

# MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Rafael Valle  
Antonio Iglesias G.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide no solamente afecta las articulaciones, sino que también causa una variedad de manifestaciones sistémicas. Los principales síntomas y signos que reflejan el compromiso sistémico incluyen malestar general, fiebre y pérdida de peso (figura 41.1). Esto se asocia a un mal pronóstico, principalmente cuando existe vasculitis, fibrosis pulmonar o amiloidosis.<sup>1,2</sup> Pueden ocurrir en cualquier edad y su frecuencia es igual en hombres que en mujeres. Se encuentran aproximadamente en 40% de los casos durante el curso de la enfermedad. En presencia de compromiso sistémico, como consecuencia del incremento en la producción de citocinas proinflamatorias, son comunes la anemia, la velocidad de sedimentación globular acelerada, la trombocitosis y el aumento de los valores de algunas pruebas hepáticas.

Frecuentemente, es difícil determinar si un síntoma específico es ocasionado por una manifestación extraarticular, una complicación de la artritis reumatoide, un efecto secundario de un medicamento o una enfermedad completamente diferente. Por ejemplo, en un paciente con artritis reumatoide, una neuropatía puede ser causada por una manifestación extraarticular (vasculitis del *vasa nervorum*), una complicación de la artritis reumatoide como una neuropatía por compresión o una polineuropatía debida a amiloidosis, un efecto secundario a un medicamento (cloroquina), o deberse a una enfermedad completamente diferente (diabetes mellitus).

En un estudio de la Sociedad Española de Reumatología de 788 pacientes, se encontraron manifestaciones extraarticulares en 285 enfermos (36,2%). Este estudio efectuado en 34 clínicas reumatológicas, ilustra las manifestaciones extraarticulares más frecuentes (tabla 41.1).<sup>3</sup>

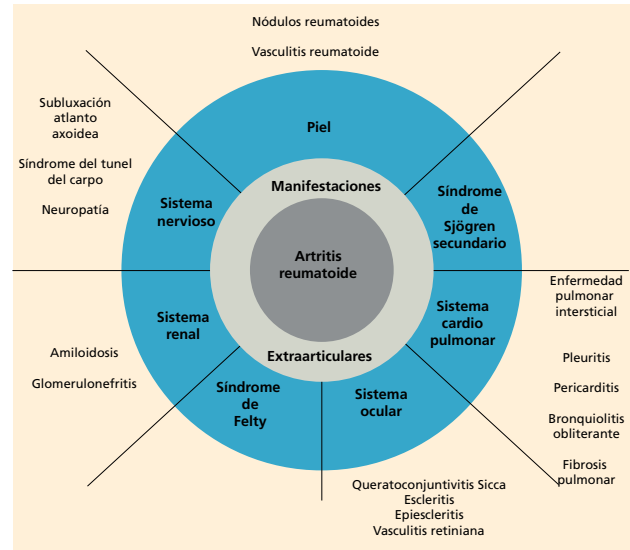


FIGURA 41.1. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide.

## NÓDULOS REUMATOIDES Y OTRAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La lesión cutánea más frecuente en la artritis reumatoide son los nódulos reumatoides que ocurren en 20% a 35% de los casos. Se localizan en áreas de presión o trauma, principalmente en los codos (figura 41.2), el tendón de Aquiles y la región sacra, aunque también se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo incluso la laringe, la esclerótica y el sistema nervioso central. Cuando se localizan en las meninges, usualmente se asocian con una enfermedad seropositiva de larga duración y otras manifestaciones extraarticulares.

Generalmente, la presencia de nódulos reumatoides es signo de mal pronóstico, pues casi siempre se asocian

TABLA 41.1. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES EN 788 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

	PREVALENCIA ACUMULATIVA (IC95%)	INCIDENCIA DURANTE LOS 2 PRIMEROS AÑOS (IC95%)	INCIDENCIA DURANTE LOS 10 PRIMEROS AÑOS (IC95%)
Nódulos reumatoides	24,5 (21,5-27,5)	5,2 (3,8-7,1)	15,7 (13-18,9)
Síndrome de Sjögren secundario	17 (14,4-19,6)	2,3 (1,4-3,7)	9,1 (6,9-11,8)
Subluxación atlanto-axoidea	12,1 (9,8-14,4)	0,2 (0,02-1)	3,2 (1,9-5,3)
Síndrome del túnel del carpo	10,7 (7,8-13,6)	3,5 (2,4-5)	8 (6,2-10,4)
Enfermedad pulmonar intersticial	3,7 (2,4-5)	0,5 (0,2-1,4)	1,9 (1,1-3,5)
Serositis	2,5 (1,4-3,5)	0,1 (0,02-0,9)	0,4 (0,1-1,3)
Compromiso ocular	2,5 (1,1-3,9)	-	1,5 (0,7-3)
Vasculitis reumatoide	1,3 (0,5-2,1)	-	0,4 (0,1-1,5)
Amiloidosis secundaria	0,6 (0,1-1,2)	-	0,3 (0,4-11,8)
Síndrome de Felty	0,3 (<0,6)	-	-

con las formas erosivas de la enfermedad y títulos de factor reumatoide altos.<sup>4-6</sup> En el estudio histológico, posiblemente por vasculitis de pequeños vasos, se encuentra necrosis fibrinoide central rodeada de fibroblastos. Los nódulos pueden desaparecer durante el tratamiento con medicamentos que modifican la enfermedad, en forma paralela con la mejoría de la entidad. Paradójicamente,

algunas veces, la terapia con metotrexate puede incrementar la aparición de nódulos, principalmente sobre los tendones de los dedos, no obstante la mejoría de la enfermedad (figura 41.3).<sup>7</sup>

Existen otras manifestaciones cutáneas, algunas asociadas a la enfermedad, otras relacionadas con medicamentos y algunas, con procesos infecciosos.<sup>4</sup>



**FIGURA 41.2.** Nódulos reumatoides sobre la superficie extensora de los antebrazos en un paciente con artritis reumatoide.



**FIGURA 41.3.** Nódulos reumatoides inducidos por metotrexate.

Entre las primeras, fuera de los nódulos reumatoides, también se pueden encontrar pápulas reumatoides, dermatitis reumatoide neutrofílica y vasculitis.<sup>4,8</sup>

Cualquier medicamento (principalmente, las sales de oro, la penicilamina, la sulfasalazina y los antiinflamatorios no esteroideos, AINE)<sup>9</sup> puede ocasionar lesiones cutáneas que varían desde la urticaria simple que puede mejorar en días, hasta reacciones graves de toxicodermia que comprometen la vida del paciente. Recientemente, se han informado casos con lesiones ulceradas en la piel durante la administración de etanercept y leflunomida.<sup>10,11</sup>

## MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Puede haber compromiso, en forma aislado o combinado, de los eritrocitos, las plaquetas o los leucocitos. La anemia es una manifestación extraarticular común en la artritis reumatoide. Su grado se correlaciona con la actividad, la gravedad y la duración de la enfermedad. Es de causa multifactorial. La utilización del hierro sérico está comprometida y se refleja por disminución de los niveles de hierro sérico y de transferrina.<sup>12</sup> Existen varios tipos de anemia. La más común es la anemia normocítica normocrómica, que sugiere anemia por enfermedad crónica. Los hallazgos característicos son niveles bajos de hierro sérico, capacidad fijadora de hierro con saturación baja o normal. Los niveles de ferritina se encuentran relativamente elevados, pero los de eritropoyetina están bajos por aumento en la producción de citocinas. La anemia también puede ser ocasionada por pérdida de sangre, nutrición pobre, supresión de la médula ósea o anemia hemolítica inducida por medicamentos. En las formas microcíticas hipocrómicas, en contraste con la anemia de la enfermedad crónica, los niveles séricos de hierro son bajos, con incremento compensatorio de la capacidad fijadora y aumento de los niveles de eritropoyetina. La causa más común de la anemia crónica es la administración de AINE. La anemia macrocítica sugiere deficiencia de folatos y la aplásica, usualmente, se asocia con medicamentos (sales de oro, metotrexate o leflunomida). Una concentración de ferritina menor de 50 ng/ml sugiere deficiencia de hierro y, mayor de 100 ng/ml, se asocia con anemia por enfermedad crónica.

La trombocitosis es un hallazgo frecuente en la artritis reumatoide y se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad y el grado de inflamación. Se debe al aumento de ciertas citocinas séricas, como la IL-1 $\beta$ , la IL-4 y la IL-6, que igualmente se correlacionan con la actividad de la enfermedad.<sup>13</sup> La trombocitopenia es rara, pero frecuentemente se asocia al tratamiento con fármacos y al síndrome de Felty.

Aproximadamente, el 1% de los pacientes con artritis reumatoide presentan leucopenia y esplenomegalia. Esta

tríada constituye el síndrome de Felty. La eosinofilia es ocasional y se asocia con manifestaciones extraarticulares, actividad de la enfermedad y complicaciones pulmonares.<sup>14</sup> Algunos fármacos, como las sales de oro, también pueden causarla.

## SÍNDROME DE FELTY

Otra alteración hematológica menos frecuente, pero bien reconocida, es el síndrome de Felty. Además, algunos pacientes presentan úlceras en los miembros inferiores, hiperpigmentación y anticuerpos antinucleares positivos. Este síndrome se presenta en menos del 1% de los pacientes con artritis reumatoide, principalmente en las mujeres, con duración de 10 a 15 años de la enfermedad.<sup>15,16</sup>

Son frecuentes las infecciones bacterianas en relación con un recuento leucocitario bajo. Como tratamiento se puede utilizar el carbonato de litio, en pacientes con profunda neutropenia e infecciones graves y recurrentes.<sup>17</sup> Los pulsos de glucocorticoides también producen incremento transitorio de los neutrófilos, pero pueden predisponer a las infecciones. Sin embargo, el metotrexate y la leflunomida son medicamentos de primera elección.<sup>18-20</sup> La esplenectomía se reserva para los casos refractarios.

## MANIFESTACIONES HEPÁTICAS

En la artritis reumatoide se puede encontrar elevación de las enzimas hepáticas, principalmente de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. Con frecuencia, el compromiso hepático se asocia con anemia, trombocitosis y aumento de la eritrosedimentación globular.

Los AINE pueden inducir anomalías hepáticas y es difícil diferenciar este efecto de la actividad de la enfermedad. Si estas alteraciones son ocasionadas por AINE, al suspenderlos, los niveles enzimáticos retornan a la normalidad.<sup>21</sup>

Otros medicamentos asociados a hepatotoxicidad son el metotrexate, la sulfasalazina, la azatioprina, la leflunomida y los antimaláricos. La gravedad varía de acuerdo con el tiempo de exposición al medicamento, los factores genéticos y las condiciones idiosincrásicas; por lo tanto, se deben realizar seguimientos con pruebas de función hepática para detectar precozmente las lesiones y evitar alteraciones de tipo permanente.<sup>22</sup>

## MANIFESTACIONES PULMONARES

Son frecuentes, principalmente en los hombres y, si bien las características clínicas pueden ser muy leves, el compromiso de la pleura puede llegar hasta el 50% en estudios de autopsia.<sup>23</sup>

La mayoría de los derrames pleurales son de pequeño volumen y asintomáticos. En la cuarta parte de los casos, son bilaterales y se asocian con pericarditis.<sup>24</sup> El líqui-

do pleural puede ser un transudado con bajos niveles de glucosa, pocas células y predominio de linfocitos, pero también puede ser un exudado con mayor recuento celular, alta concentración de lactato deshidrogenasa y de proteínas, y baja concentración de glucosa (<25 mg/dl). Estos derrames pueden mejorar espontáneamente, pero cuando persisten pueden ocasionar fibrosis.

Los nódulos pulmonares (figura 41.4), por lo general, no producen síntomas, aunque ocasionalmente pueden causar derrame pleural y fístulas broncopleurales. Se encuentran en pacientes seropositivos con sinovitis activa y nódulos en otras áreas. Éstos tienden a ser periféricos en su localización, usualmente de 1 a 6 cm de diámetro. El diagnóstico diferencial incluye neoplasia, tuberculosis e infecciones micóticas. Con el tratamiento adecuado de la artritis reumatoide, se logra la mejoría de los nódulos.

Los nódulos pulmonares y la neumoconiosis (síndrome de Caplan) se presentan en pacientes que se exponen en minas de carbón. En ellos se encuentran múltiples nódulos de más de 1 cm de diámetro que se localizan en la parte periférica del pulmón; además, se observan en trabajadores de minas de oro, tiza, yeso y asbesto.

En la fibrosis intersticial difusa, los hallazgos más comunes son anomalías basales bilaterales. Por su presentación clínica y su curso, son similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática. Ésta es más común en hombres, principalmente fumadores, y se ha descrito hasta en el 28% de los casos.<sup>25</sup> Su patogénesis se ha relacionado con mediadores inflamatorios y ciertos genes HLA. Algunos subgrupos de pacientes pueden responder a terapias inmunosupresoras.

El término de bronquiolititis obliterante con neumonía organizada, inicialmente utilizado para referirse a una forma específica de neumonía intersticial de etiología desconocida, corresponde a un cuadro clínico-histopatológico que compromete por igual a hombres y mujeres. Tiene buen pronóstico y los pacientes responden muy bien a la terapia con glucocorticoides; en cambio, la bronquiolititis constrictiva responde pobremente al tratamiento y tiene un mal pronóstico. La biopsia pulmonar se debe hacer si la enfermedad progresa a pesar del tratamiento, con el fin de tomar decisiones terapéuticas adecuadas.

El compromiso de la vía aérea puede ocurrir hasta en 38% de los casos. Puede haber inflamación de la articulación cricoaritenoides, ya que esta articulación es una diartrosis, con membrana y líquido sinovial.<sup>26</sup> Además, puede ocasionar síntomas en la cuarta parte de los pacientes. La laringoscopia y la tomografía computarizada son los métodos más sensibles para evaluar esta articulación.

La arteritis pulmonar aislada y la hipertensión pulmonar son complicaciones raras de la artritis reumatoide y, por lo general, se encuentran asociadas con otras manifestaciones pulmonares.

Algunos medicamentos, como el metotrexate, la D-penicilamina y el oro intramuscular, pueden causar complicaciones pulmonares (figura 41.5).<sup>27</sup>

El compromiso pulmonar en la artritis reumatoide causa incremento en la morbilidad y la mortalidad. Los tratamientos para estas condiciones continúan siendo empíricos.

## MANIFESTACIONES CARDÍACAS

La pericarditis es la manifestación cardíaca más común en la artritis reumatoide (figura 41.6). Ocasiona síntomas en 3%, aproximadamente, de los casos, pero, por estudios ecocardiográficos, puede haber compromiso pericárdico hasta en la mitad de los pacientes. Además del pericardio, puede haber compromiso del miocardio, las válvulas cardíacas y las arterias coronarias. La miocarditis se puede presentar como enfermedad granulomatosa o como miocarditis intersticial.<sup>28,29</sup>

También se pueden encontrar anomalías en el sistema de conducción y compromiso de las válvulas



FIGURA 41.4. Nódulos reumatoides pulmonares en un paciente con artritis reumatoide.

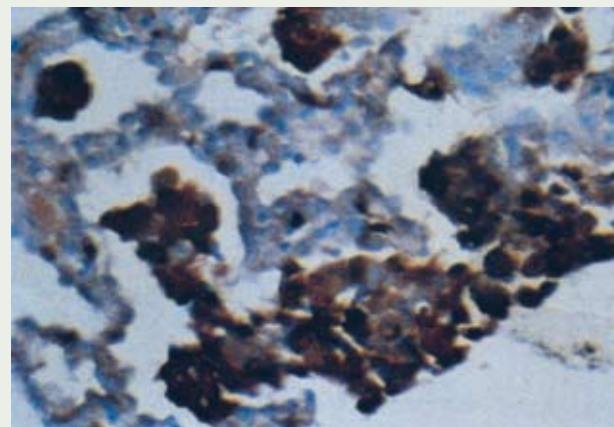


FIGURA 41.5. Neumonitis inducida por metotrexate.

cardíacas. Se han descrito nódulos reumatoides en las válvulas aórtica y mitral, que pueden ser asintomáticos u ocasionar disfunción valvular.

La arteritis coronaria es una complicación rara. Cuando se presenta, puede ser asintomática u ocasionar infarto del miocardio.

Como en algunos estudios la primera causa de muerte en la artritis reumatoide fue de origen cardiovascular, es importante tener en cuenta la enfermedad arteriosclerótica.<sup>30</sup> Por lo tanto, es necesario identificar los factores de riesgo que inciden en las complicaciones cardiovasculares, tanto agudas como a largo plazo. Es necesario identificar los factores tradicionales como la hipertensión arterial, la diabetes, el consumo de cigarrillo, la hipercolesterolemia y la terapia de reemplazo hormonal.

El metotrexate puede alterar los niveles de homocisteína y, por tanto, ocasionar mayor riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. Por esto es importante adicionar folatos, por su capacidad de disminuir los niveles de homocisteína.<sup>31</sup>

## MANIFESTACIONES OCULARES

Las manifestaciones oculares más frecuentes en la artritis reumatoide se observan en la tabla 41.2.

Si bien el compromiso ocular puede constituir un marcador de gravedad de la artritis reumatoide, muchas veces es ignorado por el médico.<sup>32</sup> El más común es la queratoconjuntivitis seca que puede afectar del 10% al 35% de los pacientes; en general, los síntomas no se relacionan con la gravedad de la artritis. El síndrome de Sjögren secundario es la causa usual y casi siempre se asocia con xerostomía y sequedad vaginal.

Generalmente, la epiescleritis se correlaciona con la actividad de la artritis reumatoide. Puede ser nodular o difusa, es de aparición aguda y, aunque usualmente es autolimitada, puede causar dolor y enrojecimiento ocular (figura 41.7).

La escleritis es menos común que la epiescleritis y se correlaciona con vasculitis o enfermedad activa y de larga duración.<sup>33,34</sup> Si no se trata, puede progresar a escleromalacia perforante (figura 41.8). La naturaleza avascular



FIGURA 41.6. Pericarditis en un paciente con artritis reumatoide.



FIGURA 41.7. Epiescleritis difusa en un paciente con artritis reumatoide.



FIGURA 41.8. Escleromalacia perforante en un paciente con artritis reumatoide.

de la esclerótica contribuye a la resistencia al tratamiento. Rara vez puede haber uveítis o queratitis. Los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide pueden afectar los ojos; los glucocorticoides pueden causar cataratas y glaucoma y los antimaláricos, retinopatía.<sup>35</sup>

## MANIFESTACIONES RENALES

Las manifestaciones renales en la artritis reumatoide se clasifican como primarias, cuando se relacionan con la actividad de la enfermedad, o secundarias, cuando son el resultado de los efectos tóxicos de los fármacos utilizados para el control de la enfermedad (tabla 41.3).<sup>36-39</sup>

En un estudio de 110 pacientes con artritis reumatoide, en quienes se practicó biopsia renal, la glomerulonefritis mesangial fue la más común (n=40), mientras la amiloidosis (n=33) fue el hallazgo más frecuente entre los pacientes con síndrome nefrótico.<sup>40</sup>

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

La artritis reumatoide puede comprometer tanto el sistema nervioso periférico como el central. Los síndromes ocasionados por compresión nerviosa son más frecuentes y se correlacionan con el grado y la gravedad de la sinovitis local. Estos síndromes se presentan porque el nervio es comprimido contra una estructura fija por la sinovial inflamada. Los nervios comprometidos con mayor frecuencia son el mediano en la muñeca (síndrome del túnel del carpo) y en el codo, y el tibial posterior (síndrome del túnel del tarso). El diagnóstico se hace por los síntomas clínicos y los hallazgos neurológicos. El tratamiento local con glucocorticoides puede ser efectivo, pero el quirúrgico ha demostrado mayor efectividad.

Otras manifestaciones periféricas son la neuropatía periférica sensorial, o sensitivomotora, y la mononeuritis múltiple como consecuencia de vasculitis de la *vasa nervorum*.<sup>41</sup>

La mielopatía cervical, debida a subluxación atlantoaxoidea, es otro fenómeno compresivo y se correlaciona con enfermedad grave de larga evolución. Se debe a erosión de la apófisis odontoides o del ligamento transversario de C1. Existen tres tipos de subluxación: la atlantoaxoidea anterior y posterior, la vertical y la lateral. El diagnóstico se hace con base en las manifestaciones clínicas y, principalmente, mediante un estudio radiológico adecuado, que incluye proyecciones en hiperflexión e hiperextensión, como se describe en los capítulos 21 y 37 de este texto. La resonancia magnética puede ser necesaria en algunos casos.

El tratamiento apropiado del compromiso cervical en la artritis reumatoide no está claramente definido, pero, en ausencia de signos de compresión medular o déficit

**TABLA 41.2. MANIFESTACIONES OCULARES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE**

- Síndrome de Sjögren (queratoconjuntivitis seca)
- Epiescleritis
- Escleritis (anterior y posterior)
- Esclerouveítis
- Alteraciones de la córnea
- Queratitis ulcerativa periférica
- Úlceras centrales

**TABLA 41.3. MANIFESTACIONES RENALES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE**

### COMPROMISO PRIMARIO

- Amiloidosis
- Glomerulonefritis (proliferativa, rápidamente progresiva, mesangial y membranosa)
- Vasculitis
- Disfunción tubular

### COMPROMISO SECUNDARIO

- Antiinflamatorios no esteroideos, azatioprina (nefritis intersticial aguda y otras)
- Sales de oro, penicilamina (glomerulonefritis membranosa, hematuria)
- Metotrexate (disminución de la filtración glomerular)
- Ciclosporina

neurológico progresivo, el manejo conservador es razonable. El dolor de cuello, la cefalea y la limitación del movimiento cervical se pueden tratar con medicamentos y terapia física. Si bien los collares suaves, rígidos o Filadelfia se recomiendan para aliviar el dolor y mejorar el soporte y la estabilidad, no han demostrado su efectividad en la prevención de la progresión del daño neurológico. El tratamiento quirúrgico está indicado en algunos casos.

## VASCULITIS

El compromiso de los vasos es similar, en distribución y patología, al de la poliarteritis, pero la afección renal es rara. Las lesiones tempranas muestran necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos y un infiltrado celular inflamatorio. En las formas crónicas, se observa fibrosis de la pared de los vasos, oclusión y revascularización.

La presentación varía desde una forma relativamente benigna, cuando compromete solo la piel, hasta un compromiso multiorgánico que compromete la vida del paciente. La vasculitis subclínica es relativamente común en pacientes seropositivos y se han demostrado depósitos inmunes en la piel no comprometida y en las glándulas salivares.

En los pacientes con vasculitis reumatoide, en el momento de su presentación, es muy frecuente encontrar

otras manifestaciones extraarticulares como pericarditis, pleuritis, nódulos subcutáneos, síndrome de Sjögren, bronquiolitis obliterante y miocarditis<sup>42-45</sup>; si bien la vasculitis es infrecuente, cuando ocurre se presenta en pacientes con más de diez años de enfermedad, principalmente en hombres.

Por lo general, los pacientes con infartos en los pliegues de las uñas y úlceras en las piernas (figura 41.9) no presentan compromiso articular generalizado y, de igual forma, ocurre con la neuropatía distal sensorial.

Por el contrario, la aparición de infartos digitales (figura 41.10) y de neuropatía motora y sensitiva indica enfermedad arterial progresiva, mal pronóstico y probabilidad de compromiso mesentérico, coronario y cerebral. Estos hallazgos son más frecuentes en personas de edad, en pacientes que suspenden bruscamente la terapia con glucocorticoides o en asociación con aterosclerosis.

Si bien los pacientes con vasculitis reumatoide usualmente tienen títulos altos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares positivos, anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, trombocitosis, disminución del complemento sérico, crioglobulinas y complejos inmunes, el estudio anatomopatológico es indispensable para hacer el diagnóstico.<sup>44,45</sup>

El tratamiento de la vasculitis reumatoide es individual y, con frecuencia, es diferente al de la sinovitis reumatoide.<sup>42</sup>

La vasculitis reumatoide en sus formas limitadas puede responder con el control adecuado de la enfermedad, el manejo local de las úlceras, la reducción del trauma local, la suspensión del tabaco o la introducción de un nuevo DMARD en el esquema de manejo de paciente.

La opción terapéutica para el manejo de las formas refractarias es la combinación de dosis altas de glucocorticoides con inmunosupresores.<sup>46</sup> Los más usados son la azatioprina y la ciclofosfamida. Esta última, en forma de bolos endovenosos en combinación con glucocorticoides, es de utilidad en muchos casos.

La plasmaféresis se ha utilizado en algunos pacientes, pero por falta de estudios controlados, no es muy utilizada.

La terapia biológica anti-TNF se ha utilizado en algunos casos y es posible que esta modalidad terapéutica sea más usada en el futuro.

La vasculitis reumatoide puede presentarse en diversas formas, como:

- a. Arteritis digital (desde hemorragia en astillas hasta la gangrena)



**FIGURA 41.9.** Úlceras vasculíticas en las piernas de un paciente con artritis reumatoide.



**FIGURA 41.10.** Infartos digitales en un paciente con artritis reumatoide.

- b. Ulceración cutánea
  - 1. maleolar
  - 2. no maleolar
  - 3. pioderma gangrenoso
- c. Púrpura palpable (vasculitis leucocitoclástica)
- d. Neuropatía periférica
  - 1. mononeuritis múltiple
- e. Miopatía
- f. Arteritis visceral (corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, bazo, páncreas, ganglios linfáticos, testículos)
- g. Vasculitis del sistema nervioso central
  - 1. encefalopatía aguda o subaguda
  - 2. simula una esclerosis múltiple
  - 3. simula una masa que ocupa espacio

## AMILOIDOSIS

La amiloidosis puede ser primaria, asociada con mieloma y alteraciones relacionadas, o secundaria a la artritis reumatoide. Es el resultado de una inflamación activa de larga data. Virtualmente, cualquier órgano puede estar comprometido pero afecta, principalmente, al riñón, donde se manifiesta por proteinuria en el 70% de los pacientes. Los niveles de proteína sérica amiloide A están elevados.<sup>47</sup>

La presencia de amiloidosis secundaria en pacientes con artritis reumatoide es signo de mal pronóstico y ocurre en 0,7% a 5,8% de los casos. El diagnóstico se confirma con biopsia. No existe un tratamiento satisfactorio.

## Referencias

1. Vollertsen RS, Conn DL, Ballard DJ *et al*. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. *Medicine* 1986;65:365-75.
2. Zuzuki A, Ohonose Y, Obana M *et al*. Cause of death in 81 autopsied patients with RA. *J Rheumatol* 1994;21:33-6.
3. Carmona L, González-Alvaro I, Baisa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R, EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897-905.
4. Yamamoto T, Ohkubo H, Nishio-ka K. Skin manifestations associated with rheumatoid arthritis. *J Dermatol* 1995;22:324-9.
5. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:698-701.
6. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting poor life prognosis in rheumatoid arthritis: and eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:7-13.
7. Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1182-5.
8. Smith ML, Jorizzo JL, Semble E, Arrington HJ, White WL. Rheumatoid papules: lesions showing features of vasculitis and palisading granuloma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:348-52.
9. American College of Rheumatology, ad hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
10. Soliotis F, Glover M, Jawad As. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:850-1.
11. Christopher M, McCoy. Leuflomide-associated skin ulceration. *Ann Pharmacother* 2002;36:1009-101.
12. Fitzsimons EJ, Sturrock RD. The chronic anemia of rheumatoid arthritis. Iron banking or blocking? *Lancet* 2002;360:1713-4.
13. Ertenli I, Kiraz S, Arici M, Haznedaroglu IC, Calguneri M, Celik I *et al*. P-selecting as a circulating molecular marker in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *J Rheumatol* 1998;25:1054-8.
14. Crisp AJ, Armstrong RD, Grahame R *et al*. Rheumatoid lung disease, pneumothorax, and eosinophilia. *Ann Rheum Dis* 1982;41:137-40.
15. Rosenstein Ed, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:129-43.
16. Sienknecht Cw, Urowitz MB, Pruzanki W, Stein HB. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann Rheum Dis* 1977;36:500-7.
17. Mant MJ, Akabutu JJ, Herbert FA. Lithium carbone therapy in severe Felty's syndrome. Benefits. Toxicity and granulocyte function. *Arch Intern Med* 1986;277-80.
18. Allen Ls, Groff G. Treatment of Felty's syndrome with low-dose oral methotrexate. *Arthritis Rheum* 1988;29:902-5.
19. Fiechtner JJ, Miller DR, Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment inpatients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum* 1989;32:194-201.
20. Talip F, Walker N, Khan W, Zimmermann B. Treatment of Felty's syndrome with leuflomide. *J Rheumatol* 2001;28:868-70.
21. Fernández L, Sullivan S, McFarnele JG *et al*. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in RA. *Ann Rheum Dis* 1979;38:501-6.
22. Kojima H, Umera M, Sakarai S, Ann T, Ishii Y, Imazu H *et al*. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol* 2002;37:617-25.
23. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and RA. *Medicine* 1968;47:501-20.
24. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutiérrez M, Citera G, Welsh RA *et al*. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:242-54.
25. McDonagh J, Concaves M, Wright AR *et al*. High resolution computerized tomography of the lungs in patients with RA and lung disease. *Br J Rheum* 1994;33:118-22.
26. Kamanli A, Gok U, Sahin S, Kaygusuz I, Ardicoglu O, Yalcin S. Bilateral cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis a case report. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:593-4.
27. Hacking JC, Flower CDR. Cause and investigation of increasing dyspnea in RA. *Ann Rheum Dis* 1995;54:17-8.
28. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Conolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:81-91.
29. Nomeir AM, Turner R, Watts E, Smith D, West G, Edmons J. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1973;79:800-6.
30. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:889-94.
31. Landewé RB, Van de Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate effects in patients with in rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355:11616-7.
32. Matteson EL, Cohen MD, Conn DL. Rheumatoid arthritis. Clinical features and systemic involvement. En: Klippel JD, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby International; 1988. p.5412-548.
33. Pavesio CE, Meier FM. Systemic disorders associated with episcleritis and scleritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:471-8.
34. Frueh B, Brown S. Diagnosis and management of corneal melt. En: Klipper JH, Dieppe P, Arnett FC, editors. *Rheumatology*. 2nd edition. London: Mosby, Philadelphia; 1998.
35. Restrepo JF, Guzmán R, Iglesias A. Antimaláricos como drogas inductoras de remisión en la artritis reumatoide. *Rev Col Reumatol* 2002;9:62-8.
36. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:57-6.
37. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, Breedveld FC, Eulderink F, Cats A *et al*. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:658-63.
38. Leonard PA, Bienz SR, Clegg DO, Ward JR. Hematuria in patients with rheumatoid arthritis receiving gold and D-penicillamine. *J Rheumatol* 1987;14:55-9.
39. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
40. Helin HJ, Kopela MM, Mustonen JT,

- Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum Dis* 1995;38:242-7.
41. Chang DJ, Payer SA. Neurologic complications of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:955-73.
42. Gorozy JJ, Weyand CM. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:290-4.
43. Jones R, Moreland L. Vasculitis in primary connective tissue diseases. En: Ball GV, Bridges LJ, editors. *Vasculitis*. Oxford: Oxford University Press; 2002. p.385-405.
44. Scoot DG, Bacon PA, Elliott PJ, Tribe CR, Wallington TB. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *Q J Med* 1982;51:292-311.
45. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:288-97.
46. Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991;151:2249-54.
47. Chambers RE, MacFarlane CG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid protein concentration in RA and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983;42:665-7.

CR, Wallington TB. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *Q J Med* 1982;51:292-311.

### Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

\* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

\*\* Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.

1. \* American College of Rheumatology, ad hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
2. \*\* Matteson EL, Cohen MD, Conn DL. Rheumatoid arthritis. Clinical features and systemic involvement. En: Klippel JD, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby International; 1988. p.5412-548.
3. \* Scoot Dg, Bacon PA, Elliott PJ, Tribe