o primaria (MIR 18, 110)

Se asocia a discrasias sanguíneas, entre ellas al mieloma múltiple (**MIR 19, 5**).

Suele manifestarse con astenia, pérdida de peso, síndrome nefrótico y del túnel carpiano (**MIR**), insuficiencia cardíaca, neuropatía periférica e hipotensión ortostática. Es frecuente encontrar púrpura en cara y cuello, con **equimosis periorbitaria "en mapache"** muy característica. También podemos encontrar otras lesiones cutáneas como el liquen amiloideo (pápulas de aspecto céreo muy pruriginosas). La **macrogllosia** (aumento de tamaño de la lengua, que puede condicionar mordeduras frecuentes de la misma) se ha considerado clásicamente patognomónica, aunque solo aparece en el 10% de los pacientes (**MIR 11, 133**).

Si existe miocardiopatía restrictiva por infiltración cardíaca (clínica de insuficiencia cardíaca) encontraremos un ecocardiograma característico con ecorrefringencia aumentada del miocardio con un típico **centelleo o moteado granular**.

Otras manifestaciones incluyen ronquera y disfagia por infiltración de la laringe (**MIR**), hepatomegalia, enfermedad intersticial pulmonar, nódulos pulmonares o síndrome de Sjögren.



Figura 1. Macrogllosia en paciente con amiloidosis.

Diagnóstico

Ante la sospecha de amiloidosis sistémica se debe obtener una muestra tisular, generalmente de **grasa subcutánea** abdominal o de mucosa gingival, biopsia renal o **rectal** (**MIR 10, 229**).

La presencia de sustancia amiloide en muestras teñidas con **rojo Congo** (**MIR**) tiene una **birrefringencia verde** al microscopio de luz polarizada. Si tratamos el material con permanganato potásico, las formas primarias son resistentes, mientras que las secundarias son sensibles al mismo.

Otras pruebas de interés a realizar:

- Análisis básica, factor X, $\beta 2$ -microglobulina.
- Estudio proteico y determinación de cadenas ligeras libres en suero y orina.
- Troponina y proBNP.
- Estudios de extensión: radiografía de tórax, ECG (en caso de amiloidosis cardíaca es típica la presencia de bajo voltaje), ecocardiograma, mielograma, serie ósea, endoscopia, electrocardiograma.
- Estudio genético (transtirretina...).

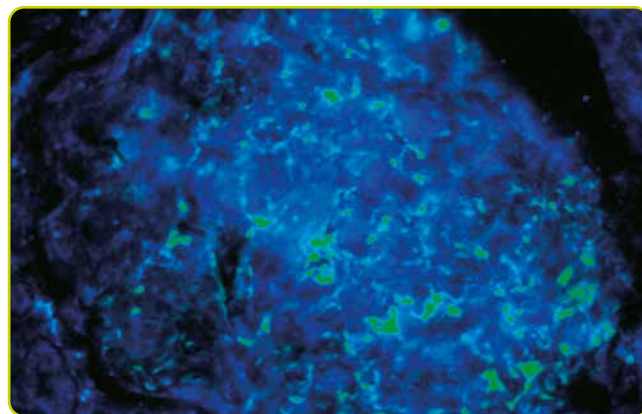


Figura 2. Rojo Congo y luz polarizada en la amiloidosis.

Datos de laboratorio de interés en amiloidosis AL:

- El tipo de componente M sérico es IgG (32%).
- El tipo de cadena ligera es con mayor frecuencia Lambda (3:1).
- La mediana de células plasmáticas en médula ósea se sitúa alrededor del 5%. No obstante, en un quinto de los pacientes puede llegar al 20%, en cuyo caso se debe descartar que se trate de un mieloma múltiple con amiloidosis.
- Puede existir trombocitosis y déficit de factor X.

Diagnóstico diferencial

Macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, linfoma, POEMS (**ver manual de Hematología**), hemocromatosis, sarcoidosis, carcinoma de células renales, cáncer metastásico, otras causas de síndrome nefrótico.

Tratamiento

En el caso de la **amiloidosis AL** se pretende reducir la producción de cadena ligera monoclonal circulante con la mayor eficacia y rapidez posible. Si es posible (menores de 65 años sin afectación cardíaca grave) el tratamiento de elección es el **transplante autólogo de progenitores hematopoyéticos**, precedido de melfalán. Cuando no es posible, tenemos otras alternativas:

- Bortezomid (inhibidor de proteasoma): en general en conjunto con dexametasona + ciclofosfamida o dexametasona + melfalán.
- Melfalán + dexametasona.
- Inmunomoduladores como lenalidomida y pomalidomida (más usados en recaídas). También en combinación con dexametasona.
- Anticuerpos monoclonales: en investigación.

La mediana de supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL es de alrededor de 2 años y depende fundamentalmente del síndrome asociado. La presencia de insuficiencia cardíaca ensombrece el pronóstico.

En tratamiento de las **amiloidosis secundarias** es el de la enfermedad de base. En la amiloidosis por transtirretina existe un fármaco aprobado: tafamidis.

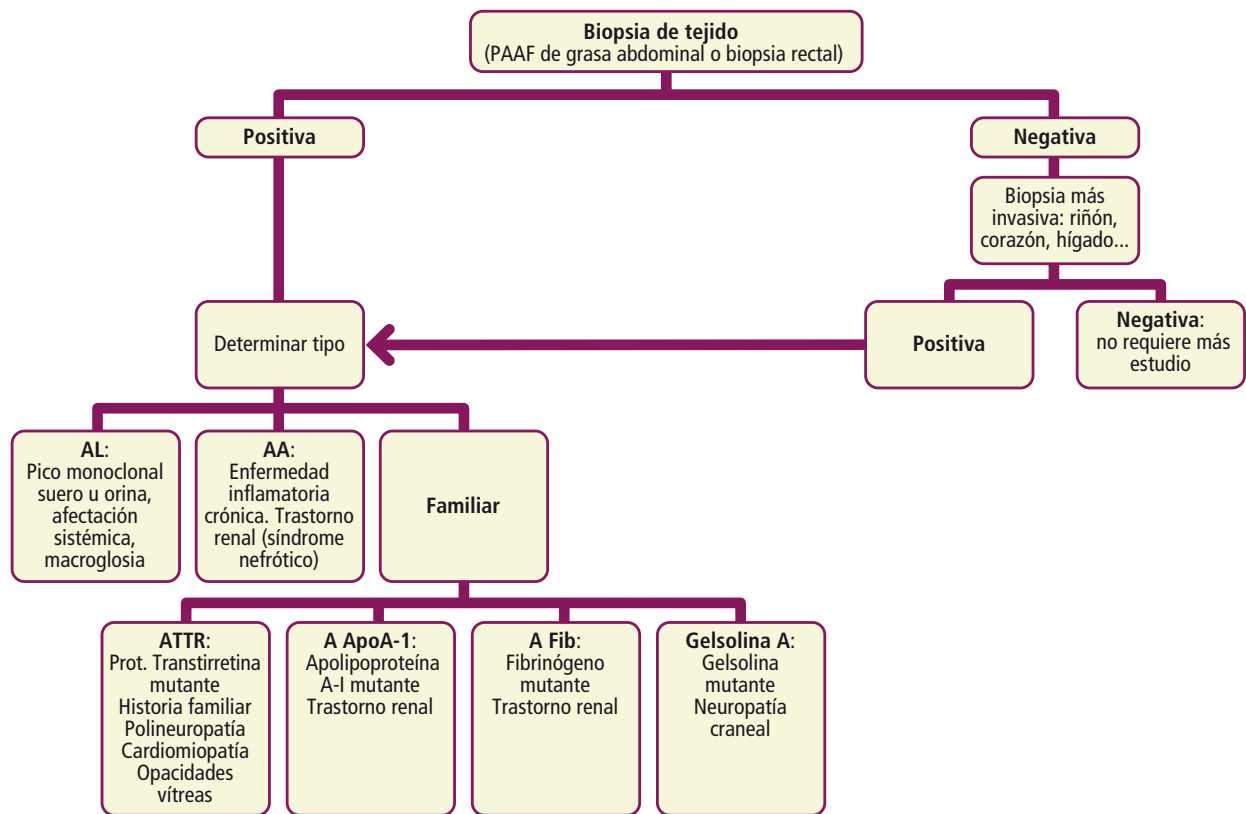


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de amiloidosis.

Recuerda...

El amiloide **AL** se asocia a **M**ieloma y a la forma **PR**imaria ("el **AL**Ma es lo **PR**imero"). La amiloidosis primaria hay que sospecharla ante la triada de macrogllosia + **túnel del carpo** + lesiones pruriginosas, en paciente con astenia, afectación cardíaca y plasmocitosis medular del 5%.

La amiloidosis hereditaria hay que sospecharla en pacientes con neuropatía, disautonomía, afectación renal, cardíaca o gastrointestinal, es decir, síntomas parecidos a la forma primaria, pero con mayor protagonismo de la afectación neurológica y sin afectación mucocutánea (por ello la macrogllosia no es característica de esta enfermedad).

La amiloidosis secundaria habrá que sospecharla en paciente con enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas que desarrollan proteinuria o clínica digestiva (la amiloidosis secundaria afecta más frecuentemente al riñón, hígado, bazo y ganglios).

En la FMF es útil la colchicina (esto ocurre también en otras serositis como la pericarditis).

Tema 14

Síndrome de Sjögren

Autores: Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa (Madrid). Chamaida Plasencia Rodríguez, H. U. La Paz (Madrid). Jesús Antonio Cívico Ortega, H. U. Virgen de la Victoria (Málaga).

Enfoque MIR

No preguntado en los últimos años. Recuerda qué autoanticuerpos se relacionan con este síndrome.

Concepto

Es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente al género femenino. Puede ser primario (no asociado a otras enfermedades autoinmunes) o secundario (asociado a otras enfermedades, como la artritis reumatoide).

Cuadro clínico (MIR)

Se caracteriza principalmente por la asociación de **xerostomía** y **xeroftalmía**. También puede presentar otras manifestaciones glandulares: aumento de parótidas o glándulas salivales, tos, disfonía, atrofia de la mucosa esofágica y/o gástrica, pancreatitis subclínica, dispareunia, sequedad cutánea...

Asimismo, puede incluir manifestaciones extraglandulares (articulares, neurológicas, pulmonares, vasculitis...) que son las que marcan el pronóstico del paciente. Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen una mayor incidencia de síndromes linfoproliferativos (MIR). La complicación más grave es la aparición de un linfoma B, más frecuente en glándulas parótidas.

Diagnóstico

Se llega al diagnóstico por criterios clínicos e inmunológicos. En la analítica destaca VSG elevada, anticuerpos **anti-Ro** y **anti-La** positivos, y también pueden tener FR y ANA positivos.

Tratamiento

No existe tratamiento específico, sino que se tratan los síntomas (lágrimas artificiales para la xeroftalmía, abundante hidratación para la xerostomía...).



Figura 1. Sjögren primario. Linfoma de parótida.

Tema 15

Artrosis

Autores: Diego Benavent Núñez, H. U. La Paz (Madrid). Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa (Madrid). Íñigo Gredilla-Zubiria, H. Quironsalud A Coruña (La Coruña).

Enfoque MIR

Recordad cuadros específicos por artrosis según cada articulación, la sucesión de cambios radiológicos y las indicaciones de tratamiento médico o quirúrgico.

La artrosis es la segunda causa de incapacidad permanente, después de las enfermedades cardiovasculares. Se trata de un síndrome que engloba un grupo heterogéneo de procesos con variados mecanismos etiopatogénicos, que terminan condicionando el fracaso de la articulación debilitando el cartílago, que no puede soportar las fuerzas normales o claudica ante fuerzas anormalmente intensas. También llamada osteoartritis o artropatía degenerativa (progresiva pérdida de cartílago articular, junto con proliferación de hueso nuevo y de tejidos blandos intra y periarticular).

Epidemiología

Se trata de la forma más frecuente de enfermedad articular y la principal causa de incapacidad en el anciano. La incidencia aumenta con la edad (es el factor de riesgo más importante). Hasta los 55 años, es igual de frecuente en ambos sexos pero, por encima de los 55 años, predomina en mujeres, donde además suele ser más sintomática (**MIR**). La artrosis de manos y rodillas es más frecuente en mujeres, la artrosis de cadera es más frecuente en el hombre (**MIR**).

Etiología

Según el *American College of Rheumatology* (1986), se clasifican las artrosis en:

Idiopática

Es aquella en la que no se conoce la causa, aunque se han identificado una serie de factores que pueden influir en la génesis de la enfermedad (edad, factores genéticos, sexo, obesidad, estrógenos, microtraumatismos).

• Localizada.

- **Manos:** nódulos de Heberden y Bouchard, rizartrosis del pulgar, artrosis erosiva interfalángica.
- **Pies:** hallus valgus, hallus rigidus, artrosis talonavicular.
- **Rodilla:** compartimento femorotibial y femoropatelar.
- **Cadera:** excéntrica (superior), concéntrica (medial), difusa.
- **Raquis:** interapofisaria, discovertebral, ligamentaria (hiperostosis anquilosante vertebral), espondilosis.
- **Otras localizaciones:** hombro, acromioclavicular...

- **Generalizada:** pequeñas articulaciones periféricas y del raquis; grandes articulaciones centrales y raquis; mixta.

Secundaria

Se incluyen en este grupo las relacionadas con:

- Traumatismos.
- Patología congénita o del desarrollo (enfermedad de Perthes y otras displasias, dismetrías...).
- Alteraciones metabólicas: hemocromatosis, Wilson, enfermedad de Gaucher.
- Alteraciones endocrinas: acromegalia, hiperparatiroidismo, DM, obesidad, hipotiroidismo... La obesidad es un factor de riesgo bien documentado, y, dentro de los modificables, probablemente el de asociación más fuerte para el desarrollo de artrosis, especialmente en articulaciones de carga.
- Alteraciones neuropáticas: artropatía de Charcot.
- Enfermedad articular inflamatoria: por depósito de microcristales, infecciones, artritis reumatoide, artropatías seronegativas.
- Otras: necrosis avascular, enfermedad de Paget...

Anatomía patológica

Inicialmente se produce un reblandecimiento focal en un área de la superficie cartilaginosa sometida a cargas; aumenta el contenido en agua y disminuye el de proteoglicanos, los condrocitos proliferan y forman grupos localizados de gran actividad. Seguidamente, aparecen fisuras superficiales, tangenciales o perpendiculares, que dan un aspecto fibrilar al cartílago. El grado de destrucción del cartílago es variable y puede progresar desde lesiones superficiales y moderadas a francas ulceraciones que exponen el hueso subcondral; ello depende de las fuerzas que actúen sobre la articulación y de la eficacia del proceso reparador del condrocito.

El hueso subcondral responde activamente a la agresión con aumento de la remodelación y una neta ganancia de hueso, aumentando el grosor y la densidad de la placa ósea (osteosclerosis) y formando excrescencias óseas en los márgenes de la articulación (osteofitos), en las inserciones capsuloligamentarias.

En la cadera, y más raras veces en otras articulaciones, se forman quistes (geodas) intraóseos, yuxtaarticulares que se originan como consecuencia de la hiperpresión articular que escapa a través de fallas de la cortical.

Clínica

Se caracteriza por un comienzo insidioso. En los primeros estadios es indolora, posteriormente comienza a aparecer un dolor de características mecánicas (se agrava con el ejercicio y mejora

en reposo), que suele ser la primera y principal manifestación; la rigidez de la articulación después del reposo es de breve duración (matutina, de <15-30 minutos) (MIR 15, 114). Hay limitación de la movilidad articular, crepitación ósea, tumefacción de consistencia ósea, deformidad en estadios avanzados. No aparecen signos clínicos ni analíticos de afectación sistémica. Destacan como formas clínicas:

- **IFD (nódulos de Heberden):** forma más frecuente de osteoartritis idiopática. Más frecuente en mujeres y >45 años. Se trata de un problema estético más que funcional, aunque puede causar desviaciones laterales de los dedos. Se habla de una tendencia familiar heredada de forma AD en la mujer y AR en el varón. Las dos artropatías que afectan con más frecuencia las IFD son la artrosis (MIR 17, 32) y la artritis psoriásica. Otras enfermedades que afectan la IFD son el Reiter y la artritis crónica juvenil (MIR).
- **IFP (nódulos de Bouchard) (MIR).**
- **Base del pulgar** (articulación trapeciometacarpiana): es la segunda localización más frecuente de la artrosis. También es más frecuente en mujeres.
- **Coxartrosis:** es una de las formas de artrosis más incapacitante, junto con la rodilla. En la mayoría de los casos, es secundaria a anomalías congénitas o del desarrollo. Es más frecuente en varones y unilateral (20% bilateral). La impotencia funcional se traduce en cojera. Se produce dolor en región inguinal, también en nalgas, en región proximal del muslo e incluso en la rodilla. Inicialmente se afecta la **rotación interna** de la cadera.
- **Gonartrosis:** es más frecuente en mujeres. De inicio unilateral, con tendencia a hacerse bilateral. Es menos frecuente que la artrosis de manos y pies y más que la de la cadera. La afectación más frecuente es la degeneración artrósica del compartimento femorotibial medial o interno, provocando un varo de la rodilla (MIR).
- **Artrosis vertebral:** dolor y rigidez, localizados más frecuentemente en la columna cervical (C5-C6) y lumbar (L4-L5 y L5-S1). Diferenciamos entre espondilosis para referirnos a la enfermedad degenerativa de los discos y artrosis vertebral cuando se afectan las articulaciones interapofisarias.



Figura 1. Nódulos de Bouchard.

- **Esternoclavicular:** causa frecuente de consulta por motivos estéticos, pero casi siempre asintomática.
- **Artrosis generalizada idiopática:** forma clínica con fuerte componente genético, más frecuente en mujeres perimenopáusicas. Se caracteriza por brotes de inflamación con afectación de tres o más articulaciones. Remite paulatinamente en la mayoría de los casos y aparecen deformidades de los dedos de poca repercusión funcional (sólo una pequeña proporción requiere tratamiento médico prolongado o cirugía).
- **Osteoartritis erosiva:** es la forma más agresiva de artrosis que cursa con brotes de inflamación aguda articular y destrucción progresiva de articulaciones (más frecuentemente IFD e IFP), produciendo deformidad y alteración funcional. En Rx es típico el colapso de la placa ósea subcondral.

Diagnóstico

Está basado en la clínica y en los hallazgos radiológicos. En la radiografía, lo más precoz es el **pinzamiento de la línea articular**; otros hallazgos son el aumento de la remodelación (**esclerosis subcondral y osteofitos**), quistes o **geodas** subcondrales y **deformidad articular** (MIR). No hay correlación entre la intensidad de los síntomas y el grado de alteración radiográfica.

Encontramos un líquido sinovial de características mecánicas (grupo I o no inflamatorio). A nivel analítico: VSG normal y FR negativo (MIR).

Tratamiento (MIR 16, 140; MIR)

(Ver manual de Traumatología y Cirugía Ortopédica)



Figura 2. Coxartrosis.

Miopatías inflamatorias idiopáticas

Autores: David Bernal Bello, H. U. de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid). Chamaida Plasencia Rodríguez, H. U. La Paz (Madrid). Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa (Madrid).

Enfoque MIR

A tener en cuenta en relación al diagnóstico diferencial, y en preguntas tipo caso clínico. Recuerda el eritema heliotropo y las pápulas de Gottron.

Trastornos de etiología desconocida (aunque parece claro que existe un componente patogénico inmunológico), en los que el sistema musculoesquelético resulta dañado por un proceso inflamatorio de predominio linfocítico.

16.1. Dermatomiositis

Cuadro clínico

- **Alteraciones musculares:** vienen marcadas por la presencia de **debilidad muscular** aguda o subaguda (generalmente de inicio insidioso), simétrica y difusa, con preferencia por musculatura **proximal** de extremidades (cintura pélvica y escapular), tronco y cuello. En la mayoría de los casos es indoloro. Con el tiempo, desarrollan atrofia, contracturas y disminución de los reflejos.
- **Alteraciones cutáneas:** la afectación cutánea se presenta en el 40% de los adultos y el 90% de los niños. En general se asocia con la presencia de polimiositis. La manifestación cutánea más frecuente es una erupción eritematoviolácea en "V" que afecta al área del escote (cuello, cara y tórax) pero que puede extenderse a otras zonas fotoexpuestas. También son lesiones características:
 - **Eritema heliotropo:** coloración rojo púrpura asintomática alrededor de los ojos, a veces con edema.
 - **Pápulas de Gottron (MIR 14, 13):** pápulas violáceas planas, a veces con atrofia, localizadas en los nudillos y encima de las articulaciones interfalángicas (a diferencia de las del lupus sistémico que se localizan en la piel suprayacente a la falange, dejando la articulación interfalángica libre de lesiones).
 - Telangiectasias periungueales.
 - Ulceración dérmica.
 - Calcinosis: calcificaciones del tejido subcutáneo, fundamentalmente en la DM infantil, que en ocasiones se manifiesta con la salida de un material pastoso de color blanco por la piel.
- **Articulares:** artralgias, artritis transitorias, no erosivas, con tendencia a la simetría.
- **Otras:** afectación cardíaca variable (alteración ECG, arritmia, **miocarditis**), pulmonar (fibrosis intersticial asociada con anti-Jo-1), renal (muy rara), fenómeno de Raynaud.



Figura 1. Dermatomiositis. Eritema heliotropo.



Figura 2. Dermatomiositis. Pápulas de Gottron.

Diagnóstico (MIR 10, 65)

Los criterios diagnósticos para **dermatomiositis** (propuestos por Bohan y Peter) son los siguientes. Recordad que también existe la polimiositis sin afectación dermatológica.

- Lesiones cutáneas características (único criterio imprescindible).
- Debilidad muscular proximal y simétrica de cintura escapular y pelviana.

- Elevación sérica de **enzimas musculares** (CK, aldolasa) (**MIR 12, 72**): la CPK es la más sensible y la que guarda una mejor correlación clínica con la actividad de la enfermedad y la valoración de recaídas.
- Cambios **electromiográficos**: patrón miopático, con potenciales de escasa amplitud, polifásicos, y reclutamiento anormalmente precoz de potenciales de acción de unidad motora (**MIR**).
- **Biopsia muscular** compatible: la afectación muscular es **parcheada**, caracterizada por una infiltración inflamatoria perivascular y necrosis muscular.
- **Diagnóstico definitivo**: ≥ 3 criterios, con lesiones cutáneas características.
- **Diagnóstico probable**: 2 criterios, con lesiones cutáneas características.
- **Diagnóstico posible**: 1 criterio, con lesiones cutáneas características.

Además debe hacerse estudio complementario dirigido para buscar una **posible neoplasia subyacente** (**MIR 14, 14**) que incluya estudio de imagen y exploración ginecológica. Tienen mayor riesgo los pacientes con dermatomiositis >50 años.

La presencia de autoanticuerpos no se considera criterio diagnóstico.

Encontramos ANA positivos en la mayoría de dermatomiositis y polimiositis. Hay dos tipos de anticuerpos:

- Ac específicos de miositis (alta especificidad). Los principales son:
 - Antisintetasa (el más frecuente es anti-Jo1): aparecen en el síndrome antisintetasa, caracterizado por miositis, fibrosis pulmonar, "manos de mecánico", artritis no erosiva y fenómeno de Raynaud.
 - Anti-Mi.
 - Anti-TIF (anti-p155): implica mayor frecuencia de neoplasia en pacientes adultos con dermatomiositis (su negatividad tiene alto valor predictivo negativo).
- Ac asociados a miositis, que se identifican asociados a otras enfermedades del tejido conjuntivo (síndrome de superposición). Los principales son:
 - Anti-RNP (asociado a enfermedad mixta del tejido conjuntivo).
 - Anti-PM-Scl (asociado a esclerosis sistémica).

Tratamiento

- Glucocorticoides: son el tratamiento de elección a altas dosis (1 mg/kg/día durante al menos 1 mes). En casos graves se usan pulsos de metilprednisolona.
- Inmunosupresores: se utilizan si no hay respuesta a corticoides, o bien asociados a los corticoides si no consiguen controlar los síntomas, o de entrada en casos graves. Se usan fundamentalmente metotrexato y azatioprina.
- En casos refractarios o con compromiso vital: ciclofosfamida, inmunoglobulina i.v., rituximab y anti-TNF.

I	PM IDIOPÁTICA PRIMARIA	30%	Sin clínica cutánea
II	DM IDIOPÁTICA PRIMARIA	30%	• Erupción cutánea típica + miositis sin demostración de neoplasia, vasculitis o conectivopatía. • Alteraciones cutáneas pueden preceder o aparecer con posterioridad al síndrome muscular.
III	DM O PM ASOCIADA A NEOPLASIA (MIR 14, 14)	10%	• Lesiones musculares y cutáneas indistinguibles de otros tipos. • Más frecuente en >60 años. • Las neoplasias pueden preceder o aparecer con posterioridad a la miositis (hasta 2 años). • Neoplasias más frecuentes: pulmón, ovario, mama, gastrointestinales y mieloproliferativas.
IV	DM Y PM INFANTIL ASOCIADA A VASCULITIS	10%	• Mayor frecuencia de calcinosis, contracturas musculares y vasculitis en piel, músculos y aparato gastrointestinal. • Mortalidad de 1/3.
V	PM O DM ASOCIADA CON ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	20%	• ES, AR, EMTC, LES. • La respuesta a corticoides es peor que en las formas puras.

Tabla 1. Clasificación de la PM y DM.

Recuerda...

Se recomienda solicitar niveles de tiopurinmetiltransferasa (TPMT) antes de iniciar tratamiento con azatioprina, para conocer su metabolismo y dosis máxima permitida.

En los pacientes en los que reaparece la sintomatología y que se encuentran en tratamiento esteroideo, se debe hacer el diagnóstico diferencial con una recidiva franca o una miopatía esteroidea. Se debe disminuir la dosis y ver la respuesta, que será hacia la mejoría en caso de miopatía esteroidea, o hacia el empeoramiento, en caso de que fuera una recidiva de la enfermedad.

16.2. Miositis por cuerpos de inclusión (**MIR 20, 3**)

Es una entidad infrecuente, que tiene peculiaridades con respecto al resto de miopatías:

- Se da más frecuentemente en varones entre los 50 y 70 años.

- La **clínica es subaguda-crónica**. La afectación muscular puede ser asimétrica, y es clásica la afectación distal muscular, típicamente de flexores de la mano. El curso clínico de la enfermedad es prolongado, produciendo importante discapacidad funcional.
- En la **anatomía patológica**, además de las lesiones típicas de miositis (necrosis e inflamación) encontramos vacuolas citoplasmáticas ribeteadas. La elevación de enzimas musculares es mucho más discreta que en el resto de miopatías y en el electromiograma suelen coexistir datos de miopatía y neuropatía. No hay anticuerpos específicos.
- **Responde mal al tratamiento** con corticoides.

- LES-queratoconjuntivitis seca.
- AR-S. Sjögren (20%) secundario. Epiescleritis. Escleritis, escleromalacia perforante.
- EA-uveítis anterior aguda no granulomatosa unilateral.
- Artritis psoriásica-conjuntivitis > uveítis anterior.
- Enfermedad de Behçet-uveítis bilateral anterior o posterior.
- Arteritis de la temporal-NOIA.
- Enfermedad de Kawasaki-conjuntivitis no exudativa bilateral.

Tabla 1. Afectación ocular de las enfermedades reumáticas.

Valores normales en Reumatología

CONCEPTO	VALORES NORMALES
Leucocitos líquido articular	<200 leucos/mm ³
PMN líquido articular	<25% gl
Glucosa líquido articular	95-100
Proteínas totales líquido articular	1-2 g/dl
Factor Reumatoide	<15 UI/ml
Anticuerpos anti-CCP	<25 UI/ml
Anti-cardiolipina	IgG <20 GPL U/ml IgM <20 MPL U/ml
Anti-beta2-glicoproteína	IgG <10 UI/ml IgM <10 UI/ml
Anti-mpo	<8 UI
Anti-pr3	<8 UI
Vitamina-D	>20 ng/ml
Espondiloartritis	HLA-B27
Enfermedad de Behçet	HLA-B5
Artritis reumatoide	HLA-DR4
Ácido úrico	<7 mg/dl
Fosfatasa alcalina	<120 UI/l

Tabla 1. Valores normales en Reumatología.

Reglas mnemotécnicas Reumatología

Regla mnemotécnica

Artritis erosivas

Son las que se dedican a **EROSAR** la articulación

Espondilitis anquilosante

Reiter

psOriásica

Séptica

AR (artritis reumatoide)

Regla mnemotécnica

BeChet

HLA **B** Cinco

Regla mnemotécnica

Enfermedad de **EALES** → Alteraciones visu**EALES**

Regla mnemotécnica

Regla de las 4 **P**

P-ANCA

Perinuclear

Antimieloperoxidasa

Poliangeítis microscópica

Regla mnemotécnica

Autoanticuerpos en el lupus

- Anti-**DNA**. Se asocian con **D**año re**NA**I
- Anti-**SM** (anti-Smith). Son los **S**pecific **M**ost (más específicos)
- Anti-**RNP**. **R**eumático, se asocia a otros procesos autoinmunes
- Anti-**Ro/SSA**. Relacionado con el lupus **S**ub**A**gudo y **R**onchas

Autora: Andrea Jiménez López

- Anti-**P**. Se asocia a manifestaciones **P**siquiátricas y neurológicas

Regla mnemotécnica

Fármacos que disminuyen la excreción renal de ácido úrico (hiperuricemiantes) (**MIR 15, 206**)

Mi **TIA** fuma **PEtAs** de **NICOTINA** en **CICLOS**

TIAzidas

Pirazinamida

Etambutol

Aspirina (a dosis bajas)

Ácido **NICOTÍ**nico

CICLOsporina

Autor: Eusebio García Izquierdo

Regla mnemotécnica

El embarazo en el **LES** tiene resultados variab**LES**

La **AR** con el embarazo mejo**RA**

Autor: David Saceda Corralo

Regla mnemotécnica

PCR

Pálido

Cianótico

Rojo

Regla mnemotécnica

Crioglobulinemia

Cutánea

VHC

Complemento bajo

Tratamiento:

Corticoides, **C**iclofosfamida,

anti**CD**-20 (Rituximab),

Cambiar el plasma (plasmaféresis)

Regla mnemotécnica

La esclerodermia difu**SA** se asocia con anticuerpos Antitopoisomera**SA**

BIBLIOGRAFÍA

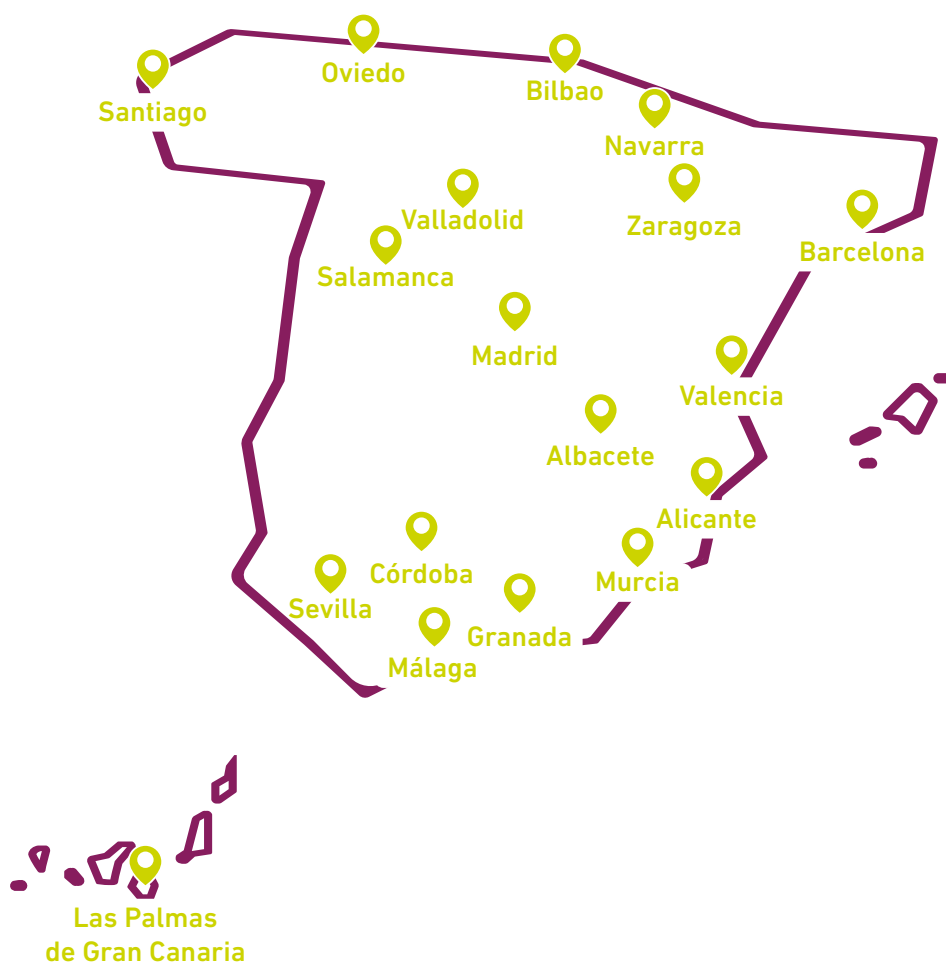
- **Rheumatology**, 6.^a edición. MC Hochberg, AJ Silman, JS Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman. Mosby Ltd, 2014.
- **Kelley y Firestein: Tratado de Reumatología**, 10.^a edición. GS Firestein, RC Budd, SE Gabriel, IB McInnes, JR O'Dell, Elsevier España, 2018.
- **Harrison's: Principios de Medicina Interna**, 20.^a edición. JL Jameson, A Fauci, D Kasper, S Hauser, D Longo, J Loscalzo. McGraw Hill, 2019.
- **Farreras-Rozman: Medicina Interna**, 18.^a edición. C Rozman, F Cardellach, JM Ribera, A de la Sierra. Elsevier, 2016.

NOTAS

NOTAS

NOTAS

Sedes **AMIR**



AMIR

www.academiamir.com