

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Actualidad Científica

3 EDITORIAL: Nueva etapa
Campos Fernández C

5 ORIGINALES
Características iniciales de la cohorte de pacientes con artritis reumatoide precoz de la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR)
Rosas J, Santos G, Senabre JM, Fernández-Carballido C, Barber X, Martínez-Cristóbal A y cols.

13 Diferencias entre los pacientes con y sin erosiones en el momento del diagnóstico en la cohorte de pacientes de la Comunidad Valenciana con artritis reumatoide de reciente diagnóstico (CoAR-SVR)

Muñoz-Gil S, Ivorra-Cortés J, Román J, Rosas J, Fernández-Carballido C, Trenor P y cols.

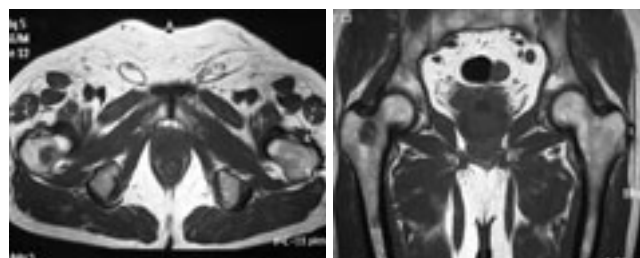
21 REVISIONES
Tratamiento de la crioglobulinemia
Díaz-Lagares C, Gandía M, Ramos-Casals M

30 Cáncer y Anti-TNF
Tornero Molina J

37 Riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos

Calvo Catalá J, Campos Fernández C, García-Borrás JJ, Román Ivorra J, Rosas Gómez de Salazar J

43 CASOS CLÍNICOS



Linfoma óseo primario en paciente con espondilitis anquilosante

Tévar Sánchez MI, Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Galicia Puyol S

49 Tratamiento con rituximab de una paciente con glomerulonefritis membranoproliferativa por crioglobulinemia mixta asociada a infección por el virus de la hepatitis C

Senabre Gallego JM, Ivorra Cortés J, Román Ivorra JA

53 BUZÓN DE LA EVIDENCIA
¿Cuál es el manejo de la miopatía por estatinas?

Carratalá MJ, Senabre JM, Santos-Soler G, Santos-Ramírez C, Rosas J

55 ¿Afectan los anti-TNF a la fertilidad del varón?

Rosas J, Santos-Soler G, Santos-Ramírez C, Senabre JM

Actualidad Profesional

60 Noticias de la SVR
Imágenes interactivas en la página web de la SVR



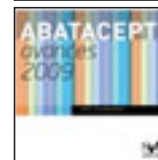
61 XX Simposium de reumatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia: "Controversias en Reumatología"



► Reunión de las Sociedades Murciana y Valenciana de Reumatología

► I Curso de escleroderma de la SVR

► Avances en AR: Abatacept



REVISTA DE LA SVR

Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología

EDITORA**Cristina Campos Fernández****SECRETARIO DE REDACCIÓN****Juan Antonio Castellano Cuesta****COMITÉ EDITORIAL**

Antonio José Lozano Saez

Francisca Sivera

Isabel Ibero Díaz

Javier Calvo Catalá

José Ivorra Cortés

José Román Ivorra

José Rosas Gómez de Salazar

Juan José Alegre Sancho

Mauricio Mínguez Vega

Miguel Belmonte Serrano

Vega Jovaní Casano

Cristina Fernández Carballido

E-mail: revista@svreumatologia.com**DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL**

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

ediciones@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN

Imprenta Narcea

DEPÓSITO LEGAL

V-1350-1993

SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

**SOCIEDAD VALENCIANA
DE REUMATOLOGÍA****Presidente:** José Carlos Rosas Gómez
de Salazar**Secretaria:** Raquel Martín Doménech**Tesorero:** Gregorio Santos Soler**Vice-presidente:** José Ivorra Cortés**Vocal Alicante:** Mauricio Mínguez Vega**Vocal Castellón:** Miguel Belmonte Serrano**Vocal Valencia:** Juan José Alegre Sancho**Presidente electo:** Javier Calvo CataláAvda de la Plata, nº 20
46013 Valencia**<http://www.svreumatologia.com>**

Nueva etapa

C

on este número, comienza una etapa de la Revista de la SVR en la que, con la colaboración del Dr. Castellano Cuesta, esperamos continuar la línea ascendente de la misma. La Dra. Fernández Carballido ha dejado por decisión personal la Dirección de la misma, agradeciéndole su esfuerzo y dedicación.

La periodicidad y contenido de la revista va a continuar en la línea que adoptamos en la Junta Directiva de la SVR y que hemos seguido hasta ahora, manteniendo el soporte informático de la misma en nuestra página web.

La Revista de la SVR es el escaparate perfecto de la amplia actividad de nuestra Sociedad, pero los contenidos de la misma constituyen el "motor". Las secciones y estructura de la misma, se acoplan a los objetivos marcados desde su inicio: informar, formar, reflexionar y mostrar la actividad de los socios de la SVR. Debemos esforzarnos en ofrecer originales de calidad que muestren nuestra actividad investigadora, que se acompañarán de revisiones de interés que reflejen la boyante situación científica de la Reumatología en nuestra Comunidad. Secciones ya instauradas sobre casos clínicos, imágenes, etc., nos permitirán compartir el día a día en nuestras consultas. Cualquier información de interés para los socios, tendrá en nuestra revista un hueco para su difusión.

Queremos que la Revista de la SVR, contribuya a nuestra formación, información y reflexiones.

Actualmente, los reumatólogos estamos en la totalidad de los hospitales públicos y desde aquí os animamos a colaborar en la mejora de la Revista. La mayoría de Hospitales contribuyen a la edición, pero queremos que sea una Revista "de todos, para todos y hecha entre todos". Esperamos vuestras colaboraciones.

Cristina Campos Fernández*Editora de la Revista de la SVR*

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 informático 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, resulta-

dos 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.

Características iniciales de la cohorte de pacientes con artritis reumatoide precoz de la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR)

ROSAS J¹, SANTOS G¹, SENABRE JM¹, FERNÁNDEZ-CARBALLIDO C², BARBER X³, MARTÍNEZ-CRISTÓBALA⁴, GONZÁLEZ-FERRÁNDEZ JA⁵, MUÑOZ S⁶, SIVERA F⁷, MARTÍN R², MÍNGUEZ M⁸, CALVO J⁹, CARRO A¹⁰, HORTAL R¹¹ Y EL GRUPO DE ESTUDIO COAR-SVR*

Centro de Investigación Operativa de la Universidad Miguel Hernández de Elche³ y Secciones de Reumatología, Hospitales de Villajoyosa¹, Elda², Alzira⁴, Elche⁵, Dr Peset de Valencia⁶, General de Alicante⁷, San Juan⁸, General de Valencia⁹, Villarreal¹⁰, Gandía¹¹

*Al final del artículo se presentan los componentes del Grupo de Estudio CoAR-SVR.

Correspondencia: Dr. José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ j.rosas.gs@gmail.com

RESUMEN

Objetivos. Conocer las características generales de la cohorte inicial de pacientes con artritis reumatoide (AR) precoz de la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR).

Método. Estudio transversal de 295 pacientes diagnosticados de AR según criterios ACR, desde enero de 2006 hasta diciembre de 2008, en seguimiento en 10 unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana. Tras consentimiento informado, se recogen características epidemiológicas (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, nacionalidad), autoanticuerpos (FR, anti-PCC, ANA), manifestaciones extrarticulares, actividad de la enfermedad (DAS28-VSG y DAS28-PCR), presencia de erosiones radiológicas en manos/pies, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos, complicaciones y cuestionarios de calidad de vida (EuroQol), productividad laboral (WPAI:AR) y de capacidad funcional (HAQ).

Resultados. De los 295 pacientes, el 68% eran mujeres. La edad media de inicio de los síntomas de AR fue de 53 ± 15 años (mediana 52 años. Rango: 21-84); 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% eran españoles y el 18% de origen extranjero (14% Europeos, el 50% de origen británico). Los pacientes extranjeros presentaban, mayor proporción de positividad

de FR ($p=0.008$), anti-PCC ($p<0.05$) y erosiones radiológicas ($p<0.01$). El 29% de los pacientes presentaban al menos 1 factor de riesgo cardiovascular. La forma de debut más frecuente de AR fue como poliartritis (60%), seguida de oligoartritis (20%), polimialgia reumática (6%) y reumatismo palindrómico (5%). El FR y los anti-PCC fueron positivos en el 63% y 46% respectivamente. El DAS28 basal medio VSG y PCR fueron: 5.1 y 4.4. En el 29% se detectaron erosiones. El 85% iniciaban alguno de los FAME en la primera visita. El 12% de los pacientes ha iniciado algún fármaco biológico, el 69% en los primeros 9 meses de seguimiento. EL HAQ medio fue de 1.1. La AR afectó en mayor medida a las actividades cotidianas que a la productividad laboral 3.6 vs 4.8 (Rango: 0-10). La puntuación media del estado de salud por EuroQol fue de 56 (Rango: 0-100).

Conclusiones. Los datos generales de la población CoAR-SVR son similares a otras series. Sin embargo, la presencia de erosiones se relaciona con la presencia de autoanticuerpos y mayor tiempo de evolución de la enfermedad. El inicio del tratamiento con FAME es muy precoz y los pacientes que inician terapia biológica lo hacen en los primeros 9 meses de evolución. La población extranjera frente a la española, presenta características de enfermedad más grave. En esta fase inicial, los pacientes sufren mayor afectación de las actividades cotidianas no laborales frente a las laborales.

Palabras clave: artritis reumatoide, estudios de cohortes, enfermedades autoinmunes.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de distribución universal, que afecta especialmente a las articulaciones; si no se controla de forma adecuada, provoca deterioro de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y un acortamiento medio de la supervivencia de aproximadamente 5 años¹.

La AR es una enfermedad frecuente en España, con una prevalencia del 0.5% de la población² y una incidencia anual de 8.3 casos/100.000 habitantes³. Si tenemos en cuenta que la población de la Comunidad Valenciana (CV) en la actualidad sobrepasa los 5.000.000 de habitantes, alrededor de 25.000 personas padecen AR y cada año se diagnostican en nuestra comunidad unos 400 casos nuevos de esta enfermedad.

En los últimos años hemos asistido a verdaderos avances en el conocimiento de la AR, especialmente en el manejo terapéutico. De hecho, gran parte de ello ha estado en relación con el desarrollo de los múltiples ensayos clínicos publicados que han evaluado la eficacia y seguridad de distintas pautas con fármacos inductores de remisión clásicos (FAME) y los modernos fármacos biológicos. Sin embargo, los estudios observacionales y longitudinales llevados a cabo en cohortes de pacientes con AR, al ser de duración superior a los ensayos clínicos y llevados a cabo en situación de práctica clínica real, han proporcionado información de gran valor acerca del curso de la enfermedad, de la evolución de variables clínicas y terapéuticas, así como de posibles marcadores predictivos para el diagnóstico y respuesta al tratamiento⁴.

Un aspecto que ha aportado información de gran interés ha sido la evaluación de cohortes de pacientes con AR precoz, habitualmente de menos de 3 años de evolución, con similitudes entre sí, pero también con importantes diferencias. La mayoría de ellas se han realizado en población no española^{5,6}. Sin embargo, contamos con algunas realizadas en España, promocionadas por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y algunos

grupos de reumatólogos, como la cohorte emAR (estudio sobre el manejo de la AR en España)⁷, BIOBADASER (Base de fármacos biológicos de la SER)⁸, EMECAR (Estudio de la Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide)⁹, proyecto SERAP (Evaluación de un Modelo de Gestión de la Artritis)³ o la recientemente publicada PROAR (estudio de los factores pronósticos de enfermedad grave en la artritis reumatoide de reciente comienzo)¹⁰.

Como ha podido ocurrir en otras zonas de España, también en la CV ha habido en los últimos años cambios poblacionales relevantes, con incrementos sustanciales de población no española que viven de forma estable en nuestra región, especialmente en las zonas costeras, donde predomina población del norte de Europa. Si bien en estudios nacionales como en emAR, el 9.3% de la población estudiada procede de la CV⁷, no hay estudios actuales de las características de los pacientes con AR atendidos en la CV.

La cohorte Valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR) es un proyecto de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR), que tiene como objetivo principal, conocer las características de los pacientes con AR precoz que son diagnosticados y posteriormente seguidos en Unidades de Reumatología de la CV. En este artículo se presentan las características generales de la población incluida hasta el final del año 2008.

PACIENTES Y MÉTODOS

La CoAR-SVR es un proyecto longitudinal multicéntrico de la SVR, de al menos 5 años de duración, con el objetivo de conocer las características y la evolución de una cohorte de pacientes con AR de menos de 2 años de evolución, diagnosticados y en seguimiento en Unidades de Reumatología de la CV.

Todas las Unidades de Reumatología de la CV, tanto de ámbito público como privado, fueron invitadas a participar en el estudio, de las que finalmente 15 unidades de ámbito público aceptaron. Previamente a su inclusión, los pacientes dieron su consentimiento por escrito para

participar en el estudio. El protocolo de recogida de datos se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus modificaciones posteriores.

Se incluyen pacientes que cumplan los criterios de AR del American College of Rheumatology (ACR) de 1987¹¹, de no más de 2 años de evolución de la enfermedad, diagnosticados en alguna de las unidades participantes.

Variables del estudio

Los datos de los pacientes se recogen en un formulario diseñado por consenso entre las unidades participantes, alojado en una plataforma informática online de bases de datos de la SVR, a la que se accede mediante un conjunto de claves personalizadas para mantener la confidencialidad, según la Ley de Protección de datos vigente. Previo al inicio de recogida de los datos se realizó en cada provincia de la CV una reunión con los participantes para explicar y adecuar el uso y contenido de la plataforma.

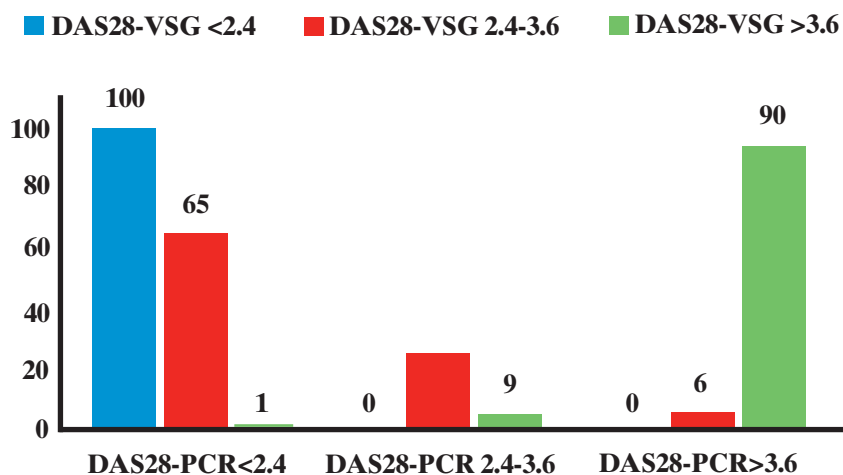
El reclutamiento de pacientes comienza de forma piloto en algunas unidades participantes a partir de enero de 2006, con el objeto de probar el funcionamiento de la plataforma de bases de datos online y evaluar de forma consensuada el propio contenido de los datos a recoger, siendo introducidos la mayoría de los mismos a partir de octubre de 2008.

Tras consentimiento informado de los pacientes, se recogen características epidemiológicas: edad, sexo, nacionalidad, estudios, situación laboral, antecedentes familiares de AR y otras colagenopatías, índice de masa corporal, enfermedades concomitantes, factores de riesgo cardiovascular, tabaquismo e ingesta de alcohol y fecha de menopausia. Se determinó la presencia de factor reumatoide (FR) en U/ml, anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-PCC), mediante técnica de ELISA de segunda generación, anticuerpos antinucleraes (ANA) y frente al virus de la hepatitis B y hepatitis C.

La actividad de la AR se determinó con periodicidad al menos semestral mediante el DAS (Disease activity index)¹² de 28 articulaciones, que incluye el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, la

FIGURA 1

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL DAS28-VSG Y DAS28-PCR EN TRES TRAMOS: A) <2.4; B) 2.4-3.6; C) >3.6



3% tenían antecedentes de cardiopatía o de haber presentado un accidente cerebrovascular. El 7% tenían antecedentes de EPOC. El 20% de los pacientes fumaban y el 16% eran exfumadores al menos 1 año. La ingesta de alcohol era habitual en el 7%. En los varones predominaba de forma significativa respecto a las mujeres la HTA ($p=0.032$), diabetes ($p=0.006$), tabaquismo ($p<0.001$) e ingesta de alcohol diaria ($p<0.001$). El 5% de los pacientes tenían antecedentes de alguna neoplasia.

Nacionalidad

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). Los pacientes extranjeros frente a los españoles presentaban de forma significativa, mayor proporción de positividad del FR ($p=0.008$), anti-PCC ($p<0.05$) y presencia de erosiones radiológicas ($p<0.01$).

Debut de la enfermedad

La forma de debut más frecuente de la AR fue poliartritis en el 60% de los casos. El 20% debutó como oligoartritis, el 6% como polimialgia reumática, el 5% como reumatismo palindrómico, el 4% como monoartritis y el 2% como síndrome del túnel carpiano.

Autoanticuerpos

El FR, los anti-PCC y los ANA fueron positivos en el 67%, 59% y 32% de los pacientes respectivamente. Al comparar por grupos de edad, no hubo diferencias con la presencia de FR y ANA, y sí se detectaron diferencias en los anti-PCC ($p<0.01$), con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de menos de 45 años (69%), respecto a los pacientes entre 45-65 años (57%) o mayores de 65 años (48%).

Actividad clínica

El DAS28 basal medio utilizando VSG y PCR fue 5.1 ± 1.65 (mediana: 5) y 4.2 ± 1.60 (mediana: 4.3), respectivamente (figura 1). Los resultados medios de los datos que componen el DAS28-VSG se muestran en la tabla 2.

velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), valoración general de la enfermedad por el paciente mediante escala visual análoga (EVA). Además se recogió la forma de debut de la enfermedad, presencia de manifestaciones extrarticulares, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos farmacológicos recibidos, complicaciones, cirugía articular y cuestionarios de calidad de vida (EuroQol)¹³, productividad laboral (WPAI:AR)¹⁴ y de capacidad funcional (HAQ)¹⁵.

Con periodicidad anual cada unidad participante evalúa la aparición de erosiones radiológicas en manos y pies, definida como la existencia de interrupción o solución de continuidad en la superficie articular¹⁶.

Análisis estadístico

Se utilizó la t de student para comparar las medias y la χ^2 para comparar proporciones. Se utilizó el programa SPSS 17 para los análisis estadísticos. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

De los 295 pacientes incluidos en la base de datos el 31 de diciembre de

2008, el 53% de ellos habían sido diagnosticados de AR durante el año 2008, el 24% durante el año 2007 y el 23% restante en el año 2006. 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). En la tabla 1, se comparan las características de diversas series de pacientes con AR y la CoAR-SVR.

Al comparar la edad al diagnóstico entre ambos sexos, los varones presentaban de forma significativa ($p<0.01$) mayor edad (59 ± 15 años. Mediana: 61 años), que las mujeres (54 ± 15 años. Mediana: 53 años), especialmente en el grupo de edad mayor de 65 años (28% vs 47%).

Antecedentes

El 29% de los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular. El 29% de los sujetos tenían hipertensión arterial (HTA), el 21% hipercolesterolemia, el 11% eran diabéticos y el

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE DIVERSAS COHORTES DE PACIENTES CON AR PRECOZ

	CoAR SVR (N: 295)	PROAR ¹⁰ (N: 161)	SERAP ³ (N: 362)	Richi P ¹⁹ (N: 60)	Sanmartí R ²⁰ (N: 60)	FINRACo ⁵ (N: 165)	Manchold KP ²¹ (N: 55)	EMECAR ^{9,18} (N: 789)
Edad media (años)	56	54	55	54	52	48	51	48
Mujeres (%)	68	71	69	64	78	62	75	72
Evol. a diagnóstico (meses):								
-Media	24	5	–	–	–	–	–	–
-Mediana	6	4.5	–	–	–	–	–	–
Evol. AR (meses)	<24	<12	<6	<6	9	<24	<12	120
FR + (%)	67	53	53	72	78	72	73	74
Anti-PCC + (%)	59	62	–	–	56	–	–	–
DAS28-VSG	5.1	5.8	–	–	5.8	–	6.2	4.1
NAT	5.4	10	–	–	8	13	8	–
NAD	10	12	–	–	10	17	11	–
EVA (0-100)	40	55	–	–	–	–	54	–
VSG	32	39	37	–	45	36	56	–
HAQ (0-3)	1.1	1.4	1.4	–	1	0.8	0.8	1.2
Erosiones RX (%)	29	65	–	67	22	–	28	–

Radiología

De los 221 pacientes (75%) en los que se había realizado radiología de manos y pies, en el 29% se detectaron erosiones. La presencia de erosiones se correlacionó de forma significativa con una mayor edad de los pacientes al diagnóstico ($p < 0.01$), mayor tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico ($p < 0.001$) y con la positividad del FR ($p = 0.008$) y/o anti-PCC ($p = 0.04$).

Tratamiento

El 85% de los pacientes iniciaron alguno de los FAME en la primera visita, metotrexato en la mayoría de los casos. El 12% (n: 23) de los pacientes ha iniciado alguno de los fármacos biológicos, el 70% de ellos en el primer año de seguimiento. Aunque son un número reducido de pacientes los que están en tratamiento con fármacos biológicos, no hay diferencias significativas respecto a los que no son tratados con estos fármacos, sin embargo existe una tendencia entre los tratados a ser de menor edad (mediana: 52 vs 56 años), mayor proporción de europeos (30% vs 14%), presencia de FR (78% vs 63%), anti-PCC (70% vs 56%) y de erosiones radiológicas (47% vs 28%).

Cuestionarios

El HAQ medio fue de 1.1. Respecto a la productividad laboral durante la semana anterior a la visita en el cuestionario WPAI:AR, los datos de 90 pacientes se describen en la tabla 3 (0: no afecta a la productividad. 10: incapaz de realizar las tareas). Los pacientes perdieron una media de 6.7 ± 13.7 horas de trabajo (mediana: 0 horas), afectando a su productividad laboral 3.6 puntos sobre 10 (mediana 3). La realización de actividades cotidianas se vio afectada con mayor intensidad, siendo de 4.8 puntos (mediana: 5). En el cuestionario EuroQol administrado a 110 pacientes, el estado de salud global medio de ese día respecto al del año anterior (0: el peor estado de salud; 100: el mejor estado de salud), fue de 56 ± 26 (mediana: 50).

DISCUSIÓN

La CoAR-SVR es un proyecto de la SVR, con el objetivo principal de conocer durante al menos 5 años, las características de los pacientes con AR precoz diagnosticados y en seguimiento en la Unidades de Reumatología de la CV. Además con este tipo de proyectos, la SVR desea estimular entre sus socios la

investigación clínica de carácter multicéntrico. Para ello ha puesto en funcionamiento para todos los socios, una plataforma de bases de datos online, con acceso de forma confidencial, según la Ley de protección de datos. El estudio en pacientes con AR precoz es el primer proyecto en utilizar dicha plataforma de bases de datos.

Estudios de cohortes de pacientes con AR publicadas en los últimos años, han sido esenciales para mejorar el conocimiento de esta enfermedad. Algunas de ellas han influido de forma clara en la mejora de la práctica clínica. Ejemplo de ello son la necesidad de tratar cuanto antes y de forma contundente a los pacientes con AR⁵, los resultados de BIOBADASER, que señalaron que se debía buscar y tratar la existencia de tuberculosis latente antes del inicio de fármacos biológicos¹⁷ o los datos de evaluación del manejo de la AR en España (emAR)¹⁸ y de EMECAR con una cohorte prevalente de AR⁹.

Los pacientes CoAR-SVR pueden ser considerados una muestra representativa de la AR de inicio precoz en la CV. En el momento del análisis se habían incluido 295 pacientes procedentes

TABLA 2

RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS INCLUIDOS EN EL DAS28-VSG BASAL EN 160 PACIENTES

	Media + DE	Mediana
DAS28-VSG	5.1±1.65	5
NAD	10.1±7.7	8
NAT	5.4±5.2	4
VSG	32±25	36
EVA	40±32.1	54
DAS28-PCR	4.2±1.60	4

de 10 de las 25 Unidades de Reumatología de la CV (40%), diagnosticados de AR con menos de 2 años de evolución de la enfermedad. En este trabajo se presentan las características basales de los pacientes.

Si bien las características generales de los pacientes de la CoAR-SVR son similares a otras cohortes (tabla 1), algunos aspectos pueden ser diferenciales^{3,5,9,10,18-21}. Por un lado, el hecho de que el diagnóstico de la AR se realizó en los dos últimos años y alrededor del 50% se diagnosticaron durante el año 2008. Por otra parte, la CoAR-SVR, recoge los cambios poblacionales que han ocurrido en los últimos años en la CV, donde en algunas zonas cerca del 20% de la población es de origen extranjero. Se incluyen pacientes extranjeros con residencia habitual en nuestra comunidad que son diagnosticados de AR y que suponen 1 de cada 5 pacientes de la cohorte. Además en este estudio se recogen datos acerca de calidad de vida y de productividad laboral de los pacientes.

Como en otras series, la edad al inicio de los síntomas y la edad al diagnóstico fueron superiores a los 50 años (tabla 1). Como enfermedades concomitantes en nuestra población predominan la HTA (21%) y la diabetes mellitus (11%), siendo similar a lo publicado en el estudio emAR: 20% y 7% respectivamente⁷. Los varones, que representan el 32% de la población estudiada, presentan de forma significativa, respecto a las mujeres, mayor edad al diagnóstico de la

enfermedad, mayor incidencia de HTA, diabetes, tabaquismo e ingesta de alcohol.

Llama la atención que en nuestra serie el tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico sea muy prolongado, aunque la mediana de 6 meses es similar a otros estudios¹⁰. Es probable que pueda influir el hecho de que en el 20% de la población estudiada la forma de presentación no haya sido oligo/poliartritis, que induce a la remisión rápida del paciente desde Atención Primaria a los Servicios de Reumatología. De hecho hay un número relevante de pacientes diagnosticados de polimialgia reumática o de reumatismo palindrómico que tardan años en ser diagnosticados finalmente de AR, lo cual puede haber influido en el resultado. Por otra parte, es posible que este dato refleje las listas de espera de Reumatología de algunos centros o bien un retraso en la remisión de los pacientes desde Atención Primaria. Aunque probablemente no sea la realidad actual, estudios realizados en España, como emAR, durante los años 1999-2000, se señalaba una media de 14 meses de evolución de la AR hasta que se diagnostica o se remite a Reumatología⁷.

Tanto los resultados de DAS28-VSG, como la presencia de FR y anti-PCC son similares a otras series (tabla 4), aunque los anti-PCC son significativos en la población más joven, menor de 45 años. Como se ha comunicado en publicaciones recientes, el resultado del

DAS28-PCR tiende a ser inferior al resultado del DAS28-VSG^{22,23} y se reproduce en nuestro estudio.

Un tercio de nuestros pacientes presentaban erosiones radiológicas, similar a la serie de Sanmartí²⁰ y de Manchold^{21,24}, e inferior a la publicada en la serie de pacientes PROAR¹⁰ y de Richi¹⁹. La presencia de erosiones se correlacionó con mayor edad de los pacientes al diagnóstico, mayor tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico y con la positividad del FR y de los anti-PCC. Un aspecto a tener en cuenta es que la evaluación de la presencia de erosiones radiológicas es realizada generalmente por el mismo reumatólogo que sigue la evolución clínica del paciente.

En esta serie, destaca el inicio rápido del tratamiento con FAME, puesto que la gran mayoría lo iniciaban en la primera visita. Por otra parte, casi dos terceras partes de los 23 pacientes en terapia biológica la inician en los primeros 9 meses de seguimiento. Aunque es una muestra pequeña y no se detectan diferencias significativas, los pacientes tratados con fármacos biológicos presentan una tendencia a ser más jóvenes, con mayor proporción de pacientes europeos, mayor presencia de FR, anti-PCC y de erosiones radiológicas.

Se han observado diferencias significativas al comparar los pacientes españoles con los extranjeros (la mayoría de ellos del norte de Europa, especialmente británicos). Los pacientes extranjeros presentaban de forma significativa, mayor proporción de positividad del FR, anti-PCC y presencia de erosiones radiológicas. Estos resultados apuntan a que la enfermedad es más agresiva en los pacientes extranjeros, especialmente del norte de Europa. Este dato coincide en estudios publicados previamente, en los cuales al comparar pacientes con AR británicos con pacientes de países mediterráneos, se demostró que la enfermedad era más grave en el norte que en el sur de Europa, probablemente debido a una mayor expresión genética de los alelos HLA-DRB1 en esas poblaciones^{24,25,26,27}.

En este trabajo se ha recogido información de cómo afecta la AR a la capacidad funcional, calidad de vida, la productividad laboral y las actividades cotidianas de los pacientes. Hasta el momento, los pacientes transmiten una mayor afectación de la enfermedad en las actividades cotidianas que en las laborales. Es probable que esté en relación con el rápido inicio del tratamiento y a que éste es efectivo. Por otra parte, en esta etapa inicial de la enfermedad, la capacidad funcional medida por el HAQ presenta una afectación moderada y el estado de salud general medido por EuroQol se puntúa de forma intermedia.

En conclusión, los datos generales de la población CoAR-SVR son similares a otras series. Sin embargo, la presencia de erosiones se relaciona con la presencia de autoanticuerpos y mayor tiempo de evolución de la enfermedad. El inicio del tratamiento con FAME es muy precoz y los pacientes que inician terapia biológica lo hacen en los primeros 9 meses de evolución. La población extranjera frente a la española, presenta datos de enfermedad más grave. En esta fase inicial, los pacientes reflejan en relación con la AR, mayor afectación de las actividades cotidianas no laborales que las laborales.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el apoyo constante de la Sociedad Valenciana de Reumatología a este proyecto.

Financiación

El proyecto ha recibido una beca de Abbott Laboratories para el desarrollo de la plataforma online de bases de datos.

APÉNDICE

Grupo de estudio CoAR-SVR

Alicante: H. Denia (A San Martín). H. Elche (JA González-Ferrández, R Noguera). H. Elda (C Fernández-Carballido, I Ibero, V Jovaní, R Martín). H. General de Alicante (M^ªP, Martínez-Vidal, F. Sivera). H. Orihuela (A Alvarez, MI Tevar.). H. San Juan (P Bernabeu, M Mínguez, G Panadero). H. Villajoyosa (J Rosas, C Santos-Ramírez, G Santos-Soler, JM Senabre).

TABLA 3

RESULTADOS DE PRODUCTIVIDAD LABORAL SEGÚN EL CUESTIONARIO WAPAI:AR EN 90 PACIENTES

WAPAI:AR (datos respecto a semana anterior)	Media + DE	Mediana
Horas de trabajo perdió por AR	6.7±13.7	0
Horas de trabajo perdido debido a cualquier otra causa	2.5±9.4	0
Cuántas horas realmente trabajó	28.7±21	30
Cuánto afectó su AR a su productividad (0-10)	3.6	3
Cuánto afectó su AR a su capacidad para realizar las actividades diarias (0-10)	4.8	5

Castellón: H General de Castellón (M Belmonte). H. Villarreal (A Carro, A Lozano).

Valencia: H. Alzira (A Martínez-Cristóbal. P Trenor). H. Dr. Peset (JJ Alegre, E Beltrán, I Chalmeta, N Fernández-LLano, J Ivorra, S. Muñoz, JA Román). H. La Fe (JJ García-Borras, R Negueroles). H. Gandía (R Hortal). H. General (J Calvo, C Campos, A Rueda). H. Manises (S Muñoz).

Centro de Investigación Operativa (CIO) de la Universidad Miguel Hernández de Elche (X Barber).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gómez Reino JJ. Artritis reumatoide. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª ed. Madrid: Panamericana: 2008:190-198.
- 2.- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A and the EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.
- 3.- Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L and SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* 2008;47:1088-1092.
- 4.- Young A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts?. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23:3-12.
- 5.- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al for FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;359:1568-1573.

- 6.- Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al for the FIN-RACo Trial Group. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:894-898.

- 7.- Hernández-García C, González-Álvaro I, Villaverde V, Vargas E, Morado IC, Pato E, et al y el Grupo del Estudio emAR e. El estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (emAR) (II). Características de los pacientes. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:130-141.

- 8.- Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:292-299.

- 9.- González-Alvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmartí R, Belmonte MA, Tena X and the EMECAR Study Group. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:697-704.

- 10.- V Villaverde-García, A Balsa, L Carmona, R Sanmartí, J Maese, D Pascual, J Ivorra y Grupo PROAR. ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR. *Reumatol Clin* 2009;5:115-120.

- 11.- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31: 315-324.

- 12.- Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:538-541.

- 13.- Cheung K, Oemar M, Oppe M, Rabin R, on behalf of the Euroqol Group. EuroQol User guide: basic information how to use EQ-5D. www.Euroqol.org.
- 14.- Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *PharmacoEconomics* 1993;4:353-365.
- 15.- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and trans-cultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20:2116-2122.
- 16.- Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M.. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:941-947.
- 17.- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2122-2127.
- 18.- V. Villaverde, C. Hernández-García, I. González-Álvaro, E. Vargas, L. Abasolo, I.C. Morado, C. Lajas, y Grupo de Estudio emAR. Evaluación clínica de los pacientes con artritis reumatoide en España. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:110-118.
- 19.- Richi P, Balsa A, Muñoz-Fernández S, V Villaverde, M Fernández-Prada, J L Vicario et al. Factors related to radiological damage in 61 Spaniards with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:270-272.
- 20.- R. Sanmartí, A. Gomez, G. Ercilla, J. Gratacos, M. Larrosa, X. Suris, et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDS: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology* 2003;42:1044-1049.
- 21.- Manchold KP, Stamm TA, Nell VPK, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46: 342-349.
- 22.- Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, .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.
- 23.- 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.
- 24.- Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ et al. Very recent onset arthritis: clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278-2283.
- 25.- Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients: a comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-748.
- 26.- Salvarani C, Macchioni PL, Mantovani W, Bragliani M, Collina E, Cremonesi T, et al. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in northern Italy: correlation with disease severity. *Br J Rheumatol* 1998;37:165-169.
- 27.- Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: comment on the article by Drosos et al [letter]. *Arthritis Rheum* 1994;37:147-148.

Diferencias entre los pacientes con y sin erosiones en el momento del diagnóstico en la cohorte de la Comunidad Valenciana de pacientes con artritis reumatoide de reciente diagnóstico (CoAR-SVR)

MUÑOZ-GIL S¹, IVORRA-CORTÉS J², ROMÁN J², ROSAS J³, FERNÁNDEZ-CARBALLIDO C⁴, TRENOR P⁵, NOGUERA R⁶, BARBER X⁷, MARTÍNEZ-VIDAL MP⁸, SANTOS G³, JOVANI V⁴, BERNABEU P⁹, CAMPOS C¹⁰, LOZANO A¹¹, HORTAL R¹² Y EL GRUPO DE ESTUDIO COAR-SVR*

Centro de Investigación Operativa de la Universidad Miguel Hernández de Elche⁷ y Unidades de Reumatología, Hospitales Manises¹, Dr Peset², Villajoyosa³, Elda⁴, Alzira⁵, Elche⁶, General de Alicante⁸, San Juan⁹, General de Valencia¹⁰, Villarreal¹¹, Gandía¹²

*Al final del artículo se presentan los componentes del Grupo de Estudio CoAR-SVR.

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

✉ soniamugil@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La CoAR-SVR incluye 295 pacientes con artritis reumatoide (AR) diagnosticados desde enero 2006 hasta diciembre de 2008, en 10 Unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana. Tras firmar consentimiento informado, se recogen características epidemiológicas (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, nacionalidad), autoanticuerpos (FR, anti-PCC, ANA), manifestaciones extraarticulares, actividad de la enfermedad (DAS28-VSG y DAS28-PCR), presencia de erosiones radiológicas en manos y/o pies, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos, complicaciones y cuestionarios de calidad de vida.

Objetivos: Conocer si existen, en el momento del diagnóstico, diferencias entre los grupos de pacientes con erosiones (E) y sin erosiones (NE) en el grupo de la CoAR-SVR.

Método: En 211 de los 295 pacientes de la CoAR-SVR se evaluó la presencia basal de erosiones mediante radiografías de manos y pies. Se analizaron en el momento del diagnóstico las diferencias entre ambos grupos (E y NE) respecto al sexo, tiempo de evolución de los síntomas, edad, nacionalidad, forma de inicio, FR, anti-PCC, número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT), DAS28-VSG, DAS28-PCR. Se utilizó la t de student para comparar las medias y las χ^2 para comparar proporciones. Se utilizó el programa SPSS 17 para los análisis estadísticos. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar.

Resultados: De los 211 pacientes, 150 (71%) eran mujeres. La edad media de inicio de los síntomas de AR fue de 53 ± 16 años; la edad media al diagnóstico de 55 ± 15 años, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 24 ± 42 meses (mediana: 6 meses). El 83% eran españoles y el 14% procedentes de otros países europeos (50% de origen británico). Se detectaron erosiones en el 29% de los pacientes.

El grupo con erosiones tenía más edad en el momento del diagnóstico (59.4 ± 13 años versus 53.8 ± 16 años; $p=0.016$) y mayor tiempo de evolución de los síntomas (45 ± 66 versus 15 ± 25 meses; $p<0.0001$). Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la positividad del FR (grupo E: 78% vs 59% en grupo NE; $p=0.008$) y de los anti-PCC (grupo E: 69% vs 53% grupo NE; $p=0.042$). El 51% de los sujetos extranjeros europeos presentaban erosiones frente al 25% de los españoles ($p=0.0$). No se encontraron diferencias entre los grupos en el resto de variables analizadas.

Conclusiones: 1) En la CoAR-SVR, los pacientes con erosiones, en el momento del diagnóstico, tienen más edad, mayor tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico y mayor frecuencia de FR y anti-PCC que los pacientes sin erosiones. 2) La mitad de los pacientes extranjeros de origen europeo presentan erosiones en el momento del diagnóstico frente al 25% de los españoles.

Palabras clave: artritis reumatoide de reciente diagnóstico, erosiones, daño articular radiológico.

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE AMBOS GRUPOS (NE: SIN EROSIONES EN EL MOMENTO BASAL; E: CON EROSIONES EN EL MOMENTO BASAL)

	NE (media ± desviación estándar)	E (media ± desviación estándar)	p
Edad	53.84 ± 15.92	59.42 ± 13.13	0.016
Meses síntomas	15.32 ± 25.06	45.66 ± 66.13	0.000
DAS28-VSG	4.99 ± 1.46	4.95 ± 1.71	0.262
DAS28-PCR	4.57 ± 1.40	4.03 ± 1.76	0.510
NAD	10.29 ± 6.54	12 ± 9.20	0.553
NAT	6.25 ± 4.80	6.47 ± 6.63	0.394

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta sobre todo a las articulaciones y produce un gran deterioro de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad¹. Se trata de una enfermedad potencialmente agresiva y heterogénea². Se estima una prevalencia del 0.5%³ y una incidencia anual de 8.3/100.000 en adultos⁴ en la población española.

La intervención precoz en el curso de la AR y la estrategia terapéutica utilizada en la actualidad, parecen haber influido de manera sustancial en la historia natural de la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, resulta difícil determinar qué pacientes con AR responderán adecuadamente a diversos regímenes terapéuticos. Esta circunstancia ha motivado el interés creciente en la búsqueda y la identificación de factores, presentes al inicio del proceso, que puedan predecir una enfermedad más grave, para así poder tratarla de una forma más intensa y eficaz⁵.

La mayoría de los estudios de cohortes de pacientes con AR o de artritis de reciente comienzo se han realizado en población americana^{6,7}, o del norte de Europa^{8,9,10,11,12}. Se ha apuntado que en países del área mediterránea, y concretamente en el nuestro, la AR puede ser una enfermedad más benigna. Por lo tanto, se necesitan estudios sobre factores pronósticos en la artritis de inicio en nuestro país

con el fin de establecer pautas de diagnóstico y tratamiento que redunden en una mejor atención del paciente y consigan mejorar su calidad de vida¹³.

Más del 60% de los pacientes con AR presentan erosiones articulares al finalizar el primer año de evolución de la enfermedad, y más del 10% en el momento del diagnóstico, incluso con una mediana desde el inicio de los síntomas de 8 semanas. Por lo tanto, parece ser que el proceso de la enfermedad podría empezar antes del inicio de los síntomas, objetivándose la presencia de autoanticuerpos característicos mucho antes de manifestarse clínicamente la enfermedad¹⁴. Numerosos estudios han identificado posibles factores individuales al inicio de la AR asociados a mayor daño radiológico, existiendo muchas discrepancias entre ellos¹⁵. Sin embargo, se ha observado en varios estudios longitudinales que el factor predictivo independiente más importante para la progresión radiográfica a 6-10 años en la AR es el daño radiológico existente en el momento del diagnóstico de la enfermedad^{16,17}.

El presente análisis se lleva a cabo para determinar qué indicadores demográficos, parámetros clínicos de actividad de la enfermedad y marcadores serológicos pueden estar relacionados con la presencia de erosiones articulares en los pacientes con AR precoz de la Comunidad Valenciana (CV) en el momento del diagnóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

La CoAR-SVR es un proyecto longitudinal multicéntrico de la SVR, de al menos 5 años de duración, cuyo objetivo es conocer las características y la evolución de una cohorte de pacientes con AR de menos de 2 años de duración desde su inicio, diagnosticados y en seguimiento en 10 Unidades de Reumatología de la CV de ámbito público.

Los pacientes que cumplían los criterios de AR del American College of Rheumatology (ACR) de 1987¹⁸ y con menos de 2 años de evolución de la enfermedad fueron incluidos en el estudio tras dar su consentimiento informado por escrito.

El protocolo de recogida de datos se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus modificaciones posteriores. Se realizó en un formulario diseñado por consenso entre las Unidades participantes, instalado en una plataforma informática online de base de datos de la SVR con acceso restringido y manteniendo la confidencialidad, según la Ley de Protección de datos.

El reclutamiento de pacientes se inició en enero de 2006 y la introducción de los datos se realizó de forma semestral con la recogida de: características epidemiológicas (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, nacionalidad), autoanticuerpos (FR, anti-PCC, ANA), manifestaciones extraarticulares, actividad de la enfermedad (DAS28-VSG y DAS28-PCR), presencia de erosiones radiológicas en manos/pies, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos, complicaciones y cuestionarios de calidad de vida (EuroQol¹⁹), productividad laboral (WPAI-AR²⁰) y de capacidad funcional (HAQ²¹).

Se evaluó en cada Unidad de Reumatología participante, con una periodicidad anual, la presencia basal de erosiones radiológicas (E) en manos y pies, definida como la existencia de interrupción o solución de continuidad en la superficie articular²², en 211 pacientes de la CoAR-SVR.

En este artículo analizamos las diferencias existentes entre el grupo de pacientes que presentaron erosiones (E) en el momento del diagnóstico de la enfermedad y el grupo de pacientes que

no las presentaron (NE) con respecto al sexo, tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, edad, nacionalidad, forma de debut, FR, anti-PCC, número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT), DAS28-VSG y DAS28-PCR.

Se utiliza la t de student para comparar las medias y la χ^2 para comparar proporciones. Se utilizó el programa informático SPSS 17 para realizar los análisis estadísticos. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

La base de datos de la CoAR-SVR a fecha de 31 de diciembre del 2008 quedó constituida por 295 pacientes con diagnóstico de AR precoz. El 68% eran mujeres y la edad media al inicio de los síntomas fue de 53 ± 15 años (mediana: 52 años; rango: 21-84 años), siendo la edad media al diagnóstico de la enfermedad de 56 ± 15 años (mediana: 56 años), con un tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de AR de 24 meses (mediana: 6 meses). El 82% eran españoles y el 18% de origen extranjero (14% Europeos, el 50% de origen británico).

Se evaluó la presencia basal de erosiones mediante radiografías de manos y pies en 211 (75%) pacientes de los 295 que constituían la CoAR-SVR.

De estos 211 pacientes, el 71% eran mujeres (150 pacientes). La edad media de inicio de los síntomas de la enfermedad fue de 53 ± 16 años y la edad media al diagnóstico de la AR de 55 ± 15 años, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 24 ± 42 meses (mediana: 6 meses).

Se detectaron erosiones en el 29% de los 211 pacientes en los que se evaluó la presencia mediante radiografías en manos y/o pies en el momento del diagnóstico. Las tablas 1 y 2 reflejan las características de los pacientes según presentaran o no erosiones radiológicas.

El grupo de pacientes que presentaban erosiones (E) en el momento basal tenían

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE AMBOS GRUPOS (NE: SIN EROSIONES EN EL MOMENTO BASAL; E: CON EROSIONES EN EL MOMENTO BASAL).				
	NE	NE	E	E
	n	%	n	%
SEXO:				
Femenino	110	73	40	66
Masculino	40	27	21	34
NACIONALIDAD: (p=0.01)				
Español	138	88	46	72
Europeo	15	10	16	25
Otros	4	3	2	3
FORMA DEBUT:				
Monoartritis	7	5	3	5
Oligoartritis	25	17	16	25
Otros	5	3	0	0
Palindrómico	4	3	3	5
Poliartritis	88	60	32	57
Polimialgia	11	8	2	4
STC	6	4	0	0
FR: (p=0.008)				
negativo	63	41	14	22
positivo	92	59	50	78
ANTI-PCC: (p=0.042)				
negativo	61	47	16	31
positivo	68	53	36	69

mayor edad al diagnóstico de la enfermedad (59.4 ± 13 años) con respecto al grupo de pacientes sin erosiones (NE) (53.8 ± 16 años); y ello con carácter significativo desde el punto de vista estadístico (p= 0.016). Así mismo, tenían mayor tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico de la AR (45 ± 16 meses en el grupo E y 15 ± 25 meses en el grupo NE; p<0.0001).

En cuanto a la positividad del FR también se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.008), estando presente éste en el 78% de los pacientes del grupo E y en el 59% de los del grupo NE. Por su parte, la frecuencia de

los anti-PCC fue del 69% en el grupo E y del 53% en el grupo NE (p=0.042).

El 51% de los extranjeros de origen europeo presentaron erosiones frente al 25% de los pacientes españoles (p=0.01).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos E y NE en el resto de las variables analizadas (sexo, forma de debut, NAD, NAT, DAS28-VSG, DAS28-PCR).

DISCUSIÓN

El estudio de las características de los pacientes con diagnóstico precoz de AR en la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR) es un proyecto llevado a cabo en

las Unidades de Reumatología a través de la SVR. Esta cohorte de 295 pacientes refleja las características basales de una muestra representativa de los pacientes de nuestra comunidad con diagnóstico reciente de AR.

Los estudios de cohortes de pacientes con AR precoz publicados hasta la fecha han resultado esenciales para mejorar el conocimiento de esta enfermedad; las características clínicas generales de los pacientes de nuestra cohorte son similares a las ya publicadas.

La evaluación de los factores pronósticos en la AR es de gran importancia para determinar aquellos pacientes con una enfermedad más agresiva y así poder establecer un manejo terapéutico adecuado de forma individualizada. Se considera que la existencia de erosiones en las radiografías de los pacientes con reciente diagnóstico conlleva un peor pronóstico de la enfermedad y mayor progresión radiográfica a medio-largo plazo²³.

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra no presentaba daño radiológico causado por la enfermedad de forma basal, lo cual se corresponde con lo esperado en una cohorte de sujetos con diagnóstico precoz de AR²⁴. Es importante destacar que en nuestro estudio no se evalúan otras alteraciones radiográficas características de la AR, como es la alteración del espacio articular. Ésta se ha relacionado con el daño del cartílago articular que se objetiva con menor frecuencia al inicio de la enfermedad²⁵.

Casi un tercio de nuestros enfermos presentaban erosiones radiológicas en manos y/o pies en el momento del diagnóstico de la AR. Estas cifras son similares a las descritas en otras series, como por ejemplo las de Sanmartí y col.²⁶ en la que encuentran erosiones en un 21.7% de los pacientes con AR precoz. Sin embargo, estos porcentajes varían en la literatura. Así, se han publicado series con cifras menores, como la de Machold y col.²⁷ que observan a 4 pacientes con erosiones en el momento del diagnóstico de un total de 55. Por el contrario, otros estudios, como el de Courvoisier y col.²⁸ muestran un 54.4% de pacientes con erosiones, Richi y col.²⁹ las encuentran en un 67%

de los casos y en la cohorte española PROAR³⁰ se describen hasta en el 65% de los pacientes a los que se realizaron radiografías en la visita basal.

El grupo de pacientes de nuestra cohorte que presentaban erosiones en la evaluación basal tenían mayor edad al inicio de la enfermedad, coincidiendo con los datos ya presentados en el trabajo de Bukhari y col.³¹ donde se concluye que a mayor edad del paciente en el momento del diagnóstico de la AR, mayor puntuación obtendrá en la escala radiológica de Larsen.

Además, nuestro grupo de pacientes con erosiones presentaba mayor tiempo de evolución de los síntomas de AR previo al diagnóstico. Se ha descrito en el análisis de regresión múltiple del estudio de Sanmartí y col. que la duración de la enfermedad puede ser un factor independiente asociado a la progresión radiológica en los pacientes con AR³².

También se encontraron diferencias significativas en los pacientes con erosiones de la CoAR-SVR con respecto al grupo sin erosiones en cuanto a la positividad del FR y de los anti-PCC. En el trabajo de Courvoisier y col.³³ que incluye 112 pacientes, se encuentra asociación entre la progresión radiológica a 10 años y los siguientes factores: positividad y niveles del FR, presencia de anti-PCC, VSG y niveles séricos de metaloproteína-3 en la visita basal.

El 51% de los pacientes de otros países europeos incluidos en la CoAR-SVR, en su mayoría británicos, presentaban erosiones en la visita basal frente al 25% de los pacientes españoles. Esto puede ser debido a la mayor frecuencia de FR y anti-PCC en los pacientes extranjeros. Además, en varios estudios publicados se ha sugerido que la AR puede tener un peor pronóstico en los individuos procedentes del norte de Europa con respecto a los pacientes del área mediterránea. Así se observa en el trabajo de Drosos y col.³⁴, donde se comparan sendas poblaciones de AR procedentes de Grecia y Gran Bretaña, y en el trabajo de Ronda y col.³⁵, en el que se muestran las diferencias entre pacientes británicos y españoles. Estos datos pueden tener gran relevancia, ya que ha existido en la últimas décadas

un importante movimiento poblacional de extranjeros hacia determinadas áreas de nuestra comunidad.

En nuestra cohorte no encontramos diferencias significativas en cuanto al daño radiológico entre mujeres y hombre. Este hecho ya ha sido descrito previamente en el estudio de Monica Ahlmén y col., donde se observa mayor puntuación del DAS28 y HAQ en las mujeres con respecto a los hombres, sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al grado de destrucción articular valorado en radiografías de manos y pies de forma basal y tras un seguimiento a 1, 2 y 5 años³⁶.

En el trabajo de Courvoisier y col.³⁷ no se encontró correlación entre los parámetros clínicos (NAT) y el daño radiológico a 10 años, al igual que ocurre en nuestra cohorte. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con erosiones con respecto al grupo de pacientes sin erosiones, en el momento basal, en el resto de variables analizadas: forma de debut, DAS28-VSG y DAS28-PCR.

Un factor limitante de nuestro estudio es que se trata de un diseño transversal. Esto nos permite obtener los datos en un espacio relativamente corto de tiempo para valorar si estaría justificado un estudio prospectivo, pero no es válido para establecer relaciones de causalidad. La CoAR-SVR es un proyecto que pretende realizar, además de un registro de los pacientes con AR de reciente diagnóstico, el seguimiento de éstos durante 5 años, permitiéndonos realizar así un estudio longitudinal.

Otro dato a tener en cuenta es que la lectura radiológica de nuestra cohorte se realizó por el mismo facultativo que realizaba la evaluación clínica del paciente, como se lleva a cabo habitualmente en la práctica clínica diaria. Ello podría haber inducido a un sesgo en la valoración de la existencia de erosiones.

CONCLUSIONES

En la CoAR-SVR los pacientes con erosiones en el momento del diagnóstico tienen más edad, mayor tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnósti-

co y más frecuencia de FR y anti-PCC que los pacientes sin erosiones.

La mitad de los pacientes extranjeros europeos de nuestra serie presentan erosiones en el momento del diagnóstico, frente a un 25% de los españoles.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el apoyo constante de la Sociedad Valenciana de Reumatología a este proyecto.

Financiación

El proyecto ha recibido una beca de Abbott Laboratories para el desarrollo de la plataforma online de bases de datos.

APÉNDICE

Grupo de estudio CoAR-SVR:

- *Alicante*: H. Denia (A San Martín). H. Elche (JA González-Ferrández, R Noguera). H. Elda (C Fernández-Carballido, I Ibero, V Jovaní, R Martín). H. General de Alicante (M^aP, Martínez-Vidal, F. Sivera). H. Orihuela (A Alvarez, MI Tevar). H. San Juan (P Bernabeu, M Mínguez, G Panadero). H. Villajoyosa (J Rosas, C Santos-Ramírez, G Santos-Soler, JM Senabre).

- *Castellón*: H General (M Belmonte). H. Villarreal (A Carro, A Lozano).

- *Valencia*: H. Alzira (A Martínez-Cristóbal, P Trenor). H. Dr. Peset (JJ Alegre, E Beltrán, I Chalmeta, N Fernández-LLano, J Ivorra, S. Muñoz, JA Román). H. La Fe (JJ García-Borras, R Negueroles). H. Gandía (R Hortal). H. General (J Calvo, C Campos, A Rueda). H. Manises (S Muñoz).

- Centro de Investigación Operativa (CIO) de la Universidad Miguel Hernández de Elche (X Barber).

BIBLIOGRAFÍA

1.- Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, et al. ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR. *Reumatol Clin.* 2009;5(3):115-120.
2.- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10: R106(doi:10.1186/ar2498).
3.- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, et al. The prevalence of rheumatoid

arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.

4.- Carbonell J, Cobo T, Balsa A, et al. The incidence of rheumatic arthritis in Spain: results of a nationwide primary care registry. *Rheumatology* 2008;47: 1088-1092.

5.- Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, et al. ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR. *Reumatol Clin.* 2009;5(3):115-120.

6.- Bridges Jr SL, Hughes LB, Mikuls TR, et al. Early rheumatoid arthritis in African-Americans: The CLEAR Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (suppl 31):S138-S145.

7.- Sokka T, Willoughby J, Yazici Y, et al. Databases of patients with early rheumatoid arthritis in de USA. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31):S146-S153.

8.- Sokka T. Early rheumatoid arthritis in Finland. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (suppl 31): S133-S137.

9.- Kvien TK, Uhlig T. The Oslo experience with arthritis registries. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31): S118-S122.

10.- Van Aken J, van Bilsen JHM, Allaart CF, et al. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31): S100-S117.

11.- Symmons DPM, Silman AJ. The Norfolk Arthritis Register (NOAR). *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31): S94-S99.

12.- Zeilder H, Merkesdal S, Hülsemann JL. Early arthritis and rheumatoid arthritis in Germany. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31):S106-S112.

13.- Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, et al. ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR. *Reumatol Clin.* 2009;5(3):115-120.

14.- Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46:342-349.

15.- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10: R106(doi:10.1186/ar2498).

16.- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10: R106(doi:10.1186/ar2498).

17.- Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23:59-69.

18.- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.

19.- Cheung K, Oemar M, Ope M, Rabin R, on behalf of the EuroQol Group. EuroQol User guide: basic information how to use EQ-5D. www.euroqol.org

20.- Reilly MC, Zbrozed AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomic* 1993;4:353-365.

21.- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and trans-cultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la población española. *J Rheumatol* 1993; 20:2116-2122.

22.- Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, et al. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:941-947.

23.- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10:R106 (doi:10.1186/ar2498).

24.- Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, et al. Progression of radiographic joints damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1535-1540.

25.- Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, et al. Progression of radiographic joints damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1535-1540.

26.- Sanmartí R, Gomez A, Ercilla G, et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDS: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology* 2003;42:1044-1049.

27.- Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46:342-349.

28.- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10:R106 (doi:10.1186/ar2498).

29.- Richi P, Balsa A, Muñoz-Fernández S, et al. Factors related to radiological damage in 61 Spaniards with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 270-272.

30.- Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, et al. ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR. *Reumatol Clin.* 2009;5 (3):115-120.

31.- Bukharia M, Lunt M, Barton A, et al. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:389-393.

32.- Sanmartí R, Gomez A, Ercilla G, et al. Radiological progresión in early rheumatoid arthritis after DMARDS: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology* 2003;42:1044-1049.

33.- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10:R106 (doi:10.1186/ar2498).

34.- Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, et al. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients: a comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-8.

35.- Ronda E; Ruiz MT, Pascual E, et al. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: comment on the article by Drosos et al (setter). *Arthritis Rheum* 1994;37:147-18.

36.- Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, et

al. Influence of gender on assessment of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis* published online 21 Jan 2009;doi:10.1136/ard.2008.102244.

37.- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10:R106 (doi:10.1186/ar2498).

Boletín de suscripción

REVISTA DE LA S^VR

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y desea recibir puntualmente nuestra revista rellena, 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

Tratamiento de la crioglobulinemia

DÍAZ-LAGARES C, GANDÍA M, RAMOS-CASALS M
 Departamento de Enfermedades Autoinmunes
 Hospital Clínic - Barcelona

Correspondencia: Dr. Manuel Ramos-Casals - Departamento de Enfermedades Autoinmunes - Hospital Clínic - Villarroel, 170
 08036 Barcelona

✉ mramos@clinic.ub.es

INTRODUCCIÓN

Se denomina crioprecipitación a la precipitación de proteínas sanguíneas con una temperatura inferior a 37°C. Podemos catalogar dos tipos de crioprecipitados: las crioglobulinas, que son el precipitado proteico procedente del suero; y el criofibrinógeno que procede de la precipitación plasmática.

Así, las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de manera reversible a temperaturas inferiores a 37°C, y su presencia en la sangre se asocia a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea, vasculitis y a la formación de inmunocomplejos. La presencia de crioglobulinas en el suero (crioglobulinemia) no siempre se relaciona con la presencia de sintomatología, y por ello, se emplea el término “síndrome crioglobulinémico” cuando los pacientes con crioglobulinemia presentan manifestaciones clínicas.

En 1974 Brouet y cols.¹ establecieron una clasificación de las crioglobulinemias que actualmente sigue utilizándose (Tabla 1), basada en el tipo de inmunoglobulina que constituye el crioprecipitado: tipo I (IgG o IgM monoclonal sin actividad factor reumatoide -FR-), tipo II (IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y tipo III (IgG policlonal e IgM policlonal con actividad FR)¹. La actividad FR es una característica que poseen algunas inmunoglobulinas, generalmente de tipo IgM, que están dirigidas contra la fracción Fc de inmunoglobulinas autólogas. Las crioglobulinemias de tipos II y III, al estar formadas por dos clases diferentes de inmunoglobulinas, se engloban bajo el

TABLA 1

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LA CRIOGLOBULINEMIA DE TIPO I Y LAS CRIOGLOBULINEMIAS MIXTAS

	Tipo I	Tipos II y III (CM)
Composición Ig	Única (IgG o IgM)	Mixta (IgG + IgM)
Principal etiología	Neoplasia hematológica	Infección VHC
Mecanismo etiopatogénico	Hiperviscosidad Depósito agregados Ig	Depósito IC y complemento
Histología	Inespecífica	Específica -vasculitis leucocitoclástica (piel) -glomerulonefritis (riñón)
Clínica	Piel SNC	Piel Articulaciones Riñón SNP SNC Hígado
Detección en suero	Grandes cantidades (1-5 gr/dL)	Pequeñas cantidades (0,5-0,05 gr/dL)
Actividad FR	No	Sí

término común de crioglobulinemia mixta (CM). La mayor parte de las CM se asocian a diversos procesos como infecciones (virus de la hepatitis C - VHC-, virus de Epstein Barr, VIH, citomegalovirus, Leishmania, Treponema, etc...), enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o procesos hematológicos (Tabla 2); manteniendo bajo el epígrafe de CM esencial a aquellos pacientes sin etiología asociada. Existe una fuerte asociación entre la CM y la infección por el VHC; lo que ha obligado en al menos tres cuartas partes de los pacien-

tes con CM a suprimir el término “esencial”. Así, se sabe que la CM está presente en aproximadamente la mitad de los casos de hepatopatía por VHC, y se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-VHC en más del 80% de los casos de CM²; aunque la vasculitis crioglobulinémica se presenta en menos del 5% de los pacientes infectados por VHC³.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de aparición del cuadro clínico es muy variable, existiendo

TABLA 2

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA CRIOGLOBULINEMIA

a) Infecciones

- Víricas (hepatitis C, hepatitis B, hepatitis A, virus de Epstein-Barr, CMV, adenovirus).
- Bacterianas (glomerulonefritis postestreptocócica, lepra lepromatosa, sífilis, brucelosis, micoplasma, endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, linfogranuloma venéreo, post- bypass intestinal).
- Fúngicas (coccidioidomycosis).
- Parasitarias (esquistosomiasis, equinococosis, toxoplasmosis, paludismo, kala-azar).

b) Enfermedades autoinmunes sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Panarteritis nudosa
- Síndrome de Sjögren
- Esclerosis sistémica
- Sarcoidosis
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Síndrome de Behçet
- Polimiositis
- Anemia hemolítica autoinmune
- Tiroiditis
- Enfermedad celíaca
- Fibrosis endomiocárdica
- Fibrosis pulmonar
- Pénfigo vulgar

c) Trastornos hematológicos

- Mieloma
- Macroglobulinemia
- Leucemia linfoide crónica
- Linfomas
- Linfadenopatía angioinmunoblástica.
- Policitemia vera
- Púrpura trombocitopénica idiopática

casos descritos en casi todas las décadas de la vida, aunque la mayor prevalencia suele ser entre la 4ª y 5ª década, con una relación mujer/hombre de 3 a 1⁴ (algunas series 3/2). La prevalencia estimada de la CM es de 1/100.000 habitantes,

aunque seguramente está infraestimada, ya que muchas personas sanas presentan crioglobulinas. Gorevic et al⁵ en una de las más importantes cohortes, evidenciaron 126 casos desde 1960 a 1978 en Nueva York. La duración de la enfermedad es variable, dependiendo de los órganos implicados, la etiología del cuadro y las características del propio paciente; no obstante la mayoría de las series refieren una media de 10-11 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el 60-90% de los pacientes con infección crónica por el VHC presentan crioglobulinas séricas, sólo una pequeña proporción desarrollará una vasculitis sintomática⁶. Se desconocen las circunstancias que predisponen a los pacientes con infección por el VHC a desarrollar CM (clínicamente sintomática o no). Numerosos estudios no han conseguido demostrar el papel de los factores virales, como el genotipo y la carga viral^{7,8,9}, o factores inmunológicos, como subclases de inmunoglobulinas o linfocitos^{10,11}. Se ha encontrado una asociación de ciertos factores del huésped (sexo femenino y edad), con la producción de crioglobulinas^{8,12}. Así, se ha demostrado que los pacientes con crioglobulinas, particularmente aquellos con vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC, presentan mayor edad y el porcentaje de mujeres es mayor en comparación con aquellos sin crioglobulinas o con CM asintomática¹². En la tabla 3, se muestran las manifestaciones clínicas más frecuentes de la crioglobulinemia.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Aunque la morbimortalidad del cuadro depende en gran medida de los procesos concomitantes (linfomas, hepatitis), la mayoría de los estudios reconocen la afectación renal como determinante en el pronóstico de estos pacientes. Así, la morbilidad atribuible directamente a la CM podría ser, por afectación directa principalmente renal y el daño (trombótico) arterial, o consecuencia de la afectación sintomática crónica durante los años de evolución de la CM.

La tasa de supervivencia en pacientes

con afectación renal varía desde más del 60% a los 5 años hasta el 30% a los 7 años, en las diferentes series. Son pocos los estudios que investigan los marcadores pronósticos de estos pacientes. No obstante, todos ellos evidencian una tasa de supervivencia significativamente menor, comparándolos con la población de su edad y sexo^{4,13}. Los marcadores pronósticos serían la edad al diagnóstico (peor si está por encima de los 60 años), la afectación renal y el sexo masculino.

TRATAMIENTO

1. Corticoides e inmunosupresores

Antes del descubrimiento del VHC como el principal causante de la CM, la vasculitis crioglobulinémica se trataba como el resto de vasculitis, únicamente con glucocorticoides e inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina y metotrexate. En los casos graves, se recurría a la plasmaféresis. La evolución de estos pacientes era muy desfavorable, con una elevada mortalidad¹⁴.

Los inmunosupresores continúan siendo el tratamiento de elección en los casos de CM no asociada al VHC. Mientras que en los casos de CM asociada al VHC el tratamiento de elección es la terapia antiviral aunque, en los casos que no responden a dicha terapia, en las exacerbaciones agudas o en los casos de rápida progresión de la enfermedad con deterioro del funcionamiento de órganos, debido a crioglobulinemia asociada al VHC (en espera de inicio del efecto de la terapia de antiviral), es preciso el empleo de terapia inmunosupresora, generalmente basada en el uso de ciclofosfamida oral o en forma de "bolus" y glucocorticoides¹⁴.

Las dosis bajas de esteroides pueden ser útiles en el control de manifestaciones menores de la CM, como las artralgiyas o signos inflamatorios leves (artritis, pleuritis).

2. Recambio plasmático

Por otra parte, se recomienda plasmaféresis o criofiltración en caso de deterioro rápido, especialmente cuando el paciente presenta síntomas neurológicos y/o una GN rápidamente progresiva^{15,16}, o situaciones de riesgo vital debi-

do a la vasculitis crioglobulinémica. Habitualmente se asocia a altas dosis de corticoides, inmunosupresores intravenosos y/o agentes biológicos.

3. Antivíricos

El tratamiento tradicional de la CM (prednisona, inmunosupresores y plasmaféresis) no es eficaz para conseguir una remisión a largo plazo, ya que no elimina el agente etiológico. El tratamiento antiviral es el tratamiento de elección de la CM asociada al VHC. Los antivirales disponibles en este momento son el interferón y la ribavirina.

No se conoce completamente el mecanismo de acción del INF- α en el tratamiento de la CM asociada a infección por el VHC, pero se postulan varias hipótesis. Dado que la CM está causada por una proliferación monoclonal u oligoclonal de linfocitos B, el IFN- α , con su efecto antiproliferativo, podría originar una supresión de las clonas de células linfoides productoras de crioglobulinas. Otra posibilidad podría ser la inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas o ejercer una acción sobre la diferenciación de los linfocitos B. No obstante, se piensa que el principal mecanismo de acción del IFN- α es la inhibición de la replicación del VHC. Con su administración, el descenso de los niveles séricos de las transaminasas va seguido de una disminución del FR y de las crioglobulinas circulantes, lo cual parece indicar que se produce un descenso en los niveles de antígeno vírico y, como consecuencia, una disminución en la producción de anticuerpos específicos, con la consiguiente reducción de moléculas diana para el FR monoclonal. Así, en aquellos pacientes en los que el virus desaparece permanentemente, también desaparecen los signos y síntomas de la enfermedad, lo que indica que en ausencia de replicación del VHC no existe la CM¹⁷.

El INF- α puede causar una amplia variedad de efectos secundarios, y durante las dos primeras semanas de tratamiento es frecuente la aparición de un síndrome gripal, con fiebre, artromialgias y anorexia (Tabla 4)¹⁸.

Un aspecto importante a destacar es la inducción de fenómenos autoinmunes en aquellos pacientes con infección por el VHC tratados con INF- α . Así, la administración de INF- α puede asociarse a la presencia de manifestaciones clínicas autoinmunes (principalmente articulares e inducción de tiroiditis autoinmune), a la aparición de autoanticuerpos (especialmente antinucleares y anticuerpos antitiroideos) o al desencadenamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) latentes (lupus eritematoso sistémico). Por otra parte, se ha descrito el empeoramiento de manifestaciones vasculíticas crioglobulinémicas en pacientes VHC-CM tratados con INF- α .

La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina, que presenta actividad in vitro contra una amplia variedad de virus RNA y DNA. Por sí sola, reduce los niveles de transaminasas y la inflamación hepática en pacientes con hepatitis crónica por el VHC, pero no ejerce ningún efecto significativo sobre los niveles de RNA del virus. Parece que la ribavirina ejerce su efecto inhibiendo la replicación viral al producir un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias (Th1-like) y las antiinflamatorias (Th2-like).

Los efectos adversos más frecuentes de la ribavirina son: anemia hemolítica reversible, prurito, rash cutáneo e insomnio. La caída en la cifra de hemoglobina tiene lugar durante el primer mes de tratamiento y obliga a una monitorización de la cifra de hemoglobina durante el mismo.

En pacientes con hepatitis crónica C, el tratamiento combinado con IFN- α y ribavirina es más eficaz que el tratamiento sólo con INF- α , a la hora de inducir una respuesta virológica, bioquímica e histológica.

Una nueva forma de interferón, el INF- α pegilado puede ofrecer mejores resultados que la formulación estándar. Este nuevo INF- α presenta una vida media más prolongada, lo que permite su administración 1 vez por semana¹⁹.

Aunque la evidencia disponible es menor en el seno de la CM asociada al

TABLA 3

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CRIOGLOBULINEMIA

Manifestaciones generales

- Artralgias/artritis
- Mialgias
- Astenia
- Febrícula/ fiebre

Manifestaciones cutáneas

- Púrpura, rash cutáneo
- Úlceras cutáneas
- Gangrena/isquemia digital
- Fenómeno de Raynaud
- Acrocianosis
- Livedo reticularis

Manifestaciones neurológicas

- Mononeuritis múltiple
- Polineuritis mixta
- Polineuritis sensitiva o motora pura
- Afectación de pares craneales
- Encefalopatía
- Isquemia /hemorragia cerebral

Manifestaciones renales

- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Síndrome nefrítico

Manifestaciones hepáticas

- Hepatopatía crónica
- Cirrosis

Manifestaciones digestivas

- Hemorragia digestiva
- Dolor abdominal/abdomen agudo

Manifestaciones pulmonares

- Hemoptisis
- Disnea

VHC²⁰, diversos trabajos apoyan la utilización de interferón y ribavirina en combinación como primera opción^{21,22}.

El porcentaje de respuestas al tratamiento antiviral oscila entre un 42 y un 83% de los pacientes con crioglobulinemia y, la respuesta a largo plazo entre un 0 y un 67,5% de los pacientes^{21,23-26}. Por otra parte, varios estudios presentan un porcentaje de abandono de tratamiento

TABLA 4

EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN α

- Síndrome gripal
- Fiebre, afección del estado general
- Anorexia
- Alopecia
- Leucopenia/trombocitopenia
- Vasculitis
- Síndrome similar al LES
- Alteraciones tiroideas
- Mialgias
- Ansiedad e irritabilidad
- Trastornos del sueño
- Depresión

del 10-14% debido a la aparición de efectos adversos. Cuando se usa el INF en monoterapia se observan buenos resultados en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas purpúricas, en 50-100% de los pacientes según las series. Pero la eficacia sobre la afectación nerviosa y glomerular no parece tan clara, a diferencia de los resultados obtenidos con la terapia combinada que ha demostrado más eficacia en las manifestaciones vasculíticas (100% de la afectación cutánea, 50% en la renal, 25-75% en la afectación de los nervios periféricos). También parece que la terapia combinada reduce el número de recaídas que se produce con el INF- α usado aisladamente y es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C que presentan una recaída de la enfermedad tras una respuesta previa al INF- α en monoterapia.

La duración del tratamiento no está claramente establecida. Algunos autores aconsejan prolongar el tratamiento antiviral combinado (incluso hasta los 18 a 24 meses) en casos de afectación grave (principalmente implicación del sistema nervioso central o periférico, o renal)²⁷⁻³⁰. Se ha comunicado mejoría en la respuesta a largo plazo con dosis más elevadas de IFN- α y una duración más prolongada del tratamiento.

El genotipo 1b, la carga viral pre-tratamiento y la fibrosis hepática en estadio avanzado o cirrosis se asocian a una peor respuesta al tratamiento en el caso de la crioglobulinemia asociada al VHC, lo mismo que ocurre con la hepatitis crónica C sin crioglobulinemia.

Las recaídas de las vasculitis crioglobulinémicas asociadas al VHC se suelen acompañar de positividad o repuntes de la carga viral. Así, la recurrencia de los síntomas de la vasculitis tras la retirada de los antivirales, nos debe obligar a sospechar la presencia de actividad replicativa del virus. En estos casos, sobre todo si el paciente respondió inicialmente, se debe valorar la repetición del tratamiento combinado²⁷⁻³².

4. Tratamientos biológicos

Nuevos agentes, como los inhibidores de la proteasa helicasa o de la RNA polimerasa RNA-dependiente, o anticuerpos monoclonales como el rituximab, probablemente mejorarán las opciones terapéuticas. Basándose en la presencia de la expansión clonal de células B, algunos autores han utilizado con éxito el rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 (una proteína de membrana presente en las diferentes etapas de maduración de los linfocitos B), que es capaz de modificar esta dinámica de los linfocitos B, al limitar la expansión clonal³³. Además, aunque no existen datos concluyentes, esta terapia podría ser una estrategia protectora frente a los factores patogénicos implicados en la transformación maligna de estas clonas celulares. La mejoría clínica de los pacientes se acompaña de una mejoría también en los parámetros de laboratorio relacionados con la enfermedad, como la reducción en los niveles de IgM, FR y de crioglobulinas y la desaparición del componente monoclonal IgMk, así como la depleción de linfocitos B en sangre periférica en todos los pacientes. Estos datos indican que el rituximab inhibe la proliferación de los linfocitos B de la CM y la producción de autoanticuerpos. Aunque esta terapia no va dirigida contra el agente causal de la CM, el VHC, el con-

trol de las manifestaciones clínicas, mediante el bloqueo de eventos patogénicos como la producción de FR e inmunocomplejos, hace que pueda ser considerado como una posible terapia en los casos de CM de tipo II, en los que no sea posible la erradicación del VHC, debido a ineficacia de la terapia específica o si está contraindicado el tratamiento con agentes antivirales, o como tratamiento de inducción previo al tratamiento antiviral. Basándose en estas observaciones, en los últimos años se han desarrollado un importante número de ensayos clínicos, que han mostrado la eficacia del rituximab en las diversas manifestaciones de la crioglobulinemia^{34,35}, incluidas la afectación renal³⁶⁻³⁸ y neurológica³⁹. En uno de estos trabajos se objetivaron dos eventos adversos graves de naturaleza infecciosa en pacientes trasplantados renales con un fuerte tratamiento inmunodepresor concomitante³⁸. Respecto a los efectos del rituximab en la viremia del virus C se han obtenido resultados discordantes, objetivándose ascensos³⁵, estabilidad³⁷ y descensos³⁹ en los diferentes trabajos.

No existe consenso acerca del papel del rituximab en el tratamiento de la crioglobulinemia asociada al virus C. Así, mientras autores como Quartuccio³⁶ defienden el uso de rituximab como primera línea terapéutica en pacientes con glomerulonefritis; otros autores como Bruchfeld y Cacoub⁴⁰ aconsejan como primera estrategia el tratamiento antiviral, reservando los anti-CD20 para situaciones concretas (no respondedores a los antivirales, cirrosis descompensada, procesos linfoproliferativos o enfermedad vaculítica grave). Un trabajo reciente del grupo de Cacoub⁴¹ parece sintetizar estas dos posturas, proponiendo un tratamiento secuencial. En este trabajo, que incluye 16 pacientes, se realiza un tratamiento inicial con rituximab durante 4 semanas y posteriormente con INF y ribavirina durante 12 meses, obteniéndose una respuesta completa en 62.5 % y parcial en 31.2%. Tras un seguimiento medio de 19.4 meses, 2 pacientes recidivaron.

Existe escasa experiencia con otros

tratamientos biológicos, siendo el más frecuentemente ensayado el infliximab, con resultados desalentadores⁴²⁻⁴⁴. Etanercept ha sido empleado en el tratamiento de manifestaciones reumáticas en 6 pacientes con virus C, de los cuales 2 tenían crioglobulinas positivas. Destacar que en otros dos pacientes, el tratamiento con etanercept indujo la aparición de crioglobulinas⁴⁵.

Otros aspectos terapéuticos a tener en cuenta son:

- Síndrome de hiperviscosidad: El tratamiento de elección es el recambio plasmático⁴⁶.

- Control tensión arterial y factores de riesgo cardiovascular: En ocasiones, ante la presencia de hipertensión resistente a tratamiento farmacológico, y tras descartar afectación glomerular, se puede plantear el uso del recambio plasmático, pues con frecuencia es secundaria a la existencia de hiperviscosidad⁴⁶.

- Complicaciones de nefropatía y hepatopatía: El bloqueo de la actividad del sistema renina-angiotensina se ha demostrado beneficioso para los pacientes con afectación renal y/o hipertensión arterial⁴⁷.

5. Esquemas terapéuticos

Una vez definidas las terapias existentes, podemos estructurar la estrategia terapéutica desde diferentes puntos de vista³, aunque siempre priorizando la gravedad del proceso (Tabla 5):

a) Tratar la causa desencadenante del cuadro o tratamiento etiológico (VHC, Síndrome de Sjögren).

b) Tratar el proceso inflamatorio subyacente o tratamiento patogénico.

c) Tratar según los síntomas evidenciados o tratamiento sintomático.

5.1. Tratamiento etiológico

La erradicación del VHC debiera plantearse en todos los casos de vasculitis crioglobulinémica asociada a esta infección. El tratamiento antiviral puede controlar el desorden inmunolinfoproliferativo subyacente de los linfocitos B, y delimitar la afectación secundaria. No obstante la respuesta viral de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica

TABLA 5	
PAUTAS DE TRATAMIENTO, SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y GRAVEDAD	
Gravedad/manifestaciones	Tratamiento
Asintomático	Seguimiento
Leve -Astenia -Artralgias	AINEs
Leve-moderada -Púrpura -Astenia severa -Artralgias difusas -Proteinuria -Polineuropatía mixta	AINEs Dosis bajas corticoides ± PEG-IFN y RV
Severa -Mononeuritis múltiple -Deterioro de función renal -Úlceras cutáneas	Rituximab ± PEG-IFN y RV
Riesgo vital -Glomerulonefritis rápidamente progresiva -Vasculitis sistémica -Necrosis de extremidades	Dosis elevadas corticoides Plasmaféresis Ciclofosfamida y/o Rituximab

parece menor que en aquellos sin crioglobulinas⁴⁷. Por otro lado, el tratamiento antiviral puede inducir o exacerbar complicaciones y manifestaciones, como la reactivación de una vasculitis sistémica, poliartritis, neuropatía periférica e incluso casos de enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES. Otros autores han descrito un efecto inmunomodulador en el interferón alfa, aplicándolo con éxito en pacientes con vasculitis crioglobulinémica no asociada a VHC⁴⁸.

Se está desarrollando una terapia basada en una vacuna recombinante de VHC, que podría prevenir la aparición de manifestaciones extrahepáticas e incluso la "autoperpetuación" de los mecanismos autoinmunes de CM.

5.2. Tratamiento patogénico y sintomático

El tratamiento se deberá adaptar a la gravedad del cuadro y de los órganos afectados (Tabla 5), individualizando la

terapia según cada paciente. En aquellos casos con astenia o artralgias la combinación de antiinflamatorios y dosis bajas de corticoides pueden ser suficientes para controlar los síntomas. No obstante algunos casos de poliartritis, precisan dosis mayores de esteroides, e incluso recurrir a ciclosporina A⁴. Existe poca experiencia en el uso de anti-TNF en esta situación, aunque se han comunicado respuestas favorables⁴⁵. En casos de mayor gravedad se puede favorecer el aclaramiento de complejos inmunes, bien directamente con la plasmaféresis, o restaurando la actividad del sistema reticuloendotelial sobresaturado por las crioglobulinas circulantes con una dieta de bajo contenido antigénico^{4,49,50}.

En situación de afectación severa, el tratamiento habitual consiste en la combinación de corticoides a altas dosis junto a recambio plasmático y/o ciclofosfamida. Aunque este citotóxico se puede pautar en forma de bolos mensuales, la mayoría de autores lo indican por

vía oral, a una dosis de 1 a 2 mg/kg de peso/día durante 2 a 3 meses. Algunos autores, en base a los resultados anteriormente descritos recomiendan el uso de rituximab seguido del tratamiento antiviral en este escenario⁵¹. En aquellas situaciones de riesgo vital el esquema terapéutico incluirá corticoides, recambios plasmáticos combinados con rituximab y/o inmunodepresores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
- 2.- Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Font J, Ingelmo M. Infección por VHC y crioglobulinemia. *Seminarios de la Fundación de la SER* 2000;1(5):261-272.
- 3.- Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:54-63.
- 4.- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:355-374.
- 5.- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin E. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
- 6.- Lunel F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291.
- 7.- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.
- 8.- Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, et al. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998;91:2062-6.
- 9.- Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Hureau JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996;25:427-32.
- 10.- Musset L, Lunel F, Cacoub P, Manant PR, Silvain C, Lacombe C, et al. Increased serum immunoglobulin G1 levels in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1995;21:1755-7.
- 11.- Cacoub P, Musset L, Hausfater P, Ghillani P, Fabiani F, Charlotte F, et al. No evidence for abnormal immune activation in peripheral blood T cells in patients with hepatitis C virus infection with or without
- 12.- Cacoub P, Renou C, Kerr G, Hüs S, Rodenthal E, Cohen P, et al. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001;44:2118-2124.
- 13.- Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004; 31:2199-2206.
- 14.- Lamprecht P, Gause A and Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
- 15.- Guillevin L, Lhote F, Gherardi G. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:31-6.
- 16.- Glück T, Dürk H, Kötter I, Zimmermann C, Saal JG. Kryoglobulinämie bei chronischer hepatitis C: Besserung durch -Interferon unabhängig von der viruselimination. *Med Klin* 1995;90:674-80.
- 17.- Mazzaro C, Lacchin T, Moretti M, Tulissi P, Manazzone O, Colle E, et al. Effects of two different alpha interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13 Suppl13:S181-5.
- 18.- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-8.
- 19.- Schafer DF, Sorrell MF. Conquering hepatitis C, step by step. *N Engl J Med* 2000;343:1723-4.
- 20.- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
- 21.- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long term followup study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3696-706.
- 22.- Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D, Baracetti S, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1775-81.
- 23.- Cresta P, Musset L, Cacoub L, et al. Response to interferon treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999;45:122-128.
- 24.- Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-756.
- 25.- Adinolfi LE, Utili R, Zampino R, et al. Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;11:1067-72.
- 26.- Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. PEGylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 911-15
- 27.- Casato M, Agnello V, Pucillo LP, et al.: Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *Blood* 1997, 90:3865-3873.
- 28.- Durand JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F, et al.: Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998, 25:1115-1117.
- 29.- Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, et al.: Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon- alpha. *J Rheumatol* 2000, 27:2172-2178.
- 30.- Cacoub P, Lidove O, Hausfater P, et al.: Antiviral treatment and outcome in patients with hepatitis C virus systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2001, 44:S56.
- 31.- Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:29-35.
- 32.- Dammanco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR et al. Natural interferon-alfa versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long term, randomized, controlled study. *Blood* 1994;84:333-343.
- 33.- Czaja C, De Vita S, Russo D, Michelutti A, Fanin R, Ferraccioli G et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2002;46:2252-2264.
- 34.- Zaja f, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli R. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34
- 35.- Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon with an anti CD-20. *Blood* 2003; 101: 3818-26.

- 36.- Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, Fabris M, Ferraccioli G, De Vita S. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jul;45(7):842-6.
- 37.- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3054-3061.
- 38.- Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Sallusto F, Esposito L, Guitard J, Lavayssière L, Okxman F, Durand D, Rostaing L. Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2308-10.
- 39.- Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E, Naretto C, Napoli F, Baldovino S. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol* 2009; 256: 1076-82.
- 40.- Bruchfeld A, Saadoun D, Cacoub P. Treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia-anti-viral therapy vs rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun;45(6):783-4;
- 41.- Saadoun S, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-interferon α -ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1431-36.
- 42.- Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N et al. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 532-533.
- 43.- Koukoulaki M, Abeygunasekara I SC, Smith KGC, Jayne DRW. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinaemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 213-216.
- 44.- L Josselin, A Mahr, P Cohen, C Pagnoux, G Guaydier-Souquières, G Hayem, C Job-Deslandre, F Liferman, J Pourrat and L Guillevin. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotizing vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67;1343-46;
- 45.- 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* 2007; 46:97-9
- 46.- Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity Syndrome in Cryoglobulinemia: Clinical Aspects and Therapeutic Considerations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003;29:473-7.
- 47.- Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, et al. Treatment with peg-interferon α -2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42:632-638.
- 48.- Casato M, Lagana B, Pucillo LP, Quinti I. Interferon for hepatitis C virus-negative type II mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1386-1387
- 49.- Meltzer M, Franklin EC, Elias K, et al. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study. II: Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40:837-856.
- 50.- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
- 51.- Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheum* 2008; 20: 23-28.

Cáncer y Anti-TNF

TORNERO MOLINA J

Jefe de Sección de Reumatología - Hospital Universitario de Guadalajara

Profesor Asociado - Departamento de Medicina - Universidad de Alcalá

Correspondencia: Dr. Jesús Tornero Molina - Hospital Universitario de Guadalajara - Avenida de Donantes de Sangre s/n - 19002 Guadalajara

✉ jtorneromolina@ser.es

INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral (TNF), originalmente conocido como caquexina, fue descubierto en 1975 por su capacidad para destruir tumores en una variedad de modelos, tanto in vitro como en ratones y, potencialmente, en la raza humana. Esta actividad del TNF alfa contra las neoplasias obliga a considerar el riesgo clínico de que su inhibición pueda potenciar el riesgo de desarrollar un cáncer.

La relación entre el uso de inhibidores del TNF y el desarrollo de tumores es, por otra parte, compleja de estudiar por 3 razones: a) los pacientes tratados con antagonistas del TNF pueden padecer una enfermedad que, ya de por sí, presente una predisposición inherente para el desarrollo de neoplasias (así, por ejemplo, los sujetos con artritis reumatoide presentan un riesgo incrementado para el linfoma); b) otras medicaciones que se usan combinadas con los inhibidores del TNF para ayudar al control de la enfermedad inflamatoria crónica pueden incrementar el riesgo de cáncer, y c) los antagonistas del TNF disponibles han sido estudiados exhaustivamente en ensayos clínicos rigurosos, a diferencia de los FAME clásicos, siendo además más frecuente que se comuniquen las neoplasias detectadas en los citados ensayos con respecto a la práctica clínica habitual.

Tumores sólidos y anti-TNF

Askling y cols (tabla 1)¹ compararon en Suecia 3 cohortes: a) la Inpatient Register Cohort RA: se trata de una cohorte histórica que incluye a 53.067 pacientes

TABLA 1

TUMORES SÓLIDOS Y ANTI-TNF: TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA (IC 95%)

Cáncer	Cohorte 1	Cohorte 2	Anti-TNF
Todos	1,05 (1,01-1,08)	1,1 (0,9-1,3)	0,9 (0,7-1,2)
Mama	0,83 (0,76-0,91)	0,6 (0,3-1,0)	0,4 (0,2-0,9)
Pulmón	1,48 (1,33-1,65)	2,4 (1,5-3,6)	1,8 (0,9-3,3)
Colon	0,74 (0,66-0,82)	1,1 (0,7-1,8)	1,2 (0,6-2,3)
Piel no melanoma	1,66 (1,50-1,84)	0,7 (0,2-1,6)	3,6 (1,8-6,5)
Próstata	0,98 (0,89-1,09)	1,6 (1,1-2,3)	1,0 (0,4-2,0)

Tasa de incidencia estandarizada de tumores sólidos en 3 cohortes de pacientes con artritis reumatoide seguidos en Suecia. La cohorte 1 se refiere a la Inpatient Register Cohort RA (cohorte histórica de pacientes con AR, tratados con FAME no biológicos) y la 2 es la cohorte AR de inicio. La tercera columna contiene los datos de los pacientes con AR tratados con etanercept, adalimumab o infliximab. Para más explicación ver el texto.

y representa el 50% del total de las artritis reumatoides tratadas en el período 1990-2003; b) Cohorte de artritis reumatoide (AR) de inicio (n=3.703): incluye pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, procedentes del período 1995-2003 y representativos del 70% del total; c) Cohorte anti-TNF en AR (n=4.160): estudia pacientes con AR tratados con etanercept, adalimumab o infliximab, contiene el 80% de todas las AR tratadas con anti-TNF, dentro de un programa específico de farmacovigilancia postcomercialización que abarca el período 1999-2003.

Los resultados principales de esta comparación se exponen en la tabla 1. Los autores encuentran un incremento mínimo del riesgo de tumores sólidos en la cohorte histórica de AR, a expensas

fundamentalmente de un aumento del cáncer de pulmón en el varón y del cáncer cutáneo no melanoma, aunque hay determinados tipos de tumores cuyo riesgo disminuye, como son el cáncer de colon y el de mama en la mujer. En la cohorte contemporánea de AR de inicio no hay aumento global de la incidencia de tumores sólidos, aunque sí que parece detectarse un incremento en la incidencia de cáncer de pulmón en el primer año tras el diagnóstico. Finalmente en la cohorte anti-TNF no se detecta, según los investigadores, un aumento global del riesgo de tumores sólidos, pero no se observa el descenso de la incidencia de cáncer de colon que aparece en otras cohortes, existiendo aumento del cáncer de pulmón y, sobre todo, del cutáneo no melanoma.

TABLA 2

CÁNCER SÓLIDO Y ANTI-TNF

Cáncer	OR (IC 95%)	P
Todos	1,0 (0,8-1,2)	0,858
Mama	0,9 (0,5-1,3)	0,560
Colon	0,8 (0,3-1,7)	0,506
Pulmón	1,1 (0,7-1,8)	0,630
Linfoma	1,0 (0,5-2,0)	0,967
Piel	1,5 (1,2-1,8)	<0,001
Melanoma	2,3 (0,9-5,4)	0,070

OR= Odds ratio; IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

Riesgo de desarrollar un tumor sólido en pacientes con AR que reciben anti-TNF. Datos procedentes del US National Data Bank for Rheumatic Diseases, estudiando 13.001 pacientes en el análisis de regresión logística (en el período 1998-2005; 49.000 pacientes-año, con un 49% expuestos a anti-TNF y anakinra). Análisis de regresión ajustado a edad, sexo, nivel educativo, tabaco, gravedad AR y uso de glucocorticoides. Se utiliza como comparador para establecer el odds ratio los datos del programa SEER del US National Cancer Institute que estudia la prevalencia de tumores invasivos en la población general de EE.UU.

Los autores concluyen que en el análisis realizado no se observa un aumento global en la incidencia de tumores sólidos. Se detecta un patrón de comportamiento diferente entre ambos sexos: en las mujeres con AR analizadas se observa un descenso en la incidencia del cáncer de mama (¿posible efecto de los antiinflamatorios no esteroideos?) y un aumento del cáncer de próstata en el varón. No se observa disminución del cáncer de colon en la AR de inicio. Posiblemente ello es debido a que el corto período de evolución y tratamiento, no permite observar el potencial efecto protector del uso continuado de AINE sobre este tipo de neoplasia. Se detecta en este estudio un aumento en la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma. Aunque los investigadores consideran que el número de cánceres registrados es bajo y hay que seguir vigilando prospectivamente, se puede concluir que los pacientes con AR que reciben anti-TNF no presentan un aumento global de la incidencia de cáncer sólido con respecto a los que no los reciben.

Wolfe y cols.² han realizado un estudio observacional (tabla 2) en EE.UU, a par-

tir de los datos recogidos en el National Data Bank (NDB) for Rheumatic Diseases. Sobre esta base de datos se aplicó un estudio longitudinal de variables de desenlace clínicas en la AR (NDB longitudinal study for RA outcomes). Los autores han analizado el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con anti-TNF, mediante un análisis de regresión ajustado a la edad, sexo, nivel educativo, consumo de tabaco, gravedad de la AR y uso de glucocorticoides. Como comparador han utilizado los datos del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. Este organismo, a través de su programa SEER ("surveillance, epidemiology and end results"), realiza una vigilancia epidemiológica del riesgo de neoplasia en aquel país. El programa SEER cubre el 26% de la población y establece la tasa de incidencia estandarizada de cáncer (TIEC). La TIEC es la relación entre el número de casos observados y el número de tumores esperado. Este último se calcula multiplicando la incidencia de cáncer en una región determinada por el número de personas-año expuestas, estratificando por edad, sexo y período del año de la observación.

El grupo de Wolfe² analizó un número máximo de 13.869 pacientes con AR procedentes del NDB durante el período 1998-2005; de ellos, 6.597 recibían terapias biológicas. No encontraron un aumento global en la incidencia de tumores sólidos con respecto al programa SEER. Sin embargo, sí que detectaron que los pacientes con AR presentaban con menor frecuencia que el resto de la población cáncer de mama y de colon. Por el contrario el melanoma parece tener mayor riesgo de aparición en la AR que en el resto de la población. Cuando se analizan los datos en los pacientes con AR que reciben terapias biológicas se encuentra un aumento del riesgo para cáncer cutáneo no melanoma, y probablemente también para melanoma, pero no para el resto de tumores sólidos (tabla 2). De cualquier manera, como bien reflexionan los autores, hay que tener una especial precaución en todas estas observaciones porque los inductores de cáncer pueden tener períodos de latencia muy largos (así el del tabaco es de 15 años). Aunque la inmunosupresión puede acortar este intervalo, es preciso alargar más los períodos de seguimiento y farmacovigilancia hasta llegar a tener la información definitiva de la relación entre tumores sólidos y el uso de anti-TNF.

Cáncer de piel y anti-TNF

Chakravarty y colaboradores³ han realizado un análisis comparativo estudiando la incidencia del epiteloma espinocelular y el basocelular en los pacientes con AR, utilizando como grupo control individuos con artrosis. Estos 2 tumores cutáneos tienen como factores de riesgo generales los siguientes: la edad avanzada, el sexo masculino, la piel clara, la exposición solar prolongada, la exposición a radiaciones ionizantes, la inmunosupresión y el tabaco.

El NDB for Rheumatic Diseases es una base de datos de EE.UU. que recoge datos clínicos aportados por 908 reumatólogos, distribuidos por todo el territorio nacional. Para esta investigación observacional los autores estudiaron datos del NDB procedentes de 15.789

CÁNCER DE PIEL Y ANTI-TNF		
Variable	HR (IC 95%)	p
Antecedentes cáncer cutáneo	6,71 (5,31-8,50)	0,001
Prednisona	1,28 (1,05-1,55)	0,014
TNF sin MTX	1,24 (0,97-1,58)	0,089
TNF + MTX	1,97 (1,51-2,58)	0,001

LINFOMAS Y ANTI-TNF		
Tumor	TIE	IC 95
Cohorte comparativa: Linfomas	1,3	0,2-4,5
Todos los tumores	1,4	1,1-1,8
Cohorte anti-TNF: Linfomas	11,5	3,7-26,9
Todos los tumores	1,1	0,6-1,8

Algunos resultados de un análisis multivariante de regresión para determinar factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma en 15.789 pacientes con AR y 3.639 con artrosis procedentes de Nacional Data Bank for Rheumatic Diseases de EE.UU. (período 1999-2003).

TIE=Tasa de incidencia estandarizada. IC95=Intervalo de confianza al 95% Registro Sur Suecia de AR. Comparación de 2 cohortes (1999-2002): 757 pacientes con Etanercept/Infliximab vs 800 con FAME clásicos.

pacientes con AR y 3.639 con artrosis, recogidos en el período comprendido entre enero de 1999 y enero de 2003. El motivo de utilizar como grupo control a los pacientes con artrosis y no a la población general es que el programa SEER y los registros de cáncer del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU incluyen datos poblacionales de todos los tumores invasivos, del cáncer de vejiga y del carcinoma de mama in situ, pero no incluye datos de cáncer cutáneo no melanoma.

La explotación del NDB arrojó los siguientes resultados: a) se detecta un pequeño incremento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma en los pacientes con AR, comparativamente con la artrosis (RR=1,19), b) existe un aumento del riesgo relativo en la raza blanca y en sujetos con antecedentes de cáncer cutáneo previo, c) sorprendentemente no se detecta (en este estudio) que el tabaco sea un factor de riesgo. Por otra parte, según esta investigación, el perfil de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma en los pacientes con AR incluiría las siguientes variables: edad avanzada, raza blanca, varón, historia previa de cáncer cutáneo, uso de prednisona y terapia combinada de anti-TNF más metotrexato (tabla 3). No se observa aumento del riesgo con el uso aislado de metotrexato o leflunomida.

El uso de anti-TNF en monoterapia produce un incremento ligero del riesgo que no es significativo.

Este estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. No se realiza una investigación independiente del epiteloma espino y basocelular. Muchos casos de cáncer cutáneo se incluyeron sin confirmación anatomopatológica. No se tuvo en cuenta la posible existencia de enfermos con AR trasplantados (que, de por sí, tienen mayor incidencia de cáncer cutáneo no melanoma). Tampoco se analizó el tiempo de exposición solar de los individuos. Aunque el riesgo no parece asociarse con la actividad de la enfermedad, los autores no pueden concluir si el aumento del riesgo es por el proceso en sí o por la terapia.

Linfomas y anti-TNF

Geborek⁴ ha analizado los datos acumulados en un registro de pacientes del Sur de Suecia que cubre el 90% del total de individuos con AR tratados con anti-TNF en esa región, y ha comparado la tasa de incidencia estandarizada (TIE) de neoplasias en 2 cohortes: los pacientes con AR tratados con FAME tradicionales y los que recibieron anti-TNF. Los resultados de este análisis son los siguientes (tabla 4): a) no se encuentran diferencias en la TIE entre las dos cohortes para el total de cáncer, b) se

detecta un aumento en la incidencia de linfoma en la cohorte que recibe anti-TNF, sin observarse diferencias en la frecuencia de leucemias o mieloma, c) en general, se observa que los pacientes con AR presentan un aumento global de la incidencia de tumores con respecto a la población general. Sin embargo, este análisis puede estar sesgado por existir transferencia de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar linfoma desde la cohorte de FAME a la de anti-TNF (por presentar una mayor gravedad de la enfermedad y una ausencia de respuesta a las primeras líneas de tratamiento). En este estudio, además, se considera que el intervalo de tiempo entre el inicio de la terapia anti-TNF y la aparición del linfoma es corto, y se especula con la posibilidad de reactivación de una infección por el virus de Epstein Barr.

Asking y cols⁵ han realizado un estudio observacional abarcando toda la población de Suecia con un diseño similar al realizado para investigar la relación de cáncer sólido y terapia anti-TNF por este mismo grupo de investigación¹. Básicamente se analizan 3 cohortes: una histórica, otra contemporánea de AR de inicio (menos de 1 año de evolución) y otra en la que se incluyen todos los pacientes tratados con anti-TNF. En este análisis sólo se estudian las neoplasias

TABLA 5

LINFOMAS Y ANTI-TNF

Tumor hematológico	Cohorte 1	Cohorte 2	Anti-TNF
Todos	1,7 (1,5-1,8)	1,6 (0,9-2,6)	2,1 (1,1-3,8)
Linfomas	1,9 (1,7-2,1)	2,0 (1,0-3,5)	2,9 (1,3-5,5)
Mieloma	0,8 (0,6-1,1)	0,0 (0,0-2,2)	0,0 (0,0-4,2)
Leucemias	2,1 (1,7-2,5)	2,2 (0,6-5,7)	2,0 (0,2-7,3)

Estudio poblacional con 3 cohortes de AR realizado en Suecia para determinar el riesgo relativo de cada cohorte frente a la población general (IC 95%) para padecer neoplasias hematológicas, incluidas los linfomas. La cohorte 1 es la Inpatient Register Cohort RA (cohorte histórica de pacientes con AR, tratados con FAME no biológicos) y la 2 es la cohorte AR de inicio. La tercera columna contiene los datos de los pacientes con AR tratados con etanercept, adalimumab o infliximab. Para más explicación ver el texto.

hematológicas. Como conclusión del mismo se obtienen los siguientes resultados (tabla 5): a) los pacientes con AR tienen un riesgo mayor que la población normal para desarrollar linfomas y leucemia (sobre todo leucemia mieloide), b) es posible que este aumento del riesgo se deba más a la actividad inflamatoria de la enfermedad que al tratamiento antirreumático, c) en los pacientes que reciben anti-TNF el riesgo de desarrollar linfoma se triplica con respecto a la población normal, d) es posible que el cambio del riesgo con el tiempo se deba a que cada vez se utilizan antes los anti-TNF en la evolución de la enfermedad, e) los tipos de linfoma que se observan en pacientes con AR tratados con anti-TNF son similares a los que aparecen en la AR no tratada con biológicos (generalmente son linfomas relacionados con el virus de Epstein Barr), f) no se conoce el riesgo a largo plazo para desarrollar linfomas en relación con el tratamiento anti-TNF.

Cáncer previo y terapia biológica.

En el caso de tumores sólidos parece prudente usar anti-TNF en pacientes con AR que presenten antecedentes de tumores sólidos remotos, si su enfermedad articular está activa y es resistente a otros tratamientos, aunque no existe un período de ventana libre de riesgo conocido entre la remisión del tumor y el

comienzo seguro de la terapia anti-TNF (se habla de 5-10 años)⁶.

Para el caso de los linfomas la controversia es mayor⁷. Como se ha expuesto existe un ligero incremento del riesgo por lo que se aconseja esperar 5 años tras la remisión efectiva de la neoplasia linfoproliferativa antes de iniciar un inhibidor del TNF o, en su defecto, discutir el caso individualmente con cada paciente.

Para el cáncer de piel se deben considerar los factores de riesgo inherentes a esta neoplasia (exposición solar, piel clara, tabaco, exposición a radiaciones ionizantes, uso de dosis altas de prednisona o uso combinado de metotrexato+anti-TNF) y actuar sobre todos aquellos que sean susceptibles de prevención o protección. Si el paciente tuviera antecedentes de melanoma se actuaría de la misma manera.

No hay datos para sospechar que los anti-TNF aceleren la velocidad de progresión de lesiones premalignas tales como la atipia cervical o la queratosis actínica. Puede haber sesgo de poblaciones estudiadas cuando se comparan los resultados de la incidencia de neoplasias entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales⁸. Finalmente, además de estudiar la incidencia también es importante analizar la mortalidad.

CONCLUSIONES

En lo que respecta a tumores sólidos la evidencia disponible nos permite afirmar que los anti-TNF, con el formato de utilización actual, no parecen asociarse a incremento en la incidencia de cánceres sólidos con respecto a la población con AR no tratada⁹. Es preciso valorar, individualmente, el uso de anti-TNF en sujetos con AR refractaria a FAME, con antecedentes remotos de cáncer sólido, no existiendo acuerdo sobre el período de latencia, libre de neoplasia, que hay que mantener en cada paciente antes de iniciar el anti-TNF (¿10, 5, menos años?).

En lo que se refiere a los linfomas los estudios observacionales tienden a considerar un ligero incremento en el riesgo de linfoma en la AR que recibe anti-TNF; pero puede existir sesgo de selección e inclusión en la terapia. El Consenso ACR 2008 desaconseja, por ejemplo, el uso de fármacos anti-TNF en pacientes con AR y antecedentes de enfermedad linfoproliferativa en los 5 años previos¹⁰.

Para el cáncer de piel distinto del melanoma los análisis realizados parecen encontrar un aumento del riesgo. En pacientes con AR que reciben anti-TNF son factores de riesgo para desarrollar un epiteloma espino o basocelular los siguientes: antecedentes de cáncer cutáneo, raza blanca, piel clara, edad avanzada, uso de glucocorticoides y el uso combinado de anti-TNF+MTX.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risk of solid cancers in patient with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factors antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421-1426.
- 2.- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. Analysis from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886-2895.
- 3.- Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis and tumor necrosis factors inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32: 2130-2135.
- 4.- Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T et al.

Tumor necrosis factors blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.

5.- Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1414-1420.

6.- Brar A, Hiebert T, Gabalawy HE.

Unresolved issue: should patients with RA and a history of malignancy receive anti-TNF therapy? *Nature Clin Pract* 2007; 3: 120-121.

7.- Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumour necrosis factor γ therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1703-1706.

8.- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analy-

sis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.

9.- Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ. Tumor necrosis factor γ antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2757-2764.

10.- Saag KG, Teng GG, Patear NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.

Riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos

CALVO CATALÁ J¹, CAMPOS FERNÁNDEZ C¹, GARCÍA-BORRÁS JJ², ROMÁN IVORRA J³, ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR J⁴

1 Consorcio Hospital General Universitario - Valencia

2 Hospital Universitario La Fe - Valencia

3 Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

4 Hospital Villajoyosa - Alicante

Correspondencia: Dr. J. Calvo Catalá - Consorcio Hospital General Universitario - Tres Cruces s/n - 46014 Valencia

✉calvo_jav@gva.es

RESUMEN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, disponiendo en la actualidad de tratamientos con eficacia antifractura demostrada que contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes e incluso a disminuir la mortalidad asociada a las fracturas, sobre todo de cadera.

Los bifosfonatos son los fármacos más utilizados, generalmente por vía oral, aunque disponemos de tratamientos intravenosos con unas indicaciones precisas.

Los bifosfonatos se utilizan también en procesos malignos, siempre por vía intravenosa y con dosis muy superiores a las que se requieren en la osteoporosis.

En el año 2003, se describe la osteonecrosis mandibular, confirmándose posteriormente su relación con el uso de bifosfonatos. La mayoría de casos descritos, son pacientes con proceso maligno de base y con tratamiento intravenoso (entre 3 y 11 casos por cada 100 tratamientos). Son escasos los descritos en pacientes con osteoporosis, calculándose un riesgo de un caso entre diez mil y cien mil tratamientos.

Exponemos en este trabajo la opinión de los autores en la valoración del riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos, basándonos en la evidencia médica actual.

Desde que en 2003 se describe la osteonecrosis mandibular (ONM) y posteriormente su asociación con el uso de bifosfonatos (Bf), han surgido diversas alarmas que han sembrado la confusión entre los pacientes con osteoporosis (OP) tratados con este grupo de fármacos. Esta alarma parece desproporcionada, pues como veremos a continuación, la incidencia de esta complicación, se asocia fundamentalmente a pacientes con patología maligna que, son incidentalmente tratados con bifosfonatos intravenosos y con dosis muy superiores a las utilizadas en la OP. La incidencia de la ONM en pacientes con OP, es mínima: entre 1/10.000 y

1/100.000 tratamientos, siendo de un 3-11% en pacientes con patología maligna.

Se hace indispensable elaborar un documento que permita a los reumatólogos poder tratar a los pacientes con OP de una forma correcta, siguiendo unas normas de buena praxis, y a la vez, conseguir que los enfermos estén bien informados y siendo conocedores de que están recibiendo un tratamiento efectivo para evitar fracturas y con unos efectos adversos tan poco frecuentes, que valorados frente a los beneficios, son perfectamente asumibles.

La OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, afectando a unos

300 millones de personas en todo el mundo y a dos millones y medio en España, fundamentalmente mujeres¹.

Se caracteriza por una alteración en la resistencia ósea (cantidad y calidad ósea), lo que incrementa el riesgo de fractura². Existe una evidente disminución de la calidad de vida, además de un incremento de la mortalidad asociado no solo a la fractura de cadera, sino también a la fractura vertebral^{3,4}.

El tratamiento de la OP tiene como finalidad disminuir las fracturas. Además de unas necesarias medidas preventivas (hábitos de vida saludable, ingesta abundante de lácteos, etc.), disponemos en la actualidad de un conjunto de fármacos que han demostrado su eficacia en la reducción del número de fracturas, siendo los Bf los fármacos más utilizados en la práctica clínica⁵. En 2007, en España se prescribieron seis millones y medio de envases de Bf, con un importe de 220 millones de euros⁶.

En la década de 1960, se empiezan a utilizar los Bf como tratamiento para enfermedades con alta resorción ósea: enfermedad de Paget, metástasis óseas, mieloma e hipercalcemia tumoral, estableciéndose la indicación de tratamiento de la OP unos años más tarde. En la OP, al contrario del resto de indicaciones, suelen administrarse por vía oral y las dosis son muy inferiores a las administradas en pacientes con patología maligna.

Se utilizaron en primer lugar Bf no nitrogenados (etidronato y clodronato), si bien, actualmente utilizamos en la práctica clínica los Bf nitrogenados (alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato y ácido zoledrónico), mucho más potentes que los anteriores: el ácido zoledrónico es 100.000 veces superior al etidronato⁷.

Los Bf se acumulan en la matriz ósea durante años, dependiendo de la duración del tratamiento, de la dosis y del fármaco prescrito.

En 2003, Marx⁸, describió 36 casos con un cuadro de ONM y todos ellos habían recibido tratamiento con Bf. En 2005 se admite la relación de la ONM con el uso de Bf⁹, refiriéndose los autores al uso de los dos Bf más utilizados en pacientes con patología maligna: zoledrónico (Zometa[®])¹⁰ y pamidronato (Aredia[®])¹¹. Ya entonces la ficha técnica del ácido zoledrónico, explicita este efecto adverso.

La ONM por Bf debe cumplir unos criterios diagnósticos¹²:

1. Paciente que está o ha estado tomando Bf, bien sea intravenosos u orales.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición al hueso maxilar o mandibular.
3. El hueso que se observa en el fondo de la ulceración es un hueso de aspecto necrótico.
4. La lesión se ha producido de forma espontánea o más frecuentemente, tras una cirugía o intervención oral (en especial, extracciones dentales)
5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos seis semanas.

Con posterioridad, diversos autores han confirmado esta asociación de ONM con el uso de Bf^{3,14,15,16,17,18}, aportando su experiencia, pero generalmente, en pacientes que recibían Bf nitrogenados (mayor potencia) y la mayoría tratándose por vía intravenosa (ácido zoledrónico y pamidronato) y como tratamiento de procesos neoplásicos. Solo unos pocos casos se asociaron con uso prolongado de alendronato oral (periodos superiores a los 3-5 años)^{9,19}.

En las series mencionadas, se recogen un total de 259 casos en 4 años, correspondientes preferentemente a pacientes con mieloma múltiple y cáncer de mama y en tratamiento con ácido zoledrónico y pamidronato, con una mínima incidencia en pacientes sometidos a tratamiento oral con Bf.

Diversos estudios y metaanálisis, han intentado aportar datos sobre la incidencia de ONM en pacientes con Bf orales^{20,21}, existiendo un mínimo riesgo es estos casos de desarrollar ONM.

En Australia, Moveokokki, confirma el mínimo riesgo con el uso de Bf orales, pues describe 36 casos entre 2,5 millones de pacientes tratados²².

Pazinas recoge 26 casos de 11 artículos²³. Khosla revisa 14 artículos y recoge 57 casos²⁴. Marx describió 30 casos²⁵. Lo que parece evidente es que en pacientes con OP tratados con Bf orales, el porcentaje de pacientes con ONM es mínimo. Khosla hace una revisión de las publicaciones y comunicaciones existentes, apreciando un riesgo de ONM mínimo, entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes por año de tratamiento²⁴, mientras que en pacientes con procesos neoplásicos y tratamiento intravenoso, la frecuencia es de un 3-11% de los pacientes tratados²⁶. Es importante resaltar que en los distintos estudios pivotaes de los Bf orales comercializados, incluyendo más de 50.000 pacientes, no se detectó ningún caso de ONM. En el reciente Congreso de SEIOMM (noviembre 2008), Sosa aporta datos actuales de los investigadores principales de los estudios realizados en su día con los Bf, no detectando en la actualidad, casos compatibles con ONM en los pacientes que han seguido controles.

En la actualidad, disponemos de ácido zoledrónico intravenoso para el tratamiento de la OP, si bien, la dosis es muy inferior a la utilizada en pacientes con cáncer. En su estudio pivotal (HORIZON), se detectaron dos casos de ONM, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico y el otro, con placebo²⁷. Posteriores publicaciones, confirman la poca inci-

La incidencia de ONM en pacientes tratados con Bf orales es de un caso entre 10.000 y 100.000 tratamientos. En pacientes con cáncer y tratamiento intravenoso de Bf, oscila entre un 3 y 7%.

En el estudio realizado con ácido zoledrónico (HORIZON), solo se detectaron 2 casos de ONM: un paciente en tratamiento y otro con placebo.

dencia de ONM en pacientes tratados con ácido zoledrónico²⁸.

La mayoría de casos descritos de ONM con bifosfonatos orales, se refieren al alendronato, pues se comercializó años antes que el risedronato. Los casos descritos llevaban más de tres años de tratamiento y la mayoría, más de cinco años⁹.

Indudablemente, la menor incidencia de ONM en pacientes con OP tratados oralmente, se debe a:

- Distinta patología de base.
- Dosis 12 veces inferior a la utilizada en oncología
- Menos biodisponibilidad de los Bf orales: menor de 1% respecto a más del 50% por vía intravenosa.

Ante esta problemática, aparecen una serie de alarmas que ocasionan en los pacientes con OP una preocupación como hemos visto, innecesaria. Así, mientras que por ejemplo el Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana (2007 número 69) minimiza este problema en pacientes con OP, surgen esporádicamente “notas informativas” divulgadas en farmacias, consultas, etc. que prácticamente aconsejan la suspensión del tratamiento a los pacientes, advirtiéndoles de que están tomando fármacos “sin ser advertidos por los prescriptores de los peligros que entrañan las extracciones, implantes y otras intervenciones odontológicas” (Dentistas. Revista de opinión de la Organización Colegial de Valencia. Octubre 2008).

RESUMEN

1. Podemos diferenciar dos grupos de pacientes tratados con Bf:

1a. Pacientes con OP o enfermedad de Paget que van a recibir tratamiento generalmente oral (y si es intravenoso, a dosis muy inferior a la utilizada en oncología).

1b. Pacientes con metástasis óseas, cáncer de mama, hipercalcemia tumoral, mieloma, etc., con tratamiento generalmente intravenoso y a dosis muy superior a los pacientes con OP, siendo importante además el carácter maligno de su enfermedad de base.

2. La ONM en pacientes con OP tratados con Bf orales (Alendronato: Fosamax[®], Fosavance[®]; Risedronato: Actonel[®], Acrel[®]; Ibandronato: Bonviva[®], Bondenza[®]), tiene una mínima incidencia (entre 1/10.000 y 1/100.000 tratamientos/año²⁴). La utilización de Bf intravenosos en OP (zoledrónico e ibandronato), ocasiona igualmente una mínima incidencia, ya que son dosis muy inferiores a las utilizadas en oncología.

3. Los pacientes que van a recibir Bf orales no requieren ninguna medida de prevención especial previa al tratamiento. Solo precisan los controles habituales de salud oral comunes a la población general^{29,30}. En un futuro, quizá dispongamos de un marcador que nos permita discriminar pacientes con riesgo de ONM, existiendo ya estudios en este sentido, aunque de momento, solo en patología maligna³¹.

4. Una situación distinta es la de pacientes con patología maligna y que deban ser tratados con Bf intravenosos y a dosis muy superior a las utilizadas en la OP. Quizá en estos casos pueda ser necesario realizar revisiones odontológicas previas y controles orales periódicos más estrictos, pero en cualquier caso, es una situación ajena a los pacientes con osteoporosis que tratamos en reumatología. Es importante disponer de protocolos de actuación entre oncólogos y estomatólogos^{30,32}.

5. Algunos autores han basado la actuación estomatológica en relación con los niveles de CTX³³. Se basan en un

trabajo poco consistente, a lo que debemos añadir que los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tienen una gran variabilidad biológica y técnica, lo que pone en tela de juicio esta afirmación³⁴.

6. Los pocos casos de ONM asociada al uso de Bf orales, se han descrito en pacientes que han sido tratados durante más de tres años. No obstante, cuando se precisa iniciar el tratamiento con Bf, este va a prolongarse en el tiempo, no existiendo datos científicos que nos permitan limitar a tres años la duración del mismo.

7. En algunos protocolos de estomatología, se sugiere que pacientes con más de tres años de tratamiento de Bf orales o menos pero asociándose tratamiento inmunosupresor, deben suspender el tratamiento tres meses antes de la intervención estomatológica y hasta dos meses después de la curación del proceso dental, con el consentimiento del especialista que trate al paciente. Teniendo en cuenta que los Bf están incorporados a la matriz ósea durante años, esta es una medida que no tiene ninguna base científica y cuya responsabilidad además, no debe recaer en el facultativo que trate la OP, pues está demostrado el efecto negativo de las denominadas "vacaciones terapéuticas" en el tratamiento de la OP.^{35,36}

8. La prevención será la base del control de la ONM³⁷, por lo que el paciente debe disponer de una buena información. A pesar de la mínima posibilidad de desarrollar una ONM.

9. Es recomendable que el paciente tratado con Bf orales, disponga de una información correcta y basada en la evidencia médica actual, que le permita asumir con tranquilidad un tratamiento que le va a disminuir el riesgo de fracturas, mejorar la calidad de vida e incluso mejorar la supervivencia, con una mínima incidencia de ONM. Así se han publicado recomendaciones de grupos de trabajo multidisciplinares: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)²⁴, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Foundation

for Research on Osteoporosis and other Bone Diseases³⁸, Consenso Canadiense³⁹, Sociedad Maxilofacial Americana⁴⁰, con amplias coincidencias y que tras incidir en la rareza de la ONM en pacientes con OP tratados con Bf, recomiendan:

- El dentista o estomatólogo debe orientar a los pacientes que expresen su preocupación en este aspecto, siendo recomendable que el paciente mantenga una higiene dental adecuada y acuda a los controles habituales. Si existen lesiones orales importantes o va a precisar alguna actuación estomatológica agresiva, puede ser recomendable que el paciente solucione su patología oral antes de iniciar tratamiento con bifosfonatos.

- Ante la rareza de la complicación, no se recomienda ninguna actuación específica en pacientes con osteoporosis tratados con Bf, ni siquiera una revisión previa al inicio de los Bf orales.

Esta información, será más necesaria en pacientes con OP tratados con ácido zoledrónico o con ibandronato intravenoso.

10. Una situación distinta se presenta cuando se trate de pacientes con enfermedades neoplásicas que lleven o vayan a iniciar tratamiento con Bf intravenosos^{38,41}. En estos casos, el dentista realizará unas recomendaciones diferentes:

- El riesgo de ONM es muy superior: entre 1 y 10 pacientes cada 100 tratamientos.

- En estos casos, sí que es aconsejable que los pacientes sean evaluados por un dentista experto antes de iniciar el tratamiento intravenoso, recomendando las revisiones sucesivas según la situación dental de cada paciente.

- Si se puede retrasar el inicio del tratamiento con Bf intravenosos, es aconsejable realizar los procedimientos invasivos necesarios y finalizar su curación previamente.

- **La ONM es un proceso muy poco frecuente en pacientes con OP tratados con Bf orales: entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes tratados. Los pacientes con patología benigna (OP y enfermedad de**

Paget) que precisen Bf intravenosos, tienen igualmente un mínimo riesgo de ONM. En pacientes oncológicos, la frecuencia de ONM es de un 3-11% de pacientes tratados.

- Los pacientes tratados con Bf orales pueden realizarse cualquier intervención oral, no siendo precisas medidas preventivas previas y precisando exclusivamente los controles estomatológicos habituales en toda la población. No obstante, si el paciente lo estima oportuno, puede realizarse una revisión oral antes de iniciar el tratamiento. Insistiendo en que no es necesario.
- Es aconsejable que los pacientes con OP y tratados con Bf, reciban información sobre la relación entre ONM y su tratamiento. Esta información es más importante si el tratamiento es intravenoso.
- A los pacientes que expresen al reumatólogo una preocupación especial por esta patología, se les debe recomendar que soliciten una información adicional a su dentista.

Nota: Recientemente y con posterioridad a la finalización de este trabajo, la Subdirección General de Medicamentos de uso humano (Ministerio de Sanidad y Consumo) ha publicado una nota informativa: "Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos", dirigida tanto a profesionales sanitarios como a pacientes, tanto oncológicos como a pacientes con osteoporosis. (Ref:2009/03. 25 de septiembre de 2009).

Esta nota informativa, coincide en gran parte con las conclusiones que nosotros presentamos, no recomendando en ningún caso suspender el tratamiento con Bf.

Transcribimos textualmente las "recomendaciones" de la presente nota informativa.

I. RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

1. Medidas preventivas para pacientes que reciben bifosfonatos en indicaciones no oncológicas (osteoporosis, enfermedad ósea de Paget):

- Antes de comenzar el tratamiento:
 - Se debe realizar una valoración en todos los pacientes de su estado de salud buco-dental.
 - En caso de que se comprueba que el paciente tiene una mala salud buco-dental, debe ser examinado por el odontólogo.
 - En general, en caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar el bisfosfonato.
- Durante el tratamiento con bifosfonatos:
 - Se recomiendan revisiones regulares por un odontólogo. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales.
 - Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas, deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza)

2. Medidas generales:

- Debe instruirse al paciente sobre las medidas preventivas correspondientes, en particular sobre el mantenimiento de una adecuada higiene buco-dental, y sobre la necesidad de revisiones odontológicas periódicas. Además, se le deben dar indicaciones sobre como proceder ante la aparición de problemas dentales.
 - Para la aplicación efectiva de estas recomendaciones, es fundamental el desarrollo de Guías y Protocolos locales, compartidos por los diferentes medios y niveles asistenciales implicados en el seguimiento del paciente
 - Los profesionales del ámbito de la odontología, deben conocer si los pacientes a los que realizan intervenciones dentales, tienen factores de riesgo de osteonecrosis de los maxilares, y en particular si están o han estado recibiendo Bf.

II. RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON OSTEOPOROSIS Y OTRAS INDICACIONES DE BF

- a. Antes de comenzar el tratamiento, deben tener un buen estado de salud buco dental, por lo que tiene que ser examinado por su médico o dentista y recibir el tratamiento dental necesario.
- b. Deben conocer las medidas generales de higiene buco dental y llevarlas a cabo durante todo el tratamiento.
- c. Mientras están en tratamiento, deberán pasar revisiones regulares por un dentista y acudir a consulta odontológica tan pronto como presenten problemas dentales.
- d. Ante cualquier intervención dental, deben comunicar al dentista que están recibiendo Bf. Se recomienda que cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas, deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Díaz Curiel M, Moro MJ. Prevalencia de osteoporosis densitométrica en la población española. En: Actualización de osteoporosis. Ed. FHOEMO, Madrid 2001; 3-11
- 2.- Osteoporosis: prevention, diagnosis and treatment. NIH Consensus Statement 2000; 14: 1-45.
- 3.- Hasserijs r, Karlsson MK, Nilsson BE, et al. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. Osteoporos int 2003; 14:61-8
- 4.- Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture intervention Trial research group. J Am Geriatr Soc 2000;48:241-249.
- 5.- Laroche M. Treatment of osteoporosis: all the questions we still cannot answer. Am J Med 2008, 121: 744-747.
- 6.- Guañabens N. Osteoporosis: ¿enfermedad o invento de la industria?. En: Calvo Catalá J. Osteoporosis. Eds. Aguilar, Valencia 2008, pag. 229-237.
- 7.- Aapro MS. Management of bisphosphonates treatment in clinical practice. Seminars in Oncol 2007; 34 (suplpl 4):28-32.
- 8.- Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular

- necrosis of the jaws: a growing epidemia. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1118
- 9.- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
- 10.- Pharma N. Zometa – fachinformation des Arzneimittelkompendium Schweiz. In: Pharma N, editor. *Arzneimittelkompendium Schweiz*. Basel: Documed AG; 2005
- 11.- Pharma N. Aredia – fachinformation des Arzneimittelkompendium Schweiz. In: Ag D, editor. *Arzneimittelkompendium Schweiz*. Basel: Documed AG; 2005.
- 12.- Bagan JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM, Jiménez Y, Gavaldá C. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En: Calvo Catalá J. *Osteoporosis*. Eds. Aguilar, Valencia 2008, pág 203-213,
- 13.- Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Millan MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-123.
- 14.- Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-329
- 15.- Takeyama S, Ito M, Shinoda H. A novel bisphosphonate, TRK-530, for periodontitis. *BONE* 2006;38: 31.
- 16.- Tagil M, W-Dahl A, Astrand J, Little D Toksving-Larsen S. Decreasing the catabolic response by a single bisphosphonate infusión shortens the healing time in hemicallotaxis operations. *BONE* 2006; 38: 84-85.
- 17.- Rodríguez E, Durán MC, Rodríguez LM, Ros R, Almán MR, Rodríguez-Gaspar M, López AM, García Valdecasas E, Santolaria F. Intravenous bisphosphonates for osteopenic cancer survivor women: an alternative treatment. *BONE* 2006;38: 72-73.
- 18.- Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report 11 cases. *Int Oeal Maxillofac Surg* 2006;35:588-593,
- 19.- Bagan JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM, Jiménez Y, Gavaldá C. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En: Calvo Catalá J. Eds. Aguilar, Valencia 2008, pág 203-213,
- 20.- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761.
- 21.- Dannemanna C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Osteonecrosis mandibular asociada al tratamiento con bifosfonatos. Un trastorno secundario grave. *BONE* (ed esp) 2008; 2:33-39.
- 22.- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 415-423.
- 23.- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin-Ther* 2007; 29(8):1548-58.
- 24.- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-1491.
- 25.- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12):2397-410.
- 26.- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D et al. Incidente, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single – centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-623.
- 27.- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong I, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Huc TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. HORIZON Pivotal Fractura Trial Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
- 28.- Grbic JT, Landesberg R, Lin S-Q, Mesenbrink P, Reid IR, Leung P.CH, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF. Incidente of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the Healt Outcomes an Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fractura Trial. *JADA* 2008, 139: 32-40.
- 29.- Bagan JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fdez JM, Carbonell E, Sanchis JM, Jiménez Y, Gavaldá C. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En: Calvo Catalá J. *Osteoporosis*. Eds. Aguilar. Valencia 2008, pág 202-213.
- 30.- Jiménez Sorian Y. Metodología para las revisiones bucales antes de recibir tratamiento con bifosfonatos. En: Bagán Sebastián JV. *Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos*. Ed Medicina Oral SL. Valencia 2008, pág.91-100.
- 31.- Sarasquete M, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A et al. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw in associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 2008; 112 (7): 2709-2712.
- 32.- Bagan JV, Blade J, Cozar JM, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral patol Oral Cir Bucal.* 2007;12 (4):336-340
- 33.- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12):2397-410.
- 34.- Rueda Cid A, Campos Fernández C, Calvo Catalá J et al. El laboratorio en la osteoporosis. En: Calvo Catalá J. *Osteoporosis*. Eds. Aguilar, Valencia 2008, pag. 83-91.
- 35.- Black, DM,, Schwartz AV, Ensrud KE, Caulry JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA* 2006, 296: 2927-2038.
- 36.- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP. Ten years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-1199
- 37.- Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaw: an ounce of prevention may be worth a pound of cur. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 8-12.
- 38.- Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 841-847.
- 39.- Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F et al. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of thr Jaw. *J Rheumatol* 2009, 36: 478-490.
- 40.- Ruggiero S, Dodson T, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrota B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bis-

phosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. 2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Supple 1. 67: 2-12

41.- Borrás J, Rosique D, Giner V, Galán A. Osteonecrosis maxilar asociada a zoledronato. *Farmacia Hospitalaria*, 2006;30:193-194.

42.- Pacianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 773-779.

43.- Solomon DH, Rekedal L, Cadarette SM. Osteoporosis treatments and adverse

events. *Curr Opin Rheumatol* 2009, 21: 1-6

44.- Assael LA. Oral bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 35-43.

Linfoma óseo primario en paciente con espondilitis anquilosante

TÉVAR SÁNCHEZ MI¹, ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ A¹, GALICIA PUYOL S²

1 Unidad de Reumatología Hospital Vega Baja - Orihuela - Alicante

2 Servicio de Urgencias - Hospital Reina Sofía - Murcia

Correspondencia: Dra. MI Tévar Sánchez - Reumatología - Hospital Vega Baja - Carretera Orihuela-Almoradí s/n - 03314 San Bartolomé - Orihuela (Alicante)

✉ maribeltevar@hotmail.com

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente varón de 68 años, diagnosticado de Espondilitis Anquilosante (EA) en tratamiento con infliximab, con buen control clínico y que comienza con lumbalgia de tipo continuo irradiada a ambos miembros inferiores (MI), de predominio izquierdo. Tras la realización del estudio correspondiente se llega al diagnóstico de linfoma óseo primario, para lo cual precisó tratamiento con quimioterapia.

Palabras clave: Espondilitis anquilosante, lumbalgia, linfoma óseo primario, anti-TNF α .

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria reumática crónica de etiología desconocida y probable patogenia autoinmune. La inflamación en el esqueleto axial es la característica fundamental de la enfermedad. Clásicamente, el tratamiento ha consistido en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), asociados a medidas de fisioterapia y rehabilitación. En los últimos años, se están empleando las terapias biológicas con excelentes resultados. La lumbalgia típica que ocurre en esta patología, puede cambiar sus características en un momento determinado; y es en estos casos, cuando debemos plantearnos la existencia de complicaciones o de nuevas posibilidades diagnósticas que puedan ocasionar dicho cambio.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un varón de 68 años jubilado, con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), dislipemia y cardiopatía isquémica. Intervenido de una hernia inguinal derecha, colecistecto-

mía y triple by-pass coronario como consecuencia de su cardiopatía isquémica. El paciente está en seguimiento en la consulta de Reumatología desde el año 2003 por cuadro de Espondilitis Anquilosante (EA), y en tratamiento con infliximab (Remicade[®]) a dosis de 5 mg/kg/8 semanas desde octubre de 2005 con buena respuesta.

En agosto de 2008 comienza con un cuadro de lumbalgia de tipo continuo, irradiado a ambos miembros inferiores (MI), de predominio izquierdo, junto con sensación de quemazón en cara lateral externa de dicha pierna, sin pérdida de fuerza acompañante y asociado a pérdida ponderal de 2-3 kg.

En la exploración física destacaba una actitud postural típica de la EA con una exploración neurológica normal, exceptuando una ligera hipoestesia a nivel de la cara externa de miembro inferior izquierdo. El resto de la exploración general fue rigurosamente normal, salvo a nivel musculoesquelético, donde destacaba la presencia de una maniobra de Schöber patológica (< 2 cm), test occipucio-pared: 10 cm y

medida dedo-suelo: 35 cm. El paciente presentaba un BASDAI > 4 (BASDAI basal 3) y una valoración del dolor mediante escala analógica visual (EVA) de 70 (EVA basal 40).

Dentro de las pruebas complementarias realizadas, destacaba:

- Analítica normal, incluyendo hemograma, bioquímica, coagulación, TSH, PCR, VSG, serologías VHB, VHC, VIH, VEB, CMV, sífilis, brucella, proteinograma, inmunoglobulinas, proteinuria de Bence Jones y cadenas ligeras kappa y lambda. La LDH fue 321 U/L y el CA-125 de 109.8 U/ml (normal hasta 28). El resto de los marcadores tumorales estudiados (AFP, ACE, PSA, CA 19.9, CA 15.3, β_2 microglobulina) fueron negativos.

- La radiografía simple de tórax fue normal y el estudio radiológico esquelético mostró signos de osteopenia raquídea, la imagen típica de columna vertebral "en caña de bambú", sacroileitis bilateral grado IV y cierta osteopenia radiológica en el fémur derecho.

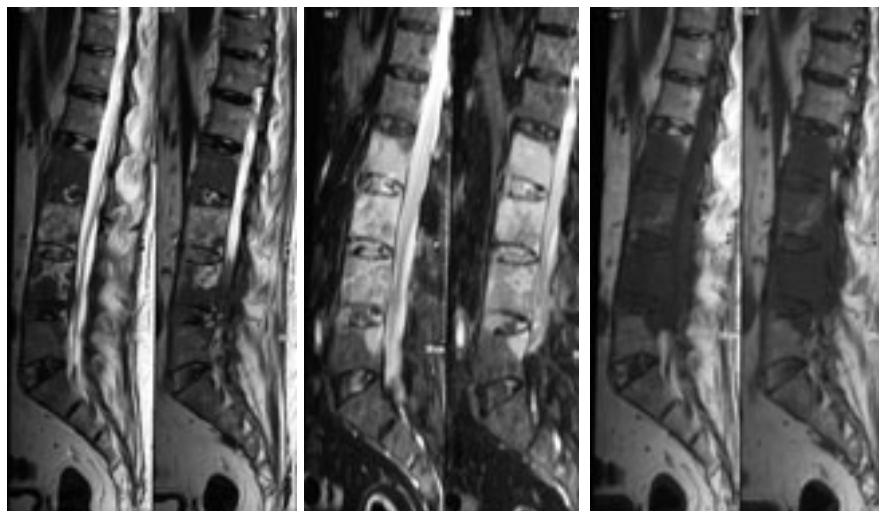
- En un electromiograma (EMG) de MI se apreciaron signos de denervación en el territorio de L4 y en menor grado de L5, con distribución bilateral de predominio izquierdo.

- En la resonancia magnética (RM) de columna lumbar y coxofemorales se detectó infiltración ósea de características osteolíticas a nivel dorsolumbar y del cuello del fémur derecho compatible con metástasis (Figura 1 y 2).

- Se realizó una búsqueda de neoplasia oculta que pudiera ocasionar estas lesiones. Para ello se solicitó un TAC toraco-abdomino-pélvico y una ecografía urológica que fueron normales. No se realizó gastroscopia ni colonoscopia por desaprobación del paciente, aunque se obtuvo un test de sangre oculta en heces que fue negativo.

- El estudio se completó con la realización de una gammagrafía ósea con tecnecio 99 (Tc^{99m}) que mostró focos hipercaptantes localizados en el tercio medio del fémur izquierdo y en la articulación sacroilíaca derecha, hemicuerpo vertebral izquierdo de D11, D12, L2, L3 y porción superior de L4, en relación

FIGURA 1



RM de columna lumbar en proyección sagital secuencias T2, STIR y T1. Alteración de la intensidad de la señal de la médula ósea en vertiente superior del pedículo del cuerpo vertebral de L1, del platillo vertebral inferior de L2, de la totalidad del cuerpo vertebral de L3 y L4 y del platillo vertebral superior de L5

con la existencia de metástasis blásticas en dichas localizaciones y un PET-CT donde se detectaron metástasis óseas en múltiples localizaciones sin identificarse el tumor primario.

• Se realizó biopsia ósea a nivel de L4 para su posterior análisis anatómopatológico detectándose una infiltración de células atípicas, con núcleos asimétricos y escaso citoplasma de gran tamaño sin poder determinar si se trataba de un carcinoma o un linfoma. En el examen inmunohistoquímico se detectaron los siguientes marcadores: antígeno leucocitario común CD 45: +, marcadores linfoides B: CD 20 +, marcadores linfoides T: CD3 y CD45RO negativos y otros marcadores: citoqueratina AE1, AE3 y TTF1: negativos. Todo lo anterior llevó a concluir el diagnóstico de infiltración ósea por linfoma B no Hodgkin de células grandes.

Una vez realizado el diagnóstico de linfoma óseo primario (LOP) fue tratado por el servicio de Hematología con esquema de quimioterapia tipo CHOP-Rituximab (ciclofosfamida: 750 mg/m², adriamicina: 50 mg/m², vincristina: 1.2 mg/m², rituximab: 375 mg/m², metilprednisolona 60 mg) cada 21 días. Al término del tratamiento se realizó una biopsia de médula ósea que fue normal.

DISCUSIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es un linfoma no Hodgkin (LNH) de fenotipo B y gran agresividad, siendo el linfoma más frecuente en la edad adulta. Representa el 80% de los linfomas agresivos y el 30-35% de todos los LNH del adulto^{1,2}. Es una enfermedad propia de ancianos con una edad media al diagnóstico de 70 años y predominio en el sexo masculino. Es potencialmente curable; con el esquema CHOP-Rituximab cada 21 días se alcanzan curaciones entre el 40 y 50% de los casos; la curación de los pacientes de mal pronóstico constituye un reto¹.

El estadiaje de los LNH se realiza siguiendo la clasificación de Ann Arbor dependiendo de la afectación de distintas zonas ganglionares y /o extraganglionares (Tabla 1). Sin embargo, el

TABLA 1

ESTADIAJE DE ANN ARBOR PARA LH Y LNH ¹	
Estadio	Definición
I	Afectación de una sólo región ganglionar o estructura linfoidea (p. ej. bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un sólo sitio; los gánglios hiliares se consideran “lateralizaciones” y la afectación de ambos lados corresponden al estadio II de la enfermedad)
III	Afección de regiones ganglionares o estructuras linfoideas a ambos lados del diafragma
III1	Afección subdiafragmática circunscrita al bazo, gánglios del hilio esplénico, gánglios celiacos o gánglios porta
III2	Afección subdiafragmática extendida a los gánglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos, más afectadas estructuras afectadas en III1
IV	Afectación de zona(s) extraganglionar(es) más allá de las llamadas “E” -Más de una afección extraganglionar en cualquier sitio -Cualquier afección del hígado o de la médula ósea
A	Sin síntomas
B	-Pérdida inexplicable de >10% del peso corporal en los últimos 6 meses antes de estadiar -Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas >38°C en el mes anterior -Diaforesis profusa nocturna y recidivante en el mes anterior
E	Afectación única, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado o la médula ósea

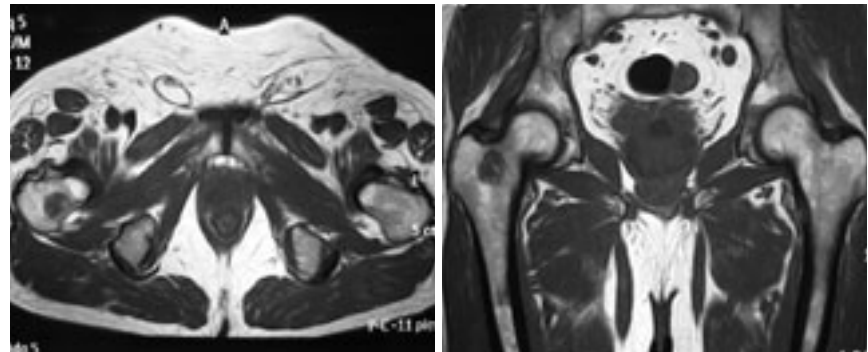
pronóstico de los pacientes con LNH se determina mejor usando el *índice de pronóstico internacional* (IPI) (Tabla 2). La puntuación del IPI se asigna a cada paciente según existan o no cinco factores negativos para el pronóstico. Con la aparición de la pauta de tratamiento CHOP-Rituximab han mejorado los resultados terapéuticos y el IPI original perdió su capacidad de discriminación, por lo cual, se ha revisado el IPI para predecir mejor los resultados en cuanto a supervivencia (Tablas 3 y 4)¹.

Los LOP constituyen el 3% de los tumores óseos, menos del 5% de los linfomas extranodales y menos del 2% de los linfomas en el adulto. Clínicamente se manifiestan como fracturas óseas patológicas y/o como compresiones radiculares dependiendo del lugar en el que aparezcan. En cuanto a la localización, lo más frecuente es la presentación en huesos largos y a nivel vertebral con una frecuencia estimada entre el 40% y el 71%. Dentro de los LOP, los más frecuentes, son los LBDCG³.

Los linfomas se presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, celiacía, dermatitis herpetiforme, enfermedad de Crohn o la tiroiditis autoinmune) que en la población general⁴. Pero, ¿están asociados la EA y el linfoma? Existen pocos estudios al respecto y todos con resultados contradictorios, ya que mientras que en unos existe una clara asociación, en otros, ésta no llega a demostrarse^{5,6}. También sabemos que los tratamientos usados en estas patologías están relacionados con el desarrollo de linfomas. Entre ellos debemos destacar al metotrexate, la azatioprina, ciclosporina, corticoides y en los últimos años los fármacos biológicos (anti-TNF α)⁴.

La AR es la patología en la que más experiencia se tiene en el tratamiento con anti-TNF α y, por tanto, donde mejor se ha estudiado el efecto de estos fármacos. Existen distintas cohortes de enfermos de AR en los que se ha analizado la frecuencia de linfomas y en las que no se ha podido demostrar que haya

FIGURA 2



RM de articulaciones coxofemorales en proyecciones axial y sagital. Lesión ósea redondeada a nivel de cuello femoral derecho de aproximadamente 2 cm de diámetro mayor que no parece alterar la intensidad de la médula ósea adyacente.

TABLA 2

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI). FACTORES DE RIESGO

1.	Tener 60 años o más
2.	Aumento de LDH en suero
3.	Estadio funcional de dos o más puntos (ECOG) o de 70 o menos (Karmosfky)
4.	Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor
5.	Más de un sitio de ataque extraganglionar

TABLA 3

SUPERVIVENCIA DE LBCG EN FUNCIÓN DE IPI

Nº Factores	% Total	Supervivencia a los 5 años (%)
0-1 factores = riesgo reducido	35	73
2 factores = riesgo reducido-intermedio	27	51
3 factores = riesgo elevado-intermedio	22	43
4-5 factores = riesgo elevado	16	26

TABLA 4

SUPERVIVENCIA DE LBCG EN FUNCIÓN DE IPI TRAS CHOP-RITUXIMAB

Nº Factores	% Total	Supervivencia a los 5 años (%)
0 factores = muy satisfactorio	10	94
1 y 2 factores = satisfactorio	45	79
3, 4 y 5 factores = insatisfactorio	45	55

una mayor prevalencia de los mismos en pacientes tratados con anti-TNF α , con respecto a los no tratados con estos fármacos^{7,8,9,10,11}.

Pero, ¿qué ocurre en el caso de la EA? ¿Están asociados EA, linfoma y anti-TNF? En el caso de la EA no existen grandes cohortes de pacientes donde se haya podido estudiar dicha asociación. Por lo tanto, tenemos que conformarnos con la evaluación de los distintos estudios pivotaes y sus extensiones hasta 5 años de los distintos fármacos (infiximab^{12,13,14,15,16,17,18}, etanercept^{19,20,21,22} y adalimumab^{23,24}) y, en ningún caso, se ha podido demostrar esta asociación.

En nuestro país, la Sociedad Española de Reumatología ha puesto en marcha un registro de enfermedades reumatológicas tratadas con anti-TNF α , donde se recogen los distintos efectos adversos asociados a los mismos. Si analizamos los datos, que de este registro se deducen, tampoco podemos demostrar que este tipo de asociaciones se produzcan²⁵.

En resumen, se trata de un enfermo con EA en tratamiento con infiximab en el que, tras comenzar con lumbalgia de características distintas a las habituales, hemos diagnosticado un LOP (LBDCG) en estadio IV de la clasificación de Ann Arbor y con un IPI 4 (> de 60 años, con LDH aumentada en suero, estadio IV de Ann Arbor y con más de una afectación extraganglionar). Según esto, la supervivencia a los 5 años de nuestro paciente sería de un 26%. Sin embargo, tras la incorporación de rituximab a la pauta terapéutica CHOP (CHOP-Rituximab) la supervivencia alcanzaría 55%.

Como conclusión final este caso nos debe hacer pensar que, ante cambios llamativos en un síntoma relacionado con la enfermedad de base, debemos plantearnos nuevas posibilidades diagnósticas, y en segundo lugar, que no se ha podido demostrar una mayor asociación entre linfoma y EA tratada con anti-TNF α . Sin embargo, para demostrar con más rotundidad esta afirmación sería necesario la realización de nuevos estudios y la creación de grandes cohortes de pacientes que nos permitan analizar todos estos datos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Neoplasias malignas de las células linfoides, Longo DL et al, in Harrison Principios de la Medicina Interna (17ª edición), Fauci et al (eds). MacGraw Hill, 2009, pp: 687-700
- 2.- Shahi P.K, Pérez Manga G. Linfoma B difuso de células grandes. Med Clin (Barc). 2006; 127: 17-21
- 3.- Ramadan K.M, Shenkier T, Sehn L.H, et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. Annals of Oncology 2007, 18: 129-135
- 4.- Smedby K.E, Askling J, Mariette X, Baecklund E. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas – an update. Journal of Internal Medicine 2008; 264: 514-527
- 5.- Shibata A, Zhao S, Makuch R.W, et al. Lymphoma risk in ankylosing spondylitis patients is greater than observed in the general population. Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl1):98
- 6.- Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, et al. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case control study. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1184-1187
- 7.- Bongartz T, Sutton A.L, Sweeting M.J, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006; 295 (19): 2275-2285
- 8.- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18.572 patients. Arthritis Rheum 2004; 50(6): 1740-1751
- 9.- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. Arthritis Rheum 2007; 56(9): 2886-2895
- 10.- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19.561 patients during 89.710 person-years of observation. Arthritis Rheum 2007; 56:1433-1439
- 11.- Leombruno J.P, Einarson T.R, Keystone E.C. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analyses of serious adverse events. Ann Rheum Dis published online 27 Aug 2008
- 12.- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and Safety of infiximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum 2005; 52 (2): 582-591
- 13.- Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, et al. Efficacy and safety of infiximab in patients with ankylosing spondylitis over two-year period. Arthritis Care & Research 2008; 59 (9): 1270-1278
- 14.- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infiximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002; 359: 1187-1193
- 15.- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-term efficacy and safety of infiximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003; 48(8): 2224-2233
- 16.- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infiximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 229-234
- 17.- Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-antibody infiximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. Rheumatology 2005; 44: 670-676
- 18.- Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy with infiximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. Ann Rheum Dis 2008; 67: 340-345
- 19.- Davis J.C, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003; 48(11): 3230-3236
- 20.- Davis J.C, van der Heijde D, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1557-1562
- 21.- Davis J.C, van der Heijde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2008; 67: 346-352
- 22.- van der Heijde D, Da Silva J.C, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65 (12): 1572-1577
- 23.- van der Heijde D, Kivitz A, Schiff M.H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2006; 54 (7): 2136-2146
- 24.- van der Heijde D, Schiff M.H, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. Ann Rheum Dis 2009; 68: 922-929
- 25.- Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (Fase II). Informe noviembre 2008. (<http://biobadaser.ser.es/biobadaser/cgi-bin/upload/archivo.aspx?id=59>)

Tratamiento con rituximab de una paciente con glomerulonefritis membranoproliferativa por crioglobulinemia mixta asociada a infección por el virus de la hepatitis C

SENABRE GALLEGO JM¹, IVORRA CORTÉS J², ROMÁN IVORRA JA²

1 Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa

2 Servicio de Reumatología - Hospital Dr. Peset - Valencia

Correspondencia: Dr. José Miguel Senabre Gallego - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - c/ Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ senabre@hotmail.es

RESUMEN

Comunicamos el caso de una mujer de 44 años con hepatitis crónica por virus C, que presentó microhematuria, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal con crioglobulinemia y diagnóstico histopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa. Tras retirar el tratamiento con ribavirina por reacción cutánea y respuesta insuficiente a interferón se decidió el inicio de tratamiento con rituximab. Se administraron 2 ciclos de 2 dosis en 6 meses con disminución de la proteinuria y mejoría de la función renal sin observar aumento de enzimas hepáticas.

Palabras clave: rituximab, crioglobulinemia, glomerulonefritis.

INTRODUCCIÓN

La crioglobulinemia mixta (CM) o, más correctamente el síndrome crioglobulinémico, es una vasculitis sistémica que afecta a los vasos de pequeño calibre, provocado por la presencia en el suero de inmunoglobulinas (Ig) que precipitan con el frío, las crioglobulinas. En la mayoría de los casos se asocia a infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Las manifestaciones clínicas varían desde artralgias, debilidad y púrpura palpable en miembros inferiores hasta formas más graves con úlceras cutáneas, polineuropatía, glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) o neoplasias. El tratamiento se basa en el control de la infección por VHC mediante el interferón alfa y antivirales como la ribavirina. En ocasiones, bien por la gravedad de la afectación, bien por ineficacia o efectos secundarios de los antivirales, es necesario recurrir al uso de glucocorticoides,

plasmaféresis o inmunosupresores. El rituximab, un anticuerpo quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, se ha utilizado en algunos casos como tratamiento de la GNMP por CM asociada a la infección por VHC.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años con antecedentes de hipercolesterolemia y hepatitis crónica por VHC, con biopsia hepática realizada en febrero de 2004 clasificada como grado inflamatorio 3/4 y estadio fibrótico 2/4.

En septiembre de 2005 presentó poliartrosis en tobillos, metatarsofalángicas e interfalángicas proximales y púrpura palpable en miembros inferiores. En la analítica de sangre y orina se evidenció microhematuria y proteinuria 700 mg/día, manteniendo una función renal normal, con creatinina 0,9 mg/dl y aclaramiento de creatinina estimado 90 ml/minuto, factor reumatoide (FR) 114 UI/ml y la fracción

del complemento C3 75 mg/dl (valores normales 90-180 mg/dl). El estudio vírico mostraba una carga viral de 700.000 UI ARN-VHC (genotipo 1b), con enzimas hepáticas normales. Asimismo el estudio de autoanticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo, anfifosfolípidos (anticardiolipinas y anticoagulante lúpico) y crioglobulinas fue negativo.

En octubre de 2005 inició tratamiento con interferón alfa pegilado subcutáneo 180 mcg/semanales y ribavirina oral 1 g/día. Desaparecieron los síntomas y la proteinuria disminuyó a 360 mg/día. Desafortunadamente a los cuatro meses el tratamiento hubo de ser retirado por la aparición de lesiones cutáneas.

En septiembre de 2006 se observó un aumento de la presión arterial y edemas maleolares con fovea. En la analítica destacaba una creatinina de 1,7 mg/dl; con un aclaramiento de creatinina estimado de 49 ml/minuto. Persistía la microhematuria y la proteinuria había aumentado a 7,67 g/24 horas. Sin embargo la carga viral de VHC permanecía por debajo de las 700.000 copias y las crioglobulinas eran negativas. Se realizó biopsia renal compatible con GNMP. Tras comprobar que la reacción cutánea se debió a ribavirina se reinició el interferón. A los pocos meses la función renal había mejorado parcialmente (creatinina 1,4 mg/dl, proteinuria 3 g/24 horas). No obstante persistían los edemas en miembros inferiores y la hipertensión a pesar de tratamiento con espirolactona, furosemida, amlodipino, doxazosina y telmisartán, por lo que el interferón fue interrumpido y en abril de 2007 se pautó prednisona a 1 mg/kg/día y se realizaron 6 sesiones de plasmaféresis sin obtener mejoría clínica. La analítica mostraba una creatinina de 1,7 mg/dl y una proteinuria de 4 g/24 horas.

En este momento se evidenciaron crioglobulinas positivas en 3 analíticas consecutivas.

En mayo de 2007 se decidió iniciar tratamiento con 3 dosis de metilprednisolona 500 mg/IV/día y dos dosis de rituximab 1g en el intervalo de 15 días. Al mes siguiente desaparecieron los edemas y se controlaron las cifras de tensión arterial. En la analítica realizada se observó mejoría de la proteinuria a 1,5 g/día. A los 6 meses se decidió repetir el ciclo de rituximab.

Las cifras de creatinina y proteinuria siguieron descendiendo paulatinamente hasta normalizarse, así como el FR y las crioglobulinas. En julio de 2008, se reinició el interferón alfa pegilado por aumento de la carga viral hasta 11.200.000 UI ARN-VHC, con enzimas hepáticas y ecografía abdominal normal, y en las analíticas posteriores la carga viral ha sido indetectable. La dosis de prednisona oral se ha disminuido hasta retirarla y hasta la fecha no ha requerido nuevos ciclos de rituximab.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la afectación renal en la CM por VHC pueden incluir hematuria, proteinuria en rango nefrótico e insuficiencia renal. El 50% de los pacientes tiene insuficiencia renal moderada y el 80% presenta hipertensión arterial¹. En general el pronóstico renal es bueno, sin embargo, la afectación renal es la primera causa de morbimortalidad².

La biopsia renal debe considerarse al detectar un deterioro de la función renal y/o proteinuria significativa, y generalmente es compatible con GNMP. Muestra infiltración del glomérulo por macrófagos activados y se observa doble contorno por la interposición de monocitos entre la membrana basal y el endotelio. La inmunofluorescencia y el microscopio electrónico evidencian depósitos subendoteliales de IgM, IgG y fracciones del complemento. En un 30% de los casos está presente vasculitis de pequeñas arterias.

En la GNMP asociada a VHC se detectan crioglobulinas circulantes en un 50-70% de los casos³. Con frecuencia la pequeña y variable concentración de crioglobulinas y la necesidad de extraer y conservar la muestra a 37°C dificultan su detección⁴. Ocasionalmente las crioglobulinas pueden ser de tipo III, compuestas por Ig policlonales, pero en la mayoría de los casos son de tipo II, formadas por una mezcla de Ig policlonal y monoclonal (típicamente Ig M o Ig A, con actividad de FR). Originariamente fue denominada crioglobulinemia mixta esencial ya que se consideraba una enfermedad idiopática. Posteriormente se encontró asociación a signos de contagio por el VHC hasta en el 95% de los casos, incluyendo anticuerpos anti-VHC y ARN del virus en plasma y en el crioprecipitado⁵.

En los pacientes con infección por VHC las enzimas hepáticas suelen estar elevadas, sin embargo en algunos casos pueden ser normales y no existir historia previa de hepatitis aguda, por lo que una función hepática normal no descarta infección por VHC⁶. Las fracciones del complemento, C3, C4 y C1q están disminuidas generalmente.

Existe poca experiencia en el tratamiento de la GN asociada a la CM por VHC. Cuando el grado de afectación hepática no es determinante, la decisión de tratar se basa en el beneficio potencial de la enfermedad renal versus el riesgo de toxicidad. Los principales criterios de inicio de tratamiento antiviral son: deterioro de la función renal, síndrome nefrótico, aumento de presión arterial, evidencia de fibrosis o enfermedad túbulo intersticial en la biopsia renal.

Como ya ha sido mencionado, el tratamiento de primera línea se basa en el control de la infección por VHC con interferón y antivirales como la ribavirina. En los casos en los que el tratamiento no se tolera o su eficacia es insuficiente, es necesario recurrir al uso de glucocorticoides, plasmaféresis o inmunosupresores.

El uso de rituximab en estos pacientes ha sido publicado en diversos estu-

dios observacionales mostrando buenos resultados^{7,8,9,10,11} con disminución de la proteinuria y mejoría de la función renal sin empeoramiento de la función hepática. Nuestra experiencia se añade a la publicada por estos autores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998 Aug;54(2):650-71.
- 2.- Tarantino A; Campise M; Banfi G; Confalonieri R; Bucci A; Montoli A; Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995 Feb;47(2):618-23.
- 3.- Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:631-57.
- 4.- Ferri C, Zignego AL, Pieri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55:4-13.
- 5.- Misiani R; Bellavita P; Fenili D; Borelli G; Marchesi D; Massazza M. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992 Oct 1;117(7):573-7.
- 6.- Johnson RJ; Gretch DR; Yamabe H; Hart J; Bacchi CE; Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993 Feb 18;328(7):465-70.
- 7.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):345-64.
- 8.- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 3054-3061.
- 9.- Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott C A, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology* 2006;45:842-846.
- 10.- Kamar N, Rostaing L, Arlic R. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69:436-9.
- 11.- Ivorra Cortés J, Gorritz JL, Antón Conejero MD, Chalmeta Bermejo C. Tratamiento con Rituximab de una paciente con glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a infección por virus de la hepatitis C. *Reumatol Clin* 2008;4(6):253.

¿Cuál es el manejo de la miopatía por estatinas?

CARRATALÁ MJ¹, SENABRE JM², SANTOS-SOLER G², SANTOS-RAMÍREZ C², ROSAS J²
Servicio Medicina Interna¹ - Sección Reumatología² - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa

Correspondencia: Dr. José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor,7 - 03750 Villajoyosa (Alicante)

✉ j.rosas.gs@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son los fármacos más eficaces en el tratamiento de la hipercolesterolemia, reduciendo el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria. En general son seguras y bien toleradas. La toxicidad muscular afecta aproximadamente al 10% de los pacientes tratados. Los síndromes miopáticos que se pueden presentar, abarcan desde elevaciones asintomáticas de la creatinquinasa (CK), mialgias y miositis, hasta rabdomiolisis, en menos del 0.1% de los pacientes, con elevación marcada de CK (>10 veces su valor normal) y fracaso renal agudo^{1,2}.

El riesgo de miopatía es dependiente de la dosis, del tipo de estatina, aumenta cuando se combinan con fibratos, así como por interacciones con otros fármacos concomitantes que inhiben el citocromo P450³ (ciclosporina A, diltiazem, verapamilo, macrólidos, antifúngicos e inhibidores de proteasa). La lovastatina, simvastatina y atorvastatina son metabolizadas por el CYP3A4. La fluvastatina sigue la vía del CYP2C9 y la pravastatina utiliza otras enzimas. La susceptibilidad para desarrollar miopatía es mayor en pacientes ancianos, diabéticos, con insuficiencia hepática o renal e hipotiroidismo. También se han implicado factores genéticos (variantes del gen SLC01B1)⁴.

El mecanismo por el que se produce la toxicidad muscular no se conoce bien; la disminución del nivel de coenzima Q que ocurre como consecuencia de la inhibición de la HMG CoA reductasa,

afectaría el mecanismo energético mitocondrial⁵.

La elevación sérica del nivel de CK se considera un marcador fiable de miotoxicidad, pero no se recomienda monitorizar rutinariamente los niveles de enzima. Algunos expertos recomiendan obtener un valor basal de CK antes de iniciar el tratamiento, como referencia en caso de que aparecieran síntomas⁶.

La toxicidad asociada a estatinas tiene carácter reversible en la gran mayoría de los casos; con la sola suspensión del fármaco se inicia la recuperación. Se debe indicar al paciente que suspenda el fármaco y consulte si presenta dolor muscular, debilidad o cambio en la coloración de la orina.

PREGUNTA

¿Cuál es el manejo de un paciente que desarrolla miopatía por estatinas? ¿Se reintroduce la estatina a dosis menores? ¿Se cambia a otro hipolipemiente?

ESTRATEGIA

Realizamos una búsqueda en Pubmed con los términos statins y myopathy, limitando a artículos en inglés o español publicados en los últimos 10 años. Sólo hemos encontrado un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) que evalúa la seguridad de una estatina en pacientes con historia previa de miopatía por estatinas⁷ y una Guía de práctica clínica⁸, por lo que la respuesta a nuestras preguntas se basa fundamentalmente en revisiones sistemáticas y opinión de expertos.

RESULTADOS

Se considera esencial realizar una valoración beneficio-riesgo del tratamiento con estatinas, empezando por valorar el riesgo cardiovascular global del paciente y la necesidad de tratamiento hipolipemiente. Basándonos en la tabla de la ATPIII sobre los objetivos de LDL-C en función de la categoría de riesgo del paciente⁸, se debe ajustar la dosis de estatina a la mínima capaz de alcanzar los objetivos terapéuticos.

La mejor estrategia para minimizar la miopatía por estatinas es la prevención⁹. Esto incluye usar la menor dosis para alcanzar los objetivos terapéuticos, evitar en lo posible la terapia concomitante con fármacos que aumentan el riesgo de miopatía y la prescripción cuidadosa a pacientes susceptibles. Así mismo, se recomienda suspender las estatinas unos días antes de cirugía mayor electiva⁸.

Pravastatina y fluvastatina son las estatinas que presentan menor porcentaje de casos de rabdomiolisis. Además al no ser metabolizada por el CYP3A4, se pueden administrar de forma segura con fibratos¹⁰ y con inhibidores del citocromo P450. Por tanto, serían las recomendadas cuando no se puede suspender la terapia con estos fármacos.

Medir los niveles basales de CK no es necesario de rutina pero se puede considerar en pacientes con alto riesgo de presentar miotoxicidad: ancianos, con insuficiencia renal o hepática. Del mismo modo, la determinación de CK en pacientes asintomáticos no es necesaria porque elevaciones clínicamente importantes son raras y a menudo se asocian a ejercicio físico u otras causas. En pacientes con síntomas musculares sí debemos solicitar niveles de CK, para ayudar a evaluar la gravedad del daño muscular y tomar decisiones relativas a la continuación de la terapia o los cambios de dosis¹¹. Dado que el hipotiroidismo predispone a miopatía, también se debe obtener una determinación de TSH en estos pacientes⁸.

El tratamiento se puede continuar a las mismas dosis en pacientes asintomáticos con una CK cuyos valores no excedan 10 veces su valor normal (con nive-

les entre 5-10 se recomienda control clínico y enzimático). En pacientes sintomáticos, se puede continuar el tratamiento si los síntomas son tolerables y la CK 10 veces menor a los límites normales. Si aparecen síntomas intolerables o progresivos, con o sin elevación de CK se debe suspender el tratamiento⁹.

Una vez que los síntomas musculares se han resuelto, el tratamiento (con la misma o diferente estatina) se puede reiniciar a una dosis más baja. Si un paciente es capaz de tolerar una dosis más baja de estatina, pero no alcanza el objetivo de LDL-C, se puede añadir ezetimiba para reducir el riesgo de síntomas musculares y aumentar la eficacia⁹. Una terapia alternativa es fluvastatina XL (80 mg/día). Esta recomendación se apoya en el único ECA que hasta la fecha ha estudiado la seguridad de una estatina en pacientes con miopatía⁷. Si una prueba con fluvastatina XL (80 mg/día) no tiene éxito, otra opción es cambiar a dosis bajas de rosuvastatina (5-10 mg/día)¹². Si los síntomas musculares se repiten con múltiples ensayos de estatinas y dosis, se debe considerar tratamiento con otros hipolipemiantes: ezetimiba en monoterapia¹³ o ezetimiba en combinación con colesevelam (una resina de ácidos biliares, no disponible en España)¹⁴. Otra opción posible sería la adición de coenzima Q10 para reducir los síntomas musculares asociados a estatina^{15,16}. Sin embargo, no se conocen los riesgos de esta última combinación, ni hay publicados ensayos controlados o grandes series de casos.

CONCLUSIONES

1. En pacientes asintomáticos:

a) Con niveles de CK 5-10 superiores a la

normalidad, se puede continuar el tratamiento con control clínico y enzimático.

b) Con niveles de CK > 10 veces superior a la normalidad, se debe retirar la estatina

2. En pacientes sintomáticos, se puede continuar el tratamiento si los síntomas son tolerables y la CK no excede 10 veces su valor normal. Si aparecen síntomas intolerables o progresivos, con o sin elevación de CK se debe suspender el tratamiento⁹.

3. En pacientes en los que se retira la estatina por síntomas musculares intolerables o CK >10, una vez que los síntomas han desaparecido y la CK ha vuelto a niveles normales, podemos considerarlas siguientes opciones:

- Reiniciar la estatina a dosis más bajas.
- Probar con pravastatina o fluvastatina.
- Estatina a dosis bajas más ezetimiba.
- Ezetimiba en monoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38:121-36.
- 2.- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-1690.
- 3.- Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006;9:27C-31C.
- 4.- Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy- a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359:789
- 5.- Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008; 8:373-418.
- 6.- Smith CC, Bernstein LI, Davis RB et al. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine Kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med* 2003;163:688.

7.- Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. *Am J Cardiol* 2008;101: 490-6.

8.- ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-1028.

9.- Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:687-700.

10.- Farnier M, Bortolini M, Salko T et al. Frequency of creatinine Kinase elevation during treatment with fluvastatin in combination with fibrates (bezafibrate, fenofibrate or gemfibrozil). *Am J Cardiol.* 2003; 91:238-240.

11.- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;17: 97(suppl 8A):89C-94C.

12.- Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M et al. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: A pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies. *Clin Ther.* 2006;28:933-942.

13.- Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, Mikhailidis DP. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2183-2192.

14.- Rivers SM, Kane MP, Busch RS, Bakst G, Hamilton RA. Colesevelam hydrochloride-ezetimibe combination lipid-lowering therapy in patients with diabetes or metabolic syndrome and a history of statin intolerance. *Endocr Pract.* 2007;13:11-16.

15.- Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 2007;15:99:1409-1412.

16.- Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(23):2231-2237.

¿Afectan los anti-TNF a la fertilidad del varón?

ROSAS J, SANTOS-SOLER G, SANTOS-RAMÍREZ C, SENABRE JM

Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa

Correspondencia: Dr. José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor,7 - 03750 Villajoyosa (Alicante)

✉ j.rosas.gs@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El TNF- α en varones tiene acciones importantes en la función testicular. Interviene en la regulación de la espermatogénesis en las células de Sertoli, actuando como un factor paracrino y, en la apoptosis testicular, mediante la regulación de Fas ligando, que es un inductor de la apoptosis^{1,2}.

La espermatogénesis normal incluye apoptosis de células germinales. De hecho, más del 75% de los espermias pierden por apoptosis precoz. Esto ocurre para mantener el ratio óptimo células Sertoli/células germinales. Las células de Sertoli son clave para la maduración de las células germinales y esta maduración depende a su vez del número de células de Sertoli³.

El TNF- α , pertenece a la superfamilia de ligandos que regulan la muerte celular. Realiza este efecto mediado por 2 receptores: TNFR1 y TNFR2. El TNFR1 contiene el dominio citoplásmico de la muerte, que activa la vía de la Caspasa. Sin embargo, como contrarregulación y para mantener el equilibrio biológico, también tiene efectos que promueven la supervivencia celular, mediante la activación de factores NK-kB, AP-1, que inducen genes que suprimen la apoptosis³.

El TNF- α en testículos humanos inhibe la apoptosis de las células germinales y por tanto aumenta la supervivencia celular. La administración de inhibidores del TNF- α , bloquearían el efecto del TNF- α , disminuyendo la supervivencia de las células germinales en la espermatogénesis.

El semen del varón normal contiene múltiples citocinas como expresión de acción inmunológica. En concentraciones elevadas se detecta IgG, IgA, TGF- β 1, IL-7 e IL-8. A concentración media/baja: IL-1 α y β , IL-5, 6, 13, 17 y RANTES. Sin embargo, también se detecta IL-2, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ y CSF. Concentraciones elevadas de algunas de ellas se relacionan con semen de baja calidad: IL-1, IL-2, IL-6 y también TNF- α ⁴.

El TNF- α , lo encontramos normalmente en niveles bajos, pero según dosis y tiempo de exposición afecta al espermatozoide, provocando disminución de la motilidad espermática, afectando a la calidad de la cromatina espermática y aumentando la fragmentación del DNA^{1,2}. Estos hechos podrían explicar la disminución de la fertilidad en varones por infecciones urogenitales o enfermedades inflamatorias, que se acompañan de un aumento de los niveles de TNF- α local y, en las mujeres, la infertilidad en relación a la endometriosis^{1,2}.

Estudios in vitro y en humanos han demostrado que las acciones del TNF- α pueden ser bloqueadas por fármacos anti-TNF- α como el infliximab. En el trabajo de Said, prospectivo y controlado, se incubó semen de 31 donantes sanos con dosis progresivas de TNF- α (100-500 pg/ml y 2.5 mcg/ml) y posteriormente se añadió infliximab (400 mcg/ml). Se demostró que la calidad del esperma disminuía según la dosis y el tiempo de exposición al TNF- α . No obstante, con infliximab, mejoraba la motilidad del espermatozoide y la integridad de la membrana, al tiempo que disminuía la fragmentación del DNA¹.

PREGUNTA

¿Afectan los fármacos anti-TNF la fertilidad del varón?

ESTRATEGIA

Realizamos una búsqueda en Pubmed con los términos “men fertility”, “anti-TNF”, “adalimumab”, “etanercept”, “infliximab”, limitando a artículos en inglés o español publicados en los últimos 10 años.

No se han encontrado ensayos clínicos o metaanálisis que evalúen este tema, por lo que la respuesta a nuestra pregunta se basa fundamentalmente en comunicación de series de casos y opinión de expertos.

RESULTADOS

Población sana

Existe cierta controversia sobre la variabilidad en la calidad del semen, entre regiones y países. Recientemente López Teijón y cols, han publicado los resultados de un estudio de la calidad del semen entre sujetos voluntarios de todas las comunidades autónomas españolas. La incidencia de oligospermia varía, desde un 23% en Cataluña y Comunidad Valenciana, 18% en País Vasco, 14% en Andalucía o el 8% en Galicia. Los autores apuntan a que las zonas rurales presentan mejores datos que las zonas industrializadas, aunque se necesitan estudios más amplios⁵.

Pacientes en tratamiento con anti-TNF

Por las indicaciones clínicas de los fármacos anti-TNF, gran parte de lo publicado proviene de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y pacientes con espondilitis anquilosante (EA).

En la serie de Turek et al⁶, se incluyen 8 pacientes con EII (edad media: 30 años), a los que se administra infliximab (6 pacientes seguían tratamiento y 2 iniciaban tratamiento). Se realizó espermograma antes de la infusión y a las 4 semanas. Si bien no se demostraron diferencias en parámetros seminales (motilidad, formas ovales), se encontró disminución de la movilidad espermática del 39% al 45%.

En el estudio prospectivo de Mahadevan⁷, en 10 casos y controles con EII, realizaron espermiograma preinfusión de infliximab y a la semana de la misma. Tras la administración de infliximab, aumentó el volumen de semen ($p=0.01$), disminuyeron las formas ovas ($p=0.039$) y se detectó una tendencia a la disminución de la movilidad espermática ($p=0.061$).

Sin embargo, La Montagna⁸, comunicó la presencia de azoospermia en 2 de 3 pacientes con EA (edad media: 40 años), con hijos previos y estudio hormonal normal, que estaban recibiendo infliximab entre las semanas 8 a 24.

En un estudio realizado por nuestro grupo⁹, evaluamos el seminograma en 9 pacientes con EA (edad media: 39 años), que recibían fármacos anti-TNF (etanercept: 4 pacientes; infliximab: 3 pacientes y adalimumab: 2 pacientes), una media de 30 meses. Sólo el 30% de los pacientes presentaban el seminograma dentro de la normalidad.

Finalmente, Paschou et al¹⁰, ha comunicado recientemente el nacimiento de 6 hijos sanos de 4 varones con EA con 15 años de evolución media de la enfermedad (edad media: 33 años), en trata-

miento con infliximab durante un tiempo medio de 14 meses. Sin embargo, no se aportan datos de espermiograma.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de alteraciones seminales en varones sanos es variable y parece depender de la región donde se habita.

2. Aunque en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF se aprecian alteraciones seminales, no hay datos suficientes en la actualidad para afirmar que estos fármacos provoquen infertilidad en el varón.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor α in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril* 2005;83:1665-1673.
- 2.- Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, Barone N, D'Agata R, Vicari E, Calogero AE. Effects of tumour necrosis factor- α on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol* 2007;27:152-162.
- 3.- Suominen JS, Wang Y, Kaipia A, Toppari J. Tumor necrosis factor- α promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a

TNF- α antagonist. *Eur J Endocrinol* 2004;151:629-640.

4.- Politch JA, Tucker L, Bowman FP, Anderson DJ. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. *Hum Reprod* 2007;22:2928-2935

5.- López-Teijón M, Elbaile M, Alvarez JG. Geographical differences in semen quality in a population of young healthy volunteers from different regions of Spain. *Andrologia* 2008;40:318-328.

6.- Turek PJ. The effect of infliximab infusion on semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Fertility Sterility* 2004;82 Suppl 2:S22.

7.- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-399.

8.- La Montagna G, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor α agents. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1667.

9.- Rosas J, Llinares-Telllo F, Santos-Soler G, Torregrosa ME, Clarí R, Meier C, et al. ¿Afectan los fármacos anti-TNF a la fertilidad en varones?: estudio preliminar. *Rev Sociedad Val Reuma* 2009;3:76.

10.- Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and Reproduction in Male Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with Infliximab. *J Rheumatol* 2009;36:351-354.

Imágenes interactivas en la página web de la SVR

La web de la SVR, con la colaboración de laboratorios Schering-Plough, ha incorporado recientemente una nueva sección interactiva, dedicada a iconografía, coordinada por el Dr Maurico Mínguez Vega, de la Sección de Reumatología del Hospital de San Juan de Alicante. Se incluyen imágenes acompañada de una pregunta con

5 posibles respuestas. El mecanismo es totalmente anónimo. Al seleccionar la respuesta correcta aparece una breve explicación de la imagen.

El acceso a este bloque se realiza mediante la página principal de la SVR (www.svreumatologia.com) y desde ahí pinchando el icono correspondiente desde la portada actual en Herramientas-

Imágenes o desde el área de socios en la pestaña superior.

Se trata de una sección que se irá actualizando periódicamente, de forma que los socios pueden colaborar enviando imágenes que serán seleccionadas para su publicación. Existe la posibilidad de suscribirse para recibir información en nuestro correo electrónico sobre la existencia de una nueva imagen.

A continuación se incluyen las 3 primeras imágenes expuestas con las posibles respuestas correspondientes.



Foto 1
¿Qué diagnóstico le sugiere esta radiografía de una mujer de 47 años?:

1. Gota
2. Artritis Reumatoide
3. Hemocromatosis
4. Enfermedad de Reiter
5. Ostiomielitis crónica



Foto 2
¿Cuál de las siguientes manifestaciones no esperaría encontrar en esta paciente?:

1. Erupción en heliotropo en los párpados
2. Disfagia
3. Calcificaciones subcutáneas
4. Afectación músculos oculares
5. Patrón de edema muscular en la RMN



Foto 3
Le avisan desde el área de urgencias por un cuadro recidivante, bilateral, similar al de la imagen. Usted debe saber que las siguientes afirmaciones son ciertas con excepción de:

1. Los síntomas respiratorios son relativamente frecuentes y potencialmente mortales
2. Varios casos se han descritos asociados con síndromes mielodisplásicos
3. El tratamiento inicial serán AINES y/o prednisona
4. La coexistencia con la enfermedad de Behçet es lo que se ha llamado Síndrome MAGIC
5. El 80% de estos pacientes tienen afectación cardiovascular

XX Simposium de Reumatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia: “Controversias en Reumatología”

La Unidad de Reumatología y Metabolismo Óseo del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, organiza su reunión anual, contando con la colaboración de una gran parte de reumatólogos representativos de la práctica totalidad de los Hospitales de la Comunidad Valenciana.

El tema escogido: “Controversias en Reumatología”, nos va a permitir hablar de temas de gran interés: artrosis, osteoporosis / índice de FRAX,

nuevas terapéuticas de las enfermedades inflamatorias, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Raynaud, etc. Todo ello, compartiendo el punto de vista asistencial de primaria y especializada, presentando protocolos de derivación conjuntos, base de la mejor asistencia de los pacientes reumatológicos.

Las inscripciones pueden realizarse a través de:

fundacion_hgv@gva.es
961 972 146



Reunión de las Sociedades Murciana y Valenciana de Reumatología

Los días 27 y 28 de noviembre se reúnen en Cartagena (Murcia) las Sociedades Murciana y Valenciana de Reumatología. El viernes 27 se desarrollará un taller de ecografía teórico-práctico sobre el estudio y valoración de la entesitis. Posteriormente durante el sábado 28 se pondrán al día los conocimientos y avances sobre la gota y la terapia biológica en artritis reumatoide, espondiloartropatías, uveítis y colagenopatías. Para finalizar, un residente de reumatología de cada unidad docente presentará un caso clínico.

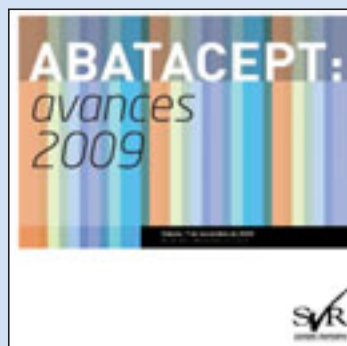


I Curso de escleroderma de la SVR

El sábado 12 de diciembre se desarrollará en Valencia el I curso de escleroderma de la SVR. Con la participación de ponentes reumatólogos, neumólogos, dermatólogos y gastroenterólogos, se repasará de forma práctica los aspectos más relevantes de esta enfermedad.

Avances en AR: Abatacept

El sábado 7 de noviembre se celebra en el Hotel Bali de Benidorm una reunión de la SVR sobre actualización y avances sobre eficacia y seguridad del abatacept en la artritis reumatoide.



FE DE ERRATAS

Por problemas técnicos, los dos siguientes abstracts y el apéndice que se adjunta, aceptados para el XII Congreso

de la SVR, no fueron publicados en el número correspondiente de la revista de la SVR.

COHORTE VALENCIANA DE ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ (COAR-SVR): ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES SEGÚN FACTOR REUMATOIDE Y ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO

Sivera F¹, Martínez-Vidal MP¹, Rosas J², Fernández-Carballido C³, Barber X⁴, Trenor P⁵, González-Ferrández JA⁶, Muñoz S⁷, Santos G⁸, Mínguez M⁹, Jovani V³, Carro A⁹, Rueda A¹⁰, Hortal R¹¹ y el grupo de estudio CoAR-SVR.

¹Centro de Investigación Operativa de la Universidad Miguel Hernández de Elche y Secciones de Reumatología de los hospitales ²General de Alicante, ³Villajoyosa, ⁴Elda, ⁵Alzira, ⁶Elche, ⁷Dr. Peset, ⁸San Juan, ⁹Villarreal, ¹⁰General de Valencia, ¹¹Gandía.

INTRODUCCIÓN: Las cohortes de artritis de reciente comienzo han sido de especial utilidad para conocer las características iniciales y la evolución de artritis reumatoide (AR). La CoAR-SVR es una cohorte de pacientes con AR de reciente comienzo de la Comunidad Valenciana.

OBJETIVOS: Evaluar si existen diferencias basales entre pacientes con AR de reciente comienzo de la CoAR-SVR, según el perfil de autoanticuerpos (autoAc) = factor reumatoide (FR) y anti-péptido citrulinado (anti-PCC).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron de manera retrospectiva los pacientes con AR (diagnosticados según criterios ACR) diagnosticados desde enero de 2006 a diciembre de 2008 en 12 unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana. De cada paciente se recogieron de manera sistemática datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y sobre el tratamiento recibido basalmente y en las sucesivas visitas. Se analizaron las diferencias entre pacientes FR+ y FR- y entre pacientes anti-PCC+ y anti-PCC- respecto a las características basales.

RESULTADOS: La CoAR-SVR se compone de 295 pacientes con edad media de 56.9±15 años y de las cuales el 68% son mujeres. 186 pacientes presentaron el FR+ (67%) y 136 los anti-PCC+ (59%), existiendo una fuerte asociación estadística entre la presencia de ambos autoAc (p<0.001). Los pacientes FR+ son estadísticamente más jóvenes al inicio de los síntomas, con menos articulaciones tumefactas y con más erosiones radiológicas, tanto en manos como en pies. Los pacientes anti-PCC+ son más jóvenes al diagnóstico y al inicio de los síntomas, con menor actividad clínica basal y con más erosiones radiológicas en manos y en pies. No existen diferencias significativas en el resto de variables analizadas (sexo, nacionalidad, forma de debut, inicio tratamiento con FAMES o con fármacos biológicos, tiempo hasta el diagnóstico, VSG, PCR), excepto una tendencia a utilizar fármacos modificadores de enfermedad más precozmente en pacientes FR+ y a ser extranjeros en pacientes anti-PCC+.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES FR(+) Y PACIENTES FR(-)

	FR (+)	FR (-)	p-valor	Nº pacientes
Sexo: mujer	71%	71%	NS	278
Nacionalidad española	77%	91%	NS	291
Edad al inicio de síntomas	51.5 ± 14.8	56.5 ± 16	0.015	235
DAS28-VSG basal	4.78 ± 1.6	5.07 ± 1.7	NS	164
Anti-PCC (+)	83%	9%	<0.001	237
Erosiones radiológicas	35%	18%	<0.008	219

TABLA 2 CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES CON ANTI-PCC(+) Y PACIENTES ANTI-PCC (-)

	Anti-PCC (+)	Anti-PCC (-)	p-valor	Nº pacientes
Sexo: mujer	74%	70%	NS	229
Nacionalidad española	76%	88%	0.052	241
Edad al inicio de síntomas	50.8 ± 14.9	56.5 ± 15.3	0.009	198
DAS28-VSG basal	4.45 ± 1.5	5.2 ± 1.6	0.027	135
FR (+)	94%	24%	<0.001	237
Erosiones radiológicas	35%	21%	<0.042	181

CONCLUSIONES: El porcentaje de pacientes FR+ (67%) y anti-PCC+ (59%) es comparable a otras cohortes de AR de reciente comienzo. Como en ellas, la presencia de autoAc se asocia a un inicio de los síntomas en pacientes más jóvenes y a la presencia de daño radiológico. Sin embargo, en nuestros pacientes la presencia de anticuerpos anti-PCC determina una menor actividad basal medida por DAS28. La pérdida de información en algunos pacientes debido al carácter retrospectivo de la cohorte se subsanará en la siguiente fase de inclusión prospectiva de pacientes con diagnóstico incidente de artritis reumatoide precoz.

EL USO DE METOTREXATO EN LA ARTROPATÍA POR PIROFOSFATO CÁLCICO REFRACTARIA

Andrés M, Sivera F, López-Gómez J, Vela P, Pascual E

Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante.

INTRODUCCIÓN: La artropatía por pirofosfato cálcico (PFC) puede presentar múltiples manifestaciones articulares (monoartritis recurrente, poliartritis crónica, artrosis atípica, etc). El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas, pero los tratamientos clásicos – antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), colchicina o glucocorticoides – son insuficientes en algunos pacientes. Recientemente se ha publicado una serie de 5 casos de artropatía por PFC tratados con metotrexato (MTX) a bajas dosis con resultados prometedores.

OBJETIVOS: Evaluar el uso del MTX en pacientes con artropatía por PFC refractaria a los tratamientos convencionales.

MÉTODOS: Revisión retrospectiva de los pacientes con artropatía por PFC tratados con metotrexato (7.5-20mg/sem) en nuestro Servicio. Se ha evaluado la eficacia mediante la valoración del médico responsable (respuesta al tratamiento excelente, buena, regular, pobre o ausente) y del paciente (escala analógica visual (EVA) de 10-cm para respuesta al tratamiento; 0=sin efecto, 10=resolución completa). Se ha registrado el tiempo de seguimiento, la dosis de inicio y máxima y la vía de administración de MTX, el uso de colchicina, corticoides o AINEs y la aparición de efectos adversos.

RESULTADOS: 8 pacientes con artropatía por PFC han sido tratados con MTX. Todas las artropatías por PFC estaban confirmadas por la identificación de cristales en líquido sinovial y presentaban condrocalcinosis radiológica. No se identificó ninguna causa secundaria de depósito de PFC. Cuatro pacientes presentaban un patrón de poliartritis simétrica ("artritis reumatoide-like"), tres pacientes un patrón de oligoartritis crónica persistente y un paciente crisis recurrentes de inflamación articular ("pseudogota"). La mediana de dosis inicial de MTX fue de 8.75mg

semanales (rango 7.5-15mg), con preferencia por la vía oral (en 2 pacientes se administró de forma subcutánea). En siete de los ocho pacientes se administró concomitantemente colchicina, aunque sólo en uno se inició simultáneamente a MTX; ninguno recibía AINEs o corticoides. La eficacia del MTX medida por el médico y por el paciente fue en general buena o muy buena (Tabla). Dos pacientes precisaron retirar el MTX por efectos adversos (mielotoxicidad y hepatotoxicidad).

DISCUSIÓN: Nuestros resultados sugieren que el metotrexato puede ser útil para el control de la inflamación articular en pacientes con artropatía por PFC refractarios a los tratamientos convencionales y apoya la realización de un ensayo clínico aleatorizado. Queda por dilucidar en qué pacientes y con qué manifestaciones el metotrexato puede ser de especial utilidad.

BIBLIOGRAFÍA: ¹Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:688-92.

TABLA: CARACTERÍSTICAS, EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS PACIENTES CON ARTROPATÍA POR PFC TRATADOS CON METOTREXATO

Sexo/ Edad (años)	Presentación clínica	Dosis máxima MTX (mg/semana)	Tiempo en MTX (meses)	Eficacia (opinión del médico)	Eficacia (paciente) (EVA 0-10)	Efectos adversos
V/69	Poliartritis	12.5 vo	7	Excelente	8	Leucopenia
M/65	Oligoartritis	7.5 vo	12	Buena	7	No
M/59	Poliartritis	20 sc	18	Buena	6	No
M/83	Oligoartritis	10 sc	18	Buena	9	No
M/46	Pseudogota	15 sc	10	Buena	8	No
V/76	Poliartritis	20 sc	12	Excelente	8	No
M/70	Oligoartritis	15 vo	48	Regular	5	Hepatotoxicidad
M/81	Poliartritis	15 vo	9	Buena	9	Mielosupresión y Estomatitis

V: varón; M: mujer; vo: vía oral; sc: vía subcutánea; EVA: escala visual analógica

APÉNDICE GRUPO CoAR-SVR

Alicante: F Sivera, M^oP Martínez-Vidal (H.Gral Universitario de Alicante), JA González-Fernández, R Noguera (H. Gral Universitario de Elche); C Fernández-Carballido, V

Jovani, I Ibero (H. Elda); P Bernabeu, M Minués, G Panadero (H. Universitario de San Juan); R Martín, J Rosas, G Santos (H. Villajoyosa).

Castellón: M Belmonte (H. Gral de Castellón); A Carro, A Lozano (H. de Villarreal).

Valencia: A Martínez-Cristóbal, P Trenor (H. de Alzira); JJ García-Borrás, R Nogueroles (H. Universitario La Fe); R Hortal (H. de Gandía); J Calvo, C Campos, A Rueda (H. Gral Universitario de Valencia); JJ Alegre, E Beltrán, I Chalmeta, N Fernández-LLanio, S Gil, JA Román (H. Dr. Peset).