

# Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

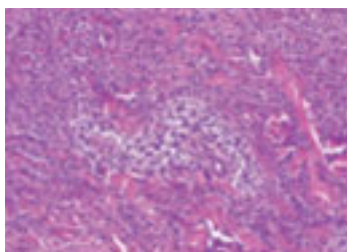
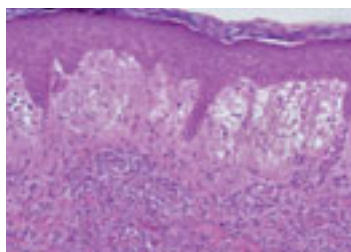
## Actualidad Científica

### 1 EDITORIAL

Comparación de la efectividad clínica y los umbrales de corte para el cálculo del DAS28 basado en VSG vs. PCR

Belmonte M

### 13 ORIGINALES



Síndrome de Sweet. Revisión de 27 casos

Calvo Catalá J, Pérez Silvestre J, Campos Fernández C, Sánchez Carazo J, Rueda Cid A, González-Cruz Cervellera MI, Pastor Cubillo MD

19 Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: Revisión de cuatro casos

Pastor Cubillo MD, Rueda Cid A, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, González-Cruz Cervellera MI

23 Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la cohorte valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR)

Santos-Ramírez C, Rosas J, Santos-Soler G, González-Ferrández JA, Martínez-Cristóbal A, Muñoz-Gil S, Román J, Barber X, Senabre JM, Carro A, Bernabéu P, Sivera F, Jovaní V, Campos C, Belmonte M, Hortal R, Sanmartín A y el grupo de estudio CoAR-SVR

### 27 REVISIONES

Infecciones en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos (parte II)

Colomina Avilés J, Fernández Carballido C, Jovaní Casano V, Martín Domenech R, Ibero Díaz I

35 Acontecimientos adversos de la terapia biológica en reumatología: Citopenia

Muñoz Gil S

39 Arteritis de Takayasu (parte II)

Vela Casasempere P, Castellano Cuesta JA

## Actualidad Profesional

### 45 XIV Congreso de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Resúmenes



Revista de la Sociedad  
Valenciana de Reumatología

## EDITOR

José Rosas Gómez de Salazar

## COEDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta

## SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Miguel Belmonte Serrano

María Isabel Tevar Sánchez

## COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Isabel Ibero Díaz

José Ivorra Cortés

Vega Jovaní Casano

Antonio José Lozano Saez

Mauricio Mínguez Vega

José Román Ivorra

Gregorio Santos Soler

Francisca Sivera Mascaró

E-mail: revista@svreumatologia.com

## DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&amp;Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

## IMPRESIÓN

Tintas y Papel S.L.

## DEPÓSITO LEGAL

V-1350-1993

## SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

SOCIEDAD VALENCIANA  
DE REUMATOLOGÍA

Presidente Javier Calvo Catalá

Secretaria: Cristina Campos Fernández

Tesorera: Amalia Rueda Cid

Vicepresidenta: Emma Beltrán Catalán

Vocal Alicante: Gregorio Santos Soler

Vocal Castellón: Vicente Vila Fayos

Vocal Valencia: José Ivorra Cortés

Presidenta electa: Pilar Trenor Larranz

Avda de la Plata, nº 20

46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

# Comparación de la efectividad clínica y los umbrales de corte para el cálculo del DAS28 basado en VSG vs. PCR

BELMONTE M

Sección de Reumatología - Hospital General de Castellón

Correspondencia: M. A. Belmonte Serrano - Sección Reumatología - Hospital General de Castellón - Avda. Benicasim s/n - 12004 Castellón

✉ belmonte\_mig@gva.es



Actualmente la respuesta a los tratamientos en pacientes con artritis reumatoide (AR) se evalúa mediante dos métodos de valoración de la actividad de la enfermedad: el estándar americano es el porcentaje de mejora de diversos parámetros respecto a su valor basal, expresado como ACR20, 50 ó 70; el estándar europeo se basa en un índice compuesto obtenido por una compleja ecuación de regresión múltiple y denominado Disease Activity Score (DAS). El índice original se basa en el índice de Ritchie de exploración de 44 articulaciones, pero por conveniencia el más utilizado es el DAS28 que combina la exploración de 28 articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT), así como la valoración global de actividad de enfermedad por el paciente (VAS-GH) en una escala visual análoga de 100 mm y el valor de la velocidad de sedimentación global (VSG en mm 1<sup>h</sup>). Se han establecido puntos de corte del DAS28(VSG) que se asimilan a un estado de remisión clínica (<2.6), baja actividad (<3.2), actividad moderada (3.2-5.1) o alta actividad (>5.1). Se han desarrollado, asimismo, criterios de respuesta al tratamiento basados en la mejora del DAS28(VSG) y su valor al final del tratamiento. Se trata pues de un índice validado, útil y de uso habitual tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos de fármacos utilizados en artritis reumatoide.

El DAS28(VSG) presenta, sin embargo, varios puntos cuestionables tanto desde el punto de vista clinimétrico como técnico. En el primer aspecto, la valoración de articulaciones dolorosas se puntúa el doble que las tumefactas, lo que puede elevar artefactualmente su valor en situaciones de dolor generalizado, como la fibromialgia<sup>2</sup>, y puede dar valores de actividad persistente en pacientes que de otro modo se considerarían en remisión clínica<sup>3</sup>. Por otra parte, técnicamente la VSG es una prueba que se influencia por diversos factores de confusión como la edad, el sexo, niveles de fibrinógeno, gammaglobulinas, y la anemia, y tarda varias semanas en modificarse<sup>4</sup>. La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda sensible a los cambios a corto plazo (días) en la actividad inflamatoria y que no se influencia por los factores de confusión antes citados, por lo que se ha desarrollado un índice basado en este test denominado DAS28(PCR). Este índice no está tan bien establecido como el DAS28(VSG), que sigue siendo el estándar para ensayos clínicos, si bien se ha realizado ya una validación formal con buenos resultados en bases de datos de artritis reumatoide<sup>5</sup>.

La fórmula de cálculo para ambos tipos de DAS28 es muy similar, teniendo parámetros idénticos para NAD, NAT y VASGH, variando solamente la constante de la ecuación y el multiplicando de VSG y PCR. En ambos casos se utiliza el

## FÓRMULAS PARA EL CÁLCULO DE DISTINTAS FORMAS DEL DAS28

DAS28/ESR-4 ítem11	$0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,70 \ln(ESR) + 0,014 * GH$
DAS28/ESR-3 ítem3	$[0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,70 \ln(ESR)] * 1,08 + 0,16$
DAS28/CRP-4 ítem3	$0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,36 \ln(CRP + 1) + 0,014 * GH + 0,96$
DAS28/CRP-3 ítem3	$[0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,36 \ln(CRP + 1)] * 1,1 + 1,15$

logaritmo neperiano de estos reactantes en la fórmula correspondiente. Dado que en ocasiones no se tienen datos disponibles de la valoración de actividad subjetiva del paciente, se han realizado además variaciones del DAS28 para tres y para cuatro variables, tanto para la variante con VSG como con PCR, siendo preferible utilizar el estándar original de cuatro variables.

Se han realizado varios estudios comparando la efectividad del DAS28(VSG) con el DAS28(PCR), siempre utilizando bases de datos ya existentes. En general se demuestra buena concordancia entre ambos pero todos los autores enfatizan que ambos índices no son intercambiables. Así, varios estudios coinciden al encontrar una concordancia de un 85-91% entre ambos índices para categorizar la respuesta al tratamiento (buena, moderada o mala) utilizando las escalas de respuesta EULAR<sup>6,7</sup> y sólo <1% de casos dan respuestas totalmente discordantes. Es interesante señalar que un 10-12% de sujetos suben de categoría de respuesta y sólo un 3-5% bajan de categoría al utilizar PCR en lugar de VSG<sup>5,7</sup>. Asimismo, existe una gran variabilidad de valores VSG y PCR para un mismo individuo, incluyendo casos de valores normales de VSG con PCR elevadas y viceversa, de modo que es difícil indicar cual de estos índices es más aplicable para la práctica diaria. En todo caso, parece ser que estas discrepancias son mucho más frecuentes en los casos de baja actividad que en los casos con alta actividad de AR<sup>8</sup>.

En general podemos decir que el DAS28(PCR) infraestima significativamente la actividad de la enfermedad (0.5 a 1 puntos de media)<sup>9</sup> y sobreestima la mejoría en hasta el 10-12% de casos respecto al DAS28(VSG)<sup>6,7</sup>. Debido a estas

diferencias se ha intentado establecer unos puntos de corte de actividad de la AR específicos para el DAS28(PCR). Así, Inoue et al.<sup>8</sup> utilizando datos de una cohorte japonesa de 6.729 pacientes determinaron mediante curvas ROC una equivalencia de 2,32 puntos para remisión, 2,67 para baja actividad y 4,09 para alta actividad. Estos autores establecieron también una fórmula de ajuste para obtener equivalencias entre ambos métodos pero la eficacia de éste y otros ajustes matemáticos posibles no han confirmado su utilidad en otros datasets<sup>5</sup> por lo que su uso no pasa de un interés teórico por ahora. Recientemente, Castrejón et al. han determinado los puntos de corte para DAS28(PCR) en una cohorte española de artritis de reciente comienzo encontrando también valores de corte más bajos que con DAS28(VSG) en todos los estratos de actividad<sup>10</sup>.

En el artículo que Santos-Ramírez et al.<sup>11</sup> presentan en este número de la Sociedad Valenciana de Reumatología se estudia la influencia que tienen ambos tipos de medida del DAS28 en la estratificación del nivel de actividad inflamatoria en una cohorte de 381 pacientes con AR precoz de la Comunidad Valenciana (cohorte CoAR-SVR). Los resultados de este estudio confirman los de los anteriormente citados en el sentido de que el promedio de los valores de DAS28(PCR) es inferior al obtenido utilizando la VSG. Se resalta que el porcentaje de sujetos clasificados como de actividad baja o moderada son similares utilizando ambas mediciones, pero se encuentran discrepancias significativas en el porcentaje de sujetos con remisión (DAS28 <2.6) y con actividad elevada (DAS28 >5.1). La explicación más probable se encuentra en un desplazamiento de los pacientes que están en zonas limi-

trofes entre categorías a una categoría inferior al utilizar DAS28(PCR). En otras palabras, el porcentaje de pacientes incluidos en las categorías de actividad baja y moderada es similar usando ambos cálculos, pero eso no implica que sean los mismos pacientes en ambos casos, de forma que un desplazamiento de las mediciones se manifestaría sólo en las categorías extremas, lo que parece confirmarse en este estudio dado el mayor porcentaje de remisiones y menor de actividad elevada observadas al utilizar DAS28(PCR). Sería interesante en todo caso indicar cuantos sujetos cambian de categoría al usar uno u otro método de medición del DAS28. El valor relativamente bajo de concordancia kappa entre ambos métodos de 0,496 apunta a favor de esta posibilidad.

Podemos concluir pues que el cálculo del DAS28 basado en PCR se correlaciona bien con el DAS28 basado en VSG (valores de  $r > 0,9$ ) pero con tendencia a dar valores absolutos más bajos que éste, y por tanto ambos índices no son intercambiables. Tampoco se ha logrado establecer una fórmula de equivalencia entre ambas plenamente aceptada. El DAS28(PCR) parece infravalorar la actividad de la enfermedad y, consecuentemente, sobrevalora la respuesta a los tratamientos respecto al DAS28(VSG). En pacientes individuales, ambos índices pueden diferir en más de un punto, especialmente en casos de baja actividad de la artritis reumatoide, por lo que su uso en la práctica diaria debe realizarse teniendo estas limitaciones en mente. Respecto a las preferencias por uno u otro índice, cabe recordar que todos los ensayos clínicos y la inmensa mayoría de estudios se han realizado con el DAS28(VSG) y dado que la versión con PCR no ha demostrado aportar ventajas significativas, parece recomendable seguir utilizando el método tradicional basado en VSG.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitu-

- dinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-8.
- 2.- Daniel Roig Vilaseca D, Hoces Otero C. Efecto de la coexistencia de fibromialgia en el índice DAS28 en mujeres con artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2008; 4(3): 96-99.
- 3.- Belmonte MA. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin* 2008; 4(5):183-90.
- 4.- Radovits BJ, Fransen J, van Riel PLCM, Laan RFJM. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1127-1131
- 5.- Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6):954-60.
- 6.- Ranganath VK, Yoon J, Khanna D, Park GS, Furst DE, Elashoff DA, Jawaheer D, Sharp JT, Gold RH, Keystone EC, Paulus HE. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. Comparison of composite measures of disease activity in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(12):1633-40.
- 7.- Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9):1221-6.
- 8.- Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(3):407-9.
- 9.- Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, Lopez-Bote JP, Humbria A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5):769-75.
- 10.- Castrejón I, Ortiz AM, Toledano E, Castañeda S, García-Vadillo A, Patiño E, González-Alvaro I. Estimated cutoff points for the 28-joint disease activity score based on C-reactive protein in a longitudinal register of early arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(7):1439-43.
- 11.- Santos-Ramírez C, Rosas J, Senabre JM, Santos-Soler G, Barber X. Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la Cohorte Valenciana de Pacientes con Artritis Reumatoide Precoz (CoAR-SVR). *Rev. Sociedad Val. Reuma.* 2011;4:17-19.



# Normas de publicación de trabajos

La Revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología (Rev. Sociedad Val. Reuma.), es una publicación semestral, orientada para la formación, información y expresión de los socios de la SVR.

La Rev. Sociedad Val. Reuma., puede incluir las siguientes secciones:

## 1. SECCIÓN DE CONTENIDO CIENTÍFICO:

- Editorial
- Original
- Revisión y puesta al día de la SVR
- Presentación de casos y dificultades
- Cartas al Director
- Galería de imágenes
- Buzón de la evidencia
- Bibliografía comentada
- Herramientas y utilidades para la práctica clínica

## 2. SECCIÓN DE AGENDA/NOTICIAS:

- Entrevista
- Noticias/Agenda SVR
- Grupos de trabajo. Estudios en marcha
- Buzón del socio
- Biografía. Datos históricos de la SVR
- Consulta jurídica
- Ocio/Cultura/Viajar y Conocer la Comunidad

## NORMAS DE PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA DE LA SVR:

1.- Los trabajos serán mecanografiados en español, a doble espacio en hojas DIN-A4 numeradas correlativamente, empleando una sola cara. Se remitirán en soporte electrónico a la dirección de correo electrónico: revista@svreumatologia.com y copia en papel a la sede de la SVR (Avda de la Plata, nº 20. 46013 Valencia).

2.- En la primera página figurará el título del trabajo, nombre y apellidos del autor o autores, seguido por el nombre del Centro de Trabajo. En la esquina inferior derecha figurará el nombre, la dirección postal y de correo electrónico del autor con quien debe mantenerse correspondencia.

3.- Originales: Se refiere a trabajos sobre cualquier campo de la patología reumática. En la segunda hoja figurará un resumen, con un máximo de 200 palabras en español, describiendo los objetivos, metodología, resultados y conclusiones del

trabajo. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. Los apartados que debe incluir son: introducción; pacientes, material y método; resultados; discusión; y bibliografía. La extensión máxima será de 12 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 6 figuras y 6 tablas.

4.- Presentación de Casos Clínicos: En la segunda hoja figurará un resumen del caso, con un máximo de 100 palabras en español. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. A continuación el esquema a seguir incluirá; introducción, descripción del caso y discusión. La bibliografía incluirá un máximo de 15 citas. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. Una vez presentado el caso, se incluirá en formato de tabla o caja, a juicio del autor, las dificultades del caso y tras la discusión del mismo, las llamadas de atención o aprendizaje del mismo.

5.- Cartas al Director: En esta sección se publicarán objeciones o comentarios relativos a artículos o casos clínicos publicados recientemente en la Revista. La extensión máxima será de 2 folios como máximo y se admitirá una figura o una tabla. La bibliografía será de 10 citas como máximo.

6.- Revisión y puesta al día: En este apartado se incluirán en formato de resumen, las charlas de los ponentes invitados, presentadas en las reuniones, Simposium y/o Congresos de la SVR. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. El autor incluirá un máximo de 5 aspectos relevantes de su revisión, que podrán ser incluidas en el apartado de Conclusiones.

7.- Galería de Imágenes: Se admitirán imágenes sobre cualquier campo de la Reumatología. Se deberá aportar la interpretación de la misma, con una extensión máxima de 100 palabras.

8.- Buzón de la Evidencia: En esta sección se intentará contestar, según la mejor evidencia posible, a preguntas surgidas en la práctica clínica cotidiana. En la estructura de presentación, quedará al inicio de forma clara la formulación de la pregunta. Posteriormente la contestación, en un

máximo de 3 folios, describirá la ruta de búsqueda realizada, los comentarios y conclusiones. Se admitirán un máximo de 20 citas y hasta 2 tablas. Se podrán remitir preguntas con su contestación realizado por alguno de los socios de la SVR, o preguntas a contestar en esta sección mediante el apartado de buzón de socio y ser contestadas por alguno de los socios de la SVR, designado por el Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma.

9.- Herramientas útiles en la asistencia: En este apartado se aceptarán aportaciones de los socios de la SVR, en forma de tablas, formulaciones, árboles de decisión, frases o axiomas clínicos contrastados, etc, que puedan ser de utilidad para la práctica clínica cotidiana. La extensión máxima será de 1 folio.

10.- Bibliografía comentada: A petición del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. y por ser considerados de interés, se publicarán por encargo, comentarios o análisis de trabajos publicados a nivel nacional o internacional. La extensión máxima será de 2 folios.

11.- Grupos de trabajo y Estudios en marcha: Se incluye la publicación de información acerca de los grupos de trabajo, dentro de la SVR, en cualquier aspecto de la patología reumática y de los estudios en fase de realización o en fase de diseño, con el ánimo de aumentar la participación en los mismos.

12.- Buzón del socio: En esta sección se podrán recibir comentarios, ideas y sugerencias de los socios de la SVR, en aspectos referidos a la propia SVR o a la Revista, en cualquiera de sus apartados.

13.- Resto de secciones, quedará a criterio del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. para su publicación en cada número: entrevista, noticias/agenda, biografía y/o datos históricos de la SVR, consulta jurídica, ocio, conocer la Comunidad Valenciana.

El Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. acusará recibo de los trabajos enviados e informará de su aceptación por correo electrónico. Este mismo comité se reserva el derecho a rechazar los trabajos enviados, así como proponer modificaciones en ellos, cuando lo considere necesario.

Las fechas límite para remitir para valorar su publicación en cada número (trabajos, consultas, imágenes, etc), serán: 15 de Junio y 15 de diciembre, de cada año.

# Síndrome de Sweet. Revisión de 27 casos

CALVO CATALÁ J, PÉREZ SILVESTRE J, CAMPOS FERNÁNDEZ C, SÁNCHEZ CARAZO J, RUEDA CID A, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI, PASTOR CUBILLO MD

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo y Servicio de Dermatología - Consorcio Hospital General Universitario - Valencia

Correspondencia: Javier Calvo Catalá - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario - Avenida Tres Cruces, 2 - Valencia 46014

✉ calvo\_jav@gva.es

## RESUMEN

El síndrome de Sweet (SSw) es una dermatosis neutrofilica febril aguda y, aunque puede presentarse de forma aislada, supone uno de los procesos dermatológicos que con mayor frecuencia se asocia a enfermedades autoinmunes sistémicas, neoplasias sólidas o hematológicas, infecciones, determinados fármacos o al embarazo. La afección extracutánea más frecuente es la fiebre, artralgias y mialgias, si

bien en raras ocasiones puede afectar cualquier órgano.

En este trabajo se hace una revisión de las características clínicas de 27 pacientes diagnosticados de SSw en los servicios de Reumatología y Dermatología de un hospital de nivel terciario desde 1980 hasta la actualidad; se hace especial énfasis en la valoración de los procesos asociados. Todos los pacientes fueron diagnosticados histológicamente.

*Palabras clave:* Dermatitis aguda neutrofilica febril, Sweet, otras patologías.

## INTRODUCCIÓN

En 1964, el Dr. Robert Douglas Sweet, describió ocho mujeres de mediana edad que presentaban un cuadro clínico de inicio agudo consistente en la aparición de fiebre y placas eritematosas asociadas a una infección no específica de vías respiratorias o del tracto gastrointestinal. Histológicamente, las lesiones cutáneas se caracterizaban por un infiltrado neutrofilico en la dermis. Denominó a estos hallazgos "dermatitis neutrofilica febril aguda"<sup>1</sup>.

Los síntomas sistémicos que de forma característica acompañan a la erupción cutánea son fiebre, artromialgias y leucocitosis, adoptando los enfermos con SSw aspecto aparente de enfermedad pseudoinfecciosa. La fiebre puede preceder a la afección cutánea en días o semanas y también puede estar presente durante todo el desarrollo de la enfermedad. Suele acompañarse de otros síntomas tales como artralgias, mialgias, malestar general y cefalea, aunque no

todos los casos muestran el espectro sintomático completo. En los enfermos con biopsia confirmada, si la enfermedad se asocia a una neoplasia subyacente (y con menos frecuencia en pacientes con SSw clásico) puede faltar la fiebre y la neutrofilia<sup>10,14</sup>.

Este síndrome se asocia a diferentes patologías (tabla 1); algunas de ellas pueden guardar relación etiopatogénica con el SSw, otras, sin embargo, de más rara presentación, pueden ser una mera coincidencia.

En 1971 se describió el primer caso de SSw asociado a un tumor sólido y posteriormente se han descrito frecuentes casos asociados a neoplasias hematológicas<sup>2</sup>. En 1973, se describieron 2 casos de mujeres que presentaban lesiones cutáneas confirmadas mediante histología que precedieron a una leucemia<sup>3</sup>. El primer caso relacionado con fármacos se describió en 1986 tras la toma de cotrimoxazol, sin embargo, la mayoría de casos secundarios a fármacos se rela-

cionan con el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas<sup>5</sup>.

En 1986 se propusieron unos criterios para el diagnóstico del SSw, precisándose para ello los 2 criterios mayores y 2 de los 4 menores<sup>4</sup> (tabla 2).

Las características clínicas del SSw, con fiebre y frecuentes artralgias, hace que en muchas ocasiones, el paciente sea remitido al reumatólogo para su estudio. Esto, unido a que se han descrito asociaciones a diversas enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, síndrome de Reiter, espondiloartritis, etc.), hace que sea un síndrome a considerar desde el punto de vista reumatológico. A pesar de ser una patología de carácter benigno, puede ser el signo inicial de una neoplasia u obedecer a la recidiva de la enfermedad en un paciente previamente diagnosticado de cáncer<sup>13</sup>.

En el presente estudio se realiza una revisión del SSw a partir de los casos atendidos en nuestro centro hospitalario.

TABLA 1
FORMAS CLÍNICAS Y ASOCIACIONES DEL SSW
<b>A. Idiopático clásico</b>
<b>B. Asociado al embarazo</b>
<b>C. Enfermedades autoinmunes</b> Artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, enfermedad de Behçet, enfermedad de Takayasu, espondiloartropatías, policondritis recidivante, sarcoidosis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad celíaca, hepatitis crónica activa, colangitis autoinmune, tiroiditis de Hashimoto.
<b>D. Hemopatías</b> Leucemias y linfomas de diferentes tipos histopatológicos, mieloma múltiple, policitemia vera, síndromes mielodisplásicos, síndrome hemofagocítico, inmunodeficiencia común variable.
<b>E. Tumores sólidos</b> Cáncer de pulmón, mama, próstata, vejiga urinaria, cérvix uterino, laringe, esófago, hipofaringe, mucosa oral, colon, otras localizaciones gastrointestinales, renal, colangiocarcinoma intrahepático, osteosarcoma, carcinoma de la corteza suprarrenal, feocromocitoma, cáncer amigdalino, etc...
<b>F. Infecciones</b> Gastrointestinales, respiratorias, urinarias, Staphylococcus aureus y epidermidis, yersinia enterocolítica, Klebsiella pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, salmonella enteritidis, Parvovirus B19, virus de la hepatitis C, virus del SIDA, citomegalovirus, escrofuloderma, Mycobacterium avium y otras micobacterias, endocarditis meningocócica y enterocócica, coccidioidomicosis, francisella tularensis.
<b>G. Fármacos</b> Factores estimuladores de colonias granulocíticas, ácido all-trans retinoico (antineoplásico), minociclina y otras tetraciclinas, vacunas (antigripal, BCG), anticonceptivos orales, clotrimoxazol, clindamicina, piperacilina/tazobactam, nitrofurantoína, isotretinoína, cloroquina, azatioprina, carbamacepina, bortezomib, clozapina, hidralazina, furosemida, diacepam, diclofenac, celecoxib.

**OBJETIVOS**

El objetivo primario fue la revisión de todos los casos de SSw diagnosticados en nuestro centro hospitalario, en los Servicios de Reumatología y Dermatología, en los últimos 28 años. El objetivo secundario fue describir la asociación de otros procesos, a lo largo de la evolución de la enfermedad, en los pacientes en seguimiento en dichos Servicios.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo y observacional de 27 casos diagnosticados de SSw en las consultas de Reumatología y Dermatología de un hospital terciario desde 1980. Todos los enfermos se estudiaron con analítica estándar, autoanticuerpos, factor reumatoide, PCR y pruebas radiológicas para descartar otros procesos o etiologías asociadas. En todos los pacientes se

obtuvo biopsia y cumplían los criterios de diagnóstico de Su et al. para el SSw (tabla 2)<sup>4</sup>.

**RESULTADOS**

Hemos seguido evolutivamente en las consultas externas de sendos servicios médicos a 27 pacientes diagnosticados de SSw, con una edad media de 50.6 años (32-71), siendo el 77.8% mujeres. Sus características clínicas quedan resumidas en la tabla 3.

El 92.6% de ellos presentó fiebre de más de 38°C, asociada a leucocitosis y neutrofilia; sólo 2 pacientes no tuvieron fiebre ni alteración en la fórmula leucocitaria.

Un 59.2% relataban manifestaciones clínicas articulares. De los 16 pacientes con dicha afectación, 13 tenían oligoartritis periférica y, en tres casos, la clínica fue de localización axial, con afección

TABLA 2
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME DE SWEET <sup>4</sup>
<b>Para el diagnóstico se requieren los dos mayores y dos menores</b>
<b>Criterios mayores</b> Inicio brusco de lesiones cutáneas típicas. Histopatología consistente con síndrome de Sweet.
<b>Criterios menores</b> Estar precedido por infección, vacunación o acompañarse de neoplasia, alteraciones inmunitarias o embarazo. Presencia de fiebre y signos y síntomas de afectación general. Leucocitosis. Excelente respuesta a los corticoides sistémicos.

de articulaciones sacroilíacas. Estos 3 casos se asociaron a enfermedad de Crohn y 2 de ellos tenían además afección articular periférica.

Todos los sujetos presentaron lesiones cutáneas compatibles con el SSw; se biopsiaron en todos los casos y se confirmó el diagnóstico en el 100% de los especímenes. Ningún paciente presentó a lo largo de la evolución patologías hematológicas, ni otros de los procesos patológicos descritos en la literatura médica.

**DISCUSIÓN**

El SSw es una enfermedad poco frecuente que afecta de forma preferente a mujeres en la edad media de la vida; como ocurre en el 80% de nuestras pacientes. El cuadro clínico característico consiste en la aparición aguda de fiebre, neutrofilia y lesiones cutáneas típicas<sup>3,6</sup>, en las que se detecta un infiltrado de neutrófilos maduros distribuidos de forma difusa en la parte superior de la dermis.

Su etiopatogenia es desconocida, aunque se ha hipotetizado sobre su relación con procesos infecciosos y autoinmunes. En nuestra serie, sólo un paciente tuvo una infección previa de las vías respiratorias (4%)<sup>3,6,8</sup>.

TABLA 3

CARACTERÍSTICAS DE LOS 27 PACIENTES										
Nº	Sexo	Edad	Fiebre	Neutrofilia	Lesiones cutáneas típicas	Clínica articular	Oligoartritis	Afectación axial	Asociaciones	Biopsia típica
1	H	51	SI	NO	SI	NO			NO	SI
2	M	45	NO	SI	SI	SI	SI		NO	SI
3	M	39	S	SI	SI	NO			NO	SI
4	M	54	SI	SI	SI	SI		SI	Crhon	SI
5	H	39	SI	SI	SI	NO			NO	SI
6	M	46	SI	SI	SI	NO			NO	SI
7	M	42	SI	SI	SI	SI		SI	Crhon	SI
8	H	47	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
9	M	56	NO	SI	SI	SI	SI		NO	SI
10	M	40	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
11	M	59	SI	SI	SI	NO			NO	SI
12	M	62	SI	SI	SI	NO			NO	SI
13	M	39	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
14	M	57	SI	SI	SI	NO			NO	SI
15	M	71	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
16	M	45	SI	SI	SI	NO			NO	SI
17	M	47	SI	SI	SI	SI		SI	Crhon	SI
18	H	51	SI	SI	SI	NO			NO	SI
19	M	45	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
20	M	58	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
21	H	56	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
22	H	71	SI	SI	SI	NO			NO	SI
23	M	49	SI	SI	SI	NO			NO	SI
24	M	32	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
25	M	65	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI
26	M	51	SI	NO	SI	SI	SI		NO	SI
27	M	52	SI	SI	SI	SI	SI		NO	SI

El SSw se presenta en tres posibles formas clínicas: a) clásica, que puede asociarse a cualquier tipo de infección (fundamentalmente infecciones de vías respiratorias superiores debidas a *Streptococcus* o del tracto gastrointestinal), enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas, enfermedades inflamatorias intestinales o embarazo; b) formas paraneoplásicas, en las que el inicio o recidiva de la dermatosis se encuentra temporalmente asociado con la presencia de cáncer; por ejemplo neoplasias hematológicas de cualquier estirpe (se han descrito en el 10-20% de los casos de SSw) o tumores sólidos de cualquier localización y c) síndrome de Sweet inducido por fármacos, que se presenta

con mayor frecuencia en los enfermos que reciben factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)<sup>8,13,14,15</sup>, aunque también puede presentarse tras el inicio del tratamiento con antibióticos (minociclina, nitrofurantoína o cotrimoxazol), antiepilépticos, antihipertensivos (furosemida e hidralazina), anticonceptivos orales y ácido trans-retinoico<sup>5,10,12</sup>.

Menos frecuentes son las asociaciones con otras infecciones (micobacterias atípicas, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, vacunación con BCG), hepatitis crónica activa, enfermedad tiroidea y enfermedades autoinmunes sistémicas (enfermedad de Behçet, dermatomiositis, lupus eritematoso

sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, sarcoidosis y policondritis recidivante)<sup>3,6,7,8,9,10,11</sup>.

En nuestra serie sólo hemos detectado en tres pacientes la asociación con enfermedad de Crohn. Los tres pacientes, tenían manifestaciones articulares en forma de sacroilitis o artritis periférica<sup>7,11</sup>.

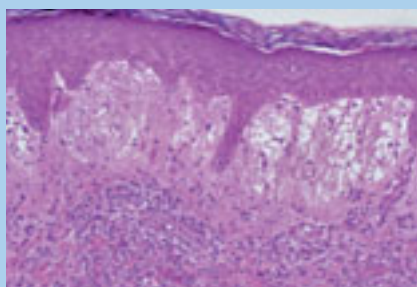
Tras el seguimiento de los pacientes durante años, no se ha detectado ninguna nueva asociación de patologías, por lo que parece que, si bien debemos seguir revisando periódicamente a los pacientes, no sería aconsejable someterlos a exploraciones molestas o agresivas sin sintomatología orientadora previa.

La histopatología característica consiste en la presencia de un infiltrado inflama-



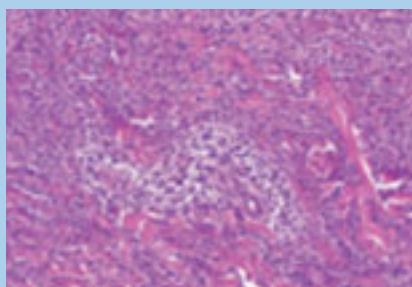
**FIGURA 1**

INFILTRADO NEUTRÓFÍLICO PARTE SUPERIOR DERMIS



**FIGURA 2**

INFILTRADO NEUTRÓFILOS MADUROS DE FORMA DIFUSA EN DERMIS



**FIGURA 3**

PÁPULAS ERITEMATOSAS CON PÚSTULAS EN LA SUPERFICIE



torio difuso de neutrófilos maduros en la dermis superficial (ocasionalmente se pueden encontrar linfocitos y eosinófilos en la zonas perivasculares) y edema de la dermis papilar. Los cambios en la epidermis no son significativos<sup>10</sup> (figuras 1 y 2).

Su presentación habitual con fiebre, afectación de estado general, artralgias y artritis hace que no sólo sea un cuadro dermatológico, sino que con frecuencia los pacientes sean remitidos al reumatólogo. En nuestra serie, el 60% de pacientes refería clínica articular, porcentaje superior al descrito en otras series<sup>8</sup>. De los 14 pacientes con clínica articular, en 9 casos sólo se detectaron artralgias sin hallazgos inflamatorios. En los tres casos de enfermedad de Crohn, la clínica articular precedió a las manifestaciones cutáneas. En 9 casos, las manifestaciones articulares y cutáneas, se presentaron simultáneamente.

Las lesiones cutáneas se presentan de forma clásica como pápulas o nódulos eritematosos con una fuerte tendencia a confluir y a formar placas irregulares con bordes espiculados. Debido al edema que se produce en la dermis superior, muchas lesiones, que son sólidas a la palpación, tienen un aspecto vesiculoso. Ocasionalmente se desarrollan pequeñas pústulas en el vértice de las pápulas<sup>15</sup> (figura 3). Las lesiones son dolorosas, con tendencia a aumentar durante un período de días o semanas, y ocasionalmente se resuelven sin dejar cicatriz al cabo de semanas o meses. Se localizan con mayor frecuencia en las extremidades superiores, cara y

cuello; sin embargo también aparecen en el tronco y miembros inferiores. Pueden recordar al eritema nodoso en los miembros inferiores, pudiendo coexistir con este<sup>6</sup>.

La afección de la mucosa oral es poco frecuente en el SSw idiopático; sin embargo, ocurre de forma muy frecuente cuando este se asocia a alteraciones hematológicas<sup>3</sup>.

Las manifestaciones extracutáneas incluyen la afección ósea, del sistema nervioso central, ojos, riñones, intestino, hígado, corazón, bronquios, pulmones, músculo y bazo<sup>10</sup>.

La meningitis aséptica, encefalitis, parálisis de origen central, leucoencefalopatía, sordera neurosensorial, afasia y manifestaciones psiquiátricas son algunas de las manifestaciones neurológicas más frecuentes.

Las alteraciones oculares incluyen con mayor frecuencia la conjuntivitis y la episcleritis; más raramente se ha descrito glaucoma, iritis, congestión ocular, hemorragia conjuntival, escleritis nodular o necrotizante, vasculitis, coroiditis, queratopatía ulcerativa periférica (PUK) y celulitis periorbitaria<sup>3</sup>.

También se han descrito manifestaciones respiratorias tales como traqueobronquitis, enfermedad pulmonar intersticial, alveolitis neutrofílica, neumonía organizada autoinmune y obstrucción de las vías respiratorias altas.

Excepcionalmente se ha observado síndrome hemofagocítico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Los hallazgos de laboratorio más habi-

tuales son el incremento de la velocidad de sedimentación globular y la presencia inconstante de leucocitosis con neutrofilia<sup>9,10</sup>.

La corticoterapia (prednisona 0.5-1 mg/kg/día durante 4-6 semanas), suele ser el tratamiento de elección<sup>3</sup>, siendo rápida la respuesta al mismo, lo cual apoya el diagnóstico de la enfermedad. El yoduro potásico (900 mg al día) es el tratamiento de segunda elección<sup>6</sup>. Otros tratamientos se han descrito en casos o series aisladas (dapsona, ciclosporina, indometacina y colchicina). En nuestra serie, el tratamiento fue distinto dependiendo del servicio encargado del control del paciente. El yoduro potásico fue más utilizado en dermatología, mientras que los pacientes tratados en reumatología, recibieron en todos los casos prednisona como fármaco de primera elección. Sólo recidivaron dos casos al suspender el tratamiento, y ambos habían sido tratados con yoduro potásico.

Sin tratamiento, la enfermedad puede persistir durante semanas o meses, involucionando espontáneamente sin dejar cicatriz. Recidiva en 30% de los pacientes (con o sin tratamiento) siendo más frecuente cuando se asocia a neoplasias hematológicas (casi un 50%). A pesar de que el cuadro clínico sugiere una infección, los antibióticos no suelen ser efectivos; generalmente se asocian al tratamiento, dado que muchas lesiones se encuentran impetiginizadas y se debe cubrir en este caso el *Staphylococo aureus*. También requieren tratamiento antibiótico los casos secundarios a infecciones por *Yersinia*, *Staphylococo* o *Streptococo*<sup>10</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1.- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 1964; 76:349-356.  
 2.- Shapiro L, Baraf CS, Richheimer LL. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis): Report of a case. Arch Dermatol 1971; 103:81-4.  
 3.- Del Pozo J, Martínez W, Fonseca E. Síndrome Sweet y enfermedad sistémica. Piel 2004; 19:135-47.  
 4.- Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis 1986; 37:167-174.  
 5.- Walter DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. J Am Acad Dermatol 1996; 34:918-923.  
 6.- Del Pozo J, Sacristán F, Martínez W, Parada S, Fernández-Jorge B, Fonseca E. Neutrophilic dermatosis of the hands: presentation of eight cases and review of the literatura. J Dermatol 2007; 34:243-7.  
 7.- Anglada JC, Michán A, Silva A, Zapata A, Alcaraz S, Riande P, Menor E. Síndrome de Sweet y enfermedad inflamatoria intestinal. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. An Med Int 2002; 19:419-422.  
 8.- Zamora Martínez E, Martín Moreno L, de Castro Torres A, Barat Cascante A. Estudio de 10 casos y revision de la literature. Rev Clin Esp 1990; 186:264-269.  
 9.- Hou TY, Chang DM, Gao HW, Chen H, Chen CH, Lai JH. Sweet syndrome as an initial presentation in systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. Lupus 2005; 14:309-402.  
 10.- Cohen PR, Razelle K. Sweet's syndrome: A neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. Clinics in Dermatology 2000; 28:265-282.  
 11.- Calvo Catalá J, González JA, Febrer I, Oliver V, Herrera A. Síndrome de Sweet asociado a enfermedad intestinal inflamatoria crónica. An Med Int 1990; 7:364-366.  
 12.- Mensing H, Kowalick L. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) caused by minocycline. Dermatologica 1991; 182:43-46.  
 13.- Cohen PR, Kurzock R. Sweet's syndrome and cancer. Clin Dermatol 1993; 11:149-157.  
 14.- Aractingi S, Mallet V, Pinquier L, et al. Neutrophilic dermatoses during granulocytopenia. Arch Dermatol 1995; 131:1141-1145.  
 15.- Suzuki Y, Kuroda K, Kojima T, et al. Unusual cutaneous manifestations of myelodysplastic syndrome. Br J Dermatol 1995; 133:483-486.

**Boletín de suscripción**



Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y desea recibir puntualmente nuestra revista rellene, por favor, el presente boletín de suscripción.

**Datos del suscriptor**

Nombre ..... Apellidos .....  
 Especialidad .....  
 Centro de trabajo .....  
 Ciudad ..... Provincia .....  
 Teléfono de trabajo ..... E-mail .....

**Dirección de envío de la revista**

Nombre ..... Apellidos .....  
 Dirección .....  
 Ciudad ..... Provincia ..... Código postal .....

**Cupón de suscripción**

Sí, deseo suscribirme a la revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología durante un año (2 números), al precio de 25 euros.

**Forma de pago**

Transferencia bancaria a la c/c de la Sociedad Valenciana de Reumatología:  
 La Caixa, c/c. nº: 2100 2764 72 0200053485

Fecha y firma .....

Enviar fotocopia de esta página a la siguiente dirección:  
 Sociedad Valenciana de Reumatología  
 (Suscripción Revista Valenciana de Reumatología)  
 Avda de la Plata, nº 20  
 46013 Valencia

# Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: Revisión de cuatro casos

PASTOR CUBILLO MD, RUEDA CIDA, CAMPOS FERNÁNDEZ C, CALVO CATALÁ J, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI  
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Correspondencia: Javier Calvo Catalá - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia - Avenida Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ calvo\_jav@gva.es

## RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto o linfadenitis histiocítica necrotizante fue descrita en 1972 en mujeres asiáticas. Es una entidad poco frecuente, benigna, autolimitada, febril y se caracteriza por la existencia de compromiso inflamatorio ganglionar.

Presentamos cuatro casos de pacientes con edades entre 17 y 31

años que consultaron por síndrome febril de larga evolución y adenopatías de predominio cervical. Las exploraciones realizadas, permitieron descartar la etiología infecciosa, tumoral y autoinmune. La biopsia ganglionar fue necesaria y decisiva para confirmar el diagnóstico.

**Palabras clave:** Kikuchi-Fujimoto, linfadenitis necrotizante, síndrome febril, adenopatías.

## INTRODUCCION

La Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF), afecta mayoritariamente a mujeres jóvenes con múltiples adenopatía de localización fundamentalmente cervical y asociadas en más de la mitad de los casos a fiebre. Aunque la etiología es aún desconocida, se ha asociado a un compromiso viral o autoinmune<sup>1-3</sup>.

Presenta un patrón histológico caracterizado por compromiso de linfocitos T, focos necróticos paracorticales y marcada proliferación de histiocitos y macrófagos, con ausencia de neutrófilos. El diagnóstico diferencial se realiza fundamentalmente con linfadenitis infecciosa (incluyendo la tuberculosis), lupus eritematoso sistémico (LES) y linfomas<sup>3-6</sup>. La evolución es benigna, con resolución del cuadro habitualmente en dos o tres meses, precisando exclusivamente tratamiento sintomático. Excepcionalmente se han descrito recurrencias a largo plazo<sup>4,7</sup>.

## CASOS CLINICOS

**Caso 1.** Mujer de 25 años que ingresa en nuestro servicio por cuadro febril de 15 días de evolución de hasta 38,5°, acompañándose de afectación de estado general, escalofríos, sudoración nocturna, mialgias y astenia.

Natural de Nigeria, residente en España desde hace tres años y con fiebre tifoidea en la infancia como único antecedente de interés.

En la exploración, presenta febrícula y evidenciamos adenopatías cervicales, retroauriculares, supraclaviculares e inguinales, dolorosas y móviles, de unos 3 cm. Hepatomegalia de 2 cm, dolorosa a la palpación, sin esplenomegalia.

En la analítica realizada, destaca anemia microcítica (9.3 gr de hemoglobina) y una leve leucopenia (3.700), con velocidad de sedimentación (VS) de 75 mm a la primera hora. Elevación de transaminasas (valor doble de normalidad) y de lactato deshidrogenada (LDH) y  $\beta$ 2 micro-

globulina. Fueron normales la coagulación y el proteinograma. Los hemocultivos, autoanticuerpos, serologías víricas, Mantoux y estudio de parásitos (incluida Leishmania), fueron negativos.

En la tomografía axial computerizada (TAC) cérvico-toraco-abdominal sólo se objetivaron adenopatías axilares e inguinales y hepatomegalia, coincidiendo con los datos de la exploración.

Biopsia de médula ósea normal. Se realiza una biopsia ganglionar que concluye el diagnóstico de EKF.

Dada de alta con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), quedó afebril en una semana y al revisar a la paciente a los 30 días, habían desaparecido las adenopatías.

**Caso 2.** Mujer de 17 años, remitida a la policlínica de reumatología tras presentar tres episodios autolimitados de fiebre y adenopatías cervicales en los últimos 6 meses. En la consulta constata-

mos adenopatías de 3-4 cm en ángulo mandibular izquierdo, dolorosas, duras y móviles.

Analíticamente tan sólo se objetivó una elevación de la VS (86 mm en la primera hora) y de la  $\beta$ 2 microglobulina. El hemograma, la coagulación y el proteinograma resultaron normales. Los hemocultivos, serologías, Mantoux, autoanticuerpos y los hemoparásitos fueron negativos. El estudio de la médula ósea fue normal. En la TAC, se observaron adenopatías laterocervicales bilaterales. No hepatoesplenomegalia. El estudio histológico de las adenopatías mandibulares, evidenció focos de necrosis paracortical rodeados de agregado de histiocitos.

Tras 45 días de tratamiento con AINEs, la paciente está asintomática y sin adenopatías, normalizando la VS (13 mm).

**Caso 3.** Mujer de 22 años que remite su médico de familia a la consulta de reumatología por fiebre (menor de 38°) con artromialgias, astenia y anorexia de un mes de evolución. En sus antecedentes personales tan sólo destacaba un episodio autolimitado de febrícula de varias semanas en el año previo. A la exploración física encontramos una adenopatía axilar derecha desplazable, algo dolorosa, de 3 cm de diámetro.

Analíticamente, anemia macrocítica con 10.2gr de Hb, elevación de la velocidad de VS (67 mm) y LDH. La coagulación y el proteinograma fueron normales. Los hemocultivos, serologías, Mantoux y hemoparásitos fueron negativos. Se objetivaron unos títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) de 1/320 con negatividad ENA. Complemento y factor B normales. En la TAC, se detectan adenopatías axilares derechas, hepato-esplenomegalia homogénea y múltiples adenopatías retroperitoneales, esplénicas e inguinales. El estudio de médula ósea fue normal.

Aunque la elevación de los anticuerpos antinucleares a títulos bajos hizo sospechar una patología inmunológica fue la biopsia de la adenopatía axilar la que finalmente llegó al diagnóstico de EKF. En posteriores controles, los ANA fueron negativos.

Se inició tratamiento con antiinflamatorios, manteniéndolo durante 80 días, con mejoría paulatina hasta desaparición de los síntomas.

**Caso 4.** Varón de 31 años estudiado en Reumatología por cuadro febril inferior a 38°, de 3 meses de evolución, que se acompañaba de afectación de estado general y artralgiás sin artritis.

En el estudio analítico, evidenciamos aumento de VS (93mm) con anemia hipocroma microcítica (Hb 10.6). Normalidad de GOT y GPT con GGTP 125.

Evidentes adenopatías cervicales y axilares de 1.5-2cm. Hepatoesplenomegalia dolorosa de 2-3 cm. El estudio histológico confirmó el diagnóstico de EK. La evolución fue benigna, tratándose con AINEs y quedando el paciente asintomático a los 10 días de tratamiento.

## RESULTADOS

Se describen cuatro pacientes, tres mujeres y un hombre, con edades comprendidas entre 17 y 31 años. Todos ellos presentaban cuadro febril y adenopatías. Las adenopatías cervicales fueron las más frecuentes (75%). En tres pacientes (75%) existía hepatomegalia, coincidiendo con esplenomegalia en dos de los casos.

En los cuatro casos existía una importante elevación de la VS. Solo en un paciente existía positividad de ANA, siendo negativas las determinaciones del resto de autoanticuerpos. Realizamos un seguimiento analítico de esta paciente, ante la relación de la EKF con procesos autoinmunes. En todos los casos descartamos patología infecciosa y tumoral. La biopsia de las adenopatías nos permitió el diagnóstico de los cuatro casos y todos tuvieron una buena respuesta al tratamiento con AINEs. Han transcurrido al menos 2 años desde el diagnóstico del último caso y no hemos detectado ninguna recurrencia.

## DISCUSIÓN

La EKF es un proceso benigno del sistema linfático. Su incidencia y prevalencia son desconocidas. Predomina en mujeres (2-3/1) menores de 40 años,

coincidiendo con nuestra casuística (3 mujeres y un hombre y con edades comprendidas entre 17 y 31 años). Su etiología es probablemente vírica, posiblemente por una respuesta inmunológica anormal desencadenada por estímulos infecciosos y/o ambientales.

La patogenia de la enfermedad no está completamente dilucidada, postulándose que sea una enfermedad autoinmune, similar al lupus eritematoso, gatillada por un virus que infecta y transforma a los linfocitos, o una reacción hiperimmune de células T e histiocitos activados por un patógeno no identificado que induce una degeneración celular y necrosis ganglionar, lo que estaría apoyada por la descripción de pacientes que desarrollan una enfermedad autoinmune tiempo después de ser diagnosticada de EKF<sup>6,8,9</sup>.

En nuestra experiencia el único caso que presentó títulos bajos de anticuerpos antinucleares, los negativizó posteriormente y hasta la fecha (2 años de evolución), no ha desarrollado ninguna patología autoinmune.

Los estudios serológicos no han demostrado un agente etiológico infeccioso, aunque hay asociación con *Yersinia enterocolitica*, Epstein-Barr persistente, parvovirus, *Brucella*, *Bartonella henselae*, citomegalovirus, toxoplasmosis y especialmente por cuadro clínico e histológico con tuberculosis<sup>10,11</sup>. En los cuatro casos que hemos presentado, se descartó etiología infecciosa.

También se ha observado un cambio en la relación de linfocitos T CD4/CD8 después del primer mes de evolución, con predominio inicial de CD8 para más tarde predominar los CD4.

Suele debutar como linfadenopatía cervical y/o supraclavicular, única o múltiple, de 1-3 cm, consistencia firme y a veces dolorosa. Tres de nuestros pacientes (75%), presentaron adenopatías cervicales, presentando además afectación en otras localizaciones.

La fiebre es el síntoma sistémico más frecuente, presentándose en nuestros cuatro casos. Suele acompañarse de más síntomas generales: pérdida de peso, anorexia, sudoración nocturna, mialgias, etc. Se



describe la existencia de hepatoesplenomegalia en un 10% de pacientes, si bien nosotros la hemos constatado en un 75%.

Ninguno de nuestros enfermos tuvo afectación cutánea, que puede aparecer en un 30% de casos: máculas, pápulas o eritema urticarial. Se han descrito casos con compromiso neurológico, meningitis aséptica o ataxia cerebelar<sup>12</sup>, que tampoco hemos podido constatar.

Toda esta sintomatología nos obliga a valorar la existencia de procesos autoinmunes o infecciosos, antes de llegar al diagnóstico histológico de EKF.

Analíticamente podemos encontrar datos tan inespecíficos cómo: anemia (presente en nuestros cuatro pacientes), leucopenia (en uno de nuestros pacientes), linfocitosis y linfocitos atípicos (en ninguno de nuestros enfermos), VS elevada (en los cuatro casos), aumento de la LDH (en dos de nuestros pacientes), con valores incluso de 1000 U/l, e hipertransaminasemia leve.

Nuestros cuatro casos, asociaban fiebre y adenopatías, que se localizaron en la región cervical en tres de ellos, pero en todos se objetivó afectación ganglionar en distintas localizaciones. Tres de los pacientes, presentaban hepatomegalia (una con hipertransaminasemia). No se evidenciaron lesiones cutáneas ni compromiso neurológico.

El diagnóstico está basado en la histología ganglionar y tiene cuatro características diferenciales: necrosis focal predominantemente de la región paracortical con abundante cariorrexis; agregados de células mononucleares atípicas, como histiocitos, monocitos e inmunoblastos, alrededor de la zona de necrosis; ausencia de neutrófilos y escasez de células plasmáticas e integridad de la cápsula ganglionar<sup>4,7,8,13</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de linfadenitis necrotizante, ya sea infecciosa (tuberculosis, toxoplasmosis, virales o enfermedad por arañazo de gato), autoinmune como el lupus erite-

matoso o enfermedad de Kawasaki, y especialmente maligna como el linfoma Hodgkin o no Hodgkin<sup>14</sup>.

A nuestras tres pacientes, se les realizó el estudio inicial de cualquier cuadro febril y adenopático, incluyendo: hemocultivos, serologías, autoanticuerpos, estudio de parásitos, Mantoux y proteínograma. Biopsiamos la médula ósea para descartar proceso linfoproliferativo y Leishmaniasis. Mediante TAC, completamos el estudio y localizamos los órganos afectados. En los cuatro casos, la biopsia ganglionar confirmó el diagnóstico de EKF, apareciendo focos de necrosis paracortical rodeados de agregado de histiocitos.

No hay tratamiento específico, siendo efectivos los antiinflamatorios no esteroideos en casos sintomáticos o corticoides en casos de hiperpirexia y compromiso meníngeo o neurológico severo<sup>(3)</sup>.

La EKF tiene buen pronóstico, generalmente con resolución espontánea en 1-4 meses y con recurrencias excepcionales<sup>(3,7)</sup>. Sólo se han descrito casos aislados de curso fatal en inmunodeprimidos (15-17).

En los cuatro casos presentados se resolvió la clínica tanto sistémica como ganglionar en menos de dos meses y precisaron tan sólo tratamiento sintomático con AINEs. En nuestro segundo caso los tres episodios previos de fiebre y adenopatías referidos por la paciente podrían considerarse recurrencias.

Es importante incluir la EKF como diagnóstico diferencial de linfadenitis persistente o síndrome febril de etiología desconocida, siendo imprescindible la biopsia ganglionar. No obstante, el despistaje de procesos autoinmunes, infecciosos y neoplasias, será fundamental por su mayor prevalencia.

## BIBLIOGRAFIA

1.- Norris AH, Krasinskas AM, Salhany K, et al: Kikuchi-Fujimoto disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 171: 401-405.

2.- Dylewski J, Berry G, Pham-Dang H: An unusual cause of cervical lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 823-825.

3.- Gutiérrez-Castro M, De León-Bojorge B., Cuesta-Mejías T., et al. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenopathy) clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases and its differential diagnosis with other reactive and neoplastic necrotizing lymphadenopathies. *Rev Mex Reumat* 2004; 19 (4): 297-300

4.- Smith KG, Becker GJ, Busmanis I: Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340: 124.

5.- Kikuchi M: Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972; 35: 379-380.

6.- Fujimoto Y, Kosima Y, Yamaguchi K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathologic agent. *Naika* 1972; 20: 920-927.

7.- Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS: Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years. *J Clin Pathol* 2000; 53: 157-158.

8.- Tumiati B, Bellelli A, Portioli I et al. Kikuchi's disease in systemic lupus erythematosus: an independent or dependent event? *Clin Rheumatol* 1991; 10: 90-93.

9.- Martínez-Vázquez C, Hughes G, Bordon J, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's Disease, associated with systemic lupus erythematosus, *Q J Med* 1997;90:531-533.

10.- Stéphan JL, Jeannoel P, Chanzon J, Gentil-Perret A: Epstein-Barr virus-associated Kikuchi disease in two children. *J Ped Hematol Oncol* 2001; 23: 240-243.

11.- Rodríguez J, Martín M, Báez J, Gil J: Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with brucellosis. *Sangre* 1992; 37: 201-204.

12.- Debley J, Rozansky D, Miller M, et al: Histiocytic necrotizing lymphadenitis with autoimmune phenomena and meningitis in a 14 year-old girl. *Pediatrics* 1996; 98: 130-132.

13.- Morales A, García Tamayo J, Hernández C. Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: Estudio histológico e inmunohistoquímico de cinco casos. *Vitae: Academia Biomédica Digital*, ISSN 1317-987X, N° 18, 2004

14.- Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 514-523.

15.- Quintas-Cardama A, Fraga M, Cozzi S, et al. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease, *Ann Hematol* 2003;82:186-188.

16.- Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989;63:1856-1862.

17.- 19. Huh J, Kang GH, Gong G, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1998; 29:1091-1096.

# Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la cohorte valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR)

SANTOS-RAMÍREZ C<sup>1</sup>, ROSAS J<sup>1</sup>, SANTOS-SOLER G<sup>1</sup>, GONZÁLEZ-FERRÁNDEZ JA<sup>2</sup>, MARTÍNEZ-CRISTÓBAL A<sup>3</sup>, MUÑOZ-GIL S<sup>4</sup>, ROMÁN J<sup>5</sup>, BARBER X<sup>6</sup>, SENABRE JM<sup>1</sup>, CARRO A<sup>7</sup>, BERNABÉU P<sup>8</sup>, SIVERA F<sup>9</sup>, JOVANÍ V<sup>10</sup>, CAMPOS C<sup>11</sup>, BELMONTE M<sup>12</sup>, HORTAL R<sup>13</sup>, SANMARTÍN A<sup>14</sup> Y EL GRUPO DE ESTUDIO COAR-SVR\*

\*Centro de Investigación Operativa de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Secciones de Reumatología - Hospitales de: <sup>1</sup>Villajoyosa, <sup>2</sup>Elche, <sup>3</sup>Alzira, <sup>4</sup>Manises, <sup>5</sup>Dr Peset de Valencia, <sup>7</sup>Villarreal, <sup>8</sup>San Juan, <sup>9</sup>General de Alicante, <sup>10</sup>Elda, <sup>11</sup>General de Valencia, <sup>12</sup>General de Castellón, <sup>13</sup>Gandía, <sup>14</sup>Denia y el grupo de estudio CoAR-SVR\*

Correspondencia: Carlos Santos Ramírez - Sección de Reumatología - Hospital de la Marina Baixa - Alcalde Jaume Botella Major, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ carlossanra@yahoo.es

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la existencia de diferencias en la estratificación de la actividad inflamatoria en la CoAR-SVR según se emplee el DAS28-VSG o el DAS28-PCR.

**Material y métodos:** Se analizaron 381 pacientes de la CoAR-SVR. Se evaluó la relación entre los valores medidos de DAS28-VSG y DAS28-PCR para la estratificación de la actividad de la enfermedad según los criterios establecidos por la EULAR. Para ello se cotejaron las mediciones DAS28 VSG y PCR existentes de forma apareada por cada paciente en el mismo momento temporal. Se obtuvieron un total de 241 lecturas apareadas y se estratificaron según los criterios EULAR de actividad.

**Resultados:** Los pacientes que cumplieron los criterios de remisión (DAS 28<2.6) en el grupo DAS28-VSG fueron el 36% versus el 48% en el grupo DAS28-PCR. El número de pacientes que cumplían los

criterios de actividad baja (DAS28 2.6 a 3.2) en el grupo DAS28-VSG fue del 17% versus el 16% en el grupo DAS28-PCR. El 30% y el 29% de los pacientes cumplieron los criterios de actividad moderada con DAS28-VSG y PCR respectivamente; y actividad grave (DAS28>5.1) el 17% con VSG versus el 7% empleando la PCR. Con el análisis estadístico de los datos, se obtiene un porcentaje de acuerdo del 64,73% con un estadístico kappa de concordancia de 0,496.

**Conclusiones:** 1.- Existe una discrepancia en la estratificación de la actividad inflamatoria en pacientes con AR según se emplee el DAS28 VSG o PCR. 2.- La diferencia es manifiesta en las categorías de remisión y de actividad grave. 3.- Estas diferencias condicionan lecturas de menor actividad de la enfermedad al emplear el DAS28 PCR a tener en cuenta en la práctica clínica.

**Palabras clave:** CoAR-SVR, DAS28-VSG, DAS28-PCR, correlación.

## INTRODUCCIÓN

La correcta evaluación de la actividad de la artritis reumatoide (AR) es un punto crucial para determinar el pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas. El "Disease Activity Score" (DAS) es un sistema de puntuación para evaluar la actividad de la enfermedad reumatoide, habiendo sido recomendado por la "European League Against Rheumatism" (EULAR) para este fin tanto en estu-

dios clínicos como para la práctica clínica diaria. El índice DAS combina información relativa al número de articulaciones tumefactas, dolorosas, reactantes de fase aguda y una medición global del estado de salud.

Para aumentar el pragmatismo de este índice se ha propuesto el empleo de un índice DAS modificado incluyendo 28 articulaciones (DAS28)<sup>1</sup>. El DAS28 basado en el empleo de la velocidad de sedi-

mentación globular (DAS28-VSG) ha sido extensamente validado para su uso en ensayos clínicos en combinación con los criterios de respuesta de la EULAR<sup>1</sup>.

Más recientemente se ha propuesto el uso de un índice DAS28 basado en el uso de la proteína C reactiva (PCR) en lugar de la VSG<sup>2</sup>. Las principales ventajas del empleo de la PCR en lugar de la VSG son la mayor sensibilidad a cambios recientes en la actividad inflamato-

ria de la PCR<sup>3</sup>, y la mayor susceptibilidad de la VSG para ser influenciada por factores de confusión como la edad, el sexo, la hipergammaglobulinemia, los niveles de fibrinógeno, el factor reumatoide o la anemia<sup>4</sup>. Teniendo en cuenta que el parámetro VSG/PCR aporta al índice DAS aproximadamente un 40% de su valor total y que, dada su naturaleza logarítmica, esta contribución es mayor cuantos menores son sus valores<sup>5</sup>; el uso del DAS28-PCR podría suponer mayor fiabilidad a la hora de ponderar con este índice la actividad inflamatoria en la AR.

La Cohorte Valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR) es un proyecto de la Sociedad Valenciana de Reumatología que tiene como objetivo principal, conocer las características de los pacientes con artritis reumatoide (AR) precoz que son diagnosticados y posteriormente seguidos en Unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana. El objetivo principal de este estudio es estudiar la correlación existente en las mediciones DAS28-VSG y DAS28-PCR de los pacientes de la CoAR-SVR.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

**Fuente de datos**

Los datos para la realización de este estudio se obtuvieron de la Cohorte de Artritis Reumatoide Precoz de la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR). La CoAR-SVR es un proyecto de la Sociedad Valenciana de Reumatología cuyo principal objetivo es conocer las características de los pacientes con AR de menos de 2 años de evolución, diagnosticados y en seguimiento en 14 Unidades de Reumatología. Desde enero del año 2006 hasta la actualidad se recogen datos epidemiológicos, analíticos, clínicos, radiológicos, tiempo de evolución, tratamientos, complicaciones y diferentes cuestionarios funcionales y de calidad de vida.

**Pacientes**

Se analizaron los datos de 381 pacientes incluidos en la CoAR-SVR desde enero del año 2006 hasta diciem-

**TABLA 1**  
COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA AR ENTRE LAS MEDICIONES DAS28-VSG/PCR

DAS28-PCR	DAS28-VSG				Total
	<2.6	2.6-3.2	3.3-5.1	>5.1	
<2.6	≤85	29	1	0	115(48%)
2.6-3.2	3	9	26	0	38 (16%)
3.3-5.1	0	2	45	24	71 (29%)
>5.1	0	0	0	17	17 (7%)
<b>Total</b>	17 (7%)	40 (17%)	72 (30%)	41 (17%)	241 (100%)

bre del año 2009. Aunque no en todos, sí de un gran porcentaje de ellos se pudieron obtener los cálculos apareados DAS28-VSG y DAS28-PCR en el mismo momento de tiempo para la estratificación de la actividad de la enfermedad.

**Cálculo y evaluación de la actividad de la enfermedad**

El cálculo de los índices DAS28 se calcularon según las siguientes fórmulas:<sup>6</sup>

$$DAS28-ESR=0.56*\sqrt{(TJC28)+0.28*\sqrt{(SJC28)+0.70*1n(ESR)+0.014*(GDAP)}$$

$$DAS28-CRP=0.56*\sqrt{(TJC28)+0.28*\sqrt{(SJC28)+0.36*1n(CRP+1)*0.014*(GDAP)+0.96}$$

Se cotejaron las mediciones DAS28 VSG y PCR existentes de forma apareada por cada paciente en el mismo momento temporal. Se realizó la siguiente categorización según los resultados del DAS28: >5.1 actividad alta, ≤5.1 - >3.2 actividad moderada, ≤3.2 actividad baja y <2.6 remisión<sup>7</sup>.

**Estudio estadístico**

Los valores de DAS28-VSG y DAS28-PCR fueron comparados mediante cálculos de coeficientes de correlación de spearman. Se realizaron comparaciones del número de pacientes en cada categoría de actividad de la AR según el uso de la VSG o la PCR en el cálculo del índice DAS28.

Para el estudio de la concordancia

entre la VSG y la PCR se utilizó el estadístico kappa y su intervalo de confianza.

**RESULTADOS**

**Características de los pacientes**

Se analizaron 381 pacientes de la CoAR-SVR. El 68% de los pacientes son mujeres. La edad media al inicio de los síntomas de AR fue de 53±15 años (mediana 52 años. Rango: 21-84 años), siendo la edad media al diagnóstico de 56±15 años (mediana: 56 años), con un tiempo medio de evolución de la enfermedad desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de AR de 24 meses (mediana: 6 meses). El 82% de los pacientes eran españoles y el 18% de origen extranjero (14% Europeos –el 50% de ellos de origen británico–, 3% latinoamericanos y el 1% restante norteafricanos).

**Comparación de la actividad de la enfermedad entre DAS28-VSG y DAS28-PCR**

Se obtuvieron un total de 241 lecturas apareadas en el mismo momento temporal y se estratificaron según los criterios EULAR de actividad. El número de pacientes categorizado según la medición DAS28-VSG y DAS28-PCR fue el siguiente: pacientes que cumplieron los criterios de remisión (DAS 28<2.6) en el grupo DAS28-VSG fueron el 36% versus el 48% en el grupo DAS28-PCR. El número de pacientes que cumplieran los criterios de actividad baja (DAS28 2.6 a 3.2) en el grupo DAS28-VSG fue del 17% versus el



16% en el grupo DAS28-PCR. El 30% y el 29% de los pacientes cumplieron los criterios de actividad moderada con DAS28-VSG y PCR respectivamente; y actividad grave (DAS28>5.1) el 17% con VSG versus el 7% empleando la PCR (Tabla 1).

Con el análisis estadístico de los datos, se obtiene un porcentaje de acuerdo del 64,73% con un estadístico kappa de concordancia de 0,496.

## DISCUSIÓN

El DAS28-PCR se desarrolló sobre la base de tratarse la PCR de un reactante de fase aguda con mayor fiabilidad que la VSG<sup>8</sup> dada su mayor sensibilidad a cambios recientes en la actividad inflamatoria de la PCR<sup>3</sup>, y la mayor susceptibilidad de la VSG para ser influenciada por factores de confusión como la edad, el sexo, la hipergammaglobulinemia, los niveles de fibrinógeno, el factor reumatoide o la anemia<sup>4</sup>.

En este estudio, utilizando los datos de la CoAR-SVR, se demuestra que los valores de DAS28-PCR son significativamente menores que los valores de DAS28-VSG, principalmente en las categorías de remisión y de actividad grave de tal manera que se obtienen lecturas de menor actividad de la enfermedad al emplear el DAS28 PCR.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otras poblaciones. Así, en un estudio realizado en una cohorte madrileña de 220 pacientes con AR precoz, se objetivó la no equivalencia de los valores DAS28-VSG y DAS28-PCR, ya que se obtenían valores más altos al emplear el DAS28-VSG, particularmente relevante en mujeres y pacientes con enfermedad de larga evolución<sup>9</sup>. Estas discrepancias también son corroboradas en población japonesa<sup>10,11</sup>. En el estudio realizado por Matsui, se analizan los datos de 3.073 pacientes registrados en la cohorte Ninja (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net en Japón). Se observa que utilizando el DAS28-PCR se infraestima la actividad de la enfermedad y sobreestima la mejoría comparado con el DAS28-VSG<sup>11</sup>.

De esta manera, sería inapropiado evaluar los resultados de DAS28-PCR usando los criterios avalados para la evaluación de los resultados de DAS28-VSG. Una solución sería crear nuevos puntos de corte para los valores de DAS28-PCR, lo cual contaría con importantes dificultades prácticas como la obtención de datos generalizables entre distintas poblaciones<sup>12</sup>. Con este fin se ha realizado un amplio estudio en una cohorte de pacientes con AR precoz, recientemente publicado, en el que se proponen nuevos puntos de corte para los valores de DAS28-PCR que compensen estas discrepancias<sup>8</sup>. Los nuevos puntos de corte estimados que se proponen serían los siguientes: <2.3 remisión, 2.3-3.8 actividad leve, 3.8-4.9 actividad moderada y >4.9 actividad alta<sup>8</sup>. Inoue y col. en su estudio realizado en población japonesa con análisis de los datos mediante curvas ROC, obtienen puntos de corte similares: <2.32 remisión, 2.32-2.67 actividad baja, 2.67-4.09 actividad moderada y >4.09 para actividad alta<sup>10</sup>.

Con el presente estudio, realizado con los datos de la Cohorte Valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz, confirmamos la no equivalencia de los valores DAS28-VSG y DAS28-PCR; y la necesidad, por tanto, de emplear nuevos puntos de corte para evaluar la actividad inflamatoria de la AR cuando se emplee el DAS28-PCR.

## CONCLUSIONES

Existe una discrepancia en la estratificación de la actividad inflamatoria en pacientes con AR según se emplee el DAS28 VSG o PCR. Esta diferencia es manifiesta en las categorías de remisión y de actividad grave de tal manera que se obtienen lecturas de menor actividad de la enfermedad al emplear el DAS28 PCR a tener en cuenta en la práctica clínica.

## Agradecimientos

*Los autores agradecen a la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) y al Grupo de estudio CoAR-SVR el apoyo y cesión de datos de la CoAR-SVR para la realización de este estudio.*

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-8.
- 2.- Fransen J, Welsing PMJ, de Keijzer RMH, van Riel PL. Disease activity score using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:s151.
- 3.- van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32(Suppl 3):9-13.
- 4.- Kushner I. C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1065-8.
- 5.- Belmonte Serrano MA. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clínicas y escenas de simulación. *Reumatol Clin* 2008; 4(5):183-90.
- 6.- DAS-SCORE.NL. Home of the DAS: Disease activity score in rheumatoid arthritis, <http://www.das-score.nl>.
- 7.- van Riel PL, ed. Disease activity EULAR handbook of clinical assessment in rheumatoid arthritis. The Netherlands: Van Zuiden Communications BV, 2004:37.
- 8.- Castrejón I, Ortiz AM, Toledano E, Castañeda S, García-Vadillo A, Patiño E, González-Álvaro I. Estimated Cutoff Points for the 28-Joint Disease Activity Score Based on C-reactive Protein in a Longitudinal Register of Early Arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37:1439-1443.
- 9.- Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, López-Bote JP, Humbria A, Carmona L, González-Álvaro I. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5):769-75.
- 10.- Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:407-409.
- 11.- Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1221-1226.
- 12.- Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease activity score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:954-960.



# Infecciones en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos (parte II)

COLOMINA AVILÉS J<sup>1</sup>, FERNÁNDEZ CARBALLIDO C<sup>2</sup>, JOVANÍ CASANO V<sup>2</sup>, MARTÍN DOMENECH R<sup>2</sup>, IBERO DÍAZ I<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna - <sup>2</sup>Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Elda (Alicante)

Correspondencia: Cristina Fernández Carballido - Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Carretera Elda a Sax, s/n - 03600 Elda (Alicante)

✉ soficarballido@hotmail.com

## OTRAS INFECCIONES (oportunistas o menos habituales)

En los últimos años se han comunicado diversas infecciones, que habitualmente aparecen en sujetos inmunodeprimidos, en pacientes tratados con anti-TNF. Así, se han descrito casos de histoplasmosis, coccidioidomicosis u otras micosis, neumocistis jiroveci, toxoplasmosis o leishmaniasis, entre otros.

Aunque la incidencia de infecciones oportunistas es baja, en el registro británico se ha descrito que la tasa de infecciones intracelulares en los pacientes con anti-TNF es 200 por 100.000 personas, significativamente superior a la de los pacientes con FAME<sup>36</sup>. En el análisis de los datos del sistema de comunicación de acontecimientos adversos de la FDA (AERS, en la literatura en inglés), recogidos entre enero de 1998 y septiembre 2002<sup>160</sup>, se obtuvo una tasa de infecciones granulomatosas de 239 por cada 100.000 pacientes que recibieron IFX y 74 por cada 100.000 pacientes que recibieron ETA (p<0,001), siendo la tuberculosis la más frecuente. Otras infecciones, como candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, listeriosis, nocardiosis y las infecciones por micobacterias no tuberculosas fueron significativamente superiores entre los pacientes tratados con IFX. Un 72% de estas infecciones se produjeron tras los primeros 90 días del comienzo del IFX y el 28% tras comenzar ETA (p<0,001),

siendo el riesgo de infección granulomatosa 3,25 veces mayor en los pacientes con IFX que con ETA. La aparición precoz tras el inicio del tratamiento es coherente con que se trate de reactivaciones de infecciones latentes.

## HONGOS

La información disponible proviene fundamentalmente, en este caso, del AERS, en EEUU, donde algunas de estas infecciones son endémicas, así como de artículos que han comunicado casos aislados.

**Histoplasmosis.** Es la micosis endémica más frecuente en EEUU. En los sujetos sanos suele ser asintomática, pero en pacientes inmunodeprimidos puede dar lugar a formas diseminadas, incluso mortales. No se han comunicado casos en los ECA. En el análisis del AERS 1998-2002, Wallis<sup>52</sup> encontró una mayor incidencia de histoplasmosis con IFX (39 casos) que con ETA (3 casos), y en septiembre 2008 se habían descrito 240 casos en pacientes tratados con anti-TNF. En el análisis de los 10 primeros casos (9 con IFX y 1 con ETA) no se pudo distinguir si se trataba de infecciones agudas, reactivaciones o reinfecciones, todos los pacientes vivían en áreas endémicas y los síntomas aparecían mucho antes en los pacientes tratados con IFX<sup>160</sup>. Hasta 2003 solo 2 de los casos comunicados aparecieron fuera de EEUU.

No existe consenso respecto a las recomendaciones de cribaje o prevención, aunque algunos autores recomiendan hacer previamente radiografía de tórax y antígeno en orina.

**Coccidioidomicosis.** *Coccidioides immitis* es otro hongo endémico del sudoeste de EEUU y Centro y Sudamérica. La infección latente ocurre más frecuentemente en inmunodeprimidos, en los que es más frecuente la aparición de formas graves y diseminadas. Los pacientes pueden presentar artritis, conocida como "la artritis del desierto". Bergstrom<sup>161</sup> describió 13 casos en EEUU (12 con IFX y 1 con ETA), con un RR para IFX respecto a pacientes sin anti-TNF de 5,23 (IC95% 1,54-17,7). Sin embargo, 11 de los 12 pacientes recibían también MTX.

Algunos autores recomiendan realizar radiografía de tórax y serologías antes del inicio del tratamiento en áreas endémicas, pero los beneficios de esta recomendación no están establecidos.

**Criptococosis.** *Cryptococcus neoformans* es un hongo encapsulado que infecta frecuentemente a los pacientes con SIDA, aunque otros inmunodeprimidos son también susceptibles. Entre 1998 y 2002 se comunicaron 19 criptococosis a AERS en pacientes recibiendo IFX o ETA, la mayoría en tratamiento con FAME<sup>55</sup>. En los pacientes con SIDA

se utiliza la profilaxis secundaria con fluconazol, y algunos autores han recomendado un abordaje similar en los pacientes con anti-TNF, tras sufrir una criptococosis.

**Aspergilosis.** *Aspergillus fumigatus* y *flavus* pueden causar enfermedad invasiva en los pacientes inmunodeprimidos. En el informe de AERS se habían comunicado 39 casos de Aspergilosis (29 con IFX y 10 con ETA), diferencia que no resultó significativa entre ambos fármacos<sup>55</sup>.

**Neumonía por pneumocistis carinii (jiroveci) (NPC).** Una revisión de los casos del AERS, desde 1998 a 2003, incluyó a 84 pacientes con NPC, asociados con el uso de IFX<sup>162</sup>; los pacientes también recibían FAME y/o esteroides. El tiempo promedio entre la primera infusión de IFX y el inicio de los síntomas fue de 21 días. El 27% de los pacientes fallecieron. No se informa de las dosis de prednisona o los recuentos de linfocitos CD4 en el momento de la infección. En un estudio de casos y controles se detectaron los siguientes factores de riesgo para desarrollar NPC en pacientes con IFX: edad avanzada, enfermedad pulmonar coexistente y dosis altas de GC<sup>163</sup>. Por ello, algún autor ha recomendado considerar el inicio de profilaxis de NPC en pacientes con anti-TNF si también reciben dosis altas de GC u otra inmunosupresión intensa<sup>164</sup>.

**Leishmaniasis.** Xynos<sup>165</sup> ha comunicado 2 casos de Leishmaniasis en Grecia, un paciente con espondilitis en tratamiento con IFX y MTX y una mujer con arteritis de células gigantes, en tratamiento con IFX, MTX y GC. Los autores hacen una revisión de la literatura, encontrando 13 casos más en pacientes con enfermedades autoinmunes. Siete de los pacientes recibían anti-TNF, y todos (salvo un caso, en que no se facilita esta información) habían recibido, antes o en el momento de la leishmaniasis, diversos FAME o GC. La forma de leishmaniasis fue visceral en 13 de los 15 pacientes y todos los pacientes vivían

en áreas europeas endémicas. La mediana de duración del tratamiento anti-TNF cuando apareció la leishmaniasis fue de 18 meses (rango: 9-60 meses). Salvo en un caso (con serología previa, que era negativa) no se pudo determinar si se trata de infecciones agudas o reactivación de infecciones latentes.

## VIRUS

Los efectos de la inhibición del TNF-alfa en el curso de las infecciones virales pueden variar según el tipo de virus, por lo que debe considerarse el riesgo de cada infección de manera individual, teniendo presente que la reactivación de algunas infecciones virales por anti-TNF es un riesgo potencial y puede constituir, en algunos casos, un problema grave.

### Virus de la hepatitis B (VHB)

La infección crónica por el VHB es una de las infecciones víricas más comunes, calculándose unos 300 millones de personas infectados en el mundo<sup>166</sup>. La reactivación de la hepatitis B se traduce en un aumento brusco de la replicación del VHB, en un paciente con hepatitis B inactiva o curada. La reactivación se puede producir de forma espontánea, pero generalmente se desencadena por el tratamiento inmunosupresor. La mayoría de la experiencia en este campo proviene del tratamiento quimioterápico en pacientes con cánceres, neoplasias hematológicas o de la inmunosupresión tras el trasplante de órganos. La reactivación puede ser transitoria y asintomática, pero a menudo provoca un brote de la enfermedad, que puede ser grave y dar lugar a una insuficiencia hepática e incluso la muerte. En una RS se estimó que aproximadamente el 40% de los pacientes con infección por VHB desarrollaron reactivación durante o, más frecuentemente, después de la quimioterapia<sup>167,168</sup>, en el momento de la restitución inmune. Varios ECA han demostrado que la reactivación se puede prevenir mediante la profilaxis antiviral, por lo que ésta se recomienda para las personas con HBsAg y cáncer sometidas a quimioterapia o en pacientes trasplantados<sup>169</sup>.

Sin embargo, la información en personas con enfermedades reumáticas es más limitada y no disponemos de ECA. Al contrario de lo que ocurre en el tratamiento del cáncer, los pacientes que sufren enfermedades reumáticas reciben una inmunosupresión menos intensa, pero durante periodos mucho más prolongados; en estas circunstancias también se han descrito casos de reactivación de la hepatitis B<sup>170</sup>. Respecto al tratamiento anti-TNF en pacientes con infección por VHB, la información proviene de casos aislados publicados por diferentes autores<sup>170-183</sup> y de alguna revisión reciente de estos casos<sup>184</sup>, en que se documentan desde elevaciones de transaminasas, en ocasiones transitorias, hasta casos de reactivaciones de la hepatitis crónica o, incluso, hepatitis fulminantes, a veces mortales. Aunque la mayoría de los pacientes comunicados recibían IFX, hay casos de reactivación con los otros anti-TNF<sup>181,185</sup>. Por otro lado, se han notificado aumentos de las concentraciones de transaminasas tras la retirada del anti-TNF, por el fenómeno de reconstitución inmune. Las reactivaciones se han producido tanto en pacientes que recibían MTX concomitante como en pacientes en monoterapia<sup>180</sup>.

En general, el inicio de lamivudina de manera preventiva antes del inicio del anti-TNF (de 6 a 12 meses antes, según los casos) parece reducir o mantener estable la carga viral<sup>173,174,179,184</sup> y/o las transaminasas<sup>183</sup>. El inicio de la lamivudina tras la reactivación de la hepatitis con el anti-TNF, también parece ser eficaz para reducir la carga viral hasta los niveles previos al inicio del anti-TNF o incluso a niveles indetectables<sup>185</sup>. Sin embargo, hay que considerar que la reactivación no ocurre de manera consistente en los pacientes que no han recibido lamivudina<sup>182</sup> y que se han documentado fenómenos de pérdida de eficacia de la lamivudina en el control de la carga viral en este contexto, que se redujo de nuevo con la adición de adefovir<sup>185</sup>.

A pesar de los resultados mencionados, la recomendación de iniciar y, especialmente, mantener un tratamiento antiviral como profilaxis de las reactiva-

ciones en pacientes con VHB y anti-TNF no está establecida, ya que las mejores evidencias provienen de otros escenarios distintos al que nos ocupa. En el caso del cáncer, la recomendación de lamivudina parece clara<sup>186</sup> y 2 meta-análisis recientes analizan esta cuestión con conclusiones parecidas: uno en pacientes con linfoma, en que la lamivudina redujo las reactivaciones (RR 0.21, 95% CI 0.13-0.35), mostrando una tendencia a reducir la mortalidad asociada con la infección por la hepatitis B (RR 0.68, 95% CI 0.19-2.49)<sup>187</sup> y otro, en que se comunica una reducción de la mortalidad en pacientes con neoplasia sólida o hematológica o trasplantados<sup>188</sup>. Sin embargo, la utilización de lamivudina durante periodos prolongados podría asociarse a un incremento del riesgo de aparición de resistencias, que en ocasiones se ha relacionado con reactivaciones graves y sería, en este caso, necesario añadir otros antivirales para mantener controlada la infección a largo plazo. Quedan, pues, muchas cuestiones por resolver en este campo, como: ¿Los pacientes con enfermedades reumáticas y HBsAg que vayan a iniciar un anti-TNF deben ser tratados siempre con antivirales? ¿Qué antivirales deben usarse y por cuánto tiempo? ¿Deben recibir profilaxis los pacientes con hepatitis B resuelta, sin HBsAg?

En cualquier caso, en todos los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento anti-TNF, se recomienda la determinación previa de HBsAg, HBcAc y HBcAc<sup>170</sup> y, si se iniciara tratamiento con un anti-TNF, la monitorización frecuente de las transaminasas y la carga viral<sup>76</sup>. La Asociación europea para el estudio del hígado (EASL) recomienda que si el DNA de VHB es detectable, iniciar terapia preventiva con análogos de los nucleósidos/nucleótidos, hasta 12 meses tras finalizar el inmunosupresor. La lamivudina podría ser suficiente para pacientes con bajas concentraciones de DNA, pero en casos de carga viral elevada se prefieren fármacos de alta potencia y menor riesgo de resistencia, por ejemplo, entecavir o tenofovir<sup>189</sup>.

Comentario aparte merecen los pacientes con hepatitis B “oculta”, aspecto este que fue revisado recientemente en otro número de esta revista.

### Virus de la hepatitis C (VHC)

La infección crónica por VHC tiene una prevalencia global de alrededor del 2% y es responsable de un tercio de los casos de cirrosis. A diferencia del VHB, en el caso del virus del VHC se han publicado pocos casos de reactivación en pacientes con tratamientos inmunosupresores, ya sean estos cortos o más prolongados. Así, en pacientes con crioglobulinemia o AR asociada a VHC, el tratamiento inmunosupresor prolongado no se ha asociado con alteraciones significativas de la función hepática<sup>190,191</sup>. Con la utilización de anti-TNF en pacientes infectados por VHC, los efectos negativos comunicados son inusuales. Existen varios trabajos en los que el tratamiento de distintas enfermedades (AR, psoriasis o artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y espondilitis anquilosante) con IFX<sup>174,179,183,192,193-196</sup>, ETA<sup>179,182-183,193-194,196-203</sup> o ADA<sup>179,183, 202-203</sup> no ha producido reagudizaciones de la enfermedad hepática, si bien en uno de ellos se comunicó un aumento de la replicación viral<sup>182</sup>. Por otro lado, en un ECA fase II, controlado con placebo, de ETA como terapia adyuvante del tratamiento con IFN alfa-2b y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica y sin tratamiento previo, ETA mejoró la tasa de respuesta virológica (63% de los pacientes con ETA con RNA del VHC ausente vs. el 32% en el grupo placebo) y, además, se asoció con una disminución de los acontecimientos adversos del tratamiento antiviral<sup>204</sup>.

En este contexto, la presencia de infección por VHC parece no constituir una contraindicación absoluta para el inicio del tratamiento anti-TNF. A pesar de ello, y puesto que los datos relativos al uso de anti-TNF en los pacientes con infecciones por VHC son limitados y la duración de la mayoría de los estudios es bastante corta (3-9 meses) se recomienda realizar serología previa al inicio<sup>76</sup> y un control frecuente de estos pacientes.

### Virus varicela zóster (VVZ)

El herpes zóster aparece como reactivación de una infección latente por el VVZ. Más del 95% de la población ha tenido una infección por VVZ, con un riesgo de desarrollar un herpes zoster que oscila entre el 10 y 30%<sup>205</sup>. Recientemente se han publicado los resultados de un análisis de los pacientes de la cohorte alemana RABBIT, prospectiva, de 5.040 pacientes con AR tratados con distintos FAME y/o anti-TNF, en que se produjeron 86 episodios de herpes zóster en 82 pacientes. La tasa de incidencia por 1.000 pacientes-año fue de 11,1 en los tratados con anticuerpos anti-TNF, siendo 8,9 con ETA y 5,6 con FAME<sup>206</sup>. La asociación significativa de IFX o ADA con el herpes zóster se observó tras ajustar por edad, gravedad de la enfermedad y uso de prednisona (HR 1,82; IC 95% 1.05-3.15). Aunque el riesgo también aumentaba con ETA, este no alcanzó significación estadística.

En contraste con este, los estudios de EEUU no encuentran aumento de herpes zóster. En un estudio retrospectivo, en 20.357 pacientes con AR y una incidencia de herpes zóster de 9,96 episodios por 1.000 pacientes-año, el tratamiento con anti-TNF se asoció a un menor riesgo de infección (0,62 con ETA y 0,53 con ADA) y se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de zóster: edad avanzada, el uso de prednisona, los tratamientos usados para tratar la enfermedad moderada y grave, neoplasias, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal y hepatopatía<sup>207</sup>. En otro, Wolfe tampoco encontró incremento del riesgo de zóster en pacientes con AR tratados con anti-TNF o con MTX<sup>208</sup>.

### Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH figura entre las contraindicaciones para el tratamiento anti-TNF y, además, los pacientes con esta infección se han excluido de los EC. No hay estudios controlados, si bien hay algunos artículos que describen el uso de anti-TNF en pacientes con infección

VIH y AR<sup>209-210</sup>, artritis psoriásica<sup>211-212</sup> o síndrome de Reiter<sup>213</sup>. En general, estos informes sugieren que los pacientes VIH podrían tolerar bien los anti-TNF, a condición de que el tratamiento para la infección VIH esté bien establecido antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF y, en ocasiones, será necesario realizar reajustes de las dosis de antirretrovirales en función de los resultados de la carga viral y los recuentos de linfocitos T-CD4<sup>+</sup><sup>211</sup>. Por otro lado, la introducción del TARGA ha supuesto una reducción de la frecuencia y la gravedad de los cuadros inflamatorios del aparato locomotor de los pacientes con infección VIH<sup>205</sup>, por lo que quizá la necesidad de terapias biológicas en estos pacientes también se vaya reduciendo.

Por tanto, aunque el tratamiento está contraindicado, podrían hacerse excepciones en pacientes cuidadosamente seleccionados que ya han recibido otras alternativas terapéuticas sin éxito y estén bien controlados de la infección por el VIH.

### Virus de Epstein Barr (VEB)

El VEB causa una infección latente persistente en los linfocitos B en más del 90% de la población adulta, estando los pacientes inmunodeprimidos en riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos asociados con el VEB<sup>205</sup>. Se han comunicado trastornos linfoproliferativos relacionados con el VEB en pacientes tratados con anti-TNF<sup>214-215</sup>, existiendo la duda de si estos pudieran estar, al menos en parte, relacionados con la reactivación del VEB por la inmunosupresión, aunque este hecho no se ha podido demostrar por el momento. En un estudio en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con IFX se analizó la presencia de virus VJC, VEB, VH-6, 7 y 8 y CMV por serologías previas al inicio y durante el tratamiento<sup>216</sup>. En 11(18%) pacientes se detectó carga viral de VEB por PCR, aunque 7 de ellos la tenían antes del inicio de IFX. Ninguno de los pacientes fue positivo en 2 determinaciones diferentes o presentó clínica de infección activa. Otro estudio investigó la carga viral en pacientes con AR en

tratamiento con MTX, IFX o ETA, durante un periodo de 6 meses a 5 años, sin detectar modificaciones significativas de la carga viral<sup>217</sup>. Por último, en otro estudio en pacientes con AR tratados con IFX se investigó de manera prospectiva el riesgo de reactivación de virus linfotrópicos (CMV, VEB, VHH-6) sin observarse signos de reactivación de estos<sup>218</sup>.

**Otros virus.** Aunque se han comunicado, en pacientes tratados con anti-TNF, algunas infecciones por citomegalovirus (CMV), herpes simple<sup>219</sup> o molusco contagioso, la asociación de éstas con el tratamiento no está bien establecida. Existen pocos datos del riesgo de reactivación del virus del herpes en pacientes tratados con anti-TNF. Aunque algunos casos se han reactivado, la mayoría de las comunicaciones son tranquilizadoras<sup>220</sup>.

### FARMACOS BIOLÓGICOS NO ANTI-TNF

Las tasas de infección con anakinra (ANK), sola o asociada a GC, son superiores frente al grupo control<sup>221,222</sup>, fundamentalmente las neumonías y celulitis. También se han notificado algunas infecciones oportunistas<sup>45</sup>. Se ha postulado que las tasas relativamente altas de TBC serían consecuencia de un sesgo de sobrerepresentación por cuestiones metodológicas<sup>223</sup>.

En los ECA, ABA ha presentado tasas de infección más altas, pero no de manera significativa<sup>224</sup>. En un metanálisis de los ECA, llevado a cabo en pacientes con AR, RTX y ABA no han demostrado un riesgo mayor de infecciones graves, a diferencia de ANK, sobretodo en pacientes con comorbilidades<sup>225</sup>. Pero RTX se ha asociado a varios casos de MNT<sup>154,226</sup>.

ABA no exacerbó la infección crónica tuberculosa en un estudio en ratas<sup>227</sup>. En el ECA ATTEST que comparó ABA e IFX frente a placebo, durante un año, en pacientes con AR y fallo previo a MTX; no hubo casos de TBC con ABA, pero sí 2 casos con IFX<sup>228</sup>. Se necesitan seguimientos a largo plazo en estudios de cohortes o registros para asegurar

que ABA no tiene riesgo de desarrollar TBC<sup>45</sup>. En los ECA con RTX y ABA se realizó cribado de ITL y profilaxis con INH, lo cual justifica de por sí un menor riesgo de desarrollar ITA<sup>45</sup>.

De 49 casos de MNT, 8 se asociaron al uso de RTX, que son los primeros casos asociados a este fármaco, para el cual no se recomienda el cribado previo para la ITL<sup>154</sup>.

La mayoría de las reactivaciones de hepatitis B comunicadas con RTX se han producido en pacientes con linfoma que han recibido esquemas de quimioterapia que, entre otros fármacos, incluían RTX, apareciendo las reactivaciones con mayor frecuencia entre los que no habían tomado lamivudina<sup>229</sup>. En un metanálisis reciente de pacientes con linfoma y tratamiento prolongado con lamivudina (si recibieron tratamiento de mantenimiento con RTX), se ha calculado que de cada 1.000 pacientes con linfoma y HBsAg-positivo, uno moriría por la reactivación de la hepatitis B frente a 25/1.000, si no se hacía profilaxis<sup>230</sup>. También hay algún caso publicado de reactivación en pacientes con AR<sup>231</sup>.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, rara, grave y, a menudo, fatal, que aparece en pacientes intensamente inmunodeprimidos, especialmente con SIDA, cáncer o trasplantados. Se produce por el virus JC (VJC), (grupo de los polyomavirus), el cual está ampliamente distribuido en la población general, en forma latente; un 70-92% de la población sana adulta es seropositiva para el VJC. En el estudio de Koralnik, el 80% de los pacientes con LEMP tenían SIDA, 13% neoplasias hematológicas, 5% estaban trasplantados y 2% tenían enfermedades inflamatorias crónicas<sup>232</sup>. En los ECA de Natalizumab, en esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn o AR, se puso de manifiesto un incremento en los casos de LEMP, que se producía en el 0,1% de los tratados con este fármaco<sup>205</sup>. Posteriormente, tras identificarse 2 casos de LEMP en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con RTX, Calabrese<sup>233</sup> realizó una



revisión que identificó 35 casos de LEMP en pacientes con enfermedades reumáticas y diferentes tratamientos inmunosupresores no biológicos, 22 con LES y 13 con otras enfermedades (4 con Granulomatosis de Wegener, 7 con Polimiositis/Dermatomiositis, incluyendo, uno con esclerosis sistémica y sólo un caso con AR, ya que otro de los casos tenía un diagnóstico mixto de AR/Polimiositis). Carson<sup>234</sup> revisa los casos que han desarrollado una LEMP tras haber recibido tratamiento con RTX, aparecidos hasta 2008, comunicando 57 casos (52 con neoplasias linfoides, 2 con LES, 1 con pancitopenia autoinmune idiopática, 1 con púrpura trombocitopénica y 1 con AR). El desarrollo de la LEMP se produjo con una mediana de 6 dosis de RTX (rango: 1-28) y una mediana de tiempo de 16 meses (rango: 1-90) desde la primera dosis y 5,5 meses (rango: 0,3-66) desde la última dosis. Los síntomas de presentación incluyeron confusión, desorientación, debilidad, hemiparesia, defectos de la coordinación, alteraciones visuales o del habla, que progresaron durante semanas o meses. La mediana de duración entre la última dosis de RTX y el diagnóstico de LEMP fue menor en los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 + < 500 (3 meses vs. 17 meses). La mortalidad fue del 90%. Reconocer la presencia de una LEMP es crítico, puesto que no existe tratamiento efectivo y la única esperanza de supervivencia radica en el abandono del tratamiento inmunosupresor. Un alto índice de sospecha justificaría la realización de una punción lumbar para la búsqueda del virus JC en el líquido cefalorraquídeo, mediante técnicas de PCR, lo que es bastante sensible y específico en el diagnóstico de esta condición. Los pacientes que vayan a iniciar RTX deben ser informados de esta posibilidad e instruidos sobre la forma de presentación de la LEMP, con la intención, si se presentara, de diagnosticarla lo antes posible<sup>205</sup>. También se han comunicado casos de NPC en pacientes tratados con RTX<sup>235</sup>, con desenlace fatal.

TCZ no ha producido mayor número de complicaciones infecciosas en com-

paración con los FAME<sup>236</sup>, pero se ha descrito algún caso de TBC<sup>224</sup>. Se recomienda el cribado de la ITL antes de su uso.

Se necesitan seguimientos más prolongados para establecer todavía la seguridad de estos nuevos fármacos.

### VACUNACIONES

La respuesta a las vacunas depende del tipo de fármaco biológico, de si se asocia o no con MTX y del tipo de vacuna<sup>237</sup>.

Los pacientes con AR de larga evolución en tratamiento con MTX responden peor a la vacuna polisacárida neumocócica<sup>238</sup>, pero mejor a la antigripal, que los pacientes con anti-TNF<sup>239</sup>. La vacunación antineumocócica fue menos eficaz cuando ADA se asoció a MTX. Sin embargo ADA solo no interfirió la eficacia de las vacunas antigripal y antineumocócica<sup>240</sup>. ABA disminuyó la respuesta al toxoide tetánico y a la 23-valente neumocócica<sup>241</sup>. También existen datos discrepantes de RTX con la vacunación antigripal<sup>76</sup>.

La vacunación antigripal intradérmica es tan eficaz como la intramuscular<sup>242</sup>. En pacientes con AR las vacunaciones antigripales son progresivamente más inmunógenas tras 3 años consecutivos<sup>243</sup>.

Aunque en algunos pacientes pueden ser menos eficaces, actualmente se recomienda la vacunación frente a neumococo, gripe y virus de la hepatitis B (en no inmunizados) y siempre antes del inicio de cualquier fármaco inmunosupresor<sup>76</sup>. Las revacunaciones se adelantarán pues los niveles de anticuerpos disminuyen más rápidamente<sup>237</sup>, si bien no se ha especificado cuánto deben anticiparse. En los pacientes con tratamientos biológicos están contraindicadas las vacunas con gérmenes vivos hasta aclarar los hipotéticos riesgos.

### BIBLIOGRAFÍA

160.- Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10):2565-70.

161.- Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6):1959-66.

162.- Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007; 52(6):1481-4

163.- Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007; 357(18):1874-6.

164.- Rodriguez, M, Fishman, JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:770.

165.- Xynos ID, Tektonidou MG, Pikazis D, Sipsas NV. Leishmaniasis, autoimmune rheumatic disease, and anti-tumor necrosis factor therapy, Europe. *Emerg Infect Dis* 2009;15(6):956-9.

166.- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2):507-39.

167.- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43(2):209-20.

168.- Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(7):1003-16.

169.- Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl):S156-65.

170.- Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:983-9.

171.- Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30:1624.

172.- Ostuni, P, Botsios, C, Punzi, L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:686.

173.- Esteve, M, Saro, C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53:1363.

174.- Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004; 31(1):107-9.

175.- Wendling, D, Auge, B, Bettinger, D et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:788.

176.- Ueno, Y, Tanaka, S, Shimamoto, M et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005; 50:163.

- 177.- Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8):2519-20.
- 178.- Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006; 12(6):974-6.
- 179.- Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10):1294-7.
- 180.- Sakellariou GT, Chatzigiannis I. Long-term anti-TNFalpha therapy for ankylosing spondylitis in two patients with chronic HBV infection. *Clin Rheumatol* 2007; 26(6):950-2
- 181.- Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, Casis B, Sánchez F, Rodríguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBc-positive patient. *Liver Int* 2008; 28(5):718-20.
- 182.- Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol* 2008; 35(3):421-4
- 183.- Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009; 28(7):787-91
- 184.- Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M, Airò P. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009; 36(6):1188-94.
- 185.- Wendling D, Di Martino V, Prati C, Tousirot E, Herbein G. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2009; 76(3):308-11
- 186.- Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148(7):519-28.
- 187.- Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94(7):998-1005.
- 188.- Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15(2):89-102.
- 189.- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2):227-42.
- 190.- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3):585-97.
- 191.- Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trépo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(8):1016-20.
- 192.- del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho-Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:701-2.
- 193.- Parke FA, Reveille, JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51:800-4.
- 194.- Peterson, JR, Hsu, FC, Simkin, PA, Wener, MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1078-82.
- 195.- Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2):261-4.
- 196.- Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008; 35(10):1944-9.
- 197.- Magliocco, MA, Gottlieb, AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:580.
- 198.- Campbell, S, Ghosh, S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:191.
- 199.- Holtmann MH, Gall, PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:504.
- 200.- De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(6):1102-4.
- 201.- Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J* 2006;12(7):4.
- 202.- Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(1):97-9.
- 203.- Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2):361-2
- 204.- Zein, NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42:315.
- 205.- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(6):619-25.
- 206.- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301:737-44.
- 207.- McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2009; 48(10):1364-71.
- 208.- Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(11):1370-5.
- 209.- Kaur, PP, Chan, VC, Berney, SN. Successful etanercept use in an HIV-positive patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13:79.
- 210.- Cepeda, EJ, Williams, FM, Ishimori, ML, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:710.
- 211.- Sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousière M, Villoutreix C, Lacombe K et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* 2007; 74(2):197-200.
- 212.- Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol* 2004; 150(4):784-6.
- 213.- Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30(2):407-11.
- 214.- Komatsuda A, Wakui H, Nimura T, Sawada K. Reversible infliximab-related lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18(3):315-8
- 215.- Park SH, Kim CG, Kim JY, Choe JY. Spontaneous regression of EBV-associated diffuse lymphoproliferative disease in a patient with rheumatoid arthritis after discontinuation of etanercept treatment. *Rheumatol Int* 2008; 28(5):475-7.
- 216.- Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sos-tegni R, Costa C, Leto R et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(7):896-902.
- 217.- Balandraud N, Guis S, Meynard JB, Auger I, Roudier J, Roudier C. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5):762-7
- 218.- Torre-Cisneros J, Del Castillo M, Castón JJ, Castro MC, Pérez V, Collantes E. Infliximab

- does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(9):1132-5.
- 219.- Bradford RD, Pettit AC, Wright PW, Mulligan MJ, Moreland LW, McLain DA, et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Infect Dis* 2009; 49(6):924-7.
- 220.- Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159(6):1217-28
- 221.- Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8):1006-12.
- 222.- Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Liem D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5):1412-9.
- 223.- Acevedo-Vásquez E, Ponce de León D, Gamboa-Cárdenas R. Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(1):163-81.
- 224.- Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(1):183-99.
- 225.- Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1):25-32.
- 226.- Lutt JR, Pisculli ML, Weinblatt ME, Deodhar A, Winthrop KL. Severe nontuberculous mycobacterial infection in 2 patients receiving rituximab for refractory myositis. *J Rheumatol* 2008; 35(8):1683-5.
- 227.- Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, Nadler SG, Haggerty HG, Flynn JL. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8):2557-65.
- 228.- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8):1096-103.
- 229.- Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89(3):255-62
- 230.- Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94(7):998-1005.
- 231.- Pырpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009 Oct 15. [Epub ahead of print]
- 232.- Koralknik IJ, Schellingerhout D, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-2004. A 66-year-old man with progressive neurologic deficits. *N Engl J Med* 2004; 350(18):1882-93.
- 233.- Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56(7):2116-28.
- 234.- Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113(20):4834-40
- 235.- Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(8):1256-7.
- 236.- Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009; 69(5):609-32
- 237.- Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, Haindl P, Graninger WB. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(3):295-9.
- 238.- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:106-111.
- 239.- Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:608-611.
- 240.- Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34(2):272-9.
- 241.- Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(2):R38.
- 242.- Gelinck LB, van den Bemt BJ, Marijt WA, van der Bijl AE, Visser LG, Cats HA, et al. Intradermal influenza vaccination in immunocompromised patients is immunogenic and feasible. *Vaccine* 2009; 27(18):2469-74.
- 243.- Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010; 134(2):113-20.



# Acontecimientos adversos de la terapia biológica en reumatología: Citopenia

MUÑOZ GIL S

Unidad de Reumatología - Hospital de Manises

Correspondencia: Sonia Muñoz Gil - Unidad de Reumatología - Hospital de Manises - c/ Roses s/n - 46940 Manises (Valencia)

✉soniamugil@gmail.com

## CITOPENIAS Y SUS CARACTERÍSTICAS

Definimos citopenia a la disminución en el número de células de la sangre por debajo del rango normal. Para su diagnóstico y clasificación debemos realizar: a) anamnesis (enfermedades asociadas, fármacos, sintomatología específica); b) examen físico (hepato-esplenomegalia, focos infecciosos, linfadenopatías, tumores); c) análisis cuidadoso del frotis sanguíneo (confirmar citopenia, valorar volúmenes celulares, descartar agregados, orientación hacia determinadas enfermedades hematológicas), y si es necesario d) examen medular (medulograma y/o biopsia ósea) para valorar la presencia de megacariocitos, celularidad e infiltración medular. En ocasiones se requieren pruebas específicas para orientar o confirmar el cuadro, como son la cuantificación de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico, serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis, prueba de Coombs directo, pruebas de función de órganos (renal, hepática, tiroidea) o análisis citogenético de médula ósea<sup>1</sup>.

**Anemia<sup>2</sup>:** Se define como la concentración de hemoglobina <13g/dl (130g/l) en el varón y <12g/dl (120g/l) en la mujer. En el proceso diagnóstico de la anemia es fundamental identificar su causa.

- Clasificación morfológica: basado en el volumen corpuscular medio (VCM) siendo muy útil a nivel práctico. Se define microcítica con VCM<82 fl (anemia ferropénica, talasemia, anemia de trastornos crónicos); normocítica con VCM 82-98 fl (anemias carenciales, anemia de insuficiencia renal, anemia hemolítica); y macrocítica con VCM>98 fl (yatrogenia

por fármacos, ingesta habitual de alcohol).

- Clasificación etiopatogénica (tabla 1): a) producción inadecuada de eritrocitos (anemia arregenerativa) por alteraciones de las células precursoras, infiltración medular o falta de nutrientes; b) pérdida prematura de los mismos por sangrado o hemólisis (anemias regenerativas). El recuento de reticulocitos permite la diferenciación entre ambas, siendo normal un índice de producción reticulocitaria (IPR)=1.

**Neutropenia<sup>3</sup>:** Se define por un recuento absoluto de neutrófilos<1.5x10<sup>9</sup>/l en la sangre periférica, siendo leve entre 1.0-1.5x10<sup>9</sup>/l y moderada entre 1.0-0.5x10<sup>9</sup>/l. Con recuento inferior a 0.5x10<sup>9</sup>/l se define como agranulocitosis.

Las neutropenias pueden ser de origen central o periférico. Las de origen central son insuficiencias medulares parciales que afectan selectivamente a la diferenciación neutrofílica de la serie mieloide y se distinguen tres tipos: a) por defecto de producción (neutropenias hipoplásicas); b) por granulocitopenia ineficaz (médula ósea normal con muerte acelerada intramedular) y c) por liberación disminuida (la médula ósea libera escasos elementos funcionalmente anormales). Las de origen periférico se producen por: a) consumo excesivo o salida acelerada a los tejidos (inmunológicas, infecciones graves) y b) pseudoneutropenias o aumento del pool marginal leucocitario (tabla 2).

Las neutropenias por fármacos son frecuentes y se registran con mayor frecuencia en mujeres de edad media (40-70 años), habitualmente consumidoras de

analgésicos, ansiolíticos y antiinflamatorios no esteroideos. Suelen ser asintomáticas y de detección fortuita. El proceso es impredecible y se produce por reacción idiosincrásica al fármaco, por supresión directa o por destrucción inmune de los granulocitos o sus precursores. El tratamiento requiere la supresión del fármaco y alertar al paciente de los medicamentos con potencial mielotóxico.

**Trombopenia<sup>4</sup>:** se define como el recuento de plaquetas <150.000/μl. Es preciso comprobar las trombopenias mediante el microscopio óptico para distinguirlas de las pseudotrombopenias (agregados plaquetarios, macrocitosis, satelitismo plaquetario). Las causas principales de trombopenia vienen recogidas en la tabla 3.

**Anemia aplásica<sup>5</sup>:** se caracteriza por pancitopenia en sangre periférica, con celularidad hematopoyética disminuida o ausente en la médula ósea, que es reemplazada por células grasas. Cuando la causa es secundaria a fármacos distinguimos las dependientes de la dosis (drogas citotóxicas) con hipoplasia moderada de la MO y las idiosincrásicas, de inicio insidioso e incluso varios meses después de la exposición a la droga.

## MIELOSUPRESIÓN INDUCIDA POR FÁRMACOS<sup>6</sup>

Mientras que la mayoría de las drogas citotóxicas causan mielosupresión (MS) dependiente de la dosis, las reacciones idiosincrásicas no son comunes. Puede haber un retardo entre la exposición a la droga y la aparición de la citopenia, lo que



**TABLA 1**

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS ANEMIAS	
<b>Anemias regenerativas o "periféricas"</b>	- Hemorragia aguda - Anemias hemolíticas
<b>Anemias arregenerativas o "centrales"</b>	1- Insuficiencia medular por alteraciones de las células precursoras: Trastorno cuantitativo: - Selectivo: eritroblastopenias (aplasia pura de células rojas) - Global: aplasias medulares (anemia aplásica) Trastorno cualitativo (dismielopoyesis): - Congénito: diseritropoyesis congénitas - Adquirido: síndromes mielodisplásicos 2- Infiltración de médula ósea: - Leucemias, linfomas, mieloma - Tumores sólidos - Mielofibrosis 3- Deficiencia de factores eritropoyéticos: - Hierro: anemia ferropénica, anemia de trastornos crónicos - Cobalamina y ácido fólico: anemias megaloblásticas - Hormonas: eritropoyetina, hormonas tiroideas, andrógenos, corticoides

**TABLA 2**

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS NEUTROPENIAS	
<b>Disminución de la producción</b>	a) Congénita: - Síndrome Kostmann - Disgenesia reticular - Hipogammaglobulinemia - Neutropenia cíclica - Hipoplasia de cartílago y pelo - Disqueratosis congénita - Síndrome de Barth - Síndrome de Griscelli - Síndrome de Schwachmann-Diamond - Chediak-Higashi b) Fármacos c) Inmunes: - Neutropenia crónica del adulto - Neutropenia crónica benigna - Neutropenia neonatal isoimmune - Neutropenia neonatal transitoria - Linfocitosis T-Gamma - Neutropenia infecciosa
<b>Pseudoneutropenia</b>	- Espurea - Demarginación

**TERAPIA BIOLÓGICA**

En reumatología, ante un paciente con tratamiento biológico que presente citopenia debemos plantearnos el diagnóstico diferencial entre una etiología infecciosa, neoplásica, un proceso autoinmune y/o una toxicidad del propio fármaco.

Se han descrito reacciones hematológicas graves debidas a la terapia biológica en reumatología, con un mecanismo causal mal conocido. Las hipótesis que se barajan son:

- Inhibición de las citokinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8,...) relacionadas con la diferenciación de células madre en médula ósea<sup>7</sup>.
- Toxicidad medular directa del fármaco<sup>8</sup>.
- Aumento de la destrucción celular a nivel periférico.
- Marginación celular intravascular.
- Comorbilidades del paciente.
- Fármacos inmunosupresores concomitantemente<sup>9</sup>.

La literatura sugiere que existe un incremento en la incidencia de anemia aplásica en pacientes con AR (odds ratio: 7.6, 95% CI 2.6-23) comparado con la incidencia en la población general. Por tanto, esto podría constituir un factor de confusión ya que la AR es una de las principales indicaciones de la terapia biológica<sup>10</sup>.

Según los resultados de BIOBADA-SER de Noviembre del 2009, de un total de 5493 pacientes y 8081 ciclos de tratamientos, se describen trastornos de la sangre y del sistema linfático en 127 pacientes, representando un 1.7% del total de acontecimientos adversos. Sin embargo, no se especifican cuántos de ellos corresponden a citopenias ni si éstas son causada directamente por el fármaco.

Según la última actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide, se recomienda la realización de un hemograma y una bioquímica general de forma mensual en el primer trimestre del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3-4 meses. Además, no se recomienda la utilización de terapias biológicas en las AR en caso de citopenia grave. Si ésta apareciese durante el tratamiento, se recomienda sus-

en ocasiones complica la identificación del agente causal. Los síntomas pueden aparecer de forma insidiosa y para el momento en que se descubre la citopenia el paciente pudo haber estado recibiendo varios agentes para tratar síntomas de presentación inespecíficos.

Se deberá establecer si la citopenia se debe a la reducción de la producción de

células en la MO (MS) o de la vida media de las células afectadas en la sangre periférica. Si se sospecha MS, hay que diferenciar la inducida por drogas de otras patologías de la MO.

El hemograma confirma o excluye la citopenia, y se deberá realizar de rutina en pacientes que reciben drogas de alto riesgo.

penderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica<sup>11</sup>.

**Abatacept:**

Los trastornos de la sangre y del sistema linfático que ocurren durante el tratamiento con Abatacept se consideran poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100 pacientes), siendo las más frecuentes la leucopenia y la trombocitopenia<sup>12</sup>.

**Anakinra:**

El tratamiento con Anakinra se relaciona con pequeñas reducciones (10-20%) en la media del recuento total de leucocitos y en el recuento absoluto de neutrófilos (neutropenia <1.5x10<sup>9</sup>/l en el 2.4% de pacientes frente a un 0.4% en el grupo placebo). Ninguno se relacionó con infecciones graves. En el 0.3% de los pacientes se ha observado una leucopenia grave, aunque no se han descrito anemias aplásicas<sup>13</sup>.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con neutropenia <1.5x10<sup>9</sup>/l. Se recomienda monitorización previo y durante el tratamiento de forma mensual durante los primeros 6 meses y luego trimestralmente. En los pacientes que desarrollen neutropenia, se vigilará estrechamente y se interrumpirá la administración del tratamiento<sup>14</sup>.

**Fármacos anti-TNFα:**

La pancitopenia y la anemia aplásica se han visto raramente relacionadas con el tratamiento anti-TNFα y en una minoría de ellos causó la muerte. Las citopenias suelen ocurrir en las primeras semanas (media de 4 semanas) desde el inicio del tratamiento<sup>15</sup>. En ocasiones se ha relacionado con un efecto de grupo terapéutico, sin embargo en algunos pacientes la citopenia ocurre sólo con un determinado fármaco anti-TNFα y no con otros, considerándose una reacción idiosincrásica. Además, no se ha evaluado si la anemia o pancitopenia se relacionan con la dosis total acumulada del fármaco y/o con un efecto sinérgico a otros agentes inmunosupresores usados concomitantemente<sup>16</sup>.

En un trabajo presentado en el 25º Congreso de la Sociedad Británica de Reumatología en el 2008, se estudiaron 367

**TABLA 3**

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS TROMBOPENIAS

<b>Defectos de producción</b>	<p>a) Infiltración medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemias</li> <li>- Síndromes linfoproliferativos</li> <li>- Metástasis</li> <li>- Mieloma múltiple</li> <li>- Mielofibrosis</li> </ul> <p>b) Daño medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia medular</li> <li>- Anemia de Fanconi</li> <li>- Radio/quimioterapia</li> </ul> <p>c) Alteración en maduración de megacariocitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndromes mielodisplásicos</li> <li>- Defectos factores maduración: hierro, folatos, cobalamina</li> <li>- Infección parvovirus o VIH</li> <li>- Alcoholismo</li> <li>- Fármacos: fenilbutazona, cloranfenicol</li> </ul>
<b>Destrucción y/o secuestro</b>	<p>a) Inmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PTI</li> <li>- Púrpura postraunsfusional</li> <li>- Púrpura neonatal isoimmune</li> </ul> </li> <li>- Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fármacos: heparina, sales de oro, penicilinas, fenitoina, digoxina, valproico, quinina, quinidina, interferon α, etc.</li> <li>- Síndromes linfoproliferativos</li> <li>- Enfermedades autoinmunes: LES, síndrome Evans</li> <li>- Infecciones: virus, bacterias, protozoos</li> </ul> </li> </ul> <p>b) No inmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Microangiopáticas: CID, PTT, SHU</li> <li>- Destrucción de grandes vasos/corazón: Sd Kasabach-Merrit; cardiopatías congénitas o adquiridas; by-pass cardiopulmonar catéteres, prótesis; hiperesplenismo</li> </ul>
<b>Hereditarias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrotrombopenias</li> <li>- Normotrombopenias</li> <li>- Microtrombopenias</li> </ul>
<b>Causas mixtas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatopatía</li> <li>- Nefropatía</li> <li>- Transfusión masiva o exanguinotransfusión, circulación extracorpórea</li> <li>- Daño térmico por calor o frío</li> <li>- Enfermedades tiroideas (hiper o hipotiroidismo)</li> </ul>

pacientes con terapia anti-TNFα. De ellos, el 81.2% con artritis reumatoide (n=298), el 10.4% con espondilitis anquilosante (n=38) y el 8.4% con artropatía psoriásica (n=31). El 20% de pacientes presentó al menos un episodio de neutropenia (4% grave: neutrófilos <500/L), siendo más frecuente en las 2 primeras semanas tras el inicio del tratamiento con una media de descenso de 1.100/l (920-1.320/l;

p<0.001). El recuento de neutrófilos previo al inicio del tratamiento era menor en el grupo de pacientes que desarrolló neutropenia (neutrófilos 6.200/l vs 4.300/l; p<0.001). El descenso de neutrófilos tras el inicio del tratamiento se correlacionó con el descenso de la velocidad de sedimentación globular y con el recuento de plaquetas, sin presentar correlación con la proteína C reactiva. De los 3 anti-TNFα adminis-

trados, el Infliximab se relacionó con un descenso mayor de neutrófilos: Infliximab 1.680/l (1.070-2.290/l), Adalimumab 660/l (220-1.300/l) y Etanercept 1.030 (810-1.240/l) ( $p < 0.018$ ). Como conclusión de este estudio se extraer que el recuento de neutrófilos y leucocitos previo al tratamiento son los predictores independientes significativos para la neutropenia con fármacos anti-TNF $\alpha$ , y que los pacientes con antecedentes de neutropenia tienen un 51% de probabilidad de desarrollar una nueva neutropenia comparado con el 12% en pacientes sin historia previa ( $p < 0.001$ )<sup>17</sup>.

#### Rituximab:

En general, el recuento total de linfocitos y el recuento de leucocitos se mantuvieron dentro de la normalidad después del tratamiento con Rituximab, a excepción de un descenso pasajero de leucocitos durante las cuatro primeras semanas del tratamiento<sup>18</sup>.

Se observa un descenso significativo de los linfocitos B CD19+, con una disminución media del 97%, y sin relación con episodios infecciosos. La recuperación de los linfocitos B totales se realiza a lo largo de varios meses, sin correlacionarse ésta con la respuesta clínica ni la recidiva del paciente<sup>19</sup>.

La neutropenia reversible de inicio tardío se ha descrito en pacientes con linfomas tratados con Rituximab y suele ocurrir tras 2-6 meses de la administración del tratamiento. Se estima su aparición en < 0.02% de un total de 300.000 pacientes tratados y su mecanismo es desconocido. Existen casos aislados publicados de pacientes con artritis reumatoide<sup>20</sup>.

#### Tocilizumab:

Se han descrito descensos de recuento de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con Tocilizumab 8mg/kg en combinación con Metotrexato, sin complicaciones clínicas relacionadas en la mayoría de los casos. El riesgo de neutropenia puede aumentar en aquellos pacientes que previamente han sido tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$ <sup>21</sup>. La incidencia de neutropenia observada en los pacientes con Tocilizumab en monoterapia fue menos frecuente que en combinación con Metotrexato<sup>22</sup>.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento en pacientes con neutrófilos <2x10<sup>9</sup>/l o plaquetas <100x10<sup>3</sup>/ $\mu$ l. No se recomienda el tratamiento cuando haya recuento absoluto de neutrófilos <0.5x10<sup>9</sup>/l o plaquetas <50x10<sup>3</sup> $\mu$ l. Dado el potencial riesgo de infecciones severas en la neutropenia prolongada y de sangrado en la trombopenia, el recuento de ambos debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, según práctica clínica habitual. Se aconsejan modificar la dosis a administrar de Tocilizumab en función de los recuentos celulares sanguíneos, reintroduciendo el fármaco a 4mg/kg peso del paciente cuando los neutrófilos se hayan recuperado a > 1.0x10<sup>9</sup>/l y las plaquetas a > 100x10<sup>3</sup> $\mu$ l<sup>23</sup>.

#### CONCLUSIONES

Ante un paciente con terapia biológica que desarrolla una citopenia a lo largo del tratamiento, nos debemos plantear un amplio diagnóstico diferencial teniendo en cuenta principalmente la etiología infecciosa, neoplásica, autoinmune y por último la toxicidad directa del fármaco, ya que las discrasias sanguíneas como consecuencia directa del mismo son raras.

Debido a que las citopenias son un potencial efecto adverso de la terapia biológica, el clínico debe estar precavido y realizar controles del recuento celular sanguíneo previo al tratamiento y de forma periódica (inicialmente mensual y posteriormente cada 3-6 meses) durante el mismo. En caso de desarrollar una citopenia, debemos retirar o modificar la dosis del tratamiento biológico y de otros fármacos inmunosupresores concomitantes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ML Lozano, L Navarro-Núñez, C Martínez, J Rivera. *Medicine* 2008; 10(22):1465-74.
- 2.- MA Canales Albendea; F Hernández Navarro. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. *Medicine* 2008; 10(20):1305-10.
- 3.- JM García Castellano, J Sánchez García, J Serrano, A Torres Gómez. Enfermedades leucocitarias. *Medicine* 2008; 10(21):1383-9.
- 4.- ML Lozano, L Navarro-Núñez, C Martínez,

- J Rivera. *Medicine*. 2008; 10(22):1465-74.
- 5.- Carey PJ. Drug-Induced Myelosuppression. *Diagnosis and Management. Drug Safety* 2003; 26(10):691-706.
- 6.- Carey PJ. Drug-Induced Myelosuppression. *Diagnosis and Management. Drug Safety* 2003; 26(10):691-706.
- 7.- E Montané, M Sallés, A Barriocanal, et al. Antitumor necrosis factor-induced neutropenia: a case report with double positive rechallenge. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1527-1529.
- 8.- SB Desai, DE Furst. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20 (4):757-790.
- 9.- JJ Cush. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30:237-255.
- 10.- SB Desai, DE Furst. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(4):757-790. 2006.
- 11.- J Tomero Molina, R Sanmartí Sala, V Rodríguez Valverde, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010; 6(1):23-36.
- 12.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 13.- JJ Cush. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30:237-255.
- 14.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 15.- JJ Cush. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30:237-255.
- 16.- SB Desai, DE Furst. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(4):757-790.
- 17.- Hastings R, Butt S, Gadsby K, et al. Neutropenia in patients on anti-TNF therapy. Abstract presented at: 25th Annual General Meeting of the British Society for Rheumatology (BSR) held jointly with the Spring Meeting of the British Health Professionals in Rheumatology (BHRP); April 22-25, 2008; Liverpool, UK. Abstract 148. Abstract presented at: 25th Annual General Meeting of the British Society for Rheumatology (BSR) held jointly with the Spring Meeting of the British Health Professionals in Rheumatology (BHRP); April 22-25, 2008; Liverpool, UK. Abstract 148.
- 18.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 19.- RM Fleischmann. Safety of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases: Focus on Rituximab. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:265-280.
- 20.- H Marotte, G Paintaud, H Watier, et al. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:893-894.
- 21.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 22.- N Nishimoto, N Miyasaka, K Yamamoto, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1580-1584.
- 23.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.



## Arteritis de Takayasu (parte II)

VELA CASASEMPERE P<sup>1</sup>, CASTELLANO CUESTA JA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante

<sup>2</sup>Hospital Arnau de Vilanova - Valencia

Correspondencia: P. Vela Casasempere - Sección de Reumatología - Hospital General Universitario - Pintor Baeza s/n - 03010 Alicante

✉ palomavela62@gmail.com

### LABORATORIO

En la enfermedad activa son habituales la anemia normocítica normocrómica de proceso inflamatorio crónico, la trombocitosis, hipergammaglobulinemia policlonal, aumento de la VSG y de PCR. Sin embargo, en el 25%-50% de los casos estos resultados pueden ser engañosos y no guardan correlación con la actividad de la enfermedad, por lo que tendremos que ayudarnos también de datos clínicos y de pruebas de imagen para realizar una evaluación integral de cada paciente. Asimismo, se ha descrito un incremento de beta 2 microglobulina, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, y metaloproteasas 3 y 9, como marcadores biológicos de actividad de la enfermedad. Los pacientes con ATK inactiva tienen niveles séricos elevados de selectina-E soluble, molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y molécula 1 de adhesión celular intercelular (ICAM-1), lo cual podría indicar persistencia de la vasculopatía en la enfermedad aparentemente inactiva.

### Pruebas de imagen<sup>95,96,97</sup>

#### *Panaortografía y arteriografía selectiva*

La panaortografía continúa siendo el estándar de referencia en el diagnóstico inicial de la ATK. Pone de manifiesto la permeabilidad, el calibre y la morfología de la luz vascular. En los casos típicos puede mostrar estenosis de la luz aórtica o de las ramas arteriales principales, generalmente en su nacimiento. Las estenosis pueden ser totales, con oclusión arterial completa, o parciales, con estrechamiento filiforme de la luz. Habitualmente afectan tramos arteriales más o menos largos, de unos 5 cm; las estenosis cortas, acompa-

ñadas de irregularidad de la pared arterial y dilataciones postestenóticas, así como los aneurismas, se presentan en un tercio de los casos. Ya se ha hecho referencia a los territorios vasculares más frecuentemente afectados (tabla 1 - *Rev. Sociedad Val. Reuma. 2010, 3;3:36*) y a la clasificación angiográfica adoptada internacionalmente desde el año 1994 (tabla 2 - *Rev. Sociedad Val. Reuma. 2010, 3;3:37*).

La arteriografía también está indicada si se considera la cirugía o cuando las cuatro extremidades sufren isquemia importante y el paciente es hipertenso, situación en la cual es preciso la toma de presión arterial central, a nivel aórtico, ya que la toma de presión arterial periférica no es posible.

Los inconvenientes principales de la arteriografía son los siguientes: se trata de una prueba cruenta, no exenta de complicaciones (hematoma, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma y trombosis); produce una alta dosis de radiación, motivo por el cual no puede ser repetida con frecuencia; y no permite obtener imágenes directas de la pared arterial, pudiendo pasar desapercibidos casos incipientes de arteritis en fase preestenótica. Por otra parte, su capacidad para detectar lesiones activas y diferenciarlas de zonas fibróticas estenosadas, es menor que la de otras pruebas de imagen.

#### *<sup>18</sup>F-Fluorodesoxiglucosa PET*

Es una prueba altamente sensible y específica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Aunque habitualmente no puede reemplazar a la angiografía como método diagnóstico inicial, al menos puede limitar el número de angiografías

sucesivas realizadas en un determinado paciente. Presenta una sensibilidad del 92%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 85% y una seguridad del 94%, en el estudio inicial de la ATK activa. Por tanto, puede ser utilizado para el diagnóstico precoz de la enfermedad, en la fase preestenótica, para detectar las lesiones arteriales activas, y para monitorizar la eficacia del tratamiento. Tiene la ventaja de poder revelar varios lechos arteriales activos simultáneamente, algunos de los cuales no se podrían evidenciar desde el punto de vista clínico ni a través de otros métodos de imagen. Sus principales inconvenientes son la imposibilidad de mostrar la estructura de la pared arterial o el flujo luminal, el posible incremento de actividad inflamatoria arterial, aunque de intensidad leve, en algunos pacientes con arteriosclerosis, su alto costo, y la disponibilidad relativamente restringida en la actualidad en algunas zonas geográficas.

#### *Ecografía-Doppler de alta resolución*

Ayuda a detectar lesiones precoces, sobre todo en las arterias carótidas comunes, subclavias, tronco braquiocefálico y arterias vertebrales, guardando una correlación muy estrecha (95%) con las imágenes de RM y angiografía. Es posible detectar la enfermedad de forma más precoz mediante ecografía que con RM y angiografía. La imagen característica en la ATK es la de un engrosamiento largo, homogéneo y concéntrico de la pared arterial. Se ha comprobado, en arterias carótidas comunes, que un diámetro total del vaso > 8-10 mm y un grosor de la pared > 2,5 mm corresponde a lesiones inflamatorias activas, frente a diámetros de < 7-8 mm y grosor de pared < 2 mm, que obedecerían a lesiones inactivas. El grosor de pared normal, en personas sanas, es de 0,5 a 0,7 mm. En este sentido, se puede afirmar que es una prueba con poder potencial para la monitorización del tratamiento y evolución de la enfermedad, aunque son necesarios estudios más amplios al respecto. Además, los ultrasonidos permiten medir de forma indirecta la rigidez



arterial, la cual se halla incrementada en la ATK. Asimismo, resultan muy útiles en la detección de estenosis de la arteria renal, previo a la realización de arteriografía. Un patrón típico de onda, "tardus-parvus", y un índice de receptividad renal  $< 0,8$ , son indicativos de estenosis de la arteria renal. También se ha podido detectar la presencia de microémbolos y de alteraciones hemodinámicas en la arteria cerebral media, en estudios de monitorización realizados con ecografía-doppler transcraneal.

Los principales inconvenientes de los ultrasonidos son que sus resultados dependen notablemente de la experiencia del radiólogo que los realiza y, que exceptuando las arterias carótidas comunes y subclavias, el estudio de otras ramas arteriales es menos accesible y ofrece resultados menos fiables.

#### *RM y angiorresonancia*

En la fase aguda puede evidenciar un aumento del grosor de la pared aórtica y de las ramas arteriales afectas incluyendo las arterias pulmonares, que se realiza con gadolinio. El aumento de captación del contraste se ve retrasado en casos de inflamación activa. Característicamente, el edema parietal disminuye tras el tratamiento corticoideo e inmunosupresor. Más adelante, puede objetivar estenosis, oclusiones, dilataciones postestenóticas y aneurismas arteriales, con una sensibilidad parecida a la angiografía. Sus principales ventajas son que no se precisa punción arterial, ausencia de radiación ionizante, que el medio de contraste paramagnético no suele causar reacciones anafilácticas ni es nefrotóxico, alta sensibilidad en la detección del edema de la pared del vaso y se puede detectar la regurgitación aórtica a través de imágenes de cine-RM. Por tanto, en manos expertas es un método muy útil para el seguimiento periódico de los pacientes. Sus principales desventajas son la mala visualización de las ramas arteriales más pequeñas y de las calcificaciones arteriales. Además, puede sobreestimar el grado de estenosis vascular, y no se ha podido demostrar una correlación consistente entre el edema de la pared arterial y la progresión de la enfermedad.

#### *Biopsia de las lesiones arteriales*

En casos excepcionales se ha realizado con éxito una biopsia intraarterial percutánea de la pared aórtica inflamada permitiendo el estudio histopatológico de la lesión<sup>98</sup>. Sólo en manos expertas puede ser una prueba diagnóstica a considerar, sobre todo en casos de duda diagnóstica o de duda sobre el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que los equipos médicos de cirugía cardiovascular que realizan trasplante cardíaco están habituados a la realización de biopsias endomiocárdicas para el diagnóstico del rechazo, lo cual facilita la realización de esta prueba.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación más utilizados en Occidente en la actualidad son los del American College of Rheumatology (1990)<sup>99</sup>; éstos no fueron ideados para realizar diagnósticos concretos, sino con la finalidad de clasificar a los pacientes de una forma homogénea. Incluyen los 6 criterios siguientes: 1) edad al inicio de la enfermedad, de 40 años o menor, 2) claudicación de una de las extremidades, 3) disminución del pulso de una arteria braquial, 4) diferencia de presión arterial sistólica entre ambos brazos mayor de 10 mm Hg, 5) soplo vascular sobre las arterias subclavias o la aorta, 6) alteraciones típicas en la angiografía (estrechamiento u oclusión de la aorta, de sus ramas principales o de los grandes vasos proximales de las extremidades). La coincidencia de 3 de estos 6 criterios confiere una sensibilidad de 90,5% y una especificidad de 97,8%. Dado que no fueron diseñados con finalidad diagnóstica, su sensibilidad en la práctica quizá sea baja, excluyendo algunos pacientes con ATK. A modo de ejemplo, recordar que el 17% de los casos de ATK se inician después de los 40 años de edad y que se han descrito casos de afectación de las arterias pulmonares de forma aislada, con panaortografía normal.

En 1996, Sharma y col. emitieron unos nuevos criterios diagnósticos (modificados de otros previos de Ishikawa, 1988)<sup>100</sup>,

que alcanzan gran sensibilidad y especificidad diagnóstica (en torno al 95%), y son muy empleados, sobre todo en la zona de influencia asiática (tabla 5).

Más recientemente, en el año 2006, la EULAR (European League Against Rheumatism)/ PreS (Paediatric Rheumatology European Society) ha propuesto los siguientes criterios diagnósticos para las formas infantiles de ATK<sup>101</sup>: es obligada la presencia de anomalías angiográficas típicas (en estudios de aortografía convencional, TAC o RM) de la aorta o de sus ramas principales, asociado con uno o más de los siguientes criterios: 1) claudicación de las extremidades o disminución de pulsos arteriales periféricos, 2) diferencia de presión arterial entre ambos brazos mayor de 10 mm Hg, 3) soplos vasculares de la aorta o de sus ramas principales y 4) hipertensión arterial.

### PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES

- Hemograma, VSG y PCR.
- Estudio bioquímico completo.
- Estudios de coagulación.
- Autoanticuerpos y factor reumatoide.
- Toma de la tensión arterial en los 4 miembros.
- Mantoux y efecto booster.
- Serología de sífilis.
- Radiografía de tórax y abdomen.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía.
- Ecografía-doppler vascular de los vasos supraaórticos.
- RM y angio-RM cerebral.
- Panaortografía inicial y estudio de las ramas arteriales principales.
- PET inicialmente, para ver la extensión y actividad de la enfermedad.
- Considerar otras pruebas, por ejemplo RM de la aorta y de sus ramas principales, en estudios secuenciales repetidos anualmente o cuando aparezcan síntomas nuevos de isquemia.
- Gammagrafía de V/Q pulmonar, para excluir lesiones vasculares pulmonares. Si existen defectos de perfusión habrá que valorar la realización de angiografía pulmonar selectiva.
- Estudio cardiológico. Valoración de coronariografía.

- Estudio oftalmológico con angiоfluoresceingrafía.
- Consulta con radiólogo intervencionista.
- Consulta con cirujano cardiovascular.

**PRUEBAS SELECCIONADAS EN PACIENTES CONCRETOS SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS O LA DISPONIBILIDAD**

- Niveles séricos de IL-2, IL-6 e IL-18.
- Niveles séricos de Metaloproteasas 2, 3 y 9.
- Estudio vascular pulmonar (RM, TAC, arteriografía).
- Biopsia intraarterial (aterectomía transluminal percutánea).
- Biopsia tras exéresis de especímenes quirúrgicos.
- Biopsia endomiocárdica, si se sospecha miocarditis.
- Biopsia renal si se sospecha glomerulonefritis o amiloidosis..
- Biopsia de lesiones cutáneas.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Deben ser descartadas otras causas de afección de grandes vasos en base a los datos clínicos y las exploraciones complementarias oportunas. Estas enfermedades incluyen<sup>17</sup>: 1) las aortitis de origen infeccioso (sífilis, tuberculosis, Escherichia Coli, Samonella, Aspergillus, etc...); 2) aortitis de origen inflamatorio (idiopáticas, arteritis de células gigantes, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatías, enfermedad de Buerger, enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan, policondritis recidivante, sarcoidosis y enfermedad de Kawasaki); 3) anomalías del desarrollo (enfermedad de Ehlers-Danlos y de Marfan); y 4) otras alteraciones aórticas (coartación aórtica congénita, arteriosclerosis<sup>102</sup>, neurofibromatosis, ergotismo y fibrosis postirradiación).

**CRITERIOS DE ACTIVIDAD Y REMISIÓN**

Dada la imposibilidad de realizar biopsias arteriales para monitorizar la actividad de la enfermedad, debemos hacer una valoración integral de los datos clínicos, analíticos y de pruebas de imagen que nos permita aproximarnos de una

TABLA 5	
CRITERIOS DE SHARMA ET AL <sup>100</sup>	
<b>Criterios mayores (3):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación de arteria subclavia izquierda: estenosis u oclusión 1 cm proximal al origen de la arteria vertebral izquierda hasta 3 cm después</li> <li>• Afectación de arteria subclavia derecha: estenosis u oclusión desde el origen de la arteria vertebral derecha hasta 3 cm después</li> <li>• Signos y síntomas característicos de más de un mes de duración: claudicación de extremidades, ausencia de pulsos o diferencia tensional mayor de 10 mmHg en los brazos, dolor de cuello, fiebre, amaurosis fugaz, síncope, disnea, palpitaciones, visión borrosa</li> </ul>
<b>Criterios menores (10):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de la velocidad de sedimentación globular &gt; 20 mm/h</li> <li>• Carotidinia</li> <li>• Hipertensión: presión braquial &gt; 140/90 mmHg o presión poplítea &gt; 160/90 mmHg</li> <li>• Regurgitación aórtica o ectasia anuloaórtica determinada por auscultación, ecocardiografía o arteriografía</li> <li>• Lesión en arteria pulmonar o en sus ramas determinada por angiografía o gammagrafía.</li> <li>• Lesión en arteria carótida primitiva: estenosis u oclusión de los 5 cm medios, pasados los 2 cm de su orificio</li> <li>• Lesión del tronco innominado (tronco braquiocefálico): estenosis u oclusión del tercio distal</li> <li>• Lesión de la arteria aorta torácica descendente: estrechamiento, degeneración aneurismática o irregularidad de la luz</li> <li>• Lesión en aorta abdominal: estrechamiento, degeneración aneurismática o irregularidad de la luz</li> <li>• Lesión en arteria coronaria: diagnosticada por arteriografía en un paciente menor de 30 años y sin factores de riesgo vascular</li> </ul>

*\*La presencia de dos criterios mayores, o de uno mayor y dos menores, o de cuatro criterios menores sugiere una alta probabilidad de ATK. En sendas series constituidas por 106 pacientes provenientes de India y 79 de Japón, demostraron una sensibilidad del 92,5-96% y una especificidad del 95-96%, mayor que la de los criterios del ACR (sensibilidad 77, 4% y especificidad 95%).*

forma coherente al problema, aún a sabiendas de que en muchas ocasiones existirá actividad inflamatoria desde el punto de vista histológico aunque la valoración clínico-radiológica parezca indicar lo contrario. Los criterios de actividad más empleados son los de Kerr et al.<sup>17</sup> con ligeras modificaciones (tabla 6). Estos criterios no incluyen el estudio de <sup>18</sup>F-Fluorodesoxiglucosa PET, ya que el desarrollo de esta técnica ha sido posterior. Según dichos autores, el inicio reciente o el empeoramiento de dos o más de los cuatro criterios establecidos indicaría la existencia de “actividad de la enfermedad”. Por el contrario, una clara disminución de los síntomas, o mejoría de los signos clínicos, o ambos, podrían indicar remisión parcial o enfermedad quemada. De todos modos, hemos de tener en cuenta que el desarrollo de circulación colateral podría aliviar la sintoma-

tología, dando una falsa impresión de mejoría de la vasculitis. Por lo tanto las categorías de remisión parcial y enfermedad quemada son un tanto ambiguas. La resolución completa de todos los síntomas, signos clínicos y datos de laboratorio indicativos de actividad, o la estabilización de las secuelas preexistentes, en ausencia de nuevas lesiones vasculares en estudios seriados angiográficos, sería indicativo de remisión. Remisión sostenida sería aquella que ocurre durante al menos 6 meses, recibiendo un régimen de tratamiento que incluya menos de 10 mg de prednisona/día. Las nuevas modalidades de imagen han supuesto un avance importante y deben ser tenidas en cuenta en la actualidad en la valoración de la actividad inflamatoria de la ATK. Se considerarán lesiones angiográficas nuevas, desde el punto de vista evolutivo, aquellas que asienten sobre territorios

TABLA 6

## CRITERIOS DE ACTIVIDAD DE LA ATK\*

- Síntomas sistémicos, tales como fiebre o artromialgias (no atribuibles a otra causa).
- Aumento de velocidad de sedimentación globular y/o PCR (en ausencia de infección o neoplasia).
- Síntomas o signos de isquemia vascular o inflamación (claudicación, disminución o ausencia de pulsos, soplos vasculares, dolor vascular -carotidinia-, asimetría de la presión arterial en miembros superiores o inferiores).
- Hallazgos angiográficos típicos, afectando nuevos territorios vasculares, detectados en estudios de imagen seriados.

Se considera "enfermedad activa" ante el inicio o empeoramiento de dos o más de estos criterios.

arteriales no afectados previamente, ya que la progresión de una lesión previa puede obedecer tanto a la existencia de actividad inflamatoria como al desarrollo de fibrosis tisular en el seno de una enfermedad inactiva.

## PRONÓSTICO

Con una pauta terapéutica adecuada, en la Cleveland Clinic Foundation, el 93% de los pacientes alcanzó una remisión de la enfermedad de duración variable y el 73% precisó inmunosupresores (MTX 43%, anti-TNF 37%, ciclofosfamida 13%, azatioprina 7%, micofenolato 7%). Una remisión mantenida durante al menos 6 meses se consiguió en el 28% de los pacientes y sólo un 17% logró abandonar el tratamiento corticoideo. Las recidivas clínicas fueron muy frecuentes, afectaron al 96% de los pacientes, aun estando tratados con terapia inmunosupresora. En el 53% de los casos aparecieron nuevas lesiones arteriales en los estudios de imagen seriados, demostrando la tendencia a la cronicidad y progresión de la enfermedad.

La morbilidad de la ATK es muy alta. Los pacientes pueden sufrir hipertensión arterial, claudicación vascular de

las extremidades, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la vascularización pulmonar, alteraciones isquémicas neurológicas y visuales e insuficiencia renal, que disminuyen notablemente su capacidad funcional y calidad de vida. El 25% sufre una incapacidad completa para trabajar<sup>17</sup>. La morbilidad añadida derivada del tratamiento médico y quirúrgico es también importante.

La supervivencia a los 5 años es del 90-95% y a los 15 años del 85%, pero en los casos más graves baja al 65%. La concurrencia de complicaciones importantes (retinopatía, hipertensión arterial, insuficiencia aórtica, aneurismas, isquemia cerebral, cardiopatía isquémica, etc...) y un curso progresivo, predicen generalmente un mal pronóstico. En cualquier caso, la supervivencia es variable de unas áreas geográficas a otras, probablemente debido a variaciones genéticas y a diferencias en la atención sanitaria dispensada. Las principales causas de muerte son la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, la hipertensión pulmonar, los accidentes vasculares cerebrales, la isquemia intestinal, la ruptura de aneurismas, la insuficiencia renal y las complicaciones postoperatorias.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento médico

El principal objetivo del tratamiento médico en la AT es evitar las complicaciones vasculares a largo plazo. Debido a la rareza de la enfermedad, no existen estudios controlados; la única información que aporta la literatura proviene de casos y series de casos retrospectivos, sin grupo control, y generalmente con seguimientos relativamente cortos. Esta escasez de evidencia se pone de manifiesto en las recomendaciones EULAR<sup>103</sup>. No obstante, el mejor conocimiento de la patogénesis de las vasculitis de grandes vasos permite mantener la esperanza de encontrar un tratamiento dirigido contra dianas más específicas. Los datos preliminares procedentes de ensayos abiertos utilizando fármacos anti-TNF son esperanzadores, pero siguen siendo precisos estudios controlados para poder establecer su real utilidad.

### Corticoides

La mayoría de series utilizan corticoides para inducir la remisión, a una dosis inicial de 1 mg/Kg/día de prednisolona, o como mínimo 40-60 mg/día, durante el primer mes, con descenso progresivo hasta alcanzar una dosis de mantenimiento inferior a 10 mg/día. La respuesta inicial al tratamiento esteroideo suele ser buena, pero las recidivas tras el descenso de la dosis son muy frecuentes, lo que obliga en un elevado porcentaje de casos a utilizar otros inmunosupresores asociados. Las principales grandes series muestran un porcentaje inicial de respuesta a esteroides del 60%, siendo necesaria la adición de otro inmunosupresor para mantener la enfermedad inactiva en el 29-73% de los casos<sup>26,103-106</sup>.

### Inmunosupresores

Con el objetivo de minimizar los efectos adversos de los esteroides, y de mantener el mayor tiempo posible la enfermedad en remisión, diferentes fármacos inmunosupresores han sido utilizados hasta la fecha<sup>104</sup>. Los datos disponibles de cada uno de ellos son retrospectivos, e incluyen un escaso número de pacientes. Además, no existe evidencia de que las lesiones se reduzcan, quizás debido a que el diagnóstico es generalmente tardío, cuando ya hay un daño estructural irreversible:

- La ciclofosfamida se ha utilizado con éxito en ATK resistente a tratamiento esteroideo, tanto por vía oral (2 mg/Kg/día)<sup>107</sup> como en pulsos intravenosos<sup>106</sup>: no obstante, su potencial toxicidad y el riesgo de esterilidad hacen que sea un fármaco en la actualidad poco recomendable.

- Tanto el metotrexato como la azatioprina han demostrado ser capaces de inducir remisión y prevenir el desarrollo de nuevas lesiones arteriales angiográficas en pequeños estudios abiertos. En una cohorte de 16 pacientes con ATK resistente a esteroides, el 81% alcanzó la remisión, manteniéndola a los 18 meses el 50%<sup>108</sup>. La azatioprina, a una dosis de 2 mg/Kg/día, combinada con prednisolona 1 mg/Kg/día, se ha empleado con éxito en la inducción de remisión en una serie de 15 pacientes que no habían recibido tratamiento previo, manteniendo la remisión hasta 12 meses posteriores y



permitiendo reducir la prednisona a una dosis de 5-10 mg/día<sup>109</sup>.

- Dos pequeñas series muestran resultados favorables en pacientes previamente resistentes a corticoides, utilizando micofenolato mofetilo; se empleó una dosis de 2 g/día, permitiendo reducir la dosis de corticoides, y sin registrarse efectos adversos destacables<sup>110-111</sup>.

- El uso de minociclina como inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz, en combinación con corticoides, consigue la remisión en 9 de 11 pacientes tratados en una pequeña serie<sup>112</sup>. Sería de interés evaluar su efecto en monoterapia.

#### Agentes biológicos

Dado el carácter granulomatoso de la lesión inflamatoria en la ATK, es razonable pensar que los fármacos anti-TNF puedan ejercer un efecto beneficioso. En un ensayo abierto de la Cleveland Clinic, en 25 pacientes (15 inicialmente publicados en otro trabajo) con respuesta inadecuada a corticoides y al menos a un inmunosupresor adicional, la introducción de etanercept (50 mg/semana) o infliximab (5 mg/kg cada 6-8 semanas) indujo remisión de la enfermedad y discontinuación de corticoides en el 60% de los casos, pudiendo un 28% más de pacientes reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día<sup>113,114</sup>. Resultados similares se han obtenido en series más pequeñas y, si bien el intento de suspender la medicación fue seguido de recidiva de la enfermedad, la reintroducción del fármaco de nuevo permitió el control<sup>115-118</sup>.

#### Vasodilatadores

En un caso comunicado de isquemia digital resistente a corticoides, inmunosupresores y antiagregantes, sildenafil mostró ser de utilidad al reducir el dolor y mejorar la isquemia, por lo que debe ser tenido en cuenta, especialmente en aquellos casos con isquemia periférica<sup>119</sup>.

#### Tratamiento de la comorbilidad asociada

Es importante investigar en estos pacientes la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, y tratarlos de forma apropiada. Aunque no existe evidencia que demuestre la utilidad de añadir

aspirina a dosis antiagregantes, o estatinas, la presencia de otras comorbilidades con frecuencia lo recomienda.

No es infrecuente que se infravalore la HTA en los pacientes con ATK, debido a la dificultad para su determinación en las extremidades superiores. Suele ser de difícil control farmacológico, si bien responde bien a procedimientos de revascularización, los cuales permiten suspender la medicación antihipertensiva en el 85% de los casos<sup>120</sup>.

#### Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones quirúrgicas más frecuentes en la ATK suelen ser la hipertensión vasculorenal, la claudicación vascular, la insuficiencia valvular y la enfermedad cerebrovascular y coronaria<sup>121</sup>. Otras posibles causas de cirugía son el tratamiento de aneurismas arteriales, de la coartación aórtica severa y de la isquemia intestinal.

La necesidad de técnicas de revascularización se encuentra en las grandes series de cohortes entre el 18,3 y 54% para la angioplastia y el 13-57% para el bypass. Aunque la angioplastia es una técnica segura<sup>122</sup> con un 90% de éxito inicial, el elevado porcentaje de restenosis que presenta, probablemente a causa de la naturaleza fibrótica de la enfermedad, hace que sea una técnica poco aconsejable<sup>123</sup>. La necesidad de reintervención es del 75%, mientras que con el bypass quirúrgico es del 32%<sup>124</sup>. La colocación de stents presenta un menor índice de reestenosis que la dilatación intraluminal.

Todo procedimiento quirúrgico debe realizarse cuando la actividad inflamatoria de la enfermedad esté controlada, ya que la probabilidad de restenosis es mucho menor que con la enfermedad activa. La razón de riesgo (HR) de restenosis cuando la enfermedad está estable es de 0,3, siendo la tasa de restenosis del 44,7% con la enfermedad activa y del 12% cuando está controlada<sup>125</sup>. Aunque algunos trabajos muestran buenos resultados independientemente del grado de actividad de la enfermedad en el momento de la cirugía<sup>126</sup>, nos parece más recomendable realizar las intervenciones con la enfermedad inactiva.

Otro factor que influye en el éxito de la intervención es el tipo de lesión vascular; las lesiones de las ramas aórticas suelen ser proximales, lo que dificulta la colocación de stents. Las lesiones largas irregulares tienden a reestenosearse con más frecuencia. Por el contrario, se pueden obtener buenos resultados cuando se tratan lesiones cortas focales de arterias que ya no presentan inflamación<sup>127-129</sup>. Por ello, es importante analizar cada lesión de forma individual, y podría estar indicado el uso de stents recubiertos con fármacos anti-proliferativos, como el sirolimus.

Hay una clara necesidad de estudios controlados que evalúen el tratamiento de la Arteritis de Takayasu. Dos factores dificultan su realización: la necesidad de un seguimiento prolongado, y la dificultad para reclutar un número suficiente de casos debido a la rareza de la enfermedad. Tal y como ya ha demostrado el grupo europeo para el estudio de las vasculitis (EUVAS) con los excelentes trabajos realizados en vasculitis asociadas a ANCA, será necesaria una vez más la colaboración multinacional para la realización de estos trabajos.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 95.- Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis: recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:6-15.
- 96.- Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hosain MS, Davies KA, Haskard DO, Mason JC. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:995-1000.
- 97.- Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:31-7.
- 98.- Morrissey NJ, Goldman J, Fallon JT, Faries PL, Marin ML, Hollier LH. Endovascular aortic biopsy in the diagnosis of takayasu arteritis. *J Endovasc Ther* 2003; 10:136-40.
- 99.- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129-34.
- 100.- Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S141-7.
- 101.- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:936-41.
- 102.- Kis B, Liebig T, Berlit P. Severe supraaortal



- atherosclerotic disease resembling Takayasu's Arteritis. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:351-4.
- 103.- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:318-323.
- 104.- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffmann GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu Arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1000-7.
- 105.- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120:919-29.
- 106.- L. Arnaud, J. Haroche, N. Limal, D. Toledano, L. Gambotti, NC Chalumeau, et al. Takayasu Arteritis in France: A Single-Center Retrospective Study of 82 Cases Comparing White, North African, and Black Patients. *Medicine* 2010; 89:1-17.
- 107.- Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103:121-6.
- 108.- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37:578-82.
- 109.- Valsakumar AK, Chiramal Valappil U, Jorapor V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1793-8.
- 110.- Shinjo SK, Pereira RMR, Tizziani VAP, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1871-5.
- 111.- Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1999; 130:422-6.
- 112.- Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, et al. Minocycline for the treatment of Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2005; 143:394-395.
- 113.- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2296-304.
- 114.- Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE & Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1567-1569.
- 115.- Rossa AD, Tavoni A, Merlini G, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology* 2005; 44:1074-1075.
- 116.- Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006; 45:313-316.
- 117.- Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA, et al. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol* 2007; 26:984-7.
- 118.- Tato F, Rieger K, Hoffmann U. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab. *Int Angiol* 2005; 24:304-7.
- 119.- Uthman IW, Chaaban H. The use of sildenafil in pediatric Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:550.
- 120.- Weaver FA, Kumar SR, Yellin AE, et al. Renal revascularisation in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 2004; 39:749-57.
- 121.- Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009; 23:325-337.
- 122.- Sharma BK, Jain S, Bali HK, et al. A follow-up study of balloon angioplasty and de novo stenting in Takayasu arteritis. *IntJ Cardiol* 2000; 75:S147-52.
- 123.- Liang P, Tan-Ong M & Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004; 31:102-106.
- 124.- Min P-K, Park S, Jung J-H, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther* 2005; 12:23-34.
- 125.- Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006; 45:600-5.
- 126.- Fields CE, Bower TC, Cooper LT, et al. Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J Vasc Surg* 2006; 43:64-71.
- 127.- Tyagi S, et al. Balloon angioplasty for renovascular hypertension in Takayasu's arteritis. *Am Heart J* 1993; 125:1386-1393.
- 128.- Tyagi S, et al. Early and long-term results of subclavian angioplasty in aortoarteritis (Takayasu disease): comparison with atherosclerosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol* 1998; 21:219-224.
- 129.- Sharma S, et al. Results of renal angioplasty in nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease). *J Vasc Interv Radiol* 9, 429-435 (1998)



## PROGRAMA

### VIERNES 4 DE MARZO DE 2011

- 09.00-10.00 h. Recogida de documentación  
Colocación de pósters
- 10.00-11.00 h. **CASOS CLÍNICOS**  
Moderadora: Dra. Rosa Neguerols Albuixech  
• Meritxell Fernández Matilla  
• Isabel Martínez Cordellat  
• Mariano Andrés Collado
- 11.00-11.15 h. **INAUGURACIÓN**
- 11.15-12.00 h. **PAUSA CAFÉ / VISITA PÓSTERS**
- 12.00-13.30 h. **METABOLISMO ÓSEO**  
Moderador: Dr. Juan José García Borrás  
• **Vitamina D: ¿Es tan frecuente su déficit? ¿Qué consecuencias tiene? ¿Cómo evitarla?**  
Dr. Francisco Pérez Torres  
• **Antirresortivos y osteoformadores**  
Dr. Lluís Pérez Edo  
• **Ranelato de estroncio: un mecanismo dual con seguridad y eficacia antifractura**  
Dr. Rafael Belenguer Prieto  
• **Inhibición del sistema RANK en la osteoporosis**  
Dr. Mauricio Mínguez Vega
- 13.30-14.00 h. **GOTA: ¿HA CAMBIADO ALGO?**  
Moderadora: Dra. Pilar Trénor Larraz  
• Dr. Eliseo Pascual Gómez
- 14.00-16.00 h. **ALMUERZO**
- 16.00-17.00 h. **ENFERMERÍA REUMATOLÓGICA**  
Moderadora: D<sup>a</sup> Ana Montilla Arévalo  
• **Aportación de la consulta de enfermería en el manejo del paciente con artritis reumatoide**  
D<sup>a</sup> Juana de la Torre Aboki  
• **Enfermería en una Consulta de Osteoporosis**  
D<sup>a</sup> Amelia Carbonell Jordá
- 17.00-18.00 h. **ARTROSIS ¿LA GRAN "CONOCIDA"?**  
Moderador: Dr. Juan Antonio Castellano Cuesta  
• **¿Dispondremos de fármacos modificadores estructurales de la artrosis?**  
Dra. María Isabel Tevar Sánchez  
• **¿Hay inflamación en la artrosis?**  
Dr. Alejandro San Martín Álvarez  
• **La ecografía en la artrosis**  
Dr. Juan José Alegre Sancho
- 18.00-18.30 h. **ASAMBLEA GENERAL**
- 21.30 h. **CENA DE BIENVENIDA**

### SÁBADO 5 DE MARZO DE 2011

- 09.00-10.15 h. **INFECCIONES EN EL PACIENTE AUTOINMUNE**  
Moderador: Dr. Miguel Ángel Belmonte Serrano  
• **El paciente autoinmune con fiebre: ¿actividad o infección?**  
Dr. Gregorio Santos Soler  
• **Infecciones oportunistas en el paciente reumático**  
Dr. Antonio Álvarez Cienfuegos  
• **Vacunación en el paciente autoinmune y profilaxis de la TBC en el paciente inmunodeprimido: ¿cuándo y cómo?**  
Dr. Vicente Abril López de Medrano
- 10.15-10.45 h. **NUEVOS CRITERIOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**  
Moderadora: Dra. Amalia Rueda Cid  
• Dra. Cristina Campos Fernández
- 10.45-11.30 h. **PAUSA CAFÉ / VISITA PÓSTERS**
- 11.30-12.30 h. **ELECCIÓN DEL MEJOR BIOLÓGICO: PERFIL DE PACIENTES**  
Moderador: Dr. Javier Calvo Catalá  
• **Perfil del paciente intravenoso**  
Dra. Isabel Ibero Díaz  
• **Perfil del paciente subcutáneo**  
Dr. Juan José Lerma Garrido  
• **Casos clínicos**  
Dra. Francisca Sivera Mascaró
- 12.30-13.30 h. **UN BIOLÓGICO PARA CADA PACIENTE. UN PACIENTE PARA CADA BIOLÓGICO: SI LOS PACIENTES SON DIFERENTES, ¿POR QUÉ EMPLEAR EL MISMO ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN TODOS?**  
Moderador: Dr. José Andrés Román Ivorra  
• **Paciente célula B**  
Dr. Carlos Marras Fernández- Cid  
• **Paciente IL6**  
Dr. Francisco Navarro Blasco
- 13.30-16.00 h. **ALMUERZO**
- 16.00-17.30 h. **TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**  
Moderador: Dr. José Carlos Rosas Gómez de Salazar  
• **Etanercept: más allá de la artritis reumatoide**  
Dr. Juan Víctor Tovar Beltrán  
• **Adalimumab: cinco años de eficacia radiológica en artritis reumatoide precoz. Estudio Premiere**  
Dra. Sonia Muñoz Gil  
• **Certolizumab pegol: rápido control de la artritis reumatoide para mejores resultados a largo plazo**  
Dra. Nagore Fernández - Llanio Comella  
• **Abatacept: una nueva opción en primera línea**  
Dra. Anna Martínez Cristóbal
- 17.30-18.15 h. **SITUACIONES CLÍNICAS DE INTERÉS**  
Moderador: Dr. Juan Ramón Corts Giner  
• **Manifestaciones cutáneas de las enfermedades reumáticas**  
Dra. Emma Beltrán Catalán  
• **Embarazo y lupus. Embarazo y artritis reumatoide**  
Dra. Inmaculada Chalmeta Verdejo
- 18.15 h. **CLAUSURA DEL CONGRESO**
- 21.30 h. **CENA DE CLAUSURA**

## Índice de resúmenes

### PATOLOGÍA INFLAMATORIA Y SISTÉMICA (pág. 47)

1. Síndrome de Sjögren: análisis de las características clínicas e inmunológicas de nuestros pacientes
2. Prevalencia de enfermedad cardiovascular e influencia de la misma en la mortalidad de nuestros pacientes con LES
3. Enfermedad macrovascular subclínica en pacientes con esclerosis sistémica
4. Debut de enfermedad intersticial pulmonar y conectivopatía: estudio descriptivo
5. Resultados preliminares de una consulta monográfica sobre fenómeno de Raynaud
6. Detección precoz de la toxicidad ocular por antipalúdicos mediante microperimetría fundoscópica en pacientes con enfermedades reumáticas
7. Prevalencia de Mantoux positivo en pacientes que reciben tratamiento con terapia biológica
8. ¿Debe repetirse el despistaje de TBC en pacientes sometidos a terapia biológica?
9. Repetición de la prueba de tuberculina en una cohorte local de pacientes con artropatía inflamatoria en tratamiento biológico. Estudio preliminar
10. Estudio de la TBC latente en artritis reumatoide y espondiloartritis: Mantoux vs Quantiferon-Tb Gold
11. Respuesta clínica a Adacolum® en pacientes con artritis reumatoide
12. Adacolum® (Aféresis de granulocitos y monocitos): ¿una opción en la artropatía psoriásica refractaria?
13. Características de los pacientes tratados con Etanercept de un registro local de terapia biológica
14. Duración del tratamiento con Etanercept y razones de discontinuación en un registro de terapia biológica en enfermedades reumáticas

15. Valoración clínica y ecográfica de la actividad inflamatoria de pacientes con artritis reumatoide tratados con Tocilizumab

16. Seguridad y tolerabilidad del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide en nuestro hospital

### PATOLOGÍA METABÓLICA (pág. 54)

17. Prevención de fracturas osteoporóticas en los pacientes que reciben un trasplante hepático

18. Variación estacional de los niveles séricos de vitamina D en mujeres posmenopáusicas tratadas con dosis terapéuticas habituales de vitamina D

19. Valoración de los niveles de vitamina D en una consulta de reumatología en Valencia y su relación con estudios densitométricos

20. Variación de los niveles de vitamina D según la estación del año en una consulta de reumatología de Valencia

21. Características de 869 mujeres con densitometría ósea axial (DEXA) de un registro local. Estudio Preliminar

22. Análisis de los factores de riesgo para osteoporosis que influyen en el avance de la enfermedad

23. Estudio de otros factores de riesgo para el desarrollo de baja densidad mineral ósea: hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia

24. Estudio de osteoporosis en pacientes con neoplasia de mama

25. Valoración de factores de riesgo antes del inicio de tratamiento de osteoporosis. ¿La mejor prevención de la osteonecrosis mandibular?

### CASOS (pág. 58)

26. Utilidad del método Biofoot para el estudio de las presiones plantares en el diseño de ortesis. A propósito de un caso

27. Trombosis de arteria humeral simulando una monoartritis de codo

28. TVP versus quiste de Baker en paciente con artritis reumatoide

29. Enfermedad pulmonar intersticial en un paciente con polimialgia reumática

30. Nocardiosis pulmonar en paciente con PAN

31. Artritis de carpos como clínica para diagnosticar un síndrome de Gitelman

32. Artropatía en paciente con psoriasis

33. Enteropatía pierde proteínas en paciente con lupus eritematoso sistémico

### MISCELÁNEA (pág. 62)

34. Opinión del paciente sobre la actividad de una consulta de enfermería de reumatología

35. Tratamiento de la talalgia mediante aplicación de ortesis conformada

36. Tratamiento de la metatarsalgia mediante aplicación de ortesis conformada

37. Estudio de la prevalencia y características del dolor en Consulta de Reumatología (ESCUDO)

38. Comparación de las características de los pacientes del estudio EPIDOR con los pacientes que acuden por dolor a Consulta de Reumatología

39. Fibromialgia: Consulta de alta resolución, una nueva forma de atención

40. ¿Existe la fibromialgia ficticia? Claves para su detección a propósito del análisis de 211 pacientes que cumplen criterios ACR 1990 y 2010 de fibromialgia

41. Osteonecrosis por corticoides: ¿se evita con descarga la cirugía?

## Resúmenes PATOLOGÍA INFLAMATORIA Y SISTÉMICA

### 1. SÍNDROME DE SJÖGREN: ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE NUESTROS PACIENTES

Valls-Pascual E<sup>1</sup>, Feced-Olmos C<sup>2</sup>, Román-Ivorra JA<sup>1</sup>, Ivorra Cortés J<sup>2</sup>, Alegre Sancho J<sup>2</sup>, Chalmeta Verdejo I<sup>2</sup>, Fernández-Llanio Comella N<sup>2</sup>, I Martínez Cordellat I<sup>2</sup>, Fernández Matilla M<sup>2</sup>, Beltrán Catalán E<sup>2</sup>

Servicio de Reumatología<sup>1</sup>, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Servicio de Reumatología<sup>2</sup>, Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

**Introducción:** En publicaciones recientes se ha sugerido un patrón clínico diferente entre el síndrome de Sjögren (SS) primario, el SS secundario y el síndrome seco asociado a la infección por VHC. La relevancia de estas diferencias aún no ha sido bien definida.

**Objetivos:** Describir y comparar el patrón clínico e inmunológico de nuestros pacientes teniendo en cuenta los distintos tipos de SS.

**Métodos:** Se revisaron de forma sistemática las historias clínicas de pacientes diagnosticados de SS seguidos en nuestras consultas externas. Se consideraron tres tipos de SS: primario, secundario y asociado al VHC. Para comparar la presencia de autoanticuerpos, manifestaciones extraglandulares y enfermedades

hematológicas (pre) malignas entre los distintos tipos de SS se utilizó el test de Chi<sup>2</sup> (SPSS version 13).

**Resultados:** Se incluyeron 214 pacientes (149 SS primario, 45 SS secundario, 20 SS asociado a VHC). 56 pacientes desarrollaron manifestaciones extraglandulares y 35 presentaron enfermedades hematológicas (pre) malignas. La manifestación extraglandular más frecuente fue la artritis (28.6%), seguida por enfermedad pulmonar intersticial y neuropatía periférica (16.1%), linfopenia (10.7%), leucopenia (8.9%) y fenómeno de Raynaud (5.3%). La enfermedad hematológica (pre) maligna más frecuente fue la gammapatía policlonal (45.7%), seguida por gammapatía monoclonal (22.8%), linfoma no Hodgkin y linfoma tipo MALT (5.7%). No se encontraron diferencias significativas entre los tres tipos de SS en cuanto a la presencia de autoanticuerpos (p=0.87), manifestaciones extraglandulares (p=0.76) o enfermedades hematológicas (pre) malignas (p=0.1).

**Conclusiones:** En este trabajo no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de manifestaciones extraglandulares, enfermedades hematológicas (pre) malignas y autoanticuerpos entre los distintos tipos de SS. Los resultados podrían estar influidos por el tamaño de la muestra. Se necesita una investigación más extensa para aclarar la relevancia de estos hallazgos.

### 2. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR E INFLUENCIA DE LA MISMA EN LA MORTALIDAD DE NUESTROS PACIENTES CON LES

Valls-Pascual E<sup>1</sup>, Martínez Cordellat I<sup>2</sup>, Román-Ivorra JA<sup>1</sup>, Alegre Sancho J<sup>2</sup>, Fernández-Llanio Comella N<sup>2</sup>, Chalmeta Verdejo I<sup>2</sup>, Ivorra Cortés J<sup>2</sup>, Beltrán Catalán E<sup>2</sup>, Fernández Matilla M<sup>2</sup>, Feced Olmos C<sup>2</sup>

Servicio de Reumatología<sup>1</sup>, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Servicio de Reumatología<sup>2</sup>, Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

**Introducción:** Se han propuesto factores de riesgo relacionados con el lupus eritematoso sistémico (LES) que podrían influir, además de los factores de riesgo tradicionales, en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. En publicaciones recientes se sugiere un cambio en la etiología de la muerte de pacientes con LES, siendo inferior el número de pacientes fallecidos por complicaciones de la enfermedad.

**Objetivos:** Describir la prevalencia de eventos cardiovasculares/trombóticos

(ECV) y las causas de mortalidad en pacientes con LES seguidos en nuestras consultas externas.

**Métodos:** Se revisaron sistemáticamente las historias clínicas de los pacientes con LES seguidos en nuestras consultas externas. Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa SPSS (versión 13).

**Resultados:** Se incluyeron 223 pacientes. 66 pacientes (29.6%) presentaron ECV, de los cuales 20 presentaron más de un evento. Un 63.6% de los pacientes con ECV asociaban un SAF. El ECV más frecuente fue la pérdida fetal por complicación vascular (30.3%), seguido por ACV (28.8%), TVP (24.2%), IMA y TEP (13.6%). 21 pacientes fallecieron (edad media 70 años), siendo la causa de muerte más frecuente la patología cardiovascular aguda, seguida por infección y neoplasias. 4 de los fallecimientos estuvieron relacionados con actividad del LES.

**Conclusiones:** De acuerdo con trabajos publicados recientemente, la prevalencia de ECV en nuestra cohorte de pacientes con LES fue elevada. La patología cardiovascular aguda representó la causa más frecuente de muerte. Sólo una quinta parte de los fallecimientos fueron consecuencia de la actividad del LES.

### 3. ENFERMEDAD MACROVASCULAR SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Alegre-Sancho JJ<sup>1</sup>, Zaragoza-García JM<sup>2</sup>, Fernández-Matilla M<sup>1</sup>, Ivorra-Cortés J<sup>1</sup>, Román-Ivorra JA<sup>3</sup>, Beltrán-Catalán E<sup>1</sup>, Chalmeta-Verdejo C<sup>1</sup>, Fernández-Llanio N<sup>1</sup>, Martínez-Cordellat I<sup>1</sup>, Feced-Olmos C<sup>1</sup>, De la Morena-Barrios I<sup>1</sup>

Servicio de Reumatología<sup>1</sup> y Cirugía Vascular<sup>2</sup>, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. Servicio de Reumatología<sup>3</sup>, Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Introducción:** Múltiples estudios han demostrado la existencia de una afección macrovascular, clínica y subclínica, en pacientes con Esclerosis Sistémica (ES). Las medidas de desenlace más utilizadas en estos estudios son la medición del índice tobillo-brazo (ITB), como marcador de enfermedad macrovascular periférica subclínica, y la medición ecográfica de la íntima-media (IMT) en la arteria carótida común, que traduce una aterosclerosis (AE) temprana.

**Objetivos:** Investigar la posible existencia de enfermedad macrovascular subclínica en una serie de pacientes con ES.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal con componentes analíticos en el que se incluyeron, de forma consecutiva, pacientes diagnosticados de ES limitada (ESL), ES difusa (ESD), síndrome de solapamiento y preesclerodermia (preES). Tras una valoración inicial por un reumatólogo, en la que se recogieron distintas variables clínicas y analíticas (edad, sexo, clasificación y manifestaciones clínicas de la ES, perfil de autoanticuerpos, hábito tabáquico y patologías concomitantes), un cirujano vascular, con experiencia acreditada y ciego al resto de

hallazgos, procedió a la evaluación del ITB (definiendo valores patológicos como <0,9) y a la medición por ecografía-Doppler del IMT en la pared posterior de la arteria carótida común (considerando como normales valores <0,9 mm). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS Statistics 17.0, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson para comparar variables cuantitativas, la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para comparar éstas con variables categóricas, y el estadístico  $\chi^2$  para comparar variables cualitativas.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 53 pacientes (28 con ESL, 11 con ESD, 10 con preES, y 4 síndromes de solapamiento), con un predominio de mujeres (90%) y una edad media de 54±16 años. Los valores del ITB fueron considerados patológicos en 4 pacientes (2 ESL, 1 ESD, 1 preES). El IMT medio fue de 0.64±0.13, siendo patológico sólo en 3 pacientes, todos ellos ESL de larga evolución. El análisis estadístico demostró la existencia de una correlación del IMT ( $r=0.475$ ,  $p<0.001$ ) y del ITB ( $r=-0.280$ ,  $p=0.042$ ) con la edad. No se encontró ninguna relación entre el ITB y el resto de variables analizadas. Por el contrario, los valores del IMT fueron superiores en pacientes con ESL ( $p=0.017$ ; 0.68±14 en ESL vs 0.56±0.12 en ESD). En este sentido, no se encontraron diferencias significativas de edad entre los grupos que pudieran justificar este hallazgo.

**Conclusiones:** Algunos pacientes con ES muestran hallazgos de AE temprana, los cuales se relacionarían principalmente con la edad avanzada y, posiblemente, con el diagnóstico de ESL y la duración prolongada de la enfermedad. Serían necesarios estudios más amplios que permitieran poder definir mejor el perfil de aquellos pacientes de riesgo que pudieran beneficiarse de estrategias específicas de diagnóstico y tratamiento.



#### 4. DEBUT DE ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR Y CONECTIVOPATÍA: ESTUDIO DESCRIPTIVO

Andrés M<sup>1</sup>, Vela P<sup>1</sup>, Romera C<sup>1</sup>, Román B<sup>2</sup>, García R<sup>2</sup>, Gil J<sup>2</sup>  
Sección de Reumatología<sup>1</sup> y Servicio de Neumología<sup>2</sup>, Hospital General Universitario de Alicante

**Introducción:** La enfermedad intersticial pulmonar (EIP) es una manifestación frecuente de las conectivopatías, y su presencia condiciona el pronóstico. Aunque suele aparecer a lo largo de la evolución, en ocasiones precede o coincide con su debut.

**Material y métodos:** Revisión retrospectiva de pacientes que debutan simultáneamente con EIP y conectivopatía, desde Diciembre 2008 a Noviembre 2010. Se han revisado las características clínicas, funcionales (espirometría, pletismografía y difusión), radiológicas, serológicas, ecocardiográficas (evaluación de hipertensión pulmonar) e histopatológicas (biopsia pulmonar transbronquial o quirúrgica).

**Resultados:** En este período se han identificado 6 pacientes, 3 procedentes de Reumatología y 3 de Neumología. El 100% eran mujeres con una edad media de 62±13 años. El 50% eran fumadoras (tabaquismo medio: 5 a/p). El 67% referían

disnea al diagnóstico. Los signos de conectivopatía más frecuentes fueron: fenómeno de Raynaud y artritis (50%) y artropatía de Jaccoud y manos de mecánico (33%). El anticuerpo más frecuentemente encontrado fue anti-Ro52 (100% de los pacientes). El síndrome antisintetasa fue el tipo de conectivopatía más diagnosticado (50% de pacientes). Todos los paciente presentaban un patrón espirométrico restrictivo, con valores medios de FVC 61±18%, TLC 67±15% y TLCO 39±13%. El TACAR mostró datos de EIP en todos los pacientes, con opacidades en vidrio deslustrado (83%), engrosamiento septal (67%) y distorsión arquitectural (83%). La biopsia quirúrgica se realizó por VATS en 3 pacientes: 2 pacientes con neumonía intersticial usual y uno con neumonía intersticial inespecífica. Sólo una paciente presentó HAP (confirmada por cateterismo). El tratamiento inicial fue esteroides (100%), uno como única medicación y el resto combinado con inmunosupresores (ciclofosfamida 50%, azatioprina 16% e hidroxicloroquina 16%). La paciente que presentó HAP precisó rituximab de rescate y bosentán.

**Conclusiones:** El síndrome antisintetasa fue la conectivopatía que debutó con EIP más frecuentemente encontrada, y el anticuerpo anti-Ro52 fue positivo en todos los pacientes. La determinación sistemática de Ac antimiositis en todos los pacientes con EIP podría ser de utilidad.

#### 5. RESULTADOS PRELIMINARES DE UNA CONSULTA MONOGRÁFICA SOBRE FENÓMENO DE RAYNAUD\*

Beltrán Catalán E, Román Ivorra JA, Alegre Sancho JJ, Ivorra Cortés J, Chalmeta Verdejo I, Fernández-Llanio Comella N, Martínez Cordellat I, Fernández Matilla M, Fedec Olmos C

Servicio de Reumatología, Hospital Doctor Peset. Valencia

**Introducción:** El fenómeno de Raynaud es un trastorno frecuente y muy prevalente en la esclerosis sistémica y otras enfermedades del tejido conectivo y en la mayoría de los casos una de las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se considera un fenómeno clínico secundario a la afectación de la microcirculación, que cursa con disregulación del control neuroendotelial del tono vascular, ocasionando episodios recurrentes de vasoespasmo en regiones acras del cuerpo.

La distinción entre fenómeno de Raynaud primario y secundario es de gran relevancia clínica. El primario es debido a una alteración microangiopática funcional no asociada habitualmente a patología sistémica. Por otro lado, el secundario se asocia frecuentemente a diversas enfermedades del tejido conectivo, suele tener un curso clínico más agresivo y pueden hallarse cambios estructurales en la microcirculación.

La Esclerosis sistémica, la enfermedad de Sjögren, el Lupus eritematoso sistémico, el Síndrome antifosfolípido, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la Dermatopolimiositis son las enfermedades del tejido conectivo que con más frecuencia cursan con fenómeno de Raynaud secundario.

La capilaroscopia del lecho ungueal es una técnica cuya principal utilidad es diferenciar el fenómeno de Raynaud primario del fenómeno de Raynaud secundario. Además contribuye a facilitar el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes, pudiendo ofrecer información sobre el grado de actividad y severidad de éstas así como de su respuesta a los diferentes tratamientos, como reportan varios grupos en estudios recientes.

**Objetivo:** El objetivo principal del estudio consiste en la evaluación de pacientes con Fenómeno Raynaud (FR) para la descripción de un conjunto de criterios clí-

nicos - exploratorios - analíticos que permitan realizar un diagnóstico precoz de Esclerosis Sistémica (ES) y otras enfermedades del tejido conectivo (ETC).

**Material y métodos:** Se centraliza la actividad clínica en una Consulta monográfica Hospitalaria a la que se derivan pacientes con FR definido y posible provenientes de los 17 centros de Atención Primaria adscritos al Hospital. Previamente al inicio del estudio se realizan sesiones formativas sobre fenómeno de Raynaud, esclerodermia y conectivopatías para médicos de atención primaria en dichos centros.

**Resultados:** Se presentan los resultados preliminares del estudio. Durante un período de 9 meses se derivan un total de 102 pacientes, 80 mujeres y 22 varones con una edad media 47 años. Los diagnósticos obtenidos fueron: 13 pacientes con diagnóstico erróneo de FR (acrocianosis, pernio, neuropatía por atrapamiento del nervio mediano y diabetes mellitus), 55 pacientes afectados de un FR primario y 34 pacientes con un FR secundario con los siguientes diagnósticos clínicos: 12 pacientes afectados de esclerosis sistémica forma limitada (dentro de este grupo se incluyen también pacientes con ES precoz<sup>5,6</sup>), 2 pacientes con esclerosis sistémica forma difusa, 6 pacientes con síndrome de Sjögren, 5 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, 1 paciente con dermatopolimiositis, 3 pacientes varones con FR pareneoplásico y 5 pacientes clasificados como conectivopatías indiferenciadas.

El 90% de los pacientes con sospecha de FR primario presentaron una capilaroscopia normal. El 73% de los pacientes con diagnóstico de ESL y el 100% de los pacientes con ESD presentaron un patrón de capilaroscopia característico de ES. La presencia de áreas avasculares se observó con mayor frecuencia en los pacientes con FR grave, úlceras digitales y ESD. En los pacientes afectados de lupus, Sjögren y DM la capilaroscopia mostró un patrón patológico inespecífico en la mayoría de los casos.

**Conclusiones:** La consulta de FR de inicio pretende detectar pacientes con riesgo potencial de desarrollar una conectivopatía y con mayor frecuencia una Esclerosis Sistémica. Los ANAs, los anticuerpos específicos de ES y la capilaroscopia patológica con patrón de ES son predictores independientes para el desarrollo de ES.

\*Con el patrocinio de ACTELION Pharmaceuticals España.

## 6. DETECCIÓN PRECOZ DE LA TOXICIDAD OCULAR POR ANTIPALÚDICOS MEDIANTE MICROPERIMETRÍA FUNDUSCÓPICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Beltrán Catalán E<sup>1</sup>, Murcia Bello C<sup>2</sup>, Martínez-Costa Pérez L<sup>2</sup>, Román Ivorra JA<sup>1</sup>, Alegre Sancho JJ<sup>1</sup>, Ivorra Cortés J<sup>1</sup>, Chalmeta Verdejo I<sup>1</sup>, Fernández-Llanio Comella N<sup>1</sup>, Martínez Cordellat I<sup>1</sup>, Fernández Matilla M<sup>1</sup>, Fedec Olmos C<sup>1</sup> Servicios de Reumatología<sup>1</sup> y Oftalmología<sup>2</sup>, Hospital Doctor Peset. Valencia

**Introducción:** Los fármacos antipalúdicos, sobre todo Cloroquina e Hidroxicloroquina se utilizan habitualmente para el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas y dermatológicas. Su principal efecto adverso es la toxicidad retiniana, que en los casos más severos conduce a una maculopatía irreversible que incluso puede progresar tras la retirada del medicamento. No existe una prueba diagnóstica de referencia que permita identificar los casos precozmente, y esto ha generado controversia a la hora de hacer recomendaciones sobre cómo realizar el cribado de la afectación ocular en los pacientes sometidos a este tratamiento.

**Objetivos:** Conocer la incidencia de toxicidad macular por Cloroquina e hidroxicloroquina en los enfermos de nuestra muestra. Evaluar la utilidad de la microperimetría funduscópica en el diagnóstico precoz de la toxicidad macular.

Comparar las exploraciones realizadas con campimetría convencional y microperimetría.

**Material y métodos:** Se trata de un prospectivo de casos y controles. Casos: Pacientes provenientes de los Servicios de Reumatología y Dermatología que vayan a iniciar o que estén en tratamiento con Hidroxicloroquina o Cloroquina. Se excluirán pacientes diagnosticados de glaucoma u otras neuropatías ópticas que puedan inducir defectos campimétricos, degeneración macular, distrofias retinianas y diabetes mellitus. Controles: Pacientes provenientes de las consultas de Oftalmología y Dermatología no sometidos a los fármacos objeto del estudio. Los criterios de exclusión serán los mismos que para los controles. Tamaño mues-

tral: 97 casos y 33 controles. Las variables independientes son: edad, índice de masa corporal, tipo de fármaco (Cloroquina o Hidroxicloroquina), dosis diaria, dosis acumulada, duración del tratamiento en meses, agudeza visual, test de los colores, Transaminasas, Bilirrubina, Urea, aclaramiento de Creatinina. Las variables resultado son: valores de sensibilidad retiniana en el área macular obtenidas por microperimetría y perimetría convencional. La estrategia de microperimetría funduscópica empleada analiza 40 puntos cubriendo 20° centrales desde mácula.

**Resultados:** Presentamos los resultados preliminares del estudio con 97 casos y 33 controles. Casos: 97 ojos estudiados de 50 pacientes y controles: 33 ojos de 17 pacientes. Se obtienen 17 microperimetrías alteradas de los 97 ojos caso y 1 microperimetría patológica de los 33 ojos control. La incidencia de ojos con perimetría alterada entre los casos del 18% con una diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0,0457$  para una confianza del 95%. Si realizamos una comparativa con la perimetría convencional de los 17 casos con microperimetría patológica 6 obtuvieron perimetría patológica con una diferencia estadísticamente significativa para una confianza del 95% con una  $p=0,02635$ . La incidencia de microperimetría alterada entre los casos es mayor a la esperada según los datos de la bibliografía revisados.

**Limitaciones del estudio:** Se trata de resultados preliminares con un tamaño muestral menor al deseado. Existe una baja incidencia de toxicidad macular por antipalúdicos. La perimetría y microperimetría son rubeas subjetivas que requieren aprendizaje. Se trata de resultados pendientes de reproducir en segundo control a los 6 meses.

**Conclusiones:** Los resultados preliminares apuntan hacia resultados exitosos al aumentar el tamaño muestral. Se obtiene una incidencia de microperimetría patológica del 18%. La microperimetría resulta útil para determinar afectación funcional en la mácula en pacientes con antipalúdicos. La microperimetría es más sensible que la perimetría convencional para detectar alteraciones funcionales maculares en pacientes con antipalúdicos.

## 7. PREVALENCIA DE MANTOUX POSITIVO EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA

Negueroles Albuixech R, Valls Pascual E, Ybáñez García D, Muñoz Guillén ML, Valero Sanz JL, Gonzalez Puig L, Núñez-Cornejo Piquer C, Alcañiz Escandell C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** Las terapias biológicas han supuesto un cambio radical en el tratamiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes, ya que aportan una mejoría tanto en el control de la enfermedad como en la calidad de vida. Sin embargo, conllevan una serie de potenciales riesgos entre los cuales se encuentra el desarrollo de TBC. Por ello, antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, se debe evaluar la existencia de Infección Tuberculosa Latente (ITL) y administrar profilaxis a los pacientes que lo requieran.

**Objetivo:** Evaluar la proporción de Infección Tuberculosa latente en pacientes que iban a iniciar terapia biológica en un Servicio de Reumatología de un Hospital de referencia, entre los años 2000 y 2010 y comparar los resultados con los obtenidos en otro Hospital de la misma ciudad<sup>1</sup>.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 414 pacientes diagnosticados de enfermedades reumáticas a los que se administró terapia biológica en el periodo fijado. Se incluyeron aquellos pacientes a los que se le hubiera realizado Mantoux previo al inicio de terapia biológica.

**Resultados:** La edad media de los pacientes que recibieron terapia biológica fue de 53,43 años. El ratio por sexos de la muestra se sitúa en 2,21 mujeres por cada varón. La duración media de la enfermedad inflamatoria desde su diagnóstico fue

de 11,59 años. De la muestra de 414 pacientes, se realizaron 372 Mantoux, resultando positivos 61 de ellos, un 16,40%. Todos ellos recibieron quimioprofilaxis previamente a la terapia biológica.

Diagnóstico	Nº Mantoux positivos	% sobre el total
Artritis reumatoide	33	12,55%
Espondilitis anquilosante	13	24,10%
Artritis o Spa psoriásica	12	15,40%
Espondiloartropatía indiferenciada	2	33,30%
Artritis idiopática juvenil	1	16,60%

La prevalencia de TBC latente en el Servicio de Reumatología nuestro departamento es del 16,40% siendo inferior a la encontrada en el otro departamento, que fue del 33% (con realización de Booster), si se corrige este último dato con la eliminación del efecto Booster, el resultado obtenido fue de 23,36% todavía significativamente superior al obtenido por nuestro grupo.

**Conclusión:** La prevalencia de la ITL encontrada es algo inferior a la obtenida en otro centro de la misma ciudad. Probablemente nuestra prevalencia de ITL tendría un valor más alto si se hubiera realizado Booster, si bien no han sido detectadas tuberculosis en estos pacientes.

<sup>1</sup>Fernández Matilla M, Román Ivorra JA, Llopis Soler J, Fernández-Llanio Comella N, et al. Prevalencia de TBC latente en pacientes con enfermedades reumáticas. Rev. Sociedad Val. Reuma. 2010; 3: 70.

### 8. ¿DEBE REPETIRSE EL DESPISTAJE DE TBC EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA?

Rueda Cid A, Campos Fernández C, González Amorós F, Calvo Catalá J, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C, Martínez Tomás A Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Antecedentes:** En los consensos y protocolos que se han realizado sobre uso de terapia biológica queda establecido que se debe realizar la prueba de la tuberculina (PPD) y en caso de negatividad, repetir a las 1-2 semanas antes del inicio de tratamiento con cualquier agente biológico. Últimamente se ha planteado si se debe repetir esta prueba cuando ya está instaurado el tratamiento y con qué periodicidad debe repetirse la exploración. Por este motivo en nuestras consultas en el último año se está repitiendo la prueba de tuberculina (Mantoux y Booster) a todos los pacientes que llevan más de un año en tratamiento biológico y cuyas pruebas previas al tratamiento habían sido negativas.

**Objetivos:** Conocer el resultado del Mantoux actual en los pacientes que acuden

a nuestra consulta y que están en tratamiento con terapia biológica durante más de un año, cuyo Mantoux y Booster inicial había sido negativo.

**Métodos:** Se recoge de forma retrospectiva el resultado del Mantoux y Booster de los pacientes de las consultas de reumatología de nuestro hospital, sometidos a terapia biológica, a los que en el último año (2010) se les había repetido esta prueba. Sólo se registra si la prueba se ha positivizado (indistintamente que sea el Mantoux o el Booster).

**Resultados:** Se recogen datos de un total de 69 casos a los que se le había repetido Mantoux y Booster en el último año. De ellos 47 eran artritis reumatoides, 20 espondiloartritis y 2 artritis idiopáticas juveniles. La duración del tratamiento era de 4.3 años de media. A todos ellos se les había realizado Mantoux y Booster antes de iniciar terapia biológica, con resultado negativo. No se había vuelto a repetir posteriormente. De los 69 pacientes revisados sólo en uno se positivizó (1.4%) la prueba de tuberculina (Booster), iniciando quimioprofilaxis. En el resto de pacientes, continuaba negativa.

**Conclusiones:** Debido a que hay pacientes que llevan años en tratamiento con agentes biológicos es aconsejable repetir la prueba de tuberculina cada 1-2 años ya que esta se puede positivizar durante el tratamiento.

### 9. REPETICIÓN DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA EN UNA COHORTE LOCAL DE PACIENTES CON ARTROPATÍA INFLAMATORIA EN TRATAMIENTO BIOLÓGICO. ESTUDIO PRELIMINAR

Santos-Ramírez C<sup>1</sup>, Rosas J<sup>2</sup>, Senabre JM<sup>2</sup>, Santos-Soler G<sup>2</sup>, Barber X<sup>3</sup>, Sánchez-Barrioluengo MI<sup>4</sup>, Salas E<sup>2</sup>, Llahí N<sup>5</sup>, Cano C<sup>5</sup>, Riestra R<sup>5</sup>

Reumatología, Hospital de Denia<sup>1</sup>, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa<sup>2</sup> (Alicante). CIO-UMH de Elche<sup>3</sup>, INGENIO (CSIC-UPV)<sup>4</sup> y Enfermería de Reumatología<sup>5</sup>, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)

**Objetivos:** Conocer el porcentaje de positivización de la prueba de la tuberculina en una cohorte local de pacientes con artropatía inflamatoria en tratamiento biológico durante más de 2 años.

**Material y método:** Se analizan prospectivamente los datos de 195 pacientes en tratamiento biológico en seguimiento habitual en la Consulta de Reumatología del Hospital Marina Baixa. Se realiza la repetición de la prueba de tuberculina en aquellos pacientes en los que previamente fue negativa al momento de iniciar el primer tratamiento biológico, para conocer el porcentaje de pacientes en que se produce positivización. El estudio previo al inicio del tratamiento biológico se realizó siguiendo el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide.

**Resultados:** Se evaluaron 188 pacientes, excluyéndose 7 del análisis por falta de datos. La primera prueba de tuberculina fue positiva en 43 pacientes y negativa en 145. En el momento de redacción de este resumen, se ha realizado la repetición en 26 pacientes. Son 22 mujeres y 4 hombres, con una edad media de 51 años (DE

17) y con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 15 años. La distribución por patologías y por resultado de la primera prueba de tuberculina se muestra en la tabla 1. De los 26 pacientes en que se repitió la prueba, en todos ellos continuó siendo negativa, siendo el tiempo medio entre la primera y la segunda de 46,88 meses (DE 31,92).

Tabla 1. Distribución por patologías y por resultado de la primera prueba de tuberculina

	Negativo		Positivo	
	N	% de N	N	% de N
AIJ	7	100,00%	0	0,00%
APs	16	88,89%	2	11,11%
AR	74	79,57%	19	20,43%
EA	43	68,25%	20	31,75%
Otros	5	71,43%	2	28,57%
Total	145	77,13%	43	22,87%

AIJ: artritis idiopática juvenil. APs: artritis psoriásica. AR: artritis reumatoide. EA: espondilitis anquilosante

**Conclusiones:** 1. El 100% de las pruebas de tuberculina repetidas en nuestra cohorte local de pacientes con artropatía inflamatoria continuó siendo negativa. 2. El tiempo medio transcurrido entre la realización de la primera y la segunda es de aproximadamente 4 años.

### 10. ESTUDIO DE LA TBC LATENTE EN ARTRITIS REUMATOIDE Y ESPONDILOARTRITIS: MANTOUX VS QUANTIFERON-TB GOLD

García Armario MD<sup>1</sup>, Muñoz Gil S<sup>2</sup>, Muñoz Mira P<sup>3</sup>, Mut Dólera T<sup>4</sup>, López Martín C<sup>5</sup>, Garrido López B<sup>5</sup>, Navarro Sarabia F<sup>5</sup>

Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva<sup>1</sup>. Hospital de Manises<sup>2</sup>. Hospital d'Ontinyent<sup>3</sup>. Hospital de La Ribera, Alzira<sup>4</sup>. Unidad de Gestión de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla<sup>5</sup>

**Introducción:** El empleo de terapia biológica ha revolucionado el tratamiento de distintas enfermedades reumáticas, sin embargo, dentro de los inconvenientes de estos tratamientos sabemos que aumentan el riesgo de reactivación de TBC latente. Las guías para el uso de biológicos recomiendan realizar previamente Rx tórax, y Mantoux.

Sin embargo, el Mantoux presenta algunos inconvenientes en este tipo de pacientes, como la positividad en pacientes vacunados con BCG o la falsa negatividad en pacientes inmunodeprimidos. Por ello, recientemente se han incluido en algunos protocolos el uso de Quantiferón, prueba gold estándar para la detección de tuberculosis latente, aunque sus resultados en pacientes reumáticos pueden ser limitados y además su coste es mucho más elevado.

**Objetivos:** Comparar la utilidad del Mantoux y el Quantiferón para la detección de TBC latente en pacientes con AR y EsP.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con AR (criterios ACR 1987) y EsP (criterios de Nueva York para EA y CASPAR para APs) procedentes de la unidad de ensayos clínicos de Reumatología de un hospital terciario. A todos los pacientes se les realizó Mantoux y Quantiferón. El Mantoux se realizó mediante la inyección intradérmica de 2 U de PPD-RT23 y lectura las 72 horas por personal entrenado, considerándose positivo a partir de 5 mm. El Quantiferón se realizó mediante ELISA midiendo la producción de Interferón gamma por los linfocitos T en respuesta a la presencia de antígenos específicos de *Micobacterium tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 39 pacientes (46% AR, 13% EA y 41 APs), con mediana de edad de 52 (44-61) años y de duración de la enfermedad de 4 años (2-14). El 82% de los pacientes tomaba al menos un FAME y el 33% corticoides. Ninguno de los pacientes había recibido vacunación previa con BCG. El Mantoux fue positivo en el 18% de los pacientes y negativo en el 82%. El Quantiferón fue positivo en el 13% de los pacientes y negativo en el 87%. El análisis estadístico no observó diferencias significativas entre ambas pruebas.

**Conclusiones:** En pacientes con AR y EsP, el Mantoux tiende a ser más sensible para la detección de TBC latente que el Quantiferón, pero menos específico.

### 11. RESPUESTA CLÍNICA A ADACOLUM EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Valero Sanz JL, Ferri Bataller R, Ybáñez García D, Muñoz Guillén ML, González Puig L, Negueroles Albuixech R, Núñez-Cornejo Piquer C, Valls Pascual E, Alcáñiz Escandell C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** Las terapias biológicas han supuesto un cambio radical en el tratamiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes, ya que aportan una mejoría en el control de estos procesos. Sin embargo se han descrito otros procedimientos no farmacológicos que de forma puntual han demostrado su eficacia en enfermedades inflamatorias crónicas. Tal es el caso de la aféresis de granulocitos (Adacolum) pero la información científica al respecto es escasa.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la aféresis en pacientes con Artritis Reumatoide que han fracasado a otras alternativas terapéuticas.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 29 pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide que fueron tratados con ADACOLUM desde 2005 hasta 2009. De los 29 pacientes, solo se incluyeron a 19, que son de los que se dispone el DAS 28 pre-tratamiento y DAS 28 post-tratamiento.

**Resultados:** La ratio por sexo de los 29 pacientes es de 5 mujeres por cada varón. Se han valorado 19 pacientes de los 24 inicialmente recogidos, de los cuales hay 2 varones y 17 mujeres. Se han estudiado los valores DAS28 pre-tratamiento estratificado por el número de ciclos así como post-tratamiento.

Tabla 1

DAS Medio Pre	DAS Medio Post	
6,10	5,10	1º Ciclo
5,45	3,11	2º Ciclo
6,01	3,25	3º Ciclo
4,68	3,80	4º Ciclo

La media de DAS 28 pre-tratamiento ha sido de 5,56 y post-tratamiento 3,82.

Tabla 2

Descenso DAS 28	
1,03 (-0,92 – 3,38)	1º Ciclo
2,34 ( 1,54 – 3,09)	2º Ciclo
2,76	3º Ciclo
0,87 (-0,55 – 2,3)	4º Ciclo

**Conclusiones:** 1. Se evidencia un discreto descenso en el DAS28 tras la aféresis comparándolo con pre-tratamiento, así como también ha descendido al comparar entre diferentes ciclos. Dicho descenso podría estar en relación con la no inclusión en los siguientes ciclos de los pacientes en los que el tratamiento había sido poco satisfactorio.

2. Aunque hay una discreta mejoría en el descenso del DAS 28, en ningún caso llega a ser una respuesta EULAR buena, en los pacientes revisados.

### 12. ADACOLUMN® (AFÉRESIS DE GRANULOCITOS Y MONOCITOS): ¿UNA OPCIÓN EN LA ARTROPATÍA PSORIÁSICA REFRACTARIA?

Campos Fernández C, Rueda Cid A, Calvo Catalá J, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenolosa Costa C, González Amorós F, Martínez Tomás A

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo, Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Antecedentes:** El Adacolum es una técnica de aféresis que consiste en la eliminación de células y mediadores del sistema inmune mediante el tratamiento de la sangre en un circuito extracorpóreo usando medios físicos (columna de absorción). En este caso es una granulocitoaféresis: extracción de granulocitos y monocitos a través de un filtro de diacetato de celulosa.

Su acción no es debida a la pequeña fracción de neutrófilos/monocitos adsorbidos por las esferas de diacetato de celulosa, sino a la acción inmunomoduladora celular que ejerce el contacto con la celulosa.

Los efectos postaféresis serían: inhibición de la migración de leucocitos, reducción de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), activa la IL-1ra, activa la apoptosis de granulocitos, formación de nuevos granulocitos inactivos y supresión del daño tisular.

Las indicaciones aprobadas en España para esta técnica son: enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), artritis reumatoide, enfermedad de Behçet ocular y lupus eritematoso sistémico.

**Objetivo:** Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento mediante aféresis de granulocitos y monocitos (Adacolum) en pacientes con artropatía psoriásica

activa y con falta de respuesta a otros tratamientos.

**Métodos:** Estudio descriptivo observacional, de una muestra de 2 pacientes, con artropatía psoriásica con fracaso a otros tratamientos y en los que se plantea el uso de Adacolum como uso compasivo. Valoramos la actividad articular mediante DAS28 y la severidad de afectación cutánea mediante PASI (Leve:<20; Moderado: 21-50; severo: 51-70).

Caso 1: varón de 52 años con artropatía psoriásica y fracaso a terapia biológica (Infliximab, Etanercept y Adalimumab). En la actualidad en tratamiento con Infliximab (5mg/kg) + Metotrexate. Índices de actividad DAS 28 6.2 y PASI 64.

Caso 2: varón de 48 años con artropatía psoriásica y fracaso a terapia biológica (Infliximab y Etanercept). Índices de actividad: DAS 28 5.1 y PASI 54.

En ambos casos se realizaron 5 sesiones durante 5 días consecutivos. El tratamiento fue bien tolerado.

Posteriormente se reintroduce Infliximab y Metotrexate con mejoría de parámetros analíticos y clínicos

**Resultados:** El tratamiento fue eficaz y bien tolerado. Los índices de actividad pasaron a DAS28 de 2,1 en el primer caso y de DAS28 de 1,8 en el segundo caso. El PASI tras el tratamiento, fue de 31 en el primer caso y 23 en el segundo.

**Conclusiones:** 1. El tratamiento con Adacolum produce una mejoría de la actividad de la enfermedad en pacientes con artropatía psoriásica refractaria a FAMES y biológicos. 2. Presenta efecto beneficioso en la enfermedad activa, tanto cutánea como articular. 3. Su aplicación tiene buena tolerancia y es segura. 4. Representa una nueva herramienta dentro del arsenal terapéutico. 5. Se precisan más estudios controlados y con más número de pacientes para conocer el papel de esta terapia en la Artropatía psoriásica.



**13. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ETANERCEPT DE UN REGISTRO LOCAL DE TERAPIA BIOLÓGICA**

Rosas J, Santos-Soler G, Senabre JM, Santos-Ramírez C, Barber X<sup>1</sup>, Sánchez-Barrioluengo M<sup>2</sup>, Salas E, Llahí N<sup>3</sup>, Cano C<sup>3</sup>, Riestra R<sup>3</sup>  
Sección Reumatología, Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante). CIO-UMH de Elche<sup>1</sup>. INGENIO (CSIC-UPV)<sup>2</sup> y Enfermería de Reumatología<sup>3</sup>. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

**Objetivos:** Conocer las características de los pacientes en tratamiento con etanercept (ETN), en seguimiento en la Sección de Reumatología del Hospital Marina Baixa.

**Material y método:** Estudio prospectivo desde el año 2001, de los pacientes en tratamiento con ETN. Se compararon los resultados con el global de los pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Se recogió el diagnóstico de la enfermedad, datos epidemiológicos generales (edad, sexo, nacionalidad), resultado de la prueba de Mantoux y Booster, autoanticuerpos (FR, anti-PCC, ANA) y HLA-B27, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos, permanencia y motivo de retirada del tratamiento y complicaciones. En los pacientes con AR, se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el DAS28-VSG. Para el análisis de los datos se han utilizado técnicas descriptivas y contrastes de hipótesis paramétricos (t-Student para muestras relacionadas e independientes, ANOVA, correlaciones de Pearson, chi-cuadrado) y no paramétricos (correlaciones de Spearman) con el fin de comprobar si existen diferencias en los pacientes según el tratamiento que han recibido.

**Resultados:** En 195 pacientes se han administrado 306 tratamientos de alguno de los fármacos biológicos (FB), de los que el 91% corresponden a fármacos anti-

TNF: ETN (30%), adalimumab (33%) e infliximab (30%), permaneciendo de estos en la actualidad en tratamiento el 47%. El 46% de los pacientes han recibido ETN, de los que el 24% lo recibió como primer FB, el 51% como 2º FB, 21% como 3º FB y el 22% como 4º FB. El diagnóstico fue AR en el 46%, espondilitis anquilosante el 36%, artritis psoriática 11%, artritis idiopática juvenil el 6% y otros diagnósticos el 1%. El 61% eran mujeres. La edad media al diagnóstico en los pacientes con ETN es de 42±17 años (mediana: 43 años; rango: 3-79 años), siendo la media de edad al inicio del tratamiento de 52±15 años (mediana: 54 años; rango: 8-54 años). El tiempo medio de la enfermedad hasta el inicio del ETN fue de 9.6±11.5 años (mediana: 5 años). En los pacientes con AR, el DAS28-VSG al inicio del tratamiento vs último fue 4.4 (mediana: 4.2; máximo: 7.5) vs 2.4 (mediana: 2.3; máximo: 5.1), p=0.01. El 57% de los pacientes que iniciaron ETN permanecen en tratamiento, siendo la supervivencia media de 27±25 meses (mediana: 20 meses). Entre las causas de retirada de ETN, el 59% fue por ineficacia (supervivencia media: 17±15 meses; mediana: 10 meses), 37% por efectos secundarios (supervivencia media: 15±17 meses; mediana: 12 meses) y otros motivos el 4%. Al comparar ETN con el global de fármacos anti-TNF, los pacientes tratados con ETN presentaban menor edad al diagnóstico (p<0.01) y al comienzo del tratamiento (p<0.01), menor tiempo de evolución de la enfermedad (p<0.01) y permanecen en tratamiento mayor tiempo (p<0.001), alrededor de 5 meses más de media (p<0.01).

**Conclusiones:** 1. El 46% de los pacientes que reciben tratamiento biológico han seguido tratamiento con ETN. 2. Los pacientes en tratamiento con ETN respecto al global de pacientes tratados con fármacos anti-TNF, son más jóvenes, con menor tiempo de evolución de la enfermedad y permanecen alrededor de 5 meses más de media, en tratamiento.

**14. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ETANERCEPT Y RAZONES DE DISCONTINUACIÓN EN UN REGISTRO DE TERAPIA BIOLÓGICA EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

Senabre JM<sup>1</sup>, Rosas J<sup>1</sup>, Santos-Soler G<sup>1</sup>, Santos-Ramírez C<sup>2</sup>, Barber X<sup>3</sup>, Sánchez-Barrioluengo M<sup>4</sup>, Salas E<sup>1</sup>, Llahí N<sup>5</sup>, Cano C<sup>5</sup>, Riestra R<sup>5</sup>  
Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)<sup>1</sup>. Hospital Marina Salud, Denia (Alicante)<sup>2</sup>. CIO-UMH de Elche (Alicante)<sup>3</sup>. INGENIO (CSIC-UPV) (Valencia)<sup>4</sup>. Enfermería de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)<sup>5</sup>

**Objetivos:** Evaluar la supervivencia del tratamiento con etanercept (ETN) y las causas de discontinuación en nuestra cohorte de pacientes en tratamiento biológico. Comparar con la supervivencia general del resto de terapia biológica.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional prospectivo de cohortes. Se han analizado los datos del registro de terapia biológica en patología reumática de la Marina Baixa, que se inició en el 2001 con el fin de valorar la eficacia y seguridad a largo plazo de estos fármacos en nuestro medio. En el registro se incluye el diagnóstico, fecha de inicio y fin de tratamiento, así como la causa de interrupción (ineficacia, acontecimiento adverso o pérdida de seguimiento) entre otras variables.

Mediante el procedimiento de Kaplan-Meier se estimó la función de supervivencia y se han trazado las curvas para los tratamientos con ETN y para el resto de biológicos en conjunto. Para comprobar si existen diferencias entre ambos grupos se han utilizado diferentes test (Log-Rank, Breslow, Tarone-Ware) mediante el paquete estadístico SPSS.

**Resultados:** Desde febrero de 2002 se han incluido un total de 87 pacientes que iniciaron tratamiento con ETN (52% como 1º fármaco, 39% como 2º fármaco, 7% como 3º fármaco y 2% como 4º fármaco). Los pacientes tenían los siguientes diagnósticos: artritis reumatoide 46%, espondilitis anquilosante 33%, artritis psoriática 12%, otros 9% (artritis idiopática juvenil, espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome SAPHO).

En la actualidad continúan 47 tratamientos (54%). Las causas de discontinuación son las siguientes:

- Ineficacia en 25 pacientes (62%).
- Acontecimiento adverso en 14 pacientes (35%) de los cuales:
  - Infección en 3 pacientes: neumonía en 1 paciente y gastroenteritis en 2 pacientes.
  - Reacción anafiláctica postratamiento en 3 pacientes.
  - Neoplasia en 2 pacientes: carcinoma de próstata en 1 paciente y melanoma en 1 paciente.
  - Otros en 6 pacientes: uveítis en 3 pacientes, psoriasis en 1 paciente, vómitos postratamiento en 1 paciente, dolor dermatoma en 1 paciente.
- Pérdida de seguimiento en 1 paciente (2,5 %).

Se ha estimado la supervivencia a 1, 2 y 5 años (Tabla 1). Las funciones de Kaplan-Meier muestran mayor supervivencia para ETN que para el resto de tratamientos biológicos en conjunto. Los tests estadísticos de comparación entre ambos grupos revelan diferencias significativas (Long-Rank: p=0,013; Breslow: p=0,053; Tarone-Ware: p=0,028).

**Tabla 1. Supervivencia estimada en diferentes puntos temporales**

Tiempo	Estimación ETN	IC 95% ETN	Estimación otros	IC 95% Otros
1 año de tratamiento	65,7%	55%-76%	61%	55%-68%
2 años de tratamiento	60,4%	50%-71%	46,4%	39%-54%
5 años de tratamiento	45,3%	33%-58%	23,1%	13%-33%

**Conclusiones:**

1. Un 65% de los pacientes continúan el tratamiento con ETN en el 1º año y un 45% en el 5º año.
2. Las causas de discontinuación de ETN son: ineficacia el 62% de los pacientes, acontecimiento adverso el 35% y pérdida de seguimiento el 2,5%.
3. Los tratamientos con ETN tienen una supervivencia significativamente mayor que el resto de tratamientos biológicos considerados en conjunto.

### 15. VALORACIÓN CLÍNICA Y ECOGRÁFICA DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON TOCILIZUMAB

Campos Fernández C, Rueda Cid A, Calvo Catalá J, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C, González Amorós F, Martínez Tomás A Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo, Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Antecedentes:** La ecografía es una valiosa herramienta diagnóstica en la práctica clínica. Proporciona una evaluación y monitorización sensible de la actividad inflamatoria articular y una valoración más real de la remisión de la Artritis Reumatoide (AR) que la clínica, lo que puede contribuir a tomar decisiones terapéuticas óptimas.

**Objetivo:** Evaluar la presencia de actividad inflamatoria mediante ecografía en escala de grises y con Power Doppler (PD) en pacientes con AR que iniciaban tratamiento con Tocilizumab.

**Métodos:** Se estudiaron pacientes con AR activa y con falta de respuesta a tratamientos previos en los que se planteó iniciar tratamiento con otra diana terapéutica, Tocilizumab (inhibidor de IL-6). Se realiza una valoración de la actividad clínica mediante el DAS 28 al inicio y al año. Se realizó una exploración ecográfica de 28 articulaciones (hombros, codos, carpos, MCF, IFP y rodillas) con un ecó-

grafo LOGIC 5 PRO, buscando presencia de derrame articular y/o hipertrofia sinovial y señal PD antes de comenzar el tratamiento y al año.

**Resultados:** Se estudiaron 13 pacientes (mujeres) con AR con una edad media de  $52,7 \pm 8,4$  años y con una duración media de la enfermedad de  $9,5 \pm 3,7$  años que iniciaron tratamiento con Tocilizumab (dosis de 8mg/kg) asociado a FAME (3 Leflunomida y 7 Metotrexate). Once de las pacientes habían llevado previamente tratamiento biológico (4 infliximab, adalimumab y etanercept; 4 adalimumab y etanercept; 1 adalimumab e infliximab; 1 etanercept; 1 adalimumab). Las dos pacientes restantes, habían sido tratadas con Metotrexato, sin asociar biológico. Al inicio, todos los pacientes presentaron actividad clínica definida por un DAS28 de  $4,8 \pm 0,9$  y alcanzaron al año un DAS28 de  $1,64 \pm 0,53$ , con descenso de los reactivos de fase aguda. Se detectó algún grado de derrame articular y de señal PD en las 13 pacientes antes de iniciar el tratamiento. Al año persistía algún grado de derrame articular en 4 pacientes, pero no encontramos señal PD en ninguna de ellas.

**Conclusiones:** 1. Tocilizumab es un tratamiento efectivo en pacientes con AR, mejorando la actividad clínica definida por DAS28, parámetros analíticos y actividad valorada por ecografía. 2. Tocilizumab ha demostrado su efectividad tanto en pacientes que habían llevado previamente tratamiento antiTNF $\alpha$  como en pacientes naïve. 3. La ecografía permite una evaluación y monitorización sensible de la actividad inflamatoria articular. 4. La ecografía permite valorar la respuesta al tratamiento.

### 16. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN NUESTRO HOSPITAL

Rueda Cid A, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C, González Amorós F, Martínez Tomás A Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Introducción:** El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina-6. Su seguridad ha sido demostrada en ensayos clínicos y en estudios de extensión. Este trabajo describe los acontecimientos adversos que han aparecido en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tratados con tocilizumab (TCZ).

**Objetivo:** Evaluar la seguridad y tolerabilidad de este fármaco en los pacientes con Artritis Reumatoide tratados con TCZ en nuestro hospital desde noviembre del 2008 hasta el momento actual.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional en el que se han revisado las historias clínicas de una muestra de pacientes diagnosticados de AR, que cumplen criterios de la ACR, tratados con TCZ a las dosis habituales (8mg/kg) administrado una vez cada 4 semanas en un periodo de aproximadamente 2 años (noviembre de 2008 hasta diciembre de 2010). Se han recogido los efectos adversos clínicos y analíticos presentados durante este periodo.

**Resultados:** Se revisan las historias clínicas de 13 pacientes (mujeres) con AR, con edad media de  $52,7 \pm 8,4$  años, con una duración media de la enfermedad de  $9,5 \pm 3,7$  años y con un tiempo medio del tratamiento de 20 meses (rango 25-7). Diez de las pacientes llevan asociado un FAME al tratamiento con TCZ (7 metotrexato y 3 leflunomida) y el resto (3) en monoterapia. Los acontecimientos adversos clínicos presentados (registrados en las historias clínicas) en nuestra muestra fueron: 1 (7.69%) herpes virus zoster (resuelto sin complicaciones), 3 (23.07%) infecciones de tracto urinario inferior (1 cistitis hemorrágica), 4 (30.76%) gastroenteritis y 7 (53.84%) infecciones de vías respiratorias altas. Desde el punto de vista de las alteraciones analíticas se han presentado: 1 (7.69%) paciente con neutropenia ( $>1000$ ) mantenida, 3 (23.07%) pacientes con aumento de enzimas hepáticas ( $> 1.5$  a  $2$  x el límite superior de la normalidad), 8 (61.53%) con aumento de colesterol, LDL, HDL y triglicéridos. No se han producido reacciones infusionales que hayan obligado a entretener o suspender la infusión.

**Conclusión:** En nuestros pacientes el tocilizumab se ha comportado como un fármaco seguro. Las infecciones que se han producido se han resuelto con tratamiento habitual sin complicaciones. Las alteraciones analíticas no han obligado a suspender, espaciar o disminuir la dosis del fármaco en ninguna ocasión. Los pacientes que han presentado aumento de los parámetros lipídicos han sido tratados con estatinas y según las guías clínicas para manejo de las dislipemias, respondiendo la mayoría de los pacientes (75%). No se ha producido ningún evento cardiovascular. Actualmente no se ha suspendido ningún tratamiento por efectos secundarios.

## Resúmenes PATOLOGÍA METABÓLICA

### 17. PREVENCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN UN TRASPLANTE HEPÁTICO

Valero Sanz JL, Ybáñez García D, Ferri Bataller R, Valls Pascual E, Negueroles Albuixech R, González Puig L, Muñoz Guillén ML, Nuñez-Cornejo Piquer C, Alcañiz Escandell C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.  
**Objetivo:** Comprobar que el estudio y tratamiento del paciente trasplantado conlleva a una reducción de fracturas osteoporóticas.

**Material y método:** Pacientes que han sido trasplantados de hígado en un hospital de referencia, de forma secuencial y que hayan realizado 1 control al año. Protocolizadamente se registran los datos demográficos, datos de enfermedad de base e información sobre las fracturas clínicas y las detectadas mediante Rx de columna sistemática. Se analizan los valores basales, obtenidos inmediatamente después del trasplante y los obtenidos al año del mismo. Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio al día y 25 OH vitamina D 5600 UI semanales, junto con 200 UI al día de Calcitonina nasal durante el primer trimestre seguido de bisfosfonatos orales (pauta según ficha técnica).

**Resultados:** Se recoge información de 142 pacientes trasplantados de hígado. 104 varones (76.05%) y 38 mujeres (23.95%). La edad media fue de 53,61 años, 53.83 años en las mujeres (28-65) y de 53.4 años en los varones (18-67). El diag-

nóstico de la enfermedad de base que justificó el trasplante se presenta en la tabla:

Diagnóstico	Nº	%
Virus hepatitis C	69	48.60
Enolismo crónico	39	27.46
Virus hepatitis B	12	8.45
Cirrosis biliar primaria	5	3.52
Cirrosis criptogénica	3	2.11
Otros	12	8.45

El número de pacientes que presentaron fracturas basales fue de 23, todas ellas vertebrales y al año se registraron un total de 9 nuevas fracturas, 8 vertebrales y 1 de tobillo. La tasa de fracturas previas al trasplante fue del 13.38%. Al año la tasa de fracturas fue del 7.9%, lo que supone una reducción relativa del riesgo de fractura del 40,95%. Esta reducción fue a expensas de los pacientes con VHC cuya tasa de fracturas paso del 17.34% al 5.79% un año después (RRR 66.6%)

**Conclusiones:** 1. La osteoporosis en el paciente trasplantado es un hecho bien descrito, cuya etiología es considerada multifactorial. 2. El seguimiento, control y tratamiento preventivo en la población trasplantada de hígado conlleva a una reducción significativa de la tasa de fracturas osteoporóticas.

### 18. VARIACIÓN ESTACIONAL DE LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS TRATADAS CON DOSIS TERAPÉUTICAS HABITUALES DE VITAMINA D

Ivorra J, Fedec C, Valls E, Fernández-Llanio N, Alegre JJ, Chalmeta I, Román-Ivorra JA<sup>1</sup>, Beltrán E, Matínez-Cordellat I, Fernández-Matilla M  
 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario. Dr. Peset. Valencia<sup>1</sup>. Servicio de Reumatología Hospital Universitario La Fe. Valencia

La principal fuente natural de vitamina D se obtiene en la piel por la exposición a la radiación ultravioleta B procedente del sol, que varía con la época del año. Este mecanismo es menos eficaz cuando aumenta la edad por lo que en mujeres posmenopáusicas se recomienda utilizar suplementos de vitamina D de al menos 800UI-1000 UI/día. La concentración óptima de 25-hidroxivitamina D (25OHvitD) para normalizar los niveles de PTH y conseguir una máxima absorción del calcio es de 30 ng/mL.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es valorar la efectividad, dependiendo de la época del año, de diferentes dosis de vitamina D utilizadas en la práctica clínica habitual en mujeres tratadas por osteoporosis posmenopáusica.

**Pacientes y métodos:** Se recogieron de forma consecutiva los niveles de 25OHvitD de 164 mujeres posmenopáusicas (edad > 48 años y 12 meses de amenorrea) con osteoporosis, que recibían cualquier tipo de suplemento de vitamina D oral durante al menos 3 meses, con una dosis estable mínima de 800 UI diarias y manifestaban una cumplimentación superior al 80%.

Se compararon los porcentajes de pacientes ( $\chi^2$  cuadrado) que alcanzaban niveles

de 25OHvitD  $\geq$  30 ng/mL en cada estación del año, según su ingesta de suplementos de vitamina D. Se consideraron tres grupos de ingesta. Grupo 1: 800-999 UI/día, Grupo 2: 1000-1600 UI/día y Grupo 3 : > 1600 UI/día.

**Resultados:** La edad media fue de 69  $\pm$  10 años, el IMC (Índice de Masa Corporal) 27,6  $\pm$  4,6 Kg/m<sup>2</sup>, la 25 OH vitamina D media fue de 32,7  $\pm$  14,8 ng/mL. En todas las estaciones del año hay diferencias significativas entre los grupos de ingesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de 25OHvitD iguales o superiores a 30 ng /mL, (tabla). Aunque en invierno los porcentajes de niveles óptimos de 25OHvitD en los grupos 1 y 2 son muy bajos, no se detectan diferencias estadísticamente significativas respecto a las otras estaciones, debido al escaso número de pacientes. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad e IMC entre los grupos de ingesta.

	Grupo 1 (n=82) 800-999 UI/día	Grupo 2 (n=41) 1000-1600 UI/día	Grupo 3 (n=41) >1600 UI/día	P*
Verano (27)	46% (28%-65%)	50% (31%-69%)	100% (80%-100%)	P=0,011
Otoño (92)	26% (16%-35%)	55% (44%-66%)	83% (73%-91%)	P<0,001
Invierno (22)	0% (0-25%)	13% (4%-36%)	89% (67%-97%)	P=0,001
Primavera (23)	16% (4%-39%)	55% (32%-77%)	87% (64%-99%)	P=0,03

**Conclusión:** Sólo los suplementos de vitamina D a dosis superiores a 1600 UI /día, consiguen niveles séricos adecuados de vitamina D durante todas las estaciones del año en la mayoría de los pacientes.

### 19. VALORACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN UNA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA EN VALENCIA Y SU RELACIÓN CON ESTUDIOS DENSITOMÉTRICOS

Pastor Cubillo MD, Rueda Cid A, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C, González Amorós F, Martínez Tomás A  
 Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Antecedentes:** El déficit de vitamina D constituye un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y secundariamente fracturas. La vitamina D mejora la salud ósea y probablemente reduce el riesgo de caídas. Esta vitamina procede de dos fuentes principales: de la síntesis cutánea por la acción de los rayos ultravioleta y de la alimentación. La concentración sérica de 25 (OH) vitamina D define el mejor indicador del estado de la vitamina D.

El valor óptimo de 25(OH) vitamina D no está definido. La IOF (2010), considera deficiencia <20 ng/ml, y suficiencia si es >30 ng/ml, basado en estudios que demuestran que por debajo de este nivel (insuficiencia), se produce un aumento de la PTH o hiperparatiroidismo secundario.

**Objetivo:** Valorar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de 25 (OH) vitamina D en pacientes procedentes de la consulta reumatológica.

**Metodología:** Se valoró la 25 (OH) vitamina D en 278 pacientes (23 hombres y 255 mujeres) procedentes de nuestra consulta de reumatología en la ciudad de Valencia desde octubre 2009 a diciembre 2010. La 25 (OH) vitamina D se cuantificó por radioinmunoanálisis. Se recogió la toma de Calcio y vitamina D y demás tratamientos de osteoporosis, la edad, el sexo, la fecha de extracción del análisis, las cifras de calcio en sangre y orina de 24 h, de PTH, de FA, de FATR, osteocalcina, y CTX.

**Resultados:** El porcentaje de pacientes con deficiencia de vitamina D es del 19.78%, de los que el 6.8% presentaban valores densitométricos de osteoporosis y el 7.9% de osteopenia. El porcentaje de pacientes con insuficiencia de vitamina D fue de 37.41%, de los cuales el 12.5% presentaban osteopenia y el 16.5% osteoporosis en la densitometría ósea.

**Conclusiones:** Se observa una elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en el grupo de pacientes de nuestra consulta reumatológica en Valencia asociándose en un 43.7% de casos a osteoporosis/osteopenia por lo que consideramos necesario por parte de la población el consumo de suplementos de vitamina D y medidas higiénico-dietéticas adecuadas.

## 20. VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SEGÚN LA ESTACIÓN DEL AÑO EN UNA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA DE VALENCIA

Pastor Cubillo MD, Rueda Cid A, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C, González Amorós F, Martínez Tomás A Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Introducción:** La 25 (OH) vitamina D procede de dos fuentes principales: de la síntesis cutánea por la acción de los rayos ultravioleta y de la alimentación. Por ello es interesante detectar si la variación de radiación ultravioleta según la época del año influye en los niveles de vitamina D de la población. Los bajos niveles de vitamina D son un importante factor de riesgo para presentar osteoporosis y secundariamente de fracturas.

**Objetivo:** Estudiar la variación de los niveles de 25(OH) vitamina D según la estación del año, en una población de pacientes procedentes de la consulta reumatológica.

**Metodología:** Se valoró la 25 (OH) vitamina D en nuestro grupo poblacional compuesto por 278 pacientes (23 hombres y 247 mujeres) procedentes de nuestra consulta de reumatología en la ciudad de Valencia. La 25 hidroxivitamina D3 se cuantificó por radioinmunoanálisis. Se recogió la toma de Calcio y vitamina D y demás tratamientos de osteoporosis, la edad, el sexo, la fecha de extracción del análisis, las cifras de calcio en sangre y orina de 24 h, de PTH, de FA, de FATR, osteocalcina, y CTX. Se seleccionaron dos grupos, uno formado por los pacientes cuya extracción sanguínea se hubiera hecho en invierno y otro en verano.

**Resultados:** El porcentaje de pacientes con insuficiencia en vitamina D en invierno fue del 18,75% y de deficiencia fue de 38,75 %. En verano los niveles de insuficiencia fueron de 9,37% y los de deficiencia del 50%.

**Conclusiones:** En nuestra ciudad mediterránea se observa una elevada prevalencia de pacientes con insuficiencia/deficiencia de vitamina D sin observar diferencias significativas en el número total de pacientes según la estación del año en la que se ha evaluado. Si hemos encontrado diferencia en el % de pacientes con insuficiencia en vitamina D, siendo mucho más elevado en invierno.

## 21. CARACTERÍSTICAS DE 869 MUJERES CON DENSITOMETRÍA ÓSEA AXIAL (DEXA) DE UN REGISTRO LOCAL. ESTUDIO PRELIMINAR

Rosas J, Senabre JM, Santos-Ramírez C<sup>1</sup>, Santos-Soler G, Barber X<sup>2</sup>, Sánchez-Barrioluengo M<sup>3</sup>, E. Salas, Cano C<sup>4</sup>, Riestra R<sup>4</sup>, Llahí N<sup>4</sup> Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa y Hospital de Denia (Alicante)<sup>1</sup>. CIO-UMH de Elche<sup>2</sup>. INGENIO (CSIC-UPV)<sup>3</sup> y Enfermería de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)<sup>4</sup>

**Objetivos:** Conocer las características de los pacientes a los que se les realiza densitometría ósea (DO) axial en la Unidad Funcional de Osteoporosis en Reumatología de la Marina Baixa (UFOR-MB).

**Material y métodos:** Estudio transversal que incluye los primeros 950 pacientes remitidos para DO axial (GE Lunar DPX PRO), realizado por Enfermería de Reumatología del C. de Especialidades de Benidorm, desde su puesta en marcha, en febrero-2010 hasta 31 de diciembre-2010. Además de los resultados de la DO lumbar y cadera, se recogen datos generales de los pacientes, servicio remitente, edad de menopausia, factores de riesgo de osteoporosis (OP), IMC, fracturas previas, tratamiento actual para OP. Para el análisis de los datos se han utilizado técnicas descriptivas y contrastes de hipótesis paramétricos (t-Student para muestras relacionadas e independientes, ANOVA, correlaciones de Pearson, chi-cuadrado) para la caracterización de los pacientes epidemiológicamente y para el estudio de diferencias según posibles factores de riesgo. Todos los análisis se han realizado utilizando el paquete estadístico R (The R Development Core Team(2010), Viena, <http://www.R-project.org>).

**Resultados:** 869 pacientes (91%) eran mujeres, con edad media de 62+11 años (mediana: 62 años; rango: 19-92 años). Remitidas por Reumatología: 70%, Atención Primaria: 17%, COT: 4%, Ginecología: 4% y Otros: 5%. La edad de meno-

pausia media fue 47.5±5 años (mediana: 49 años; rango: 28-61 años). Factores de riesgo OP: menopausia <45 años: 35% (mediana: 40 años); 18% fumaban; IMC medio: 28±5 (mediana: 27; rango: 16-54), siendo significativamente menor (p<0.01) entre las pacientes con OP (25.33) respecto a las que presentaban DO normal (29.50) u osteopenia (27.89); el 10% tenían antecedentes de fractura de cadera materna; el 32% habían presentado alguna fractura previa (colles: 39%, vertebral: 26%, cadera: 10%, otras: 25%), de los que el 26% tenían un resultado normal de la DO lumbar, el 39% osteopenia y el 35% OP. El 29% sufrían enfermedades osteopenizantes (enf. inflamatoria reumática: 40%; enf. endocrina: 31%; neoplasias: 8% y enf. inflamatoria intestinal: 6%). El 20% seguían tratamientos osteopenizantes (Corticoides: 57%, hormona tiroidea: 38%). El 48% estaban recibiendo tratamiento activo (Bifosfonatos orales el 63% e intravenoso el 6%; el 14% ranelato de estroncio; 10% raloxifeno y el 6% PTH).

El tratamiento se retiró en el 14% de los pacientes por DO normal y ausencia de factores de riesgo. El resultado de la DO lumbar vs cuello femoral fue normal en 33% vs 35%, osteopenia en 37% vs 44% y OP en 26% vs 9%. Entre las 720 pacientes con ambas DO, el índice de correlación kappa fue 0.52 (IC: 0.47-0.58).

**Conclusiones:** 1. Un tercio de las pacientes han presentado menopausia precoz. 2. Probablemente por el número de pacientes procedentes de Reumatología, existe un predominio de pacientes con enfermedades inflamatorias y uso de corticoides. 3. Un tercio habían sufrido alguna fractura en la edad adulta, de los que el 39% presentaban osteopenia en la DO lumbar. 4. La mitad de los pacientes estaban recibiendo tratamiento activo. 5. El grupo terapéutico utilizado con mayor frecuencia son los bifosfonatos. 6. En uno de cada 6 pacientes en tratamiento, se les retiró por DO normal y no presentar ningún factor de riesgo, con el ahorro económico resultante. 7. En pacientes sin factores de riesgo definidos para OP, no se debería iniciar tratamiento activo, al menos hasta contar con una DO.



**22. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS QUE INFLUYEN EN EL AVANCE DE LA ENFERMEDAD**

Sánchez-Barrioluengo M<sup>1</sup>, Barber X<sup>2</sup>, Rosas J<sup>3</sup>, Senabre JM<sup>3</sup>, Santos-Ramírez C<sup>4</sup>, Santos-Soler G<sup>3</sup>, Salas E<sup>3</sup>, Cano C<sup>5</sup>, Riestra R<sup>5</sup>, Llahí N<sup>5</sup> INGENIO (CSIC-UPV)<sup>1</sup>. CIO-UMH<sup>2</sup>. Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa<sup>3</sup> y Hospital de Denia<sup>4</sup> (Alicante) y Enfermería de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)<sup>5</sup>

**Objetivos:** Analizar cuáles son los factores de riesgo que agravan la osteopenia y causan la osteoporosis en cadera total (CT), columna lumbar (CL) y/o cuello femoral (CF).

**Material y métodos:** Estudio transversal en 493 mujeres diagnosticadas de osteopenia u osteoporosis en CT, CL y/o CF mediante una densitometría ósea axial en la Unidad Funcional de Osteoporosis en Reumatología de la Marina Baixa en 2010. Utilización de la regresión logística para obtener las Odds Ratios (ORs), como estimadores del riesgo relativo, y sus Intervalos de Confianza al 95% (IC95%). Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS.

**Resultados:** La edad media de las mujeres es 63,9±0,8 años (mediana=63, rango=34-92). Una cuarta parte tuvieron menopausia precoz, sobrepeso u obesidad (20,7% y 6,3% respectivamente) y habían fumado alguna vez. Sólo el 1,4% admitían beber alcohol. El 38,7% sufrieron algún tipo de fractura previa y el 11% de sus madres habían presentado fractura de cadera. Al 30,2% se le diagnosticó una enfermedad osteopenizante y el 57,6% recibió tratamiento para esta.

De las pacientes con una disminución mineral ósea en la CT, el 87,7% sufrían osteopenia y, el resto, osteoporosis. Las mayores de 65 años triplican el riesgo de osteoporosis y las que han tenido una fractura previa lo multiplican por dos. Un mayor IMC o haber recibido un tratamiento osteopenizante disminuye el riesgo.

Para la disminución mineral ósea en CL, el 59,4% fue diagnosticada de osteopenia. La edad y una fractura previa son factores de riesgo, aunque más leves que para la CT. El tratamiento osteopenizante duplica el riesgo de osteoporosis. Sólo el IMC actúa como factor protector.

El 82,1% de los pacientes con disminución ósea en el CF, fue diagnosticado de osteopenia. Ser mayor de 65 años o una fractura previa triplica el riesgo y, ade-

Tabla 1. Odds ratio de los factores de riesgo de osteoporosis

	Cadera total		Columna lumbar		Cuello femoral	
	Factor	OR	Factor	OR	Factor	OR
Factores de riesgo	> 65 años	3,7**	> 56 años	1,6*	> 65 años	3,1**
	Fractura previa	1,9**	Fractura previa	1,5*	Fractura previa	2,8***
			Tto. osteopenizante	2,0***	Fumar	2,1*
Factores protectores	IMC	0,1***	IMC	0,2***	IMC	0,13***
	Tto. osteopenizante	0,5*			Menopausia precoz	0,5*
Factores que no influyen	Fumar		Fumar		Beber	
	Beber		Beber		Fractura materna	
	Enf. osteopenizante		Enf. osteopenizante		Enf. osteopenizante	
	Fractura materna		Fractura materna		Tto. osteopenizante	
	Menopausia precoz		Menopausia precoz			

\*\*\* P-valor<0,01; \*\*P-valor<0,05; \*P-valor<0,1

más, fumar lo multiplica por dos. El IMC y la menopausia precoz disminuyen hasta en un 90% la probabilidad de osteoporosis.

**Conclusiones:** 1. La edad del paciente y una fractura previa son factores de riesgo para el avance de la osteopenia a la osteoporosis en CT, CL y CF. 2. El IMC es un factor protector, siendo las mujeres delgadas las más propensas a sufrir osteoporosis. 3. Fumar y beber parecen aumentar el riesgo a pesar de no ser suficientemente significativas. 4. El tratamiento osteopenizante es un factor de riesgo para la osteoporosis en CL, pero no en CT (que es protector) y en CF. 5. La menopausia precoz, una enfermedad osteopenizante y una fractura materna no son factores de riesgo que influyan en el agravamiento de la osteopenia hacia la osteoporosis en nuestra población de estudio.

**23. ESTUDIO DE OTROS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE BAJA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DIABETES MELLITUS Y DISLIPEMIA**

García Armario MD<sup>1</sup>, Muñoz Gil S<sup>2</sup>, Muñoz Mira P<sup>3</sup>, Mut Dólera T<sup>4</sup>, Martínez Moreno I<sup>1</sup> Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva<sup>1</sup>. Hospital de Manises<sup>2</sup>. Hospital d'Ontinyent<sup>3</sup>. Hospital de La Ribera, Alzira<sup>4</sup>

**Introducción:** La Osteoporosis es una de las enfermedades metabólicas óseas más frecuentes en nuestra población. Su etiopatogenia aún no es totalmente conocida, y aunque conocemos muchos factores de riesgo y protección de la misma, probablemente existan otros factores aún desconocidos que influyan en su aparición.

La Hipertensión Arterial (HTA), la Diabetes Mellitus (DM) y la Dislipemia (DLP) son enfermedades muy prevalentes en nuestro medio y su influencia en ciertas patologías como la Cardiopatía Isquémica es bien conocida, pero puede que también influyan en otros sistemas como en el metabolismo óseo.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue evaluar si existe asociación entre padecer HTA, DM y DLP y los valores de densidad mineral ósea.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes, observacional, transversal realizado desde Enero de 2009 hasta Octubre de 2010, en el que se incluyeron todos los pacientes derivados por primera vez a la consulta de Reumatología para valoración de osteoporosis en un hospital comarcal. De cada paciente se registraron variables sociodemográficas (edad, sexo) y enfermedades previas como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Dislipemia. Se excluyeron pacientes con factores de riesgo de osteoporosis establecidos (menopausia precoz, tabaco, alcohol, fármacos-corticoides, anti-

coagulantes, antiepilépticos- y antecedentes familiares). A todos los pacientes se les realizó una Densitometría ósea periférica de calcáneo, obteniendo el valor de la T-score. Se realizó un análisis estadístico con el programa SPSS 16.0.

**Resultados:** Se incluyeron 156 pacientes. Fueron excluidos 27 pacientes, 5 de ellos por falta de datos y otros 22 pacientes con factores de riesgo de osteoporosis establecidos, analizándose un total de 135 pacientes. Los pacientes tenían 58±9 años de edad media y 98,5% eran mujeres. El 23% de los pacientes eran hipertensos, el 8% diabéticos, y el 7,4% padecían dislipemia. Un 5,2% de los pacientes tenía HTA y DM., 2,2% padecía HTA y DLP, y no había ningún paciente con DM y DLP o las 3 patologías al mismo tiempo. Los valores medios de T-score en calcáneo en pacientes con HTA, DM y DLP y en pacientes sin ninguna de estas patologías se detallan en la tabla 1.

Enfermedad (n)	NO T-score medio ± SD	SI T-score medio ± SD	Valor de p
HTA (31)	-1.23 ±0.93	-1.19 ±1.22	0.87
DM (11)	-1.26 ±0.95	-0.72 ±1.43	0.25
DLP (10)	-1.24 ±0.99	-0.90 ±1.18	0.3
HTA+DM (7)	-1.25 ±0.92	-0.74 ±1.66	0.19
HTA+DLP (3)	-1.27 ±0.91	-1.90 ±1.28	0.25
DM+DLP (1)	-1.27 ±0.94	-0.94 ±1.27	0.18

**Conclusiones:** No existen suficientes datos para establecer una asociación entre padecer HTA, DM o DLP y tener osteoporosis, aunque existe una tendencia significativa de la DM como factor protector. Es necesario realizar estudios con mayor tamaño muestral para confirmar esta hipótesis.

**24. ESTUDIO DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON NEOPLASIA DE MAMA**

Muñoz Gil S<sup>1</sup>, Torregrosa Maicas MD<sup>2</sup>, Muñoz Mira P<sup>3</sup>, Girones Sarrio R<sup>2</sup>, García Armario MD<sup>2</sup>, López Tintero P<sup>2</sup>, Mut Dólera T<sup>4</sup>, Camacho Avelino IM<sup>1</sup>, Conesa Mateos A<sup>1</sup>, Martínez Moreno F<sup>1</sup>

Hospital de Manises<sup>1</sup>. Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva<sup>2</sup>. Hospital General d'Ontinyent<sup>3</sup>. Hospital de La Ribera, Alzira<sup>4</sup>

**Objetivo:** Describir las características de las pacientes con diagnóstico de neoplasia de mama remitidas a la Unidad de Osteoporosis de Reumatología del Hospital d'Ontinyent desde el Servicio de Oncología, en el Área Sanitaria de La Vall d'Albaida durante el año 2010.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio de cohorte transversal de pacientes con diagnóstico de neoplasia de mama derivadas a Reumatología para el estudio de Osteoporosis. Se realiza un registro y descripción de los datos socio-demográficos, las características de la neoplasia de mama, los factores de riesgo para osteoporosis y fracturas por fragilidad, el diagnóstico definitivo y el tratamiento que se inicia en las pacientes con neoplasia de mama. Se utiliza para esto el sistema estadístico SPSS 17.0

**Resultados:** Se derivaron a la Unidad de Osteoporosis un total de 71 pacientes, con una edad media de 61.2 años (37-80 años). El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de la neoplasia de mama era de 26.86 meses (mediana 17 meses) siendo posmenopáusicas el 76.1% de ellas. Una única paciente había presentado neoplasia de mama bilateral y ninguna de ellas metástasis. El tratamiento recibido era: mastectomía radical 52.1%, radioterapia 67.6%, quimioterapia 63.4%, hormonoterapia 39.4%, tamoxifeno 32.4%, análogos GnRH 15% e inhibidores de la aromataza 88.8%. Los factores de riesgo para osteoporosis se presentan en la tabla 1. Se diagnosticó osteoporosis con alto riesgo de fractura a 9 pacientes (12.7%), osteoporosis en 20 pacientes (28.2%) y osteopenia en 27 pacientes (38%). Los

**Tabla 1. Factores de riesgo para osteoporosis de las pacientes**

Factor	n	%	Factor	n	%
Menopausia precoz	13	19.4	AP fractura cadera	2	2.8
Menopausia inducida	18	25.4	AP otras fracturas	9	12.7
IMC < 22	6	8.6	AF osteoporosis	14	19.7
AP ≥ 1 fracturas	19	26.7	AF fractura cadera	14	19.7
AP fractura vertebral	3	4.2	Tratamiento corticoesteroides	1	1.4
AP fractura Colles	5	7	Tabaquismo	7	9.9

**Tabla 2. Valores densitométricos obtenidos (mediana; desviación estándar)**

DXA	Lumbar	Cuello femur	Femur total
DMO	0.948±0.17	0.810±0.13	0.882±0.14
T-Score	-2.1±1.4	-1.40±1.07	-1.0±1.07
Z-Score	-0.5±1.27	-0.30±0.98	-0.20±0.95

resultados densitométricos se muestran en la tabla 2. En radiografías de columna, 27 pacientes presentaban ≥1 acunamiento vertebral y 5 de ellas ≥ 1 fractura vertebral. Se inició tratamiento con suplementos de calcio+vitamina D en el 55 pacientes y bifosfonatos orales o endovenoso en 43 pacientes (60.5%): ibandronato 10 pacientes, risedronato 20 pacientes, alendronato 10 pacientes y zoledronato 3 pacientes.

**Conclusiones:** La mayoría de las pacientes con neoplasia de mama derivadas a la Unidad de Reumatología precisaron iniciar tratamiento para la osteoporosis, ya que presentaban disminución de la DMO y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad.

**25. VALORACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ANTES DEL INICIO DE TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS. ¿LA MEJOR PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS MANDIBULAR?**

Calvo Catalá J, Campos Fernández C, Rueda Cid A, Bagán Sebastián JV\*, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C  
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. Servicio de Estomatología\*

**Antecedentes:** La osteonecrosis mandibular (ONM) afecta a un caso cada 10.000-100.000 pacientes tratados con bifosfonatos (Bf) por osteoporosis (OP). A pesar de su poca incidencia, se trata de un problema clínico con consecuencias importantes, por lo que todos debemos contribuir a minimizar su presentación. Un hecho por todos reconocido es que muchos pacientes reciben tratamiento antiosteoporosis sin valorar factores de riesgo y en muchas ocasiones, solo basándose en niveles densitométricos ligeramente por bajo de la normalidad o incluso en densitometrías periféricas de poco valor diagnóstico y pronóstico.

**Objetivos:** Analizar un grupo de 5 pacientes diagnosticados de ONM en el Servicio de Estomatología de nuestro Hospital, para valorar si el tratamiento con Bf estaba correctamente indicado.

**Metodología:** Aplicaremos el índice de FRAX (IF) a los pacientes diagnosticados de ONM según los criterios aceptados, sin incluir DMO (ya que no tenemos datos iniciales en dos casos y en otros tres casos no se habían realizado DMO central). Consideramos la indicación correcta de tratamiento con 3% de riesgo en cadera y 20% en fracturas mayores. Todos ellos habían recibido tratamiento con Bf.

**Resultados:** Los cinco pacientes son mujeres con edad media de 72.2 años (58-77), diagnosticados de ONM en el Servicio de Estomatología, donde habían sido remitidos como centro de referencia (no son solo pacientes del Departamento

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad	77	80	58	75	71
Sexo	M	M	M	M	M
Peso	60	56	63	57	69
Estatura	156	151	157	150	159
Fr. Previa	no	si	no	no	no
Fr. C. padres	no	no	no	no	no
Fumador	no	no	SI	no	no
Corticoides	SI	no	no	no	SI
AR	SI	no	no	no	SI
OP secund.	no	no	no	no	no
Alcohol	no	no	no	no	no
IF	32 -17	27 - 11	5.8 - 0.8	11 - 2.9	23 - 8.2
Indic. Tratº	si	si	no	no	si

Valencia Hospital general). Aplicando el IF, solo 3 de los pacientes tenían una correcta indicación de tratamiento con Bf. Cuatro habían sido tratados durante más de 3 años y uno, durante 2 años. Dos pacientes estaban diagnosticados de artritis reumatoide y los dos habían sido tratados con corticoides.

**Conclusiones:** 1. Una correcta indicación del tratamiento con Bf hubiera evitado la ONM en 2 de los 5 casos (40%). 2. La aplicación de factores de riesgo es indispensable en la correcta indicación terapéutica de la OP. 3. El IF, a pesar de no estar validado en España, parece el método de valoración más aceptado en la actualidad.

Resúmenes **CASOS****26. UTILIDAD DEL MÉTODO BIOFOOT PARA EL ESTUDIO DE LAS PRESIONES PLANTARES EN EL DISEÑO DE ORTESIS. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Ybáñez García D, González Puig L, Valero Sanz JL, Valls Pascual E, Alcañiz Escandell C, Negueroles Albiuxech R, Muñoz Guillén M, Núñez-Cornejo Piquer C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Objetivo:** El estudio de las presiones plantares y las fuerzas de reacción durante la marcha para el diseño de ortesis, como método válido encaminado al tratamiento de algias plantares.

**Material y método:** La exploración se efectúa introduciendo en el calzado habitual del paciente, las plantillas instrumentadas del sistema Biofoot del Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV). El sistema permite un estudio de las presiones en la interfase pie-calzado, midiendo las presiones dinámicas dentro del calzado durante la marcha, a la cadencia habitual del paciente. El software incorporado configura y analiza los diferentes parámetros útiles para el usuario. Para el estudio el pie se divide en 5 regiones: externa, interna retropié, mediopié y antepié. Se recogen los picos máximos de presión máxima y su período de duración correspondiente a la presión máxima recogida por un sensor en una determinada zona del pie durante el apoyo.

El patrón de presiones obtenido contribuye a la elaboración de las plantillas de descarga con los pads necesarios para modificar el apoyo y sus posteriores comprobaciones.

**Descripción del caso:** Varón sin antecedentes de interés de 61 años que tras una marcha prolongada, presenta de forma súbita dolor agudo en zona interna del pie izquierdo y que provoca una marcha claudicante. La exploración evidencia la existencia de unos pies cavos. La ecografía dos días después pone de manifiesto una rotura de 1 cm en la fascia plantar a nivel de zona media interna del pie izquierdo. Ese mismo día se realiza estudio mediante el sistema Biofoot, diseñando posteriormente la ortesis según análisis de presiones con resultados satisfactorios. A los 4 meses el paciente está asintomático, se retira la ortesis y se hace nuevo estudio donde se comprueba no solo la cicatrización de la fascia plantar sino también el restablecimiento del arco interno del pie.

**Discusión:** Se ha discutido mucho sobre el beneficio de realizar las plantillas de modo personalizado y conformado para cada paciente y aunque hay autores que obtienen mejores resultados al elaborar plantillas con ayuda del estudio de las presiones, realmente los datos difieren mucho de unos autores a otros. Este caso se presenta como ejemplo de cómo el estudio de las presiones plantares mediante el sistema Biofoot del IBV ha permitido la correcta aplicación de ortesis en un caso de rotura de fascia plantar y que tras 4 meses ha permitido la supresión de las mismas con resultado de restauración ad integrum.

**27. TROMBOSIS DE ARTERIA HUMERAL SIMULANDO UNA MONOARTRITIS DE CODO**

Feced Olmos C, Alegre Sancho JJ, Ivorra Cortés J, Fernández-Llanio Comella N, Chalmeta Verdejo C, Beltrán Catalán E, Román Ivorra J, Fernández Matilla M, Martínez Cordellat I, De la Morena Barrio I

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

**Introducción:** Dentro de las trombosis arteriales periféricas, la prevalencia de la trombosis aguda de la arteria humeral es sólo del 3%. Exponemos un caso con una presentación clínica atípica.

**Caso clínico:** Mujer de 66 años que consulta por un cuadro de dolor, tumefacción e impotencia funcional de codo izquierdo que comenzó espontáneamente, de forma brusca, 7 días antes. Asociaba un aumento local de temperatura, pero en ningún momento existió fiebre ni otra clínica acompañante. El cuadro se acompañó inicialmente de frialdad de la mano, pero esta clínica cedió a los tres días.

Se trataba de una paciente fumadora, dislipémica y afecta de un temblor esencial. Por anamnesis la paciente refería una historia compatible con una artritis intermitente afectando carpos, muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales desde hacía varios años, y había sido intervenida de un síndrome de tunel carpiano. A la inspección destacaba una actitud del codo en flexo de unos 40°, con tumefacción, eritema y aumento de temperatura local; sin evidenciarse otros cambios significativos de coloración en el resto de la extremidad. Existía limitación a la movilidad, tanto activa como pasiva, fundamentalmente a la flexoextensión, que era incompleta. Existía una ligera frialdad relativa de los dedos de dicha extremi-

dad con buen relleno capilar y pulsos conservados, pero ligera asimetría del pulso radial respecto al contralateral.

Aportaba una analítica realizada en urgencias donde destacaba: PCR: 115 mg/dl; Dímero D: 469 ng/ml; Fibrinógeno 550 mg/dl. Leucocitos: 13400 (10800 Nl).

Se practicó un estudio ecográfico donde se descartó la afección articular y se objetivó, en cambio, un engrosamiento hipoecoico, heterogéneo, de la musculatura extensora-supinadora. El estudio Doppler permitió detectar una oclusión parcial de la arteria humeral a nivel de flexura del codo. Estos hallazgos fueron confirmados, a continuación, por los cirujanos vasculares, quienes iniciaron tratamiento con Cilostazol, heparina de bajo peso molecular y aspirina. A día de hoy no disponemos, de momento, de datos acerca de la evolución de la paciente.

**Discusión:** La trombosis arterial aguda es la interrupción brusca del aporte sanguíneo en un territorio por obstrucción de la arteria que lo irriga, bien porque existía una estenosis previa o por la existencia de un aneurisma a ese nivel y, generalmente, por la influencia de factores precipitantes (estados de hipercoagulabilidad, bajo gasto, tabaquismo...). Clínicamente se manifiesta como dolor intenso, palidez, frialdad, parestias y pérdida de fuerza distal a la oclusión, con abolición de pulsos distales. En el caso de nuestra paciente, la clínica carecía de la mayoría de los signos sugestivos de trombosis arterial aguda simulando, en cambio, una monoartritis aguda. Revisando la literatura no hay casos similares descritos y sólo se ha descrito el dolor y la impotencia funcional de codo, cuando la trombosis de la arteria humeral se asocia a fracturas supracondíleas<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Babala J, et al. *Rozhl Chir* 2001; 80: 545-8. <sup>2</sup>Broudy AS, et al. *J Trauma* 1979; 19: 540-3.

## 28. TVP VERSUS QUISTE DE BAKER EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

Ferri Bataller R, Valero Sanz JL, Muñoz Guillén ML, Ybáñez García D, González Puig L, Neguerols Albuixech R, Núñez Comejo C, Valls Pascual E, Alcañiz Escandell C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Caso clínico:** Paciente mujer de 49 años de edad, diagnosticada de Artritis Reumatoide desde hace 25 años, en tratamiento con Methotrexate 7,5 mg a la semana, Humira 40 mg s.c/15 días), AINES, calcio y Vitamina D, acude a consulta externa de Reumatología por presentar dolor súbito en rodilla izquierda, sin ningún traumatismo previo, con gran sensación de bloqueo en hueso poplíteo. A la exploración presenta derrame articular y tumefacción en región gemelar izquierda, por lo que se realiza artrocentesis y se extraen 30 c.c. de líquido sinovial, de características macroscópicas inflamatorias. Se pauta antiinflamatorios y reposo en domicilio.

Ante la no mejoría del cuadro clínico, y aparición de aumento de temperatura local, y urgencia, la paciente acude al servicio de Urgencias, siendo diagnosticada de celulitis, pautando tratamiento antibiótico y antiinflamatorio.

Seis días después la paciente acude a la consulta de Reumatología, donde continúa presentando cuadro de tumefacción en región gemelar y sensación de bloqueo articular. Ya se dispone del cultivo del líquido sinovial, que es negativo. Se realiza ecografía, en donde se observa derrame articular escaso así como quiste de Baker, por lo que es ingresada en el Servicio de Reumatología.

Exploración física: Tª 36°C, T.A.: 144/94 mmHg; F.C.: 114 lpm. B.E.G. C y O. NH y NC. Eupneica en reposo. A.C.: tonos rítmicos sin soplos. A.P.: MVC sin ruidos sobreañadidos. Expl. Abdominal: Abdomen blando y depresible, no VM, no dolor a la palpación. No signos de irritación peritoneal. Extremidades: Tumefacción dolorosa, con aumento de temperatura y urgencia, desde rodilla hasta pie

izquierdo, sin poder palpar cordones venosos. Placa eritematosa más caliente a nivel de la pantorrilla. Derrame sinovial en rodilla izquierda.

Exploraciones complementarias: En Urgencias: Dímero D: 409 ng/mL. PCR: 51 mg/L, Fibrinógeno: 489mg/dL. Bioquímica, hematología, hemostasia en planta: normal.

Ecografía doppler: vena común, superficial y poplítea izquierda

permeables y con buena respuesta a las maniobras exploratorias. No signos de TVP izquierda. Cayado de la safena interna permeable. Se observa una imagen quística en hueso poplíteo de aprox. 2,5x3,6 cm. con una morfología alargada en la parte inferior que se hace más profunda y comunica con un hematoma organizado más profundo entre los gemelos y sóleo que mide aproximadamente 6x4x11 cm., compatible con rotura del quiste de Baker con hematoma.

**Evolución:** Se practica centesis del hematoma, extrayendo 65-70 c.c. de líquido hemático oscuro y denso que se envía a cultivo, con clara mejoría del dolor, tumefacción e hinchazón gemelar.

**Diagnóstico:** Quiste de baker poplíteo izquierdo roto con gran hematoma fluctuante en zona media gemelar.

**Seguimiento:** La paciente fue dada de alta con tratamiento antiinflamatorio, así como anticoagulación profiláctica. Fue vista posteriormente en consulta de Reumatología, persistiendo ligeras molestias a nivel de rodilla izquierda, pero en clara resolución. El análisis del líquido hemático no presentaba ninguna característica destacable. Queda pendiente de realizar ecografía de control.



## 29. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN UN PACIENTE CON POLIMIALGIA REUMÁTICA

Martínez Tomás A, Rueda Cid A, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C, González Amorós F  
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Introducción:** La polimialgia reumática (PMR) se caracteriza por dolor e incapacidad funcional en cintura escapular y/o pelviana. Suele debutar a partir de la quinta década de la vida, generalmente alrededor de los 70 años, y cursa con aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). Guarda una estrecha relación con la arteritis de la arteria temporal y, al igual que esta entidad, la respuesta al tratamiento con corticoides suele ser rápida y eficaz.

**Caso clínico:** Varón de 68 años remitido desde Atención Primaria por cuadro de artromialgias de predominio en cintura escapular de 3 meses de evolución y dudosa claudicación mandibular, que no había respondido a dosis bajas de deflazacort. No asociaba fiebre, cefalea ni alteraciones visuales. El paciente refería además disnea desde hacía 6 meses de medianos esfuerzos. En la analítica se objetiva VSG de 78 mm/h, PCR de 9,6 mg/dl, ANA positivos (1/80), ENA negativos, ANCA 1/40 y factor reumatoide negativo. Densitometría cadera y lumbar normal. En la radiografía de tórax se observa un patrón intersticial compatible con fibrosis pulmonar que fue confirmado con una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).

Con la sospecha clínica a PMR, se inicia tratamiento con 15 mg de prednisona más suplementos de calcio y vitamina D, con mejoría de la clínica y disminución

progresiva de los reactantes de fase aguda. Después se realizó pauta descendente lenta de corticoides. Además el paciente fue remitido a consulta de Neumología para seguimiento de patología pulmonar, donde se inició tratamiento con azatioprina (150mg/día).

Fue ingresado en Neumología 7 meses después por aumento agudo de su disnea que había pasado a ser de mínimos esfuerzos. En la TCAR torácica aparecieron signos radiológicos de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial. Se realiza una biopsia pulmonar, con el diagnóstico histológico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) ante cuyos resultados, se incrementa la dosis de prednisona a 1mg/Kg, sustituyendo la azatioprina por ciclofosfamida v.o. y se pauta oxigenoterapia continua domiciliaria.

Un mes después el paciente consulta por dolor intenso y brusco en zona de raquis dorsal, y ante la sospecha clínica de fractura vertebral se realiza estudio radiológico, confirmando un acunamiento en T9. Se añade al tratamiento parches de fentanilo y parathormona.

**Discusión:** La enfermedad pulmonar intersticial es una afección que puede estar presente en el curso evolutivo de la AR, LES, esclerosis sistémica, PMS, síndrome de Sjögren o EMTC, no siendo habitual en la PMR o PAN, por lo que inicialmente planteamos otros diagnósticos diferenciales. Sin embargo, las sucesivas pruebas complementarias realizadas concluyeron que nos encontrábamos ante dos entidades clínicas distintas que habían aparecido en un mismo paciente. Cuando la fibrosis pulmonar es secundaria a enfermedades sistémicas suele tener un curso menos agresivo y responde mejor al tratamiento que una fibrosis pulmonar idiopática.

La fractura aparecida en el paciente, nos recuerda la importancia de la osteoporosis corticoidea y la necesidad de establecer medidas preventivas.



### 30. NOCARDIOSIS PULMONAR EN PACIENTE CON PAN

González-Cruz Cervellera MI, González Amorós F, Rueda Cid A, Campos Fernández C, Pastor Cubillo MD, Martínez Tomás A, Fenolosa Costa C, Calvo Catalá J. Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Antecedentes:** La nocardia produce infecciones en todo tipo de pacientes (10-40% sanos), pero con más frecuencia en inmunodepresión celular. El pulmón es el primer órgano afectado, con clínica y patrón radiológico inespecíficos, pudiendo diseminarse por vía hematogéna. El diagnóstico requiere su sospecha, dado que sus características clínicas, radiológicas y analíticas son indistinguibles de otros procesos neumológicos, siendo el fracaso terapéutico la principal razón de su consideración. El diagnóstico es tardío (40 días) y la mortalidad elevada. Hay que realizar pruebas de imagen al inicio del tratamiento y en los meses 1, 3, 6 y 12, así como a los 6 y 12 m de curación clínica por recidivas tardías. El diagnóstico se establece por el cultivo del esputo. La nocardia asteroides es el tipo de nocardia más frecuentemente implicado en estos procesos.

**Caso clínico y resultados:** Varón de 57 años que ingresa por cuadro de 1 semana de fiebre y dolor pleurítico en costado derecho.

Diagnosticado de PAN un año antes, con afectación cutánea (úlceras en mmii) y de sistema nervioso periférico, constatando en biopsia nervio sural una vasculitis de vaso mediano y pequeño calibre. pANCA 1/80, anti mpo1.3. Con este diagnóstico, se inicia tratamiento con ciclofosfamida y corticoides.

A su ingreso, son evidentes crepitantes en base derecha. Mantiene lesiones residuales de sus lesiones cutáneas en mmii.

Análítica: Hb 10.2, L 8200, VS 74, PCR 24.4. Ag legionella y neumococo: negativos. Mantoux negativo. Esputo: BAAR negativo.

TACAR pulmonar: leve derrame pleural dcho. con imagen pseudonodular en cisura mayor, de escasa densidad compatible con líquido en cisura. Parénquima pulmonar normal. Mediastino normal.

Se inicia tto. con Tazocel, Claritromicina y ante persistencia de la fiebre se cambia a Meropenem por sospecha de infección nosocomial.

Ante no mejoría, se realiza toracocentesis: líquido pleural: BAAR, cultivos aerobio y anaerobio, PCR VEB, VVZ, CMV, Micobacterias y HHV6 negativos. Citología: macrófagos y elementos inflamatorios.

Otras exploraciones: Ecocardiografía: normal. TC abdomino-pélvico normal.

Tras 1 semana de tto. iv con Meropenem cesa el síndrome febril y ante buen estado, se procede al alta hospitalaria.

Al mes reingresa por cuadro semejante, persistiendo buen estado general. Tª 37.7°C. Análítica: Hb 13.2, L16000 (N 96.1%), PCR 8.8, VS 96. Hemocultivos: negativos. Rx tórax: aumento de densidad de aspecto pleural y parenquimatoso, derrame pleural dcho. TACAR pulmonar: varios nódulos de 1-2cm en segmento posterior del LS dcho, segmento apical del lóbulo inferior dcho.

Fibrobroncoscopia: bronquiectasias. Citología BAS: linfocitos y macrófagos con células bronquiales sin atipias. Cultivo BAS: crecimiento de Nocardia Asteroides sensible a Cotrimoxazol y Amikacina.

**Conclusiones:** La falta de sospecha inicial hace que su diagnóstico se retrase. El tratamiento incluye como antibióticos adecuados la amikacina, imipenem, ciprofloxacino y trimetropin sulfametoxazol. La falta de respuesta al tratamiento antibiótico y recidiva de cuadros semejantes, debe hacernos pensar en este cuadro.

### 31. ARTRITIS DE CARPOS COMO CLÍNICA PARA DIAGNOSTICAR UN SÍNDROME DE GITELMAN

Rueda Cid A, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenolosa Costa C, Martínez Tomás A, González Amorós F. Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

**Introducción:** El síndrome de Gitelman es una tubulopatía distal de herencia autosómica recesiva. Su diagnóstico puede retrasarse hasta la edad adulta debido a que pueden mantenerse asintomáticos durante largos periodos de tiempo y porque presenta una clínica bastante inespecífica (debilidad, fatiga, calambres y nicturia), lo que dificulta su diagnóstico. Se suele sospechar la enfermedad por las alteraciones analíticas. Uno de los hallazgos característicos de este síndrome es la hipomagnesemia mantenida, además de hipopotasemia con alcalosis metabólica e hipocalciuria. Se trata con suplementos de magnesio, potasio y diuréticos ahorradores de potasio. En algunas ocasiones resulta difícil mantener los niveles de magnesio plasmático estables. La hipomagnesemia es una causa infrecuente de enfermedad por depósitos de cristales de pirofosfato cálcico dehidratado (CPPD) secundaria.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de un varón de 44 años remitido desde urgencias por episodio brusco de artritis de ambos carpos que remitió en una semana con tratamiento corticoideo a bajas dosis y en pauta descendente hasta suspenderlo. Negaba cuadro de artritis previos y no presentaba otra sintomatología. En la analítica destacaban varias alteraciones electrolíticas (hipopotasemia e hipomagnesemia), con reactantes de fase aguda normales y factor reumatoide negativo. En las radiografías de manos, pies y rodillas no había signos de condrocalcinosis ni otros hallazgos significativos. Se remite a Nefrología diagnosticándose de Síndrome de Gitelman e iniciando tratamiento. Cuatro meses después tuvo nuevo episodio de artritis en carpo izquierdo que cedió con AINEs. A pesar del tratamiento ha mantenido cifras bajas de magnesio. En el último año no ha vuelto a tener nuevos episodios de artritis y radiológicamente no hay hallazgos.

**Conclusión:** La hipomagnesemia se ha asociado a la enfermedad por depósito de cristales de CPPD, que producen episodios de pseudogota similares a los descritos en nuestro paciente. La hipomagnesemia puede ser debida a un síndrome de Bartter o de Gitelman. En nuestro caso la artritis ha sido la manifestación clínica que ha llevado al diagnóstico del síndrome de Gitelman, que suele ser difícil de diagnosticar por la clínica inespecífica que presenta.

### 32. ARTROPATÍA EN PACIENTE CON PSORIASIS

Valero Sanz JL, Ferri Bataller R, Muñoz Guillén ML, Ybáñez García D, González Puig L, Negueroles Albuixech R, Núñez Cornejo C, Valls Pascual E, Alcañiz Escandell C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Caso clínico:** Paciente varón de 51 años de edad, diagnosticado de Artropatía Crónica seronegativa con lesiones de psoriasis de más de 20 años de evolución, en tratamiento con Metothrexate 7,5 mg semanales, y AINEs, con buena evolución clínica, que presenta dolor y nódulo en estiloides cubital y articulación IFP 3º dedo de mano derecha.

Exploración Física. B.E.G. C y O. NH y NC. Eupneico en reposo. A.C.: Tonos rítmicos sin soplos. A.P.: MVC sin ruidos sobreañadidos. Expl. Abdominal: Abdomen blando y depresible, no VM, no dolor a la palpación. No signos de irritación peritoneal.



Extremidades: Placa psoriásica en antebrazo derecho, cara lateral femoral derecha, región interglútea y ambos codos. Deformidad en MCF Dcha, IFP 3º dedo mano Dcha y 2º y 3º mano Izqda, IFD 5º dedo bilateral y 2º mano Dcha. Nódulos en estiloides cubital derecha y IFP 3º dedo mano derecha.

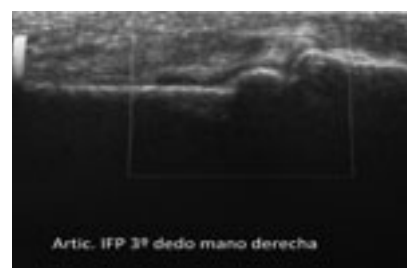
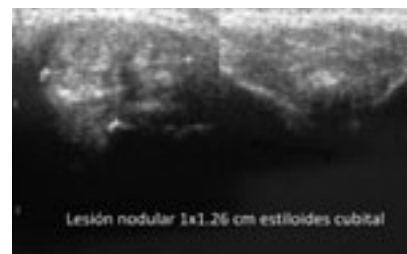
Exploraciones complementarias: Analítica: Glucosa: 85 mg/dl, Urea: 26 mg/dl, Creat.: 0,66 mg/dl, PCR: 2 mg/dl, Ácido úrico: 4,8 mg/dL, F.R.: 1 U/mL, VSG: 19 mm/h, TSH 1,216 mU/L, T4L 1,26 ng/dL.

Ecografía articular: Erosión en articulación interfalángica proximal 3º dedo mano derecha, y estiloides cubital derecha. Se observa lesión nodular de 1x1,26 cm localizada en territorio de estiloides cubital derecha, con ecogenidad heterogénea y pequeñas calcificaciones en su interior. Se realiza artrocentesis de articulación cubitocarpiana derecha, extrayéndose muestra de líquido articular.

Análisis microscópico líquido sinovial: Cristales en forma de agujas, con birrefringencia negativa sugestivos de cristales de UMS.

BASFI: 3,16 BASDAI: 2,55 Rx manos: Afectación de IFP 2º dedo mano izquierda e IFD 5º dedo misma mano, IFP 3º dedo mano derecha. Pinzamiento del resto de articulaciones interfalángicas. Geodas y resorción a nivel de estiloides cubital derecha.

**Diagnóstico:** Gota + psoriasis vs artropatía psoriásica + gota.



### 33. ENTEROPATÍA PIERDE PROTEÍNAS EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Fernández Matilla M, Alegre Sancho JJ, Ivorra Cortés J, Chalmeta Verdejo C, Fernández-Llanio Comella N, Beltrán Catalán E, Román Ivorra JA, Feced Olmos C, Martínez Cordellat I, De la Morena Barrios I

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Dr. Peset Valencia

**Introducción:** En el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) la afectación gastrointestinal es rara, pero se ha demostrado en más del 40% de estudios necrópsicos en forma de vasculitis mesentérica lúpica, enteropatía pierde proteínas, pseudo-obstrucción intestinal y otras (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, etc). Presentamos el primer caso de tratamiento con Rituximab de una Enteropatía Pierde Proteínas (EPP) en una paciente con LES.

**Caso clínico:** Mujer de 45 años afecta de Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Antifosfolípido secundario, Hipotiroidismo Autoinmune y Miastenia Gravis, de 15 años de evolución. Había presentado trombosis venosa profunda recidivante, úlceras cutáneas trombóticas, artritis, serositis, miocarditis, afectación pulmonar intersticial, hemorragia alveolar, y nefropatía y paniculitis lúpica. En tratamiento con Ciclofosfamida y dosis altas de Prednisona orales, Rituximab y ciclos periódicos de Gammaglobulinas iv por afectación cardíaca y pulmonar graves.

En Mayo de 2010 consulta por epigastralgia y diarrea sin productos patológicos de 2 semanas de evolución, que en las últimas 72 horas había asociado odinofagia, náuseas y vómitos alimenticios. A la exploración, destacaba fenotipo cushingoide, muguet oral y un abdomen doloroso a la palpación epigástrica sin signos de peritonismo. Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam y flucanazol iv, además de su tratamiento habitual (excepto ciclofosfamida) y medidas

de soporte. En días sucesivos se objetivó un aumento del número de deposiciones, acompañadas de restos hemáticos. Asoció empeoramiento del estado general y edemas con fovea en miembros inferiores, detectándose edema intersticial moderado en Rx de tórax y deterioro analítico con hipoproteïnemia (2.9 g/dl) e hipoalbuminemia (0.9 g/dl), anemia y trombopenia. En estudio endoscópico se objetivaron lesiones esofágicas compatibles con candidiasis y linfangiectasia intestinal. Con sospecha de Enteropatía Pierde Proteínas (EPP) se solicitó determinación de  $\alpha$ 1-antitripsina en sangre (204 mg/dL; normal 90-200 mg/dL) y heces (3.48 mg/g; normal hasta 0.30 mg/g), confirmatorias.

De acuerdo con Medicina Digestiva, se optimizó el tratamiento añadiendo un ciclo de Rituximab y asociando laxantes formadores de volumen, batidos hiperoptéticos y aceite MCT. Su evolución fue favorable, con resolución de la diarrea y paulatino incremento de la concentración plasmática de proteínas y albúmina. Tres meses después, la paciente había presentado una recuperación completa de las concentraciones de proteínas y albúmina.

**Discusión:** La EPP se ha descrito en menos del 2% de pacientes con LES, en la mayoría precediendo a su diagnóstico o típicamente como su manifestación inicial. Cursa con edemas, náuseas, vómitos y diarrea sin esteatorrea, hipocomplementemia e hipercolesterolemia. La base del tratamiento es la corticoterapia, pudiendo precisar inmunosupresores. Se ha descrito mejoría con restricción de grasas y asociando triglicéridos de cadena media (MCT). Nuestra paciente, a diferencia de los menos de 60 casos publicados (la mayoría con nulas/bajas dosis de inmunosupresores, e incluso antes del diagnóstico de LES), presentó la EPP 15 años tras el diagnóstico de su enfermedad y recibiendo dosis altas de corticoides e inmunosupresores. En nuestro caso, el uso de Rituximab resultó eficaz en el manejo de esta rara complicación.

## Resúmenes MISCELÁNEA

**34. OPINIÓN DEL PACIENTE SOBRE LA ACTIVIDAD DE UNA CONSULTA DE ENFERMERÍA DE REUMATOLOGÍA**

Gil del Gallego MD

Servicio de Reumatología. Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy. Consulta de Enfermería de Reumatología. Alcoy (Alicante)

**Introducción:** En los últimos años se ha creado la necesidad de contar con una consulta de enfermería de reumatología (CER) formada en la atención de los pacientes con patología reumática inflamatoria, para realizar actividades y cuidados específicos como la metrología, administración de cuestionarios, educación para la salud y el seguimiento o monitorización de efectos adversos.

**Objetivo:** Valoración en la CER de los pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA), en tratamiento con terapias biológicas. El segundo objetivo es valorar el nivel de satisfacción del paciente con respecto a la atención de enfermería especializada.

**Material y método:** Se realiza un estudio observacional y transversal en 20 pacientes atendidos en la CER con patología reumática inflamatoria: AR y espondilitis anquilosante EA, en tratamiento con terapias biológicas durante los meses de junio a julio del 2010.

A los pacientes con AR se les valoró la actividad de la enfermedad mediante el DAS28, el grado de dolor mediante EVA y la capacidad funcional con el HAQ. A los pacientes con EA con los cuestionarios BASMI, BASFI, BASFI y el EVA de dolor y de actividad de la enfermedad. A todos los pacientes se les administró información de

su enfermedad y una escucha activa, así como una entrevista de satisfacción con respecto a la atención de enfermería.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes con enfermedad inflamatoria articular en el periodo de junio y julio del 2010, con una edad media de 52 años. Doce pacientes (60%) realizaron la entrevista, de los que 8 eran mujeres y todos ellos vivían en familia. El 30% eran fumadores activos. Respecto a la situación laboral: 9 eran jubilados, 2 trabajaban y 1 se encontraban en paro. Todos seguían tratamiento biológico: Infliximab: 7, Tozilizumab 2, Etanercept: 2 y Abatacept: 1

Respecto a la encuesta, en las preguntas la máxima puntuación con 5 puntos se evidenció en las preguntas 1-2-3-7-9-10, que hacen referencia al manejo de la enfermedad, la aplicación de recomendaciones, la utilidad de los cuestionarios y a la confianza y seguridad que le inspira la enfermera.

La puntuación 4 (bien satisfecha) se obtuvo en las preguntas 4-5-6-11-12-13, que hace referencia a la visita a la enfermera, su implicación en el tratamiento y a la paciencia y confianza en la información y cuidados

La puntuación 3 (satisfecha), se obtuvo para la pregunta 8, que hace referencia al poco tiempo que emplea a los cuidados. Finalmente, como sugerencias de los enfermos, estos refieren que necesitan ayuda en la aceptación de su enfermedad y tiempo para dedicarles más cuidados y escucha y que la atención por la enfermera de reumatología da seguridad, confianza y una atención esmerada.

**Conclusión:** 1. Las actividades y cuidados de la enfermera de reumatología provoca un beneficio al paciente y una gran satisfacción al personal de enfermería. 2. Es positiva la formación de enfermería así como su implicación en los cuidados del paciente.

**35. TRATAMIENTO DE LA TALALGIA MEDIANTE APLICACIÓN DE ORTESIS CONFORMADA**

Ybáñez García D, González Puig L, Valero Sanz JL, Valls Pascual E, Alcañiz Escandell C, Negueroles Albiuxech R, Muñoz Guillén M, Núñez-Cornejo Piquer C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** La talalgia por sobrecarga mecánica de los tejidos blandos del pie es un problema frecuente y no siempre con fácil solución, en general se recurre al uso de ortesis para descargar las zona dolorosa y conseguir un alivio sintomático eficaz.

**Objetivo:** Demostrar mediante el estudio de las presiones plantares en las talalgias y su variación tras la colocación de plantillas conformadas.

**Material y método:** Se estudiaron 20 pies en pacientes con diagnóstico de "talalgia", en los que se definen como tal las algias en medio y retropie. Se realizó el estudio mediante plataforma de marcha (NEDAMH/IBV) y plantillas instrumentadas (Sistema Biofoot/IBV) antes y con posterioridad a la colocación de plantillas conformadas, y se valoraron las presiones plantares ejercidas en la interfase pie-calzado durante la marcha y las fuerzas de reacción ejercidas sobre el suelo, obteniéndose los picos máximos de presión (PM) y las presiones medias (Pm) soportadas en cada zona del pie, las fuerzas anteroposteriores de frenado y propulsión, las verticales de oscilación y despegue y las mediolaterales. El dolor se evaluó mediante la escala visual analógica (EVA). Las exploraciones se repitieron de 2 a 4 veces por paciente hasta conseguir la correcta adaptación de la ortesis. Para procesar los datos se utilizó el paquete informático SPSS versión 15.

**Resultados:** Las mayores Pm se recogieron en el retropie. No se registraron picos de presión en el mediopie y no existían diferencias por lateralidad entre pie derecho e izquierdo.

Zonas	P Max previa	P Max posterior	% variación	Valor P	Pm	Pm posterior	% variación	Valor p
Externa	720,7	965	+34	Ns	161,4	85,7	-47	<0,001
Interna	1937,1	1286	-34	Ns	204,3	151,5	-26	<0,05
Retropie	1482,1	780,6	-47	<0,05	366,9	215,5	-41	<0,001
Mediopie	-	-	-	-	50,6	34,1	-331	<0,05

En las talalgias, se produce una disminución muy significativa de estos picos de presión máxima en el retropie (un 47%), aunque en estos casos, el alivio se logra redistribuyendo la presión a la zona externa, difiriendo de otros estudios que sobrecargan la zona del mediopie. En los pacientes con talalgia, el estudio en la pista de marcha no encuentra diferencias en las fuerzas de reacción tras la colocación de las plantillas, no aumentando la fuerza de frenado a pesar de ser menos dolorosa la zona del retropie. Sin embargo, la variación de las presiones máximas de esa zona se correlaciona con el frenado ( $p < 0,01$ ), al igual que la descarga de la zona interna lo hace con el despegue ( $p < 0,01$ ).

Las diferencias observadas con la disminución del dolor tras la colocación de las plantillas, se correlacionó con el cambio de PM recogidas en el retropie y las diferencias obtenidas en las fuerzas de propulsión y despegue.

**Conclusión:** Las plantillas logran una disminución efectiva de las PM del retropie en las talalgias, con aumento de las fuerzas de frenado y propulsión y una mejoría significativa en el EVA. Las diferencias obtenidas en el EVA (DEVA) tras el uso de plantillas, mantenía diferentes correlaciones en las talalgias tanto con los cambios de presión (DPM) como con las variaciones en las fuerzas de reacción.

### 36. TRATAMIENTO DE LA METATARSALGIA MEDIANTE APLICACIÓN DE ORTESIS CONFORMADA

Ybáñez García D, González Puig L, Valero Sanz JL, Valls Pascual E, Alcañiz Escandell C, Negueroles Albiuxech R, Muñoz Guillén M, Núñez-Cornejo Piquer C, Román Ivorra JA

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** La utilización de ortesis en el tratamiento de la metatarsalgia es algo común en la práctica clínica habitual, aunque no siempre conseguimos el efecto analgésico buscado. Mediante la utilización de plantillas instrumentadas es posible conocer la distribución de las presiones durante la marcha y confeccionar una ortesis "a medida" de cada paciente que descargue aquellas zonas que registran mayores presiones con el consiguiente alivio del dolor.

**Objetivo:** Estudio de las presiones plantares en pacientes afectados de metatarsalgias y su respuesta al tratamiento con plantillas instrumentadas.

**Material y métodos:** Se estudiaron 32 pacientes con dolor plantar, de ellos 35 pies afectados de dolor en zona anterior "metatarsalgia" fueron estudiados mediante plataforma de marcha (NEDAMH/IBV) y plantillas instrumentadas (Sistema Biofoot/IBV) antes y con posterioridad a la colocación de plantillas conformadas. Se valoraron las presiones plantares ejercidas en la interfase pie-calzado durante la marcha y las fuerzas de reacción ejercidas sobre el suelo, obteniéndose los picos máximos de presión (PM) y las presiones medias (Pm) soportadas en cada zona del pie, las fuerzas anteroposteriores de frenado y propulsión, las verticales de oscilación y despegue y las mediolaterales. El dolor se valoró mediante escala visual analógica (EVA). Se utilizó el paquete informático SPSS versión 15, para tratamiento de los datos.

**Resultados:** Mediante el uso las plantillas instrumentadas, hemos objetivado una disminución del 30% en estos picos de PM y del 20% en la presión media del antepié de los pacientes con metatarsalgia. Esta disminución de la presión media en el metatarso, descargando de modo significativo la zona, no conlleva sobrecarga de ninguna otra, y se correlaciona fuertemente con el aumento de la fuerza de despegue valorada mediante la pista de marcha ( $r\ 0,633$ ,  $p<0,001$ ). Así pues, la descarga de la zona dolorosa conllevaría un mejor despegue del pie, lo que a su vez se relaciona con una menor percepción dolorosa. Respecto al EVA y su variación se correlaciona con todas las fuerzas de reacción en la marcha.

Zonas	P Max previa	P Max posterior	% variación	Valor P	Pm	Pm posterior	% variación	Valor p
Externa	1037	948,4	-9	ns	143,7	78	-46	<0,001
Interna	2240,5	1527,6	-32	ns	145,8	139,3	-4	ns
Retropie	1010	418,2	-59	ns	281,2	153	-46	<0,001
Mediopie	-	-	-	-	83,8	32,6	-61	<0,05
Antepie	1730,3	1208,1	-30	<0,001	185,1	147,5	-20	<0,05

**Conclusión:** Las plantillas logran una disminución efectiva de las PM del antepié en las metatarsalgias. Las diferencias obtenidas en el EVA (DEVA) tras el uso de plantillas, mantenía diferentes correlaciones en las metatarsalgias y tanto con los cambios de presión (DPM) como con las variaciones en las fuerzas de reacción.

### 37. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR EN CONSULTA DE REUMATOLOGÍA (ESCUDO)

Santos-Soler G, Senabre JM, Santos-Ramírez C, Rosas J, Barber X<sup>1</sup>, Sánchez-Barrioluengo M<sup>2</sup>, Salas E, Cano C<sup>3</sup>, Riestra R<sup>3</sup>, Llahí N<sup>3</sup>

Sección Reumatología, Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante). CIO-UMH de Elche<sup>1</sup>. INGENIO (CSIC-UPV)<sup>2</sup> y Enfermería de Reumatología<sup>3</sup>. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

**Objetivos:** Conocer la prevalencia, características y patrón del dolor del paciente que acude a Consulta de Reumatología.

**Método:** Estudio de prevalencia, descriptivo, realizado durante el mes de octubre de 2010 mediante entrevista clínica. Se incluyeron, tras consentimiento informado, a todos los pacientes que acudieron como primera visita a la consulta de Reumatología del centro de especialidades de Les Foietes, de Benidorm. Se excluyeron a los pacientes que habían sido evaluados en alguna ocasión durante los 12 meses previos a la presente consulta, por algún Reumatólogo. Para la recogida de datos se utilizó un cuestionario estandarizado de entrevista clínica, que incluía las características sociodemográficas, la presencia, localización y descripción del dolor, el manejo del mismo, así como la eficacia y tolerancia al mismo. Se realizó un análisis de prevalencia global y se compararon las variables del estudio según el sexo de los pacientes.

**Resultados:** De 135 pacientes, se analizaron 115, habiéndose excluido previamente 3 por no presentar dolor, 17 por haber sido atendidos por Reumatología en el último año y 12 pacientes no se presentaron. El 70% eran mujeres. La edad media era 56 años (mujeres: 56 años; varones: 55 años). El 21% era amas de casa. El 85% de pacientes tenían estudios

Caracterización del Dolor. El dolor se localizaba en miembros inferiores en el 51% de los varones y 32% de las mujeres. El 59% percibían como factores familiares, laborales o de enfermedad como predisponentes, siendo exclusivamente laboral el 21%, las tareas domésticas el 11% y el 9.5% el estrés. La fibromialgia estaba presente exclusivamente en mujeres (10%). Se detectó de forma significativa un factor causal entre las mujeres respecto a varones (61,7% vs 38.2%,  $p<0,05$ ). Los descriptores del dolor más frecuentes fueron: punzante 53%, angustiante 28%, hormigueante 24% y tensivo 21%. El dolor presentaba un horario continuo y diario en el 60.5%, igual de día que de noche en el 53,5% y en el 23% el predominio era nocturno. El 91% el dolor estaba presente más de 6 meses. Se acompaña de insomnio de conciliación en el 10% y en el 30% de un sueño fragmentado. El 5% describen el dolor como leve, sin embargo, el 58% de los pacientes describen el dolor como muy intenso, siendo significativo al comparar mujeres con hombres ( $p=0,003$ ).

**Tratamiento del Dolor:** El 56.5% seguían el tratamiento analgésico pautado (50% con pauta combinada y el 50% restante con monoterapia): AINE: 76%, paracetamol: 67%, metamizol 16%, tramadol: 7.5% y relajantes musculares 7.5%. La respuesta inicial había conseguido alivio sustancial (mucho o bastante) en el 26%, pero poco o nada en el 36%. La tolerancia al tratamiento fue mala o muy mala en el 12%.

**Conclusiones:** 1. Las características principales del dolor de nuestra población son: predominio en mujeres, principalmente en miembros inferiores, en un porcentaje elevado existen factores predisponentes, el tipo de dolor principal lo describen punzante y en la mayoría más de 6 meses antes de consultar a reumatología El dolor predomina en miembros inferiores.

2. La mitad de los pacientes sigue algún tratamiento analgésico, especialmente combinado, siendo poco eficaz en un tercio, con mala tolerancia en la mitad de los pacientes.



### 38. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO EPIDOR CON LOS PACIENTES QUE ACUDEN POR DOLOR A CONSULTA DE REUMATOLOGÍA

Santos-Soler G<sup>1</sup>, Senabre JM<sup>1</sup>, Santos-Ramírez C<sup>2</sup>, Rosas J<sup>1</sup>, Barber X<sup>3</sup>, Sánchez Barrioluengo M<sup>4</sup>, Sales E<sup>1</sup>, Cano C<sup>5</sup>, Llahí N<sup>6</sup>, Riestra R<sup>7</sup>

Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)<sup>1</sup>. Reumatología, Hospital Marina Salud, Denia (Alicante)<sup>2</sup>. CIO-UMH de Elche (Alicante)<sup>3</sup>. INGENIO (CSIC-UPV) (Valencia)<sup>4</sup>. Enfermería de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)<sup>5</sup>

**Objetivos:** Comparación de las características de los pacientes del Estudio Epidemiológico del Dolor en Reumatología en España (EPIDOR), con los pacientes que acuden por dolor a consulta de Reumatología del centro de especialidades de Les Foietes, de Benidorm.

**Método:** Se comparan a todos los pacientes que acudieron como primera visita a la consulta de Reumatología del centro de especialidades de Les Foietes, de Benidorm, durante el mes de octubre de 2010 (grupo A), con los pacientes del estudio EPIDOR (grupo B), que incluía a los pacientes que acudieron a consultas externas hospitalarias de reumatología, durante 2 semanas en Abril de 2002.

En el grupo A, se excluyeron a los pacientes que habían sido evaluados en alguna ocasión durante los 12 meses previos a la presente consulta, por algún Reumatólogo. Para la recogida de datos se utilizó un cuestionario estandarizado de entrevista clínica, que incluía las características sociodemográficas, la presencia, localización y descripción del dolor, el manejo del mismo, así como la eficacia y tolerancia al mismo. Se realizó un análisis de comparación de proporciones con un nivel de confianza del 95%.

**Resultados:** Se analizaron del Grupo A, 115 pacientes, habiéndose excluido previamente 3 por no presentar dolor, 17 por haber sido atendidos en Reumatología en los 12 meses previos y 12 pacientes no se presentaron. El Grupo B lo conforman un total de 1132 pctes., de los cuales 362 eran Primeras Visitas. El porcentaje de mujeres era del 70,3% en el Grupo A, y del 71,4% en el Grupo B. La edad media era en el grupo A: 56 años (mujeres: 56 años; varones: 55 años) y en el grupo B: 53 años (mujeres: 54 años; varones: 50 años).

En la tabla, se comparan los datos entre ambos grupos.

**Conclusiones:** Los pacientes atendidos en Reumatología como primera visita por dolor, presentan respecto al estudio EPIDOR: 1. Mayor nivel educativo, mayor por-

	Grupo a % (n)	Grupo b (EPIDOR) % (n)	(p)
<b>Nivel de formación</b>			
Primario o inferior	50,63% (40)	74,96% (850)	0,0001
Bachillerato ó Superior	56,96% (45)	24,96% (283)	0,0001
<b>Situación sociolaboral</b>			
Tareas del hogar	13,58% (11)	25,75% (292)	0,001
Trabajo	61,73% (50)	37,04% (420)	0,006
<b>Duración del dolor</b>			
>6 sem	88,10% (74)	20,9% (218)	0,0001
<6 sem	11,91% (10)	79,1% (823)	0,0001
<b>Patrón dolor dominante</b>			
Continuo	60,49% (49)	49,2% (505)	0,066
Intermitente	39,51% (32)	50,8% (521)	0,066
<b>Causa dolor dominante</b>			
Artritis y espondiloartropatías	2,88% (3)	10,9% (36)	0,035
Extra-articulares	42,31% (44)	19,9% (69)	0,0001
<b>Analgesia al acudir a consulta</b>			
Paracetamol	67,16% (45)	42,59% (115)	0,0001
Combinado	56,92% (37)	18,34% (208)	0,0001
Combinación con paracetamol	97,06% (33)	71,15% (148)	0,003
Combinación con opioides	14,71% (5)	33,17% (69)	0,049
<b>Grado de alivio</b>			
Mucho ó bastante	4,84% (3)	16,34% (157)	0,025
<b>Tolerancia</b>			
Muy bien ó bien	51,32% (39)	40,04% (398)	0,071

<sup>1</sup> Hace referencia a Primeras Visitas

centaje de población trabajadora, un tiempo de evolución del dolor más prolongado, ausencia de un predominio horario, predominio de la afectación extra-articular. 2. Respecto al manejo del dolor, mayor frecuencia de consumo de paracetamol, especialmente en pautas de tratamiento combinadas con AINEs, manifestando peor respuesta al tratamiento previo a la consulta.

### 39. FIBROMIALGIA: CONSULTA DE ALTA RESOLUCIÓN, UNA NUEVA FORMA DE ATENCIÓN

Calvo Catalá J, Campos Fernández C, Rueda Cid A, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Fenollosa Costa C, González Amorós F, Martínez Tomás A Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

**Antecedentes:** La Fibromialgia (FM) es una enfermedad definida por un conjunto de síntomas que desde la segunda mitad del siglo XX van adquiriendo enorme importancia tanto por la repercusión social, como por el coste económico que representa: cada paciente genera un gasto de 10.000€ anuales, siendo el 66% atribuible a costes indirectos, fundamentalmente laborales, ya que afecta a personas en edad laboral fundamentalmente.

La prevalencia de la FM, siguiendo los criterios de la ACR y según el estudio EPISER es de 2,4% de la población mayor de 20 años, lo que equivale a unos 700.000 pacientes en España que sufren FM. Por sexos, la relación es de 21:1 a favor de las mujeres. La edad prevalece entre los 40 y 49 años, aunque puede presentarse en todas las edades. Es raro a partir de los 80 años.

El 12,2% de los pacientes que acuden a una consulta de reumatología en España cumplen los criterios de FM, según el estudio EPIDOR. Su alta prevalencia, el no precisar técnicas diagnósticas sofisticadas (el diagnóstico es fundamentalmente clínico) ni tratamientos que precisen un entrenamiento especial, orientan a que esta patología pueda ser tratada por los médicos de asistencia primaria.

**Objetivos:** Valorar la utilidad de una "consulta de alta resolución" (CAR) de FM en un centro de especialidades, siendo una alternativa al modelo convencional de

consultas externas, intentando resolver el problema del paciente en un solo acto médico: recepción, diagnóstico e instauración del tratamiento.

**Metodología:** Si bien el médico de atención primaria asume en nuestro departamento el diagnóstico y control de pacientes con fibromialgia, existen unas situaciones en que precisa la colaboración del reumatólogo: confirmar el diagnóstico y posible asociación de la FM a otras patologías reumatológicas.

El paciente será remitido a la CAR con unas exploraciones mínimas: RFV, Bioquímica con enzimas musculares, hormonas tiroideas, ANA, FR y PCR. Si existen dudas de otras patologías, aportará las exploraciones necesarias y recogidas en los criterios de derivación del departamento.

Con estos datos, confirmamos el diagnóstico y evaluamos otras patologías. Si proceden nuevas revisiones en reumatología (Sjögren, patología inflamatoria, etc...), ya citamos al paciente en la consulta correspondiente y si solo existe una FM, emitimos un informe y remitimos de nuevo al paciente a su médico de familia.

**Resultados:** Tras cuatro meses de consulta, con una consulta semanal, hemos atendido a 115 pacientes. Todos cumplían los criterios consensuados de derivación. Solo 4 pacientes tenían asociada otra patología: un hipotiroidismo y tres síndrome de Sjögren primario.

**Conclusiones:** 1. La poca cantidad de pacientes remitidos a la CAR de fibromialgia, refuerza que nos encontramos ante una patología que controla el médico de familia. 2. Los pacientes perciben una mejoría en su asistencia, pues en la misma consulta se les confirma diagnóstico y se marcan pautas terapéuticas. 3. Mejora la actividad de los médicos, con el incremento de colaboración entre asistencia primaria y especializada, fundamental en nuestra especialidad.

#### 40. ¿EXISTE LA FIBROMIALGIA FICTICIA? CLAVES PARA SU DETECCIÓN A PROPÓSITO DEL ANÁLISIS DE 211 PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS ACR 1990 Y 2010 DE FIBROMIALGIA

Belenguer Prieto R<sup>1</sup>, Pastor Oliver JF<sup>1</sup>, Cantó Pastor R<sup>1</sup>, Gómez Gálvez CJ<sup>2</sup>, Pedro Salazar A<sup>3</sup>, Salazar Cifre A<sup>4</sup>, Ramos-Casals M<sup>5</sup>

Unidad de Reumatología del Hospital 9 de Octubre de Valencia<sup>1</sup>. Centro de Salud de Sollana (Valencia)<sup>2</sup>. Centro de Salud de Algemés (Valencia)<sup>3</sup>. Centro de Salud Pública-Epidemiología de Valencia<sup>4</sup>. Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) de Barcelona<sup>5</sup>

**Introducción:** La fibromialgia (FM) es un motivo de hiperfrecuentación creciente en las consultas de Reumatología. A menudo vemos pacientes que simulan la FM con el único fin de conseguir una incapacidad laboral temporal (ILT) o permanente (ILP), lo que produce un elevado coste socio-económico.

**Objetivos:** Validar la existencia de un patrón de halo sintomático en simuladoras de fibromialgia. Analizar mediante pruebas validadas y objetivas la posible simulación (FM ficticia), para lo cual hemos realizado en 211 pacientes que cumplen criterios ACR de FM varias pruebas validadas específicas.

**Material y métodos:** Se diseñó un estudio caso-control (1:1) en pacientes seleccionados que cumplieran los criterios ACR de FM. Fueron evaluados mediante el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ), la versión española del London Handicap Scale (LHS), el número de puntos dolorosos ACR 1990, el número de puntos control no dolorosos en calota, alodinia medida por esfingomanómetro y prueba de 6 minutos marcha.

Fueron incluidos 211 pacientes diagnosticados consecutivamente de FM (criterios ACR 1990), con actividad laboral retribuida, desde mayo de 2006 hasta mayo de 2010, y controlados en consulta de Reumatología. Se definió como caso posible de simulación (FM ficticia) a los pacientes con ILT prolongada que solicitan informe de gravedad

de FM. Se consideró control a los pacientes con FM de igual evolución con ILT cortas e interrumpidas o ausencia de ILT. El contraste entre ambos grupos se realizó mediante SPSS 14v aplicándose contrastes de medias en los valores paramétricos.

**Resultados:** Cumplieron criterio de simulación 106 pacientes y criterio de control 105 con rango de edad de 25 a 65 años (edad media 50,3 años). De los 211 pacientes con FM 204 son mujeres y 7 son varones.

Los puntos dolorosos fueron de media 13.83 en los controles y 17.04 en los posibles simuladores (F:246.41; p<0.001). La determinación de FIQ alcanzó una media de 86.80 en los pacientes simuladores (FM ficticia) frente a 68.79 en controles (F:332.17; p<0.001).

El test de marcha (6 minutos) obtuvo una media de metros recorridos de 231.01 en simuladores y 356.32 en controles (F:216.58; p<0.001). La London Handicap Scale mostro valores medios de 41.037 en simuladores (FM ficticia) y 59.937 en controles (F:309.24; p<0.001).

La respuesta a la alodinia fue de 159.79 mm de hg en los simuladores y 229.90 en los controles (F:391.26; p<0.001). La exploración de puntos control no dolorosos siguió idéntico patrón, 4 a 5 puntos fueron dolorosos en simuladores mientras que las FM controles solo presentaron 0 o 1 que no debían doler.

Por último la edad se observa como un elemento significativo: Simuladores tenían una media de edad 52.45 frente a los controles que tenían 49.24 años (F:8.73; p=0.003).

**Conclusiones:** 1. La sospecha de simulación elegida parece corroborarse mediante la exploración específica y exhaustiva realizada en los sujetos con posible FM ficticia. 2. El patrón de simulación (FM ficticia) puede ser detectado con los instrumentos clínicos que disponemos, dado que los simuladores tiende a expresar valores anormalmente elevados o disminuidos en respuesta a nuestra exploración. 3. La determinación standar y exhaustiva de un patrón exploratorio de FM deberá permitir la correcta clasificación de los pacientes. 4. En nuestra opinión este trabajo aporta criterios básicos de clasificación que permiten validar la demanda de los pacientes con FM con mas objetividad.

#### 41. OSTEONECROSIS POR CORTICOIDES: ¿SE EVITA CON DESCARGA LA CIRUGÍA?

Agulló Antón MA<sup>1</sup>, Vela Casasempere P, Pedraz Penalva T, Andrés M, Romera López C, Pascual E

Sección de Reumatología, Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de la Cruz (Murcia). Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)<sup>1</sup>

**Antecedentes:** La osteonecrosis (ON) se define como la muerte de los componentes celulares del hueso producida por isquemia. El tratamiento persigue evitar el colapso articular. Existen, sin embargo, controversias entre el uso de técnicas quirúrgicas para preservar la articulación, y el tratamiento conservador basado en la descarga articular.

**Objetivos:** Valorar si la descarga articular en la osteonecrosis de cadera y rodilla secundaria a corticoterapia permite salvar la articulación y evitar la cirugía ortopédica. Valorar cómo influye en la evolución el retraso en el diagnóstico.

**Material y métodos:** Se recogen retrospectivamente los pacientes diagnosticados de ON de articulaciones de carga (cadera y/o rodilla) entre enero de 2002 y enero de 2009 en la Sección de Reumatología del HGUA. Criterios de inclusión: pacientes con ON causada por el uso de corticoides, tratados mediante descarga articular. Tiempo mínimo de seguimiento 12 meses. Criterios de exclusión: otras causas de ON, no realización de descarga. Variables de estudio: sexo, edad, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (meses), articulación afecta, estadio al diagnóstico (Cadera: ARCO, Rodilla: versión modificada de Ficat y Arlet), tiempo de descarga (meses), tiempo de seguimiento (meses).

**Resultados:** 11 pacientes (8 mujeres, 3 varones), cumplen los criterios de selec-

ción, la media de edad al diagnóstico fue de 33,55 años (15-63). El diagnóstico de base fue: enfermedad inflamatoria intestinal 7, Lupus sistémico 3, trasplante pulmonar 1. Un total de 21 articulaciones fueron diagnosticadas de ON (12 caderas, 9 rodillas), la localización de las lesiones fue múltiple en 10 pacientes, y monoarticular en 2. En un paciente con ON de ambas rodillas, solamente se incluyó en el estudio una de ellas por ser la otra antigua y no haber realizado descarga. Considerando las 21 articulaciones, el tiempo de retraso en el diagnóstico (y hasta inicio de descarga) fue de 2.29 meses (1-8 meses). El tiempo de descarga articular medio fue de 8.29 meses (6-22 meses). La descarga se realizó con silla de ruedas en 15 articulaciones, y con muletas en 6. La media de seguimiento fue de 43.52 meses (13-100 meses: 1-2 años 9, 2-5 años 7, > 5 años 5). En el momento del diagnóstico, la Rx simple fue normal en 19 y patológica en 2 (estadio 2). Al final del seguimiento, la Rx es patológica en 5, normal en 14 y no se dispone de control en 2. Respecto al desenlace clínico, 14 (7 rodillas, 7 caderas) mantienen exploración normal y están asintomáticas, 6 (2 rodillas, 4 caderas) presentan dolor mecánico que no interfiere con las actividades cotidianas, y una cadera ha precisado prótesis.

**Comentarios:** Los datos de la literatura indican un porcentaje muy bajo de éxito con el tratamiento conservador (23%, ref. 1). Nuestra experiencia, en un grupo seleccionado de ON por corticoides, e iniciando la descarga mayoritariamente de forma muy precoz, es mucho más favorable: el 66% de las articulaciones permanecen asintomáticas, y un 28.5% más presentan clínica sin limitaciones para la actividad cotidiana.

**Conclusión:** En pacientes con ON secundaria a corticoterapia, la descarga articular contribuye a conservar la integridad de la articulación en un periodo de seguimiento medio de 43.5 meses.