

## CAPÍTULO V

# Enfermedades del tejido conectivo

---

*Patricia Julieta Vélez Sánchez, MD  
Sección de Reumatología  
Clínica San Pedro Claver  
Bogotá*

Múltiples manifestaciones de las enfermedades de tejido conectivo obligan a consultar a los servicios de urgencias. En el 20% de los casos es la primera manifestación de una enfermedad no diagnosticada, lo que dificulta su manejo rápido y agresivo.

Aproximadamente 10-25% de los pacientes con enfermedades reumáticas visitan los servicios de urgencias. De éstos, una tercera parte requiere manejo en la unidad de cuidado intensivo (UCI).

Las principales razones que llevan a estos pacientes a consultar son:

- Exacerbación de alguna manifestación de enfermedad reumatológica pre-existente.
- Desarrollo de una nueva manifestación de la misma.
- Infección como resultado de la inmunosupresión.
- Efectos adversos de los medicamentos utilizados en el tratamiento.
- Enfermedades agudas serias, no muy relacionadas con la enfermedad de base.

## 1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso diseminado o sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune, caracterizado por la producción de

autoanticuerpos contra diferentes antígenos celulares. Afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva. Aunque su etiología es desconocida, múltiples factores han sido implicados y muchos de sus mecanismos inmunes han sido estudiados.

## FISIOPATOLOGÍA

Un estímulo antigénico, desencadena la producción de anticuerpos en un huésped susceptible. La interacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) resulta en la formación de complejos macromoleculares solubles, que pueden inducir una respuesta inflamatoria aguda o crónica de acuerdo a su tamaño, concentración, solubilidad, capacidad de activar complemento y tropismo por el tejido. Se depositan generando un gran número de mediadores de inflamación: interleucinas, radicales de oxígeno, prostaglandinas y leucotrienos que desencadenan el daño tisular.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES es una enfermedad que afecta a las mujeres en proporción significativamente mayor que a los hombres. No hay datos exactos sobre la prevalencia en nuestra población. La edad de presentación está entre los 16-55 años, pero puede afectar también a niños y

ancianos. La raza negra y el nivel socioeconómico bajo han sido indicadores de mal pronóstico.

Los síntomas constitucionales, la fatiga y los síntomas músculo-esqueléticos se presentan en casi todos los casos. El compromiso cutáneo es amplio: la fotosensibilidad, el rash malar, el rash discoide, las úlceras orales, la alopecia, el *livedo reticularis*, el eritema periungueal, el fenómeno de Raynaud, las telangiectasias y la urticaria son algunos de los signos que se pueden presentar en pacientes con LES.

A continuación se exponen brevemente las principales manifestaciones, por sistemas, de una constelación de signos y síntomas que se pueden presentar en el curso de la enfermedad.

## COMPROMISO RENAL

El compromiso renal en LES es de gran importancia, no sólo por su alta frecuencia sino por que puede ser marcador pronóstico de la enfermedad; para su estudio y manejo se utiliza la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) según los resultados de la **biopsia renal**:

- I. Normal.
- II. Nefritis mesangial.
- III. Nefritis proliferativa focal.
- IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa.
- V. Glomerulonefritis membranosa esclerosante.

Existe aún mucha controversia sobre cuándo realizar la biopsia. Algunos la practican en todos los pacientes con diagnóstico de LES. Nosotros, con la colaboración del Grupo de Nefrología de nuestro Hospital, la practicamos en el momento en que presenten cualquier

alteración, por mínima que parezca, que indique cualquier grado de compromiso renal.

La nefritis clínica, definida como proteinuria persistente se presenta en 50% de los pacientes. La creatinina sérica es pobre indicador de enfermedad renal temprana. Los pacientes con enfermedad renal activa generalmente exhiben un uroanálisis con hematuria, proteinuria, leucocituria y cilindros celulares. Estos pacientes pueden beneficiarse de terapia agresiva con inmunosupresores y corticoides a altas dosis. La tasa de mortalidad para esta población es de 15% a 5 años y de 35% a 10 años.

## MANIFESTACIONES PULMONARES

El compromiso más frecuente es la serositis, que se presenta hasta en 50% de los pacientes. La neumonitis es de gran importancia porque el diagnóstico diferencial con los procesos infecciosos es fundamental para el éxito del manejo. Las infecciones oportunistas, bacterianas y por hongos deben tenerse en cuenta principalmente en pacientes que reciben inmunosupresores. La fibrosis pulmonar no es tan frecuente, pero puede predominar como manifestación en un subgrupo de pacientes. La hemorragia pulmonar es una real emergencia aunque afortunadamente es una rara manifestación, pero con una alta mortalidad. La hipertensión pulmonar y el tromboembolismo pulmonar pueden estar asociados con el síndrome antifosfolípido.

La falla respiratoria es el diagnóstico más común en series de pacientes con LES en las unidades de cuidado intensivo. Puede estar relacionado con la actividad de la enfermedad o con infecciones oportunistas en el paciente inmunocomprometido. Los síntomas incluyen disnea, tos, dolor torácico o hemoptisis.

## INFILTRADOS PULMONARES

Los infiltrados pulmonares en pacientes inmunocomprometidos con LES pueden ser debidos a actividad de la enfermedad, a neumonitis lúpica o a un proceso infeccioso. La presencia de algunas manifestaciones extrapulmonares de actividad de la enfermedad como lesiones en piel, vasculitis o compromiso renal sugiere que el proceso es secundario a dicha actividad. Los pacientes con enfermedad activa tienen mayor riesgo de infección.

Síntomas rápidamente progresivos que se desarrollan en varias horas o un día sugieren un proceso bacteriano agudo.

Un curso subagudo, de varios días o semanas, es más sugestivo de una infección oportunista, tal como *Pneumocystis carini*, o la exacerbación de una enfermedad reumática.

## MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Ochenta por ciento de los pacientes con LES pueden tener anemia crónica y con menor frecuencia presentar anemia hemolítica; sesenta por ciento presentan leucopenia con presencia de linfopenia, que puede estar asociada a anticuerpos (Acs) anti-linfocitarios. La trombocitopenia se encuentra hasta en 50% de los casos.

Se debe recordar que estos pacientes pueden presentarse con fiebre, linfadenopatías y esplenomegalia, lo que obliga siempre a descartar enfermedades linfoproliferativas o infecciosas.

Los eventos trombóticos, pueden estar relacionados con la presencia de anticoagulante lúpico, Acs antifosfolípidos, Acs contra factores de coagulación o deficiencias hereditarias de factor C, S o antitrombina III.

## MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

30% a 50% de los pacientes pueden tener alguna manifestación cardiovascular, siendo la más frecuente la pericarditis, que ocurre en 30% de los casos; el taponamiento cardíaco es raro, la miocarditis es menos frecuente y, si existe un soplo cardíaco, puede estar relacionado con fiebre, anemia, hipoxia o por la llamada endocarditis de Liebman-Sachs; esta última más frecuentemente asociada con Acs antifosfolípidos, siendo las válvulas más comprometidas la mitral y la aórtica. Las mujeres con LES tienen 50 veces mayor probabilidad de desarrollar infarto agudo del miocardio (IAM), presumiblemente por vasculitis o por otros factores de riesgo que acompañan a esos pacientes como aterosclerosis, uso de corticoides, hipertensión arterial y otros. El fenómeno de Raynaud puede acompañar hasta 20% de los pacientes y estar asociado con hipertensión pulmonar.

La falla ventricular aguda causada por miocarditis no es rara en pacientes con LES, lo mismo que las arritmias secundarias a la miocarditis.

## MANIFESTACIONES NEUROPSQUIÁTRICAS

Son múltiples las manifestaciones neurológicas en el LES, desde anormalidades funcionales, que pueden ser tan sutiles que solamente las personas más allegadas a los pacientes las pueden detectar, hasta alteraciones orgánicas severas que pueden dejar graves secuelas. El compromiso puede ser a nivel del SNC o del sistema nervioso periférico y puede estar asociado con actividad de la enfermedad, procesos infecciosos agregados, alteraciones hidroelectrolíticas, efectos secundarios de algunos medicamentos (por ejemplo la

psicosis por corticoides) o asociación con Acs antifosfolípidos. No hay que olvidar que la cefalea es un síntoma muy frecuente de actividad lúpica. La migraña y los accidentes cerebro-vasculares pueden estar asociados con Acs antifosfolípidos. La meningitis aséptica puede estar asociada con la administración de algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). También la psicosis, las convulsiones, los movimientos anormales, la mielitis transversa y las neuropatías periféricas son otras manifestaciones del sistema nervioso que pueden presentarse.

## MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

En la mayoría de los casos el compromiso gastrointestinal es debido al uso de medicamentos como AINES y corticoides, entre otros. El dolor abdominal agudo en un paciente con LES es un verdadero reto, porque pueden ser múltiples sus causas. Se describe en la literatura que, aun en manos experimentadas, hasta 50% de los pacientes pueden ir a laparotomías en blanco.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LES debe hacerse teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y la ayuda del laboratorio. Los criterios del Colegio Americano de Reumatología, revisados en 1982, tienen una sensibilidad y especificidad de 96%. Si se encuentran cuatro de los 11 criterios enumerados a continuación se puede hacer el diagnóstico de LES.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1. Rash malar.
2. Rash discoide.
3. Fotosensibilidad.
4. Ulceras orales.
5. Artritis no erosiva.
6. Serositis.
7. Enfermedad renal Proteinuria > de 0,5 gr día Cilindros celulares.
8. Compromiso neurológico (Convulsiones, psicosis).
9. Compromiso hematológico.
  - Anemia hemolítica.
  - Leucopenia <4.000.
  - Linfopenia <1.500.
  - Trombocitopenia <100.000.
10. Desorden inmunológico
  - Células LE positivas.
  - Anti DNA nativo (+).
  - Anti Sm (+).
  - VDRL Falso (+).
11. Anticuerpos antinucleares positivos

## TRATAMIENTO DEL LES

Como para muchas enfermedades, es difícil establecer protocolos de manejo, más aún en ésta entidad, en la que existe un amplio espectro de presentaciones, con características y grados de severidad diferentes.

### *SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES: FIEBRE, FATIGA, ASTENIA*

1. Descartar proceso infeccioso.
2. AINES + antimaláricos.
3. Si no hay respuesta, dosis bajas de corticoides.
4. Si no hay respuesta, dosis altas de corticoides.
5. Si hay respuesta, disminuir corticoides.

*ARTRITIS Y ARTRALGIAS*

1. AINES y antimaláricos o metotrexate.
2. Si no responde, adicionar dosis bajas de corticoides.
3. Raros casos requieren dosis altas de corticoides o citostáticos.
4. Si persisten síntomas, descartar necrosis aséptica o artritis séptica.

*COMPROMISO CUTÁNEO*

1. Antimaláricos o metotrexate.
2. Protectores solares.
3. Dapsona (casos especiales).
4. Etreinato (casos especiales).

*SEROSITIS*

1. AINES más antimaláricos o metotrexate.
2. Si no hay respuesta, dosis bajas de corticoides.
3. Si no hay respuesta o hay compromiso hemodinámico, dosis altas de corticoides o bolos de metilprednisolona.

*MIOSITIS*

1. Descartar miopatía por esteroides o por antimaláricos.
2. Dosis altas de corticoides.

*SISTEMA NERVIOSO CENTRAL*

1. Descartar: infección, alteración hidroelectrolítica, psicosis por corticoides.
2. En evento agudo: bolos de metilprednisolona o dosis altas de corticoides.
3. Adicionar bolos de ciclofosfamida.
4. Iniciar manejo específico para psicosis o convulsiones.

*COMPROMISO PULMONAR*

1. Descartar infección.
2. Iniciar bolos de metilprednisolona.
3. Si no responde, bolos de ciclofosfamida.
4. Si no es posible descartar infección, iniciar antibióticos de amplio espectro.

*COMPROMISO RENAL*

Según biopsia renal:

1. Mesangial: sin terapia específica.
2. Proliferativa focal: sin terapia específica.
3. Proliferativa difusa: ciclofosfamida, azatioprina o mofetil micofenolato. Dosis altas de corticoides o bolos de metilprednisolona.
4. Membranosa: dosis altas de corticoides.
5. Esclerosante: sin terapia específica.

En todos los casos iniciar manejo específico de insuficiencia renal aguda o crónica y manejo del LES según manifestaciones clínicas. El tiempo de duración de los bolos de ciclofosfamida y la frecuencia de su administración es controvertido. Nosotros utilizamos un bolo mensual por 6 meses o hasta que se controle la actividad; posteriormente cada 3 meses por un año, continuando cada 6 meses por un año y luego uno anual.

*COMPROMISO HEMATOLÓGICO*

1. Dosis altas de corticoides.
2. Gamaglobulina IV (trombocitopenia).
3. Danazol.
4. Ciclofosfamida o azatioprina.
5. Esplenectomía en casos severos en que no haya respuesta.

*DOSIS DE MEDICAMENTOS*

- Antinflamatorios no esteroideos (AINES): dosis convencionales. Precaución con ibuprofeno, sulindac y tolmetin, entre otros, que han causado meningitis aséptica en pacientes con LES.
- Antimaláricos: hidroxicloroquina 200-400 mg día. Cloroquina 150-200 mg día.
- Dapsona: dosis inicial 25 mg c/12 hrs. Dosis de mantenimiento 25 mg día
- Etreinato: dosis inicial 25 mg c/12 hrs. Dosis de mantenimiento 10-25 mg día.
- Bolos de metilprednisolona: 500-1000 mg día por 3-5 días.
- Bolos de ciclofosfamida : 500-1000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

- Azatioprina: 1-3 mg/kg de peso día, dosis inicial. 1-2 mg/kg/día dosis de mantenimiento.
- Metotrexate: 2,5-15 mg semanal.
- Dosis bajas de corticoides: <15 mg día de dosis equivalente de prednisona.
- Dosis altas de corticoides: 1-2 mg/kg de peso al día dosis equivalente de prednisona.

Siempre usar la menor dosis requerida para controlar la enfermedad y, en caso de usar corticoides, disminuir las dosis hasta que las manifestaciones clínicas lo permitan o, si es posible, emplearlos en días alternos.

**Nunca olvidar:**

- Descartar infecciones agudas o crónicas. Si el paciente pertenece a una población de riesgo, instaurar terapia profiláctica contra TBC.
- Desparasitar al paciente (Incluir *Strongiloides*).
- Profilaxis para osteoporosis si recibe corticoides (calcio, etidronato).
- Conocer todos los efectos secundarios de los AINES, antimaláricos, corticoides y citostáticos para poder controlarlos.
- Educación acerca de la enfermedad y los efectos secundarios de las drogas.
- Terapia física.
- Manejo psicológico.

**SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO**

El término *síndrome antifosfolípido* se introdujo para definir un grupo de pacientes con episodios de trombosis, trombocitopenia y pérdidas fetales recurrentes con aumento de los Acs anticardiolipina (aCL) o anticoagulante lúpico.

En 1980 se describieron casos de pacientes con síndrome antifosfolípido que tenían un

curso fulminante. Este síndrome antifosfolípido catastrófico fue definido como un proceso vaso-oclusivo que compromete al menos tres órganos, en asociación con niveles elevados de anticardiolipinas o anticoagulante lúpico positivo. La trombocitopenia y la anemia hemolítica usualmente se encuentran presentes.

Puede encontrarse en pacientes con síndrome antifosfolípido primario o secundario. La tasa de mortalidad reportada es de más de 50%.

*MANIFESTACIONES PULMONARES*

*(66% de los pacientes):*

- Embolismo pulmonar con o sin infarto.
- Hipertensión pulmonar.
- Hemorragia alveolar.
- Alveolitis fibrosante.
- La principal manifestación es un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).

*MANIFESTACIONES CARDÍACAS*

*(36% de los casos)*

- Vegetaciones valvulares.
- Oclusión de arterias coronarias con IAM.
- Formación de trombos en las cámaras cardíacas.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Dilatación ventricular.
- Pericarditis.

*COMPROMISO RENAL*

- Presentación inicial en 14% de los pacientes.
- Elevación de BUN y creatinina.
- Uroanálisis con evidencia de hematuria, proteinuria y cilindros granulares o hialinos.
- Falla renal inicialmente no oligúrica, con rápida progresión a oligúrica y necesidad de diálisis.
- Hipertensión sistémica.

*MANIFESTACIONES DE SNC*

- Convulsiones.
- Estupor y coma.

- Micro-trombos o micro-infartos en 26%.
- Infarto de grandes vasos en 13%.
- Trombosis de la arteria central de la retina.
- Mononeuritis múltiple.
- Necrosis de glándula pituitaria.

#### MANIFESTACIONES ABDOMINALES

- Compromiso hepático en 34%-37%.
- Compromiso esplénico en 17% – 20%.
- Compromiso pancreático en 12%.
- Gangrena intestinal.
- Perforación esofágica con mediastinitis.
- Colitis isquémica.
- Necrosis isquémica acalculosa de la vesícula biliar.
- Compromiso de la glándula suprarrenal.

#### MANIFESTACIONES DE PIEL

(en 50%–52% de los casos)

- Livedo reticularis.
- Isquemia digital.
- Hemorragias en astilla.
- Úlceras.
- Gangrena superficial de miembros superiores.
- Gangrena con amputación de extremidades (es de mal pronóstico).

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO

- Títulos elevados de anticardiolipina aCL positivo en 98% de los pacientes. El isótopo IgG o anticoagulante lúpico LA es positivo en 68% de los casos.
- ANAS positivos, usualmente en bajos títulos.
- DNA positivos, usualmente en pacientes con LES concomitante.
- Anticuerpos contra B2-GPI positivos.
- Trombocitopenia en 60%-68% de los pacientes.
- Anemia hemolítica en 26%-39%.

#### FACTORES PRECIPITANTES

- Infecciones.
- Trauma.
- Procedimientos quirúrgicos.

- Manipulación arterial.
- Embarazo.
- Asociación con malignidad.
- Suspensión de la anticoagulación.
- Exacerbación de LES.
- Uso de medicamentos como anticonceptivos orales, tiazidas y captopril.

## TRATAMIENTO

1. Soporte para falla de órganos específicos.
2. Suprimir el proceso trombótico microvascular.

La combinación de anticoagulación, esteroides, plasmaféresis o gammaglobulina IV en una serie de 50 pacientes con síndrome antifosfolípido catastrófico mostró una tasa de recuperación de 70%.

El uso de terapia inmunosupresora como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina aún es discutida; sin embargo, puede ser de utilidad en pacientes con LES como mecanismo disparador.

La anticoagulación es la primera línea de tratamiento. Las dosis altas de esteroides son recomendadas para disminuir la cantidad de citoquinas liberadas en esta entidad.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Asherson RA, Cervera R, Piette J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
2. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:508-512.
3. Duna GF, Cash JM. Treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:99-115.
4. Fessler JF, Boumpas D T. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:81-98.

5. Luzzana C, Gerosa M, Riboldi P, et al, Up-date on the antiphospholipid syndrome. *J Nephrol* 2002; 15:342-348
6. Namieta M, Janssen, Dilip R. Karnad KK et al. Rheumatologic disease in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome. *Critical Care Clinics* 2002; 18:1-34.
7. Rheumatology Unit, Royal Postgraduate Medical School. Complement, Immune Complexes and Systemic Lupus Erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35:5-23.
8. Westney GE, Harris HN E. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Critical Care Clin* 2002; 18:805-817
9. Yloannou P, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Postgrad Med J* 2002; 78:599-606.