

# Sociedad Valenciana de Reumatología

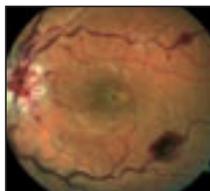
Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

## Actualidad Científica

**1** EDITORIAL: Recambio  
J. Rosas

**6** ORIGINALES  
**Rituximab: Eficacia y seguridad a corto plazo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico**  
Senabre JM, Chalmeta I, Fernández-Llanio N, Beltrán-Catalán E, Román-Ivorra JA, Alegre-Sancho JJ y cols.

**13** REVISIONES  
**Consulta multidisciplinar de Oftalmología-Reumatología: resultados tras dos años de funcionamiento**  
Beltrán-Catalán E, Martínez-Costa L, Román JA, Ivorra J, Alegre JJ, Fernández-Llanio N y cols.



**18** Manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes mellitus

Mínguez M, Panadero G, Bernabeu P

**21** Enfermedad cardiovascular y Anti-TNF: Consideraciones sobre la eficacia y seguridad de la terapia biológica en Reumatología

Santos G, Martín R, Rosas J



**27** Meningitis por Listeria Monocytogenes en paciente con LES

Rueda A, González-Cruz MI, Campos-Fernández C, Calvo J

**30** Síndrome de Sweet secundario a enfermedad por arañazo de gato

Álvarez de Cienfuegos A, Tevar Sánchez MI, Galicia Puyol S



**33** GALERÍA DE IMÁGENES  
**Reacción de fototoxicidad por naproxeno**

Ivorra J, Muñoz S, Chalmeta I, Senabre JM, Valls E, Fernández-Llanio N y cols.

**Fibrosis pulmonar**

Belmonte M

**Radiografía AP de hombro**

Martín R, Rosas J, Santos G



**35** BUZÓN DE LA EVIDENCIA  
**¿Está indicado el uso de aspirina durante el embarazo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sin Síndrome antifosfolípido?**

Álvarez de Cienfuegos A, Tevar MI, Galicia S

**36** Actitud en un paciente con biológico y aparición de ANA/AntiDNA positivos sin síntomas  
Ruiz de Alda MG, Mínguez M

**40** Seguridad del tratamiento con antipalúdicos en pacientes con conectivopatías: revisión de la evidencia

Chalmeta I, Ivorra J, Román J



**25** CASOS CLÍNICOS

**Arteritis de Takayasu**

Valls E, Román JA, Chalmeta I, Senabre JM, Alegre JJ, Fernández-Llanio N y cols.

## Actualidad Profesional

**45**



**Entrevista**

Daniel Montaner: "Estamos viviendo los años dorados de la especialidad"

**48** Celebración del 25 aniversario de la Sociedad Valenciana de Reumatología



**47**

**Noticias de la SVR**

La Sociedad Valenciana de Reumatología edita su primera obra: "Enfermedades reumáticas. Actualización SVR"



**XII**  
INTERCONGRESO DE LA SOCIEDAD  
VALENCIANA DE REUMATOLOGÍA  
Valencia, 14 y 15 de abril de 2008

**49** La SVR celebra su XII Reunión Intercongreso

REVISTA DE LA SVR

Revista de la Sociedad  
Valenciana de Reumatología

**EDITOR**

**José Rosas Gómez de Salazar**

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

**José Ivorra Cortés**

**COMITÉ EDITORIAL**

José Román Ivorra  
Juan Alegre Sancho  
Mauricio Mínguez Vega  
Francisco Pérez Torres  
Miguel Belmonte Serrano

**E-mail: revista@svreumatologia.com**

**DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL**

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.  
ediciones@ibanezyplaza.com  
www.ibanezyplaza.com

**IMPRESIÓN**

Tintas y Papel, S.L.

**DEPÓSITO LEGAL**

V-1350-1993

**SOPORTE VÁLIDO**

SV02/92

ISSN 1133-4800

**SOCIEDAD VALENCIANA  
DE REUMATOLOGÍA**

**Presidente:** José Andrés Román Ivorra

**Secretaria:** Nagore Fernández-Llanio  
Comella

**Tesorero:** Inmaculada Chalmeta Verdejo

**Vice-presidente:** Carmen Paloma Vela  
Casasempere

**Vocal Valencia:** Javier Calvo Catalá

**Vocal Alicante:** M<sup>a</sup> Isabel Ibero Díaz

**Vocal Castellón:** Ana Victoria Carro  
Martínez

**Presidente electo:** José Carlos Rosas  
Gómez de Salazar

Avda de la Plata, n° 20  
46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

# Recambio

**L**

a publicación del cuarto número de la revista de la SVR, coincide con el cambio de la Junta Directiva de nuestra Sociedad, en la que el Editor y Secretario de Redacción de la revista actual, pasan a ocupar los cargos de Presidente y Vicepresidente respectivamente de la SVR. Es por ello que se ha aprovechado para realizar la renovación de estos cargos en la revista. Contamos para ello con la ilusión y entusiasmo de dos compañeras apreciadas por todos. El puesto de editora lo desempeñará la Dra. Cristina Fernández Carballido y el de la Secretaría de Redacción, la Dra. Cristina Campos Fernández, a las que deseamos mucho éxito en su gestión.

Para el Dr. José Ivorra y para mí ha sido un honor el que se nos confiara la puesta en marcha de este proyecto por parte de la SVR. Resaltar el apoyo incondicional por parte de toda la Junta Directiva y especialmente de su Presidente, el Dr. José Román. Aunque con el tiempo pueden variar, la revista y su estructura parecen consolidados. Desde aquí agradecer los apoyos recibidos por un numeroso grupo de compañeros y centros, sin olvidar a las dos Unidades Docentes de Reumatología de nuestra Comunidad, especialmente a sus Residentes. Somos conscientes del esfuerzo que significa escribir cualquier tipo de colaboración o trabajo científico. El objetivo inicial se ha conseguido, si bien el futuro sigue abierto a las inquietudes de los socios de la SVR.

En este número de la revista, en la sección de Actualidad Científica, contamos de nuevo con trabajos de interés práctico en todas las secciones: un artículo original, sobre rituximab en pacientes con LES, y 3 trabajos en cada una de las secciones de casos clínicos, revisiones y buzón de la evidencia.

En el apartado de la Sección de Actualidad Profesional, quiero destacar la entrevista entrañable realizada a nuestro primer Presidente, el Dr. Daniel Montaner, y el reportaje sobre la reunión conmemorativa del 25 aniversario de la SVR, realizada recientemente en Valencia en un entorno espectacular.

**José Rosas**

*Editor 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](mailto: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.**

# Rituximab: Eficacia y seguridad a corto plazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico

SENABRE JM, CHALMETA I, FERNÁNDEZ-LLANIO N, BELTRÁN-CATALÁN E, ROMÁN-IVORRA JA, ALEGRE-SANCHO JJ, IVORRA J, MUÑOZ-GIL S, VALLS E

Sección Reumatología - Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: José Miguel Senabre - Sección Reumatología Hospital Universitario Dr Peset - Gaspar Aguilar 90 - 46017 Valencia

✉ josemisenabre@comv.es

## RESUMEN

El pronóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado considerablemente en los últimos años debido, en parte, a la aparición de nuevos tratamientos.

El objetivo del presente estudio es la revisión retrospectiva de los resultados obtenidos de eficacia y seguridad tras la administración de Rituximab (RTX) en pacientes con LES que previamente habían respondido de forma insatisfactoria a tratamiento convencional con corticoides e inmunosupresores.

**Material y método:** se incluyeron 6 pacientes con diversas manifestaciones clínicas. Las indicaciones de tratamiento fueron: nefropatía membranoproliferativa refractaria a tratamiento secuencial con ciclo-

fosfamida, altas dosis de corticoides y micofenolato (2 pacientes), poliartritis con respuesta insatisfactoria a antipalúdicos, leflunomida y metotrexato (3 pacientes) y un paciente tenía un síndrome antifosfolípido catastrófico. La actividad de la enfermedad fue evaluada por el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

**Resultados:** la respuesta fue considerada satisfactoria en 4. La media de SLEDAI disminuyó de 10 a 5.2 puntos. RTX fue bien tolerado por todos los pacientes sin observarse efectos secundarios significativos.

**Conclusión:** RTX se presenta como una alternativa válida en el tratamiento de pacientes con LES que han fracasado a otros tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** Rituximab, Lupus eritematoso sistémico

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) ha experimentado una notable mejoría en las últimas décadas<sup>1</sup>. Esto ha sido posible gracias a las mejoras en el diagnóstico y al uso más correcto de los glucocorticoides, inmunosupresores, antibióticos, vasodilatadores, hemodiálisis, trasplante renal o plasmaféresis, entre otras posibilidades terapéuticas. No obstante, encontrar el tratamiento óptimo en pacientes con formas graves puede resultar difícil. Son muchos los pacientes que, a pesar de la administración de dosis altas de esteroides e inmunosupresores no consiguen alcanzar remisión clínica o que presentan efectos secundarios, fundamentalmente infecciones que

contribuyen notablemente al aumento de la mortalidad. A pesar de ello, la tasa de supervivencia en los pacientes con LES ha mejorado considerablemente en los últimos 50 años, situándose alrededor del 80% a los 15 años de diagnóstico, en las últimas series publicadas. La ciclofosfamida ha demostrado ser eficaz en la nefritis y en otras complicaciones graves del LES, pero dada la elevada frecuencia de toxicidad gonadal, vesical e infecciones se reserva únicamente para tratamiento de inducción, y se utilizan otras terapias menos tóxicas de mantenimiento.

En los últimos años, el conocimiento cada vez más amplio de las bases fisiopatológicas y celulares de la enfermedad ha posibilitado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas entre las que se

encuentra Rituximab (RTX), anticuerpo monoclonal quimérico específico de la molécula de superficie CD20 que se expresa en las células B (combina la fracción variable para CD20 de origen murino con la constante de Ig G1 humana). Este anticuerpo tiene la capacidad de unirse a células citotóxicas y de activar el complemento y es muy eficaz en la depleción de linfocitos B. Las células madre y las células plasmáticas de vida media larga, que probablemente son las responsables de producir los anticuerpos anticardiolipina, anti-Ro y anti-nucleares, no se ven afectadas por el RTX.

## OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es la revisión retrospectiva de los resultados obtenidos de eficacia y seguridad tras la

TABLA 1

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON RTX

Caso	Género	Edad (años)	Evolución (años)	Indicación tratamiento	Tratamientos previos	Respuesta
1	M	52	6	Poliartritis	MTX, LFN, HC, Cs	Completa
2	M	30	10	Nefropatía tipo IV	MTX, HC, CF, MF, Cs	Parcial
3	V	42	2	Nefropatía tipo IV	HC, CF, MF, Cs	Parcial
4	V	46	11	Poliartritis	HC, MTX, SLZ, LFN, Cs	Completa
5	M	60	5	Poliartritis		Completa
6	M	40	12	LES+ Antifosfolípido catastrófico	HC, AZA, CF, Cs	Completa

LFN:leflunomida; HC:hidroxicloroquina; Cs:corticoides; CF:ciclofosfamida; MF:micofenolato; SLZ:salazopirina; AZA:azatioprina

administración de RTX en pacientes con LES que previamente habían respondido de forma insatisfactoria a tratamiento convencional con corticoides e inmunosupresores.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Selección de pacientes

Se incluyó a pacientes diagnosticados de LES en base a los criterios ACR y que habían fracasado previamente a otros tratamientos convencionales. En todos ellos se solicitó como uso compasivo, se descartó la existencia de una TBC latente y se procedió a vacunación antineumocócica 1 mes antes de la administración del tratamiento (según protocolo de nuestro Servicio de Reumatología). Las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla 1.

### Tratamiento

La forma de administración consistió en 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de RTX semanal precedidas de 125 mg de metilprednisolona intravenosa. La media de seguimiento ha sido de 6 meses y, hasta el momento, los pacientes han recibido 1 sólo ciclo de tratamiento.

### Evaluación clínica

En todos los pacientes se recogieron datos clínicos y analíticos correspondientes al número de articulaciones

dolorosas y tumefactas, reactantes de fase aguda (PCR Y VSG), proteinuria y función renal. La actividad de la enfermedad fue evaluada por el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

## RESULTADOS

RTX se administró en 6 pacientes con LES y diferentes manifestaciones clínicas: 2 pacientes diagnosticados de nefropatía membranoproliferativa refractaria a tratamiento secuencial con ciclofosfamida, altas dosis de corticoides y micofenolato que en el momento de iniciar RTX tenían proteinuria >3g/24h y sedimento urinario activo. Tres pacientes presentaban una poliartritis con respuesta insatisfactoria a antipalúdicos, leflunomida y metotrexato. Por último, una paciente tenía asociado un síndrome antifosfolípido catastrófico que cursaba fundamentalmente con úlceras en miembros inferiores que persistían a pesar de tratamiento con ciclofosfamida, inmunoglobulinas y sildenafilo.

### Evaluación de eficacia

La respuesta fue considerada satisfactoria en 4 pacientes (en los dos pacientes con nefropatía persiste la proteinuria en rango nefrótico, si bien es cierto que sólo hace 4 meses de la administración del tratamiento por lo que lo considera-

mos una respuesta parcial). La evolución del número de articulaciones tumefactas (NTA) y de proteína c reactiva (PCR) en los pacientes con poliartritis puede verse en los gráficos 1 y 2. La evolución de parámetros de proteinuria y creatinina en los pacientes con nefropatía puede verse en los gráficos 3 y 4. En la paciente con síndrome antifosfolípido se ha producido la resolución total de las úlceras en miembros inferiores. La media de SLEDAI disminuyó de 10 a 5.2 puntos.

### Evaluación de seguridad

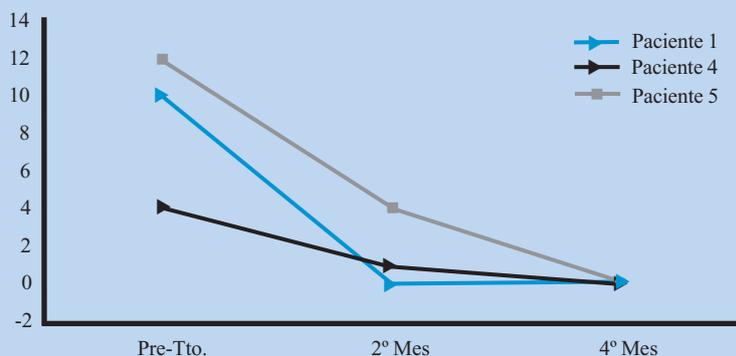
RTX fue bien tolerado por todos los pacientes sin observarse efectos secundarios significativos infusionales. Una de las pacientes tuvo una reactivación de herpes zoster que ya había presentado anteriormente a la administración del tratamiento. Sólo se objetivó un efecto adverso grave (lo consideramos así porque precisó ingreso hospitalario a pesar de la estabilidad hemodinámica de la paciente); se trata de un sangrado rectal por diverticulitis, y que no relacionamos directamente con la administración de RTX.

## DISCUSIÓN

Rituximab se ha utilizado desde 1998 para el tratamiento del linfoma no Hodgkiniano y desde el 2006 en artritis reumatoide, donde ha demostrado su efica-

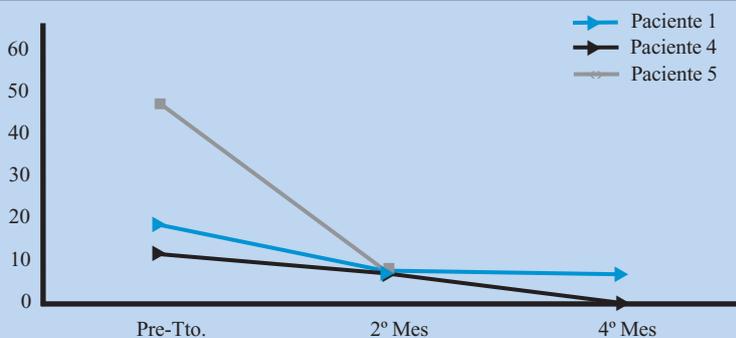
**FIGURA 1**

**EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE ARTICULACIONES TUMEFACTAS**



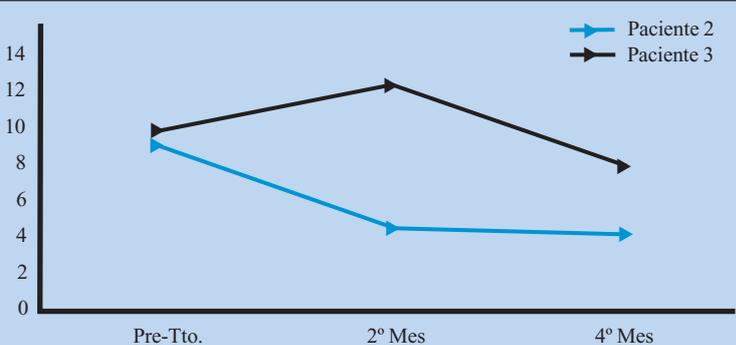
**FIGURA 2**

**EVOLUCIÓN DE PCR (MG/L)**



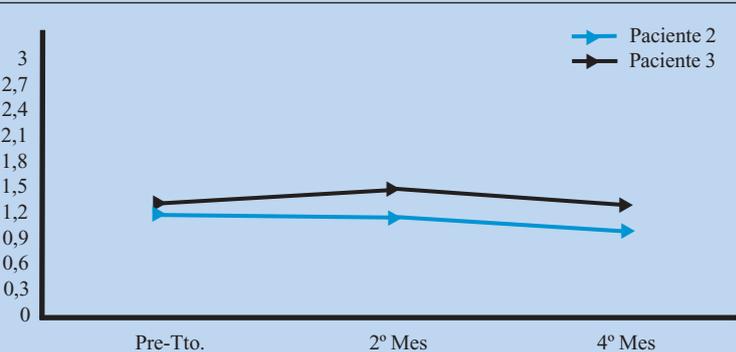
**FIGURA 3**

**EVOLUCIÓN DE LA PROTEINURIA (g EN ORINA 24 h)**



**FIGURA 4**

**EVOLUCIÓN DE LA CREATININA (mg/dl)**



cia en ensayos clínicos aleatorizados controlados<sup>2</sup>. La posibilidad de que la depleción de linfocitos B mediante el uso de RTX pudiera ser útil en el LES se demostró por primera vez en un estudio abierto en el año 2002<sup>3</sup>, donde se combinaban dos infusiones de 500 mg de RTX con dos infusiones de 750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida y corticoides orales a dosis altas.

Más recientemente, se ha comunicado la eficacia a corto<sup>4</sup> y largo<sup>5,6</sup> plazo en diferentes manifestaciones del LES con respuesta insatisfactoria a otros tratamientos.

Los ensayos clínicos<sup>2,7,8</sup> y pequeñas series de casos<sup>4</sup> ponen de manifiesto que se trata de un fármaco con un perfil de seguridad bueno. La mayor parte de reacciones adversas se relacionan con la infusión. En concreto, el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de lisis tumoral se limitan a pacientes con linfoma. Sin embargo, en los pacientes con enfermedades autoinmunes, la frecuencia de reacciones infusionales es menor<sup>9</sup> de un 36% frente a un 71% en linfoma<sup>10</sup> y puede prevenirse premedicando con corticoides, paracetamol y antihistamínicos 30 minutos antes de la infusión.

Hasta el momento, no se han comunicado infecciones por gérmenes oportunistas. La reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B ha sido descrita en un paciente con desenlace mortal; sin embargo, parece que la profilaxis con lamivudina puede prevenir la reactivación en pacientes portadores del virus<sup>11,12</sup>.

En nuestro grupo de pacientes los resultados han sido satisfactorios, fundamentalmente en aquellos pacientes en los que la indicación de RTX fue poliartritis. No podemos extraer una conclusión respecto a la eficacia en nefropatía refractaria a ciclofosfamida y micofenolato porque sólo hace 4 meses de la administración del tratamiento y, aunque ha disminuido la proteinuria progresivamente en ambos pacientes, todavía persiste en rango nefrótico. La tolerancia ha sido buena y similar a la referida por otros autores en la literatura médica.

**CONCLUSION**

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio por su carácter retrospectivo y el escaso número de pacientes, parece que Rituximab, por su perfil de eficacia y seguridad, es una alternativa terapéutica válida en el tratamiento de pacientes con LES.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Gladman DD, Urowitz MB. Prognosis mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus: In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus erythematosus*, 6th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002:1255-74.
- 2.- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
- 3.- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002 Oct;46(10):2673-7.
- 4.- García-Hernández FJ, Díaz-Cobos C, Callejas-Rubio JL, Ocaña-Medina C, Ortego-Centeno N, Sánchez-Román J, de Ramón-Garrido E, Camps-García MT. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2006;2(1):23-30.
- 5.- Smith KG, Jone RB, Burns SM, Jayne DRW. Long term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse and retreatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(9): 2970-72.
- 6.- Leandro MG, Cambridge G, Edwards JG, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*.2005; 44:1542-5.
- 7.- Looney RJ; Anolik JH; Campbell D; Felgar RE; Young F; Arend LJ; Sloand JA; Rosenblatt J; Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2580-9.
- 8.- Anolik JH; Barnard J; Cappione A; Pugh-Bernard AE; Felgar RE; Looney RJ; Sanz I. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3580-90.
- 9.- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
- 10.- Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005 Oct;31(6):456-73.
- 11.- Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Mutou Y. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol.* 2001 Dec;68(4):292-4.
- 12.- Kami M, Hamaki T, Murashige N, Kishi Y, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Ueyama J, Morinaga S, Mutou Y. Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Hematol J.* 2003;4(2):159-62.

# Consulta multidisciplinaria de Oftalmología-Reumatología: resultados tras dos años de funcionamiento

BELTRÁN-CATALÁN E\*, MARTÍNEZ-COSTA L, ROMÁN JA\*, IVORRA J\*, ALEGRE JJ\*, FERNÁNDEZ-LLANIO N\*, CHALMETA C\*, RUEDA A\*, MUÑOZ-GIL S\*, VERDEJO L\*\*, SENABRE JM\*, VALLS E\*.

\*Sección Reumatología

\*\*Servicio Oftalmología

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Emma Beltrán Catalán - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Avda Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ emmabeltrancatalan@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

En la mayoría de las denominadas enfermedades inflamatorias sistémicas se puede producir también inflamación de las distintas estructuras oculares en algún momento evolutivo de la enfermedad. En ocasiones es el síntoma ocular el que nos pone en alerta, precediendo a las demás manifestaciones sistémicas de la enfermedad; o desvelando mediante la exploración física y un interrogatorio dirigido una clínica que había pasado desapercibida hasta ese momento. En otras ocasiones se trata de pacientes ya controlados en Reumatología con patología sistémica conocida, que por diferentes motivos en la evolución de su enfermedad presentan problemas oculares inflamatorios. La relación de enfermedades reumatológicas que presentan manifestaciones oculares es extensa y se detalla en la (tabla 1). Entre ellas se encuentran enfermedades como las espondiloartropatías o la Artritis Reumatoide que por su cronicidad y su prevalencia suponen un volumen importante en las consultas de Reumatología, y otras infrecuentes, como las vasculitis en las que las manifestaciones oculares pueden ayudar a establecer el diagnóstico o ser la causa del inicio de un tratamiento inmunosupresor. Aunque en muchas ocasiones los brotes inflamatorios articulares y oculares no se presenten simultáneamente, el tratamiento de ambas manifestaciones de la misma enfermedad se realiza muchas veces con

TABLA 1

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS CON AFECTACIÓN OCULAR	
Úvea	Espondiloartropatías HLA B-27 Sarcoidosis E. Behcet Artritis crónica juvenil
Córnea y esclera	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide o E. Sjögren
Nervio óptico	Arteritis de células gigantes

los mismos fármacos. Por las razones anteriormente expuestas, es obvio que es imprescindible una buena comunicación entre oftalmólogos y reumatólogos.

En los últimos años se han creado en algunos centros consultas multidisciplinarias de uveítis para facilitar la valoración clínica conjunta, el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, que ayudan a disminuir la frecuencia de sus asistencias hospitalarias y optimizan la terapia sistémica que se les administra. En nuestro centro esta consulta lleva dos años de funcionamiento. En el presente trabajo exponemos los resultados que esta colaboración ha tenido en cuanto a la optimización de recursos, el diagnóstico precoz y el tratamiento más adecuado a nuestros pacientes.

## UVEÍTIS

Como breve recuerdo a la anatomía ocular destacar que la úvea constituye la capa intermedia de las tres que forman el globo ocular que se sitúa entre la esclera y la retina. Es una capa vascular en la que se distinguen tres zonas anatómicas bien diferenciadas: la úvea anterior formada por el iris, la intermedia o cuerpo ciliar y la posterior o coroides. A la inflamación de la úvea se le denomina de forma general "uveítis", incluyéndose en este término tanto las enfermedades que afectan el tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) como las que comprometen estructuras vecinas (vítreo, retina, nervio óptico y vasos). Por tanto, el término genérico de uveítis en la práctica hace referencia a la inflamación de cualquiera de las estructuras intraoculares.

El origen de la inflamación ocular puede atribuirse a mecanismos endógenos o exógenos, formar parte de una enfermedad sistémica o afectar al ojo de forma aislada. Las entidades que provocan una afectación únicamente ocular son las que denominamos síndromes primariamente oculares o uveítis "oftalmológicas". Como mecanismos productores exógenos hay que destacar las infecciones, que pueden ser únicamente oculares, o presentarse en el contexto de una infección generalizada.

## Clasificación

En 2004 se creó un grupo de trabajo internacional que se denominó grupo SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature)<sup>1</sup> con el fin de estandarizar la nomenclatura de las uveítis. Se decidió que las uveítis debían clasificarse según el lugar anatómico predominante en el que se sitúa la inflamación. Así, hablamos de **Uveítis Anteriores**, cuando existe inflamación del iris o de la porción anterior del cuerpo ciliar (pueden recibir también el nombre de iritis o iridociclitis). **Uveítis Intermedias**, cuando la inflamación se localiza en la pars plana y la cavidad vítrea (denominadas también uveítis periféricas, vitritis o pars planitis). **Uveítis Posteriores**, cuando afectan a la coroides, retina y vasos (coroiditis, coriorretinitis, vasculitis retiniana). **Panuveítis**, cuando la inflamación afecta por igual a los segmentos anterior y posterior del globo

TABLA 2	
PATRONES DE PRESENTACIÓN DE LAS UVEÍTIS	
Clasificación según "patrón de presentación"	
<b>Uveítis anteriores</b>	Aguda unilateral recidivante Aguda unilateral no recidivante Aguda bilateral Crónica
<b>Uveítis posteriores</b>	Coriorretinitis unilateral Coriorretinitis bilateral Vasculitis retiniana
<b>Uveítis Intermedias</b>	
<b>Panuveítis</b>	con Coriorretinitis con Vasculitis retiniana con Desprendimiento exudativo con Vitritis

ocular. Son unilaterales cuando afectan a un solo ojo, aunque las recurrencias pueden ocurrir en el contralateral. Y bilaterales cuando se afectan los dos ojos en el mismo brote. Además se establecieron gradaciones comunes para algunos de los signos visibles en examen ocular, como la presencia de células inflamatorias (tyndall) y proteínas (flare) en cámara anterior (figuras 1 y 2). También se definieron criterios como mejoría, empeoramiento o remisión de la inflamación ocular.

A efectos de clasificación, la localización anatómica debe combinarse con el curso evolutivo de la uveítis. El Grupo Internacional para el Estudio de las Uveítis (IUSG) considera ataque agudo cuando la duración es menor de 3 meses y crónico cuando supera los 3 meses de duración a pesar de un tratamiento adecuado. Por otra parte, se habla de uveítis recidivante cuando la uveítis evoluciona en forma de brotes agudos repetidos.

Con estos parámetros que hemos definido hasta el momento se pueden establecer los diferentes "patrones de presentación de las uveítis" (tablas 2 y 3) que nos aproximan al diagnóstico etiológico en cada caso<sup>2</sup>. El tratamiento se basa en el patrón de afectación ocular, de ahí la gran

TABLA 3	
APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON UVEÍTIS SEGÚN EL PATRÓN DE PRESENTACIÓN	
<b>UAA Unilateral recidivante</b>	<b>SpA, HLA B27</b> Rx axial y sacroilíacas
<b>UAA bilateral</b>	Idiopática, psoriasis, SpA, TINU
<b>UA Crónica</b>	Idiopática <b>AIJ</b> , Sjögren Sarcoidosis
<b>Uveítis Intermedias</b>	<b>Pars planitis</b> (oftalm autoinmune) Sarcoidosis, Esclerosis múltiple E. Whipple, E. Lyme, SpA
<b>Uveítis posteriores con coriorretinitis</b>	Toxoplasmosis, TBC, Sífilis Coroidopatía Birdshot <b>HLA A29</b> Neoplasias
<b>Uveítis posteriores con vasculitis retiniana</b>	Idiopáticas <b>LES</b> <b>Síndrome abtifosfolípido</b> <b>Beçhet</b> Vasculitis necrotizantes
<b>Panuveítis con coriorretinitis</b>	Infecciones, Birdshot HLA A29 Sarcoidosis
<b>Panuveítis con vasculitis</b>	Beçhet, LES, S. Antifosfolípido Enf. inflamatoria intestinal
<b>Panuveítis con desprendimiento exudativo</b>	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
<b>Escleritis</b>	Infeciosas AR, LES, Sjögren Espondiloartropatías
<b>PUK (queratitis ulcerativa periférica)</b>	AR PAN, Wegener, Churg-Strauss

UAA: uveítis anterior aguda; SpA: espondiloartropatía; TINU: nefritis tubulo-intersticial y uveítis; AIJ: artritis idiopática juvenil; TBC: tuberculosis; LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide. (Tabla adaptada de las referencias 2, 6, 7 y 8).

importancia que se deriva de una buena exploración oftalmológica, que nos ayuda a diferenciar los síndromes primariamente oculares de otros en que debemos valorar la existencia de patología sistémica asociada, de causa infecciosa o inmune.

Es conocido que muchas de las enfermedades autoinmunes pueden producir síndrome de ojo seco de mayor o menor gravedad. Pero además existe una afectación de la cornea periférica y de la esclera en algunas de estas enfermedades. La queratopatía periférica puede presentarse como una única entidad o asociarse a casos

de ojo seco severo con afectación en este caso de cornea central y periférica y grave riesgo de sobreinfección en la cornea afectada. (figuras 3 y 4).

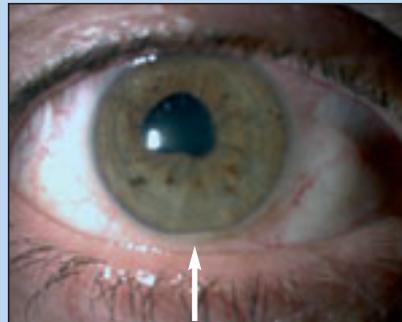
**Escleritis y epiescleritis.** La enfermedad inflamatoria escleral incluye formas leves superficiales (epiescleritis) y formas más graves cuando se afectan las capas profundas de la esclera (escleritis). Aproximadamente un 30% de las epiescleritis y un 40% de las escleritis se asocian con una enfermedad autoinmune sistémica<sup>4</sup>. Generalmente las manifestaciones articulares anteceden a la inflamación escleral. Las

epiescleritis pueden remitir espontáneamente o bien requerir colirios de corticoides en tandas cortas. Por el contrario, las escleritis en ocasiones requieren tratamiento sistémico, que por este orden incluye: (1) los AINEs sistémicos como la Indometacina, (2) los esteroides vía oral o en casos graves en megadosis endovenosa y (3) los inmunosupresores. El tratamiento agresivo en formas graves de escleritis, como las asociadas a enfermedad de Wegener, se debe mantener hasta la completa remisión de la inflamación escleral.

**Queratopatía ulcerativa periférica (PUK).** Este término hace referencia a una inflamación destructiva del estroma corneal yuxtalámbrico en forma de semiluna que se asocia a defecto del epitelio corneal suprayacente, escleritis y epiescleritis (figura 3). La cornea periférica posee unas características anatómicas e inmunológicas que la predisponen a las reacciones inflamatorias<sup>3</sup>. Aproximadamente en la mitad de los casos se asocia a infecciones oculares (blefaritis, obstrucción lagrimal, queratopatía herpética) y en la otra mitad se asocia con enfermedades autoinmunes sistémicas, sobre todo artritis reumatoidea evolucionada y con menor frecuencia Lupus eritematoso sistémico, Panarteritis nodosa, S. de Churg-Strauss o E. de Wegener. La incidencia estimada de queratopatía periférica asociada a enfermedad sistémica en una región del Reino Unido<sup>4</sup> se estimó en 3,01 casos/millón de habitantes/año. La mayoría de los casos se encontraron en enfermos con artritis reumatoidea de 20 o más años de evolución. En los casos de PUK grave se produce un adelgazamiento corneal extremo que puede conducir a una perforación corneal sin el tratamiento adecuado. Además la presencia de formas graves de PUK deben alertar de la posibilidad de inicio de una vasculitis sistémica potencialmente letal. Por ello, en estos casos es necesario administrar tratamiento corticoideo e inmunosupresor agresivo, tanto para preservar la integridad del globo ocular como para evitar el desarrollo de vasculitis sistémica. Discernir entre los casos de PUK grave y leve es difícil en ocasiones en las fases iniciales, pero el dolor ocular intenso, la asociación con escleritis necrotizante y el adelgazamiento

FIGURA 1

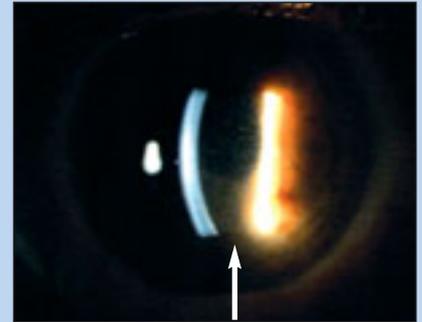
UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA SEVERA



Uveítis anterior aguda severa en un enfermo con espondiloartropatía HLA-B 27 evolucionada. Se observa hiperemia ciliar; pupila irregular por sinequias posteriores e hipopion (flecha).

FIGURA 2

UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA SEVERA



Células inflamatorias en cámara anterior (Tyndall) (flecha) en el mismo paciente.

FIGURA 3

PUK



Queratopatía ulcerativa periférica (PUK) en una paciente con Artritis Reumatoide evolucionada. Este infiltrado corneal (flecha) coincidió con la supresión de Infliximab por ineficacia y se resolvió con Rituximab.

FIGURA 4

ABSCESO CORNEAL



Absceso corneal sobre queratopatía periférica en paciente con Artritis reumatoide y Síndrome de Sjögren secundario.

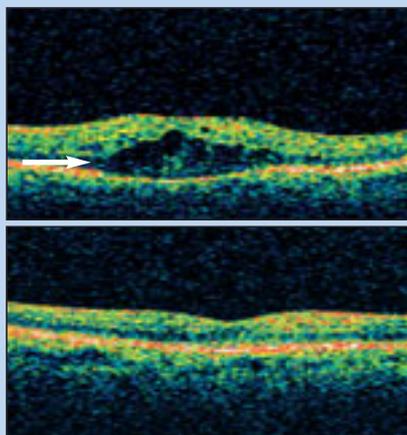
mayor del 50% del espesor corneal en pacientes con enfermedad sistémica agresiva o mal controlada deben alertar al clínico. En estos casos se necesita una vez más de una estrecha colaboración entre el reumatólogo y el oftalmólogo para administrar el tratamiento sistémico de forma precoz.

Según estudios epidemiológicos la incidencia global de uveítis en la población general es de 52 casos por 100.000 habitantes-año con una prevalencia de un 0.1%<sup>5</sup>. Si nos fijamos únicamente en la prevalencia de uveítis anterior aguda

vemos que aumenta hasta un 0.2% que se convierte en un 1% si nos centramos en la población con HLA B27 positivo<sup>6</sup>. Aproximadamente en un 40% de los pacientes con uveítis es posible identificar una enfermedad sistémica de base, en la mayor parte de los casos se trata de patología reumatológica. Se conoce que la probabilidad de encontrar una enfermedad sistémica asociada a una uveítis es mayor en las uveítis anteriores y en las panuveítis (alrededor de un 40% en ambos grupos). La mayor parte de las uveítis posteriores corresponden a cuadros infecciosos, y las intermedias a

**FIGURAS 5A-5B**

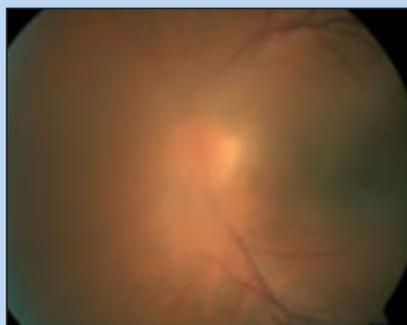
**TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA**



Tomografía de coherencia óptica (OCT). Edema macular (flecha) en una paciente con uveítis anterior asociada a espondiloartropatía HLA B-27 (arriba). Mácula normal en el ojo contralateral (abajo).

**FIGURA 6**

**UVEITIS INTERMEDIA CON VITRITIS**



Uveítis intermedia con vitritis. La presencia de células inflamatorias en el vítreo impide ver la retina con nitidez.

**FIGURA 7**

**VASCULITIS OCLUSIVA**



Vasculitis oclusiva en un paciente con enfermedad de Behçet.

síndromes idiopáticos primariamente oculares de etiología autoinmune<sup>7</sup>.

La forma más frecuente de uveítis es la anterior (hasta un 60% de los casos), seguida de las panuveítis (20%), uveítis posteriores (15%) e intermedias (5%)<sup>8</sup>. Aproximadamente en la mitad de los pacientes con uveítis no es posible llegar a un diagnóstico etiológico después de realizar una evaluación clínica exhaustiva, y son diagnosticados finalmente de uveítis idiopáticas. La mayoría de estos casos tienen una base patogénica autoinmune, por lo que en algunas ocasiones también es necesario instaurar un tratamiento inmunosupresor en estos pacientes.

Las complicaciones oftalmológicas más frecuentes de las uveítis son las cataratas, el edema macular y el glaucoma. Para el control de la evolución y seguimiento del edema macular es muy útil la realización periódica de la tomografía de coherencia óptica (OCT). (figura 5 A y B).

**CONSULTA MULTIDISCIPLINAR**

**Método**

En la consulta multidisciplinar que realizamos entre oftalmólogos y reumatólogos en nuestro centro un día a la semana, atendemos pacientes con uveítis que proceden del servicio de Urgencias de Oftalmología, del centro de especialidades y de las consultas externas de Reumatología o de Oftalmología. A todos se les realiza una exploración oftalmológica que nos orienta hacia un determinado patrón de uveítis y posteriormente una completa historia clínica con anamnesis dirigida hacia patología sistémica reumatológica. A todos los pacientes con anamnesis negativa para enfermedades sistémicas se les realiza analítica básica, radiología de tórax y serología luética, porque se conoce que la sarcoidosis y la sífilis pueden producir cualquier patrón de uveítis con un interrogatorio dirigido negativo.

La valoración de otras exploraciones complementarias, como son las pruebas inmunológicas, radiología axial y de sacroiliacas, gamagrafía, TAC o RNM y serologías infecciosas (VIH, Toxoplasma, Borrelia, Brucella, Bartonella...) se realiza en función de la orientación diagnóstica inicial. Además, a todos los pacientes

que van a precisar tratamiento con dosis elevadas de corticoides u otros fármacos inmunosupresores se les realiza un estudio para descartar tuberculosis latente mediante la intradermorreacción de Mantoux y booster, y se solicitan las serologías de VHB, VHC y VIH.

**Experiencia y resultados**

Aunque en nuestro centro la consulta multidisciplinar se inició atendiendo únicamente a los pacientes que padecían uveítis, en el último año hemos empezado a incluir la patología inflamatoria de la cornea asociada a enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y algunas otras conectivopatías.

Actualmente un total de 76 pacientes están en seguimiento en la consulta multidisciplinar (edad media: 46.5±3.8 años), siendo el 63% mujeres. Con los datos a diciembre de 2007, cada día de consulta se realizan una media de 5 primeras

Respecto a la presentación clínica, el 54% de los pacientes están afectados de una uveítis anterior aguda (fotos 1 y 2), seguido en frecuencia por las panuveítis (13%), uveítis intermedia (6%) y posteriores (6%). Cabe destacar que con mayor frecuencia lo hacen en forma de brotes agudos recidivantes (60%), seguidos de formas agudas no recidivantes (29%) y en último término como formas crónicas (11%).

El 50% de las uveítis anteriores agudas se producen en el contexto de una espondiloartropatía, y un 15% asociadas a HLA B27 sin participación musculoesquelética en el momento del diagnóstico. El resto se consideran idiopáticas. La incidencia de uveítis intermedias y posteriores es mucho menor en nuestra serie, tenemos un 6% de pacientes con uveítis intermedias y posteriores y un 13% con panuveítis. La mayoría de las uveítis intermedias son de causa primariamente ocular y su patogenia es también autoinmune (figura 6). Dentro del grupo de las panuveítis con vasculitis retiniana es importante destacar la enfermedad de Behçet, ya que es una forma habitual de presentación en nuestro medio<sup>7</sup> (figura 7). Teniendo en cuenta la totalidad de pacientes con diferente patología ocular

controlados en nuestra consulta, el 76% presentaron una afectación unilateral frente al 24% que debutaron con afectación ocular bilateral.

Los 7 pacientes con diagnóstico de PUK (figuras 3 y 4) de nuestra serie están afectados de una artritis reumatoide seropositiva y erosiva de larga evolución (15±7 años), 3 de estos 7 pacientes asocian ANA positivos. De los siete pacientes con PUK, tres fueron consideradas como graves presentando clínica de dolor ocular intenso, con fotofobia, lagrimeo e hiperemia conjuntival y una falta de respuesta a corticoides sistémicos. En estos tres pacientes se inició terapia biológica con anti-TNF alfa obteniendo respuesta satisfactoria en uno de ellos. A los otros dos pacientes se les administró como segunda opción tratamiento con Rituximab obteniéndose una resolución total de la clínica con curación. Los 4 pacientes con PUK leve habían sus-

pendido temporalmente y por distintos motivos el tratamiento con Infliximab, metotrexato y ciclosporina y en estos pacientes se obtuvo la curación completa al reiniciar su tratamiento habitual y asociando tratamiento tópico ocular con lágrimas artificiales y corticoides.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 509-516.
- 2.- Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E, Hernández-García C. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;40(2):358-70.
- 3.- Elisabeth M. Messmer and C. Stephen Foster. *Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis.* *Surv Ophthalmol* 43:379-396, 1999.

- 4.- M McKibbin, J D Isaacs and A J Morrell. Incidence of corneal melting in association with systemic disease in the Yorkshire Region, 1995-7. *Br. J. Ophthalmol.* 1999;83;941-943
- 5.- Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004 Mar;111(3):491-500.
- 6.- Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):487-505.
- 7.- Hernández-García C, Bañares Cañizares A, Jover Jover JA. Aproximación diagnóstica al paciente con inflamación ocular. *Rev Esp Reumatol* 1997;24:168-178.
- 8.- Hernández-García C, Benítez del Castillo JM, Morado Quiñoa IC, García Gil de Bernabé J, Godoy Ochoa FJ et al. Uveitis y enfermedades sistémicas. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:83-88.

## Boletín de suscripción

REVISTA DE LA SVR  
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 rellene, por favor, el presente boletín de suscripción.**

#### Datos del suscriptor

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

#### Dirección de envío de la revista

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

#### Cupón de suscripción

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

#### Forma de pago

Transferencia bancaria a la c/c de la Sociedad Valenciana de Reumatología:  
La Caixa, c/c. n°: 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, n° 20  
46013 Valencia

# Manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes mellitus

MÍNGUEZ M, PANADERO G, BERNABEU P

Unidad de Reumatología - Hospital Clínico Universitario de San Juan - Alicante

Correspondencia: Mauricio Mínguez Vega - Unidad de Reumatología - Hospital Clínico Universitario de San Juan - Carretera Alicante-Valencia s/n - 03550 Alicante

✉ minguez\_mau@gva.es

## INTRODUCCIÓN

Con frecuencia, si preguntamos a un paciente diabético sobre los cuidados que debe tener o leemos en una guía sobre las evaluaciones que deben seguir, hablarán de la retinopatía, los riesgos cardiovasculares, los cuidados de la piel, la diabetes gestacional, etc, pero pocos mencionarán la importancia de las valoraciones y cuidados musculoesqueléticos (ME). Sin embargo, el reconocimiento de las manifestaciones ME debe formar parte de la evaluación que se realice a un paciente diabético. Esto debería ser así porque la incidencia de la enfermedad es elevada –en la actualidad se calcula que alrededor del 1.5-2.5%– y va en aumento, y la esperanza de vida de estos pacientes se ha incrementado, por lo que es de prever que cada vez nos tengamos que enfrentar los reumatólogos a más problemas ME, algunos de ellos con una morbilidad asociada severa (ejemplo: la artropatía neuropática).

Las manifestaciones ME de la diabetes son muy numerosas<sup>1,2</sup>, (tabla 1), vamos a comentar en este artículo algunas de ellas.

## INFARTO MUSCULAR

El infarto muscular es una manifestación rara de la diabetes, con unos 120 casos descritos en la literatura. Se debe sospechar ante la aparición de dolor súbito sobre un músculo, en ocasiones acompañado de una masa palpable. Dicho dolor tiende a desaparecer en días o semanas. Es una alteración más frecuente en diabéticos tipo I, sobre todo mujeres (2:1), de una edad media entre

37 y 43 años, con enfermedad de larga evolución (duración media de la diabetes de 14 años) y con mal control de las glucemias. Normalmente son pacientes que ya han sufrido otras complicaciones derivadas de su diabetes, especialmente retinopatía o neuropatía.

El músculo que con más frecuencia se afecta es el cuádriceps (62%) pero prácticamente cualquiera puede afectarse<sup>3</sup>. El método diagnóstico preferido es la RMN que mostrará como hallazgo inespecífico, edema muscular. La histología también es inespecífica pero si se realiza una biopsia, confirmará la necrosis de las fibras musculares. Análiticamente, las cifras de creatinquinasa serán normales o ligeramente elevadas. En cuanto a la patogenia no es clara, pero parece ser que el daño microangiopático juega un papel importante. El reposo y la analgesia son parte esencial del tratamiento y, dada la tendencia a la recurrencia de infartos musculares en los mismos pacientes, los antiinflamatorios y antiagregantes pueden ser beneficiosos tanto en la resolución del cuadro agudo como en la prevención de los nuevos episodios<sup>4</sup>.

## ARTROPATÍA NEUROPÁTICA (ARTROPATÍA DE CHARCOT)

Descrita en 1868 por Jean Martin Charcot en pacientes con tabes dorsal, en la actualidad, la causa más frecuente es la diabetes. Se trata de una artropatía destructiva, atribuida a los microtraumatismos en pacientes en los que empeora la sensibilidad pero se mantiene la función motora. Está presente en un 0.1-0.4 % de diabéticos, con una edad media de 50-69

años y una duración media de su diabetes de 10-15 años. La localización más frecuente es el mediopie y tobillo, aunque podemos observarlo en otras articulaciones, fundamentalmente las de carga. Típicamente se presenta como un pie edematizado y caliente pero relativamente indoloro. Es una alteración clínica que requiere una alta sospecha clínica para evitar su progresión, ya que los hallazgos radiográficos característicos (disminución de la interlinea articular, microfracturas con gran destrucción ósea y deformidad) son tardíos y están ausentes al inicio del cuadro. La RMN muestra de forma precoz un gran edema óseo, pero de nuevo estamos ante un hallazgo inespecífico. Por eso, lo más prudente para evitar la progresión, es tener una alta sospecha diagnóstica e indicar reposo y descarga del miembro afecto. Existen estudios realizados con bifosfonatos<sup>5,6</sup>, especialmente los intravenosos que demuestran un efecto beneficioso en la fase aguda, tanto por la reducción de la actividad osteoclástica y con ello de la progresión de la destrucción articular, como por el alivio del dolor. Con el que más experiencia se cuenta es con el pamidronato, y hay autores que recomiendan su administración de forma precoz ante un pie edematizado y caliente en un paciente diabético, ya que además no tendría ningún efecto deletéreo en caso de tratarse de una osteomielitis (que es el diagnóstico diferencial que con más frecuencia se suele plantear)<sup>7</sup>.

## HIPEROSTOSIS ESQUELÉTICA DIFUSA IDIOPÁTICA (DISH)

Es mucho más frecuente en diabéticos que en población sana (13-49% frente a 1.6-13%) y, en concreto, mucho más en pacientes diabéticos tipo II. No se relaciona con la duración de la diabetes y, no es raro que el diagnóstico del DISH preceda al de la diabetes. De hecho, se recomienda excluir la diabetes ante un hallazgo radiológico de hiperostosis. En los diabéticos tipo II, el mecanismo implicado es la elevación de insulina y factores de crecimiento insulin-like que favorecen la osificación y calcificación de ligamentos y áreas de entesis. Su tra-

FIGURA 1

MANO DE PLEGARIA



tamiento no difiere del de los pacientes no diabéticos.

### OSTEOPENIA

Su riesgo es controvertido y el mecanismo continúa sin aclarar. Los diabéticos tipo I tienen tendencia a una menor masa ósea (10-20% menor que los controles), sin embargo, los tipo II tienen una masa ósea normal e incluso incrementada<sup>8,9</sup>.

En las mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo I existe un riesgo incrementado de fracturas de cadera respecto a mujeres no diabéticas del mismo grupo de edad<sup>10</sup>. Quizás este incremento de fracturas pueda también deberse a la mayor prevalencia de factores de riesgo de caídas tales como las alteraciones de la visión, la enfermedad cerebrovascular o la neuropatía.

### SÍNDROME DEL TUNEL CARIANO

Phalen – que describió el test diagnóstico que lleva su nombre para el diagnóstico de este síndrome-, ya afirmaba que la diabetes era la enfermedad sistémica que más se asocia al síndrome del túnel carpiano (STC). Un 10-15 % de pacientes diagnosticados de STC serán diabéticos y un 10-20 % de diabéticos lo desarrollarán (hasta el 75% si además padecen el síndrome de movilidad articular limitada). Su incidencia es similar en diabéticos tipo I y II, siendo más frecuente en

mujeres. No se relaciona con el control metabólico de la diabetes pero sí con su duración. El tratamiento no difiere del de los pacientes no diabéticos<sup>11</sup>.

### ENFERMEDAD DE DUPUYTREN

Se caracteriza por fibrosis y aparición de nódulos de la fascia palmar, que origina secundariamente la contractura en flexión de los dedos. Se calcula que está presente entre el 15-40% de los diabéticos. Al igual que los otros trastornos que afectan a las manos<sup>12</sup>, con la excepción del síndrome de movilidad articular reducida, no se relaciona con el control metabólico de la diabetes pero sí con la edad y la duración de la enfermedad. A diferencia de los Dupuytren de otro origen, en los que los dedos más afectados son el 4º y 5º, en la diabetes se suelen afectar el 3º y el 4º dedos, siendo además más moderado y no suele precisarse cirugía. La tendencia es a presentarse de forma bilateral.

Si observemos un enfermo con Dupuytren debemos descartar la presencia de diabetes, especialmente la diabetes tipo II (al igual que se ha comentado en el apartado de DISH).

En cuanto al tratamiento, pese a no existir evidencias de sus beneficios, se sigue recomendando un buen control glucémico y fisioterapia. En los casos que se realiza cirugía la tendencia es a la recidiva.

### TENOSINOVITIS DE FLEXORES

Se caracteriza por el engrosamiento de tendones flexores con aparición de nódulos y de dedos en resorte. Con frecuencia afecta a ambas manos y sobre todo los tres primeros dedos. Aparece en un 5-20% de diabéticos, siendo más frecuente en los tipo I que en los II (20% frente al 3%). Se asocia a la duración pero no al control de la diabetes. Suelen responder bien a la infiltración local (aunque son menos eficaces que en no diabéticos por razones no bien entendidas)

### CAPSULITIS ADHESIVA (HOMBRO CONGELADO)

Caracterizada por la restricción progresiva y dolorosa de la movilidad del hom-

TABLA 1

MANIFESTACIONES DE LA DIABETES

- Infarto muscular
- Síndrome movilidad articular reducida (queiroartropatía diabética)
- Enfermedad de Dupuytren
- Capsulitis de hombro
- Tenosinovitis de flexores
- Síndrome túnel carpiano
- Artropatía neuropática (Charcot)
- Hiperostosis Difusa Vertebral Idiopática (DISH)
- Osteopenia
- Procesos infecciosos.
- Pseudoesclerodermia

bro por la adhesión de la capsula articular a la cabeza humeral. Cursa en tres fases: dolor, adhesión y resolución. Es cinco veces más frecuente en diabéticos que en controles, si bien en los diabéticos tiende a ser menos dolorosa y ocurrir en gente más joven. Un 17 % de pacientes con capsulitis adhesiva son diabéticos. De nuevo es un trastorno asociado a la duración de la diabetes. Es más frecuente en pacientes con retinopatía – no con neuropatía ni nefropatía-. Con frecuencia estos pacientes asocian otros trastornos en la mano como el Dupuytren o el síndrome de movilidad articular limitada. En cuanto al tratamiento, es el mismo empleado en la población general (infiltraciones, analgesia y ejercicio), si bien estos pacientes responden peor, siendo lo más importante tranquilizar al paciente –pues la enfermedad tiende a resolverse con el tiempo- y proporcionarle una buena analgesia.

### SÍNDROME DE MOVILIDAD ARTICULAR LIMITADA (QUEIROARTROPA-TIA DIABÉTICA)

Se trata de una pérdida de la movilidad articular, fundamentalmente de las manos, de forma indolora y con pérdida de la funcionalidad. La tendencia es a afectar las metacarpofalángicas y las interfalángicas proximales y, con menos frecuencia, las distales, codos, muñe-

cas, hombros, rodillas, articulaciones de los pies y esqueleto axial. Su prevalencia es alta (8-58% de diabéticos) y es más frecuente en pacientes con DM tipo I. El riesgo se incrementa con la edad y duración de la enfermedad, por el tabaquismo y por el mal control metabólico de la diabetes. Realmente es la única afectación de miembros superiores que guarda relación con el control de las glucemias, de ahí que su incidencia se haya reducido en las dos últimas décadas.

Cabe mencionar que los pacientes con neuropatía y afectación de las metatarsofalángicas tienen más riesgo de sufrir úlceras en pies<sup>13</sup>.

El mecanismo patogénico no es conocido, si bien parecen implicadas las alteraciones en el depósito de colágeno periarticular (defectos en la glicosilación, en la formación de puentes de colágeno y en la hidratación de sus fibras), la micrangiopatía y la neuropatía.

El diagnóstico es clínico, existiendo dos maniobras diagnósticas, la "mano plegaria" (figura 1) en la cual el paciente es incapaz de contactar completamente la superficie de los dedos de sus manos por no lograr la extensión completa de las articulaciones cuando pone las manos en posición de rezo y el "test del tablero" en el que el paciente de nuevo es incapaz de que sus dedos contacten completamente contra la superficie de la mesa sobre la que apoya la mano.

En el tratamiento de este síndrome sí que es muy importante optimizar los controles glucémicos. El sorbinil, la aminoguanidina y la penicilamina son fármacos empleados con resultados dispares y que no parece justificado su empleo de forma generalizada en estos enfermos.

### ESCLERODACTILIA DIABÉTICA

También denominado pseudoesclero-

dermia, ya que la piel sufre un engrosamiento similar al de la esclerodermia. Suele afectar al dorso de los dedos y se asocia al síndrome de limitación de la movilidad articular. Se diferencia de la verdadera esclerodermia por la ausencia de anticuerpos, de calcicosis o de fenómeno de Raynaud.

### COMENTARIOS

La intención de esta revisión es poner alerta a los médicos ante los problemas musculoesqueléticos de los diabéticos. Como en casi todas las enfermedades, la sospecha diagnóstica para iniciar precozmente un tratamiento y evitar la progresión va a ser esencial. Somos conscientes de que no hemos mencionado todas estas complicaciones, algunas porque requerirían un monográfico, como por ejemplo las infecciosas de los diabéticos, y otras cuyo listado sería amplio, porque aunque su prevalencia sea mayor en los diabéticos, no existen datos diferenciales con los no diabéticos, como la periartritis calcificans de hombro o la distrofia simpático refleja.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arkkila PE, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Dec;17(6):945-70.
- 2.- Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Medicine* 2003;37:30-35.
- 3.- Ran X, Wang C, Wang H, Zhao T, Tong N, Song B, Bu H, Luo Y, Tian H, Li X. Muscle infarction involving muscles of abdominal and thoracic walls in diabetes. *Diabet Med*. 2005 Dec;22(12):1757-60.
- 4.- Kapur S, McKendry RJ. Treatment and outcomes of diabetic muscle infarction. *J Clin Rheumatol*. 2005 Feb;11(1):8-12.

5.- Anderson JJ, Woelffer KE, Holtzman JJ, Jacobs AM. Bisphosphonates for the treatment of Charcot neuroarthropathy. *J Foot Ankle Surg*. 2004 Sep-Oct;43(5):285-9.

6.- Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, Foster AV, Edmonds ME, Boulton AJ. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2001 Nov;44(11):2032-7.

7.- Tan AL, Greenstein A, Jarrett SJ, McGonagle D. Acute neuropathic joint disease: a medical emergency? *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2962-4.

8.- Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, Steenkiste AR, Dorman JS. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):306-11.

9.- de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1713-20.

10.- Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2850-5.

11.- Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1783-8.

12.- Schiavon F, Circhetta C, Dani L. The diabetic hand. *Reumatismo*. 2004 Jul-Sep;56(3):139-42.

13.- Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):942-6.

# Enfermedad cardiovascular y Anti-TNF: Consideraciones sobre la eficacia y seguridad de la terapia biológica en Reumatología

SANTOS G, MARTÍN R, ROSAS J

Sección Reumatología

Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante

Correspondencia: Gregorio Santos Soler - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ santos\_gre@gva.es

## INTRODUCCIÓN

La alerta emitida sobre la seguridad cardiovascular en el empleo de terapias contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se fundamenta en los resultados preliminares de 2 ensayos clínicos con etanercept (ETN) y 1 estudio piloto con infliximab (INF), para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) moderada y severa. En estos, se evidenció un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) graves (hospitalización y muerte), especialmente en el grupo de los que recibieron dosis más altas (ETN 150 mg/sem ó INF 10 mg/kg). La magnitud de este riesgo sería ligeramente superior a 1 para ETN y hasta 2.84 para INF, en una comparación frente a placebo<sup>1,2,3</sup>.

## RELEVANCIA DE LA ENFERMEDAD CARDIO-VASCULAR EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

En los trabajos de Nicola y cols, se establece un incremento de la incidencia de IC en la Artritis Reumatoide (AR). Este incremento sería independiente de los factores relacionados habitualmente con el desarrollo y evolución de la IC, tales como la edad, el sexo masculino, la cardiopatía isquémica previa, o la hipertensión, entre otros.

El riesgo acumulado se situaría en el 34% después de 30 años de seguimiento, unos 9 puntos por encima del riesgo

que se observó entre la población no afectada de AR<sup>4,5,6</sup>. En otros trabajos queda expresado como un incremento de la razón de incidencia de IC en AR de 1.99 frente a 1.16 en personas sin AR por cada 100 personas y año de seguimiento (HR 1.87, 95% CI: 1.47-2.39). Siendo además este incremento más acusado entre los pacientes con factor reumatoide (FR) positivo (HR: de 2.59, 95% CI: 1.95-3.43), frente a los que presentan FR negativo (HR 1.28, 95% CI: 0.93-1.78)<sup>7,8</sup>. Este incremento del riesgo también era perceptible en mujeres con AR: 272 versus 96 (en mujeres sin AR) x100.000 persona/año, con un RR de IAM en AR frente a personas sin AR de 2.0 (95% CI: 1.23-3.29), que se incrementa en AR de más de 10 años de evolución hasta 3.10 (95% CI: 1.64-5.87)<sup>11</sup>.

El incremento de la incidencia de ECV aparece de forma más notable en ausencia de antecedentes de la misma y en el grupo de edad entre 18 y 39 años; aunque la incidencia sería siempre más elevada en el grupo de mayores de 75 años<sup>13,14</sup>.

Los factores de riesgo para ECV en los pacientes con AR más relevantes son: historia de cardiopatía coronaria, IC congestiva, tabaquismo, HTA, dislipemia, IMC bajo, diabetes, menopausia, FR positivo, elevación de la VSG y PCR, presencia de sinovitis, erosiones, nódulos, afectación pulmonar y vasculitis reumatoide, así como la comorbili-

dad (enfermedad. vascular periférica o cerebrovascular, patología. pulmonar crónica, demencia, úlceras, malignidad, nefropatía., hepatopatía, alcoholismo), los tratamientos y la duración de la enfermedad<sup>9</sup>.

Este incremento de incidencia se acompaña también de un aumento en las tasas de mortalidad<sup>4,12</sup>, cuyo riesgo relativo sería de 39 x 1000 personas y año de seguimiento en AR, frente a los 29 del resto de población<sup>4</sup>.

Resumiendo, estos datos sugieren que el riesgo de ICC y de mortalidad por causa cardiovascular esta incrementado entre los pacientes con AR<sup>5,6</sup>. A esto debe sumarse que estos también son "víctimas" de un fenómeno de ocultamiento, con elevación del OR de ingresos por IAM (OR: 3.17), pero también por cardiopatía isquémica no reconocida (OR 5.86, 95% CI: 1.29-26.64)<sup>10</sup>.

## APROXIMÁNDOSE A UNA EXPLICACIÓN DEL INCREMENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN LA AR

Los hechos que nos pueden ayudar a comprender este fenómeno incluye: a) la presencia de disfunción sistólica y diastólica en el VD; b) con una razón estandarizada de prevalencia de LVEF <40% de 3.20 (95% IC: 1.65-5.59) en pacientes con AR frente a 1.8% entre los controles<sup>23,24</sup>; c) y con un preocupante incremento de la presión sistólica en arteria pulmonar (30.3 + 8.0 mm Hg) frente a controles (26.2 + 4.8) (P =0.004), alcanzando cifras de > 35 mmHg en el 21% frente al 4% entre los controles<sup>17</sup>; d) además de alteraciones con valor pronóstico, detectadas incluso en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad. cardiaca<sup>15</sup> y que se correlacionarían con la edad y con la duración de la enfermedad<sup>16,24</sup>.

Otros mecanismos que explicarían el incremento de la incidencia de ECV en AR son un mayor peso de los mecanismos que promueven la aterogénesis acelerada, como serían la hiperlipidemia<sup>18,19,20</sup>; la persistente elevación de VSG (el riesgo -HR- de mortalidad en AR con VSG > 60 mm Hg en al menos 3 ocasiones sería de 2.03, 95% CI: 1.45-

2.83)<sup>21</sup> y PCR (HR de mortalidad en AR cuando la PCR es > 5 mg/L sería de 3.3, 95% CI: 1.4-7.6; alcanzando 4.22 para mujeres, y hasta 7.4 en AR FR positivo)<sup>22</sup>.

### EL EFECTO POSITIVO SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DEL CORRECTO CONTROL DE LA ACTIVIDAD DE LA AR

En una cohorte de pacientes con AR, el eficaz control de la enfermedad mediante el empleo de FAME y la consecución de objetivos terapéuticos, obtuvo una reducción del RR de ingreso hospitalario por ECV hasta 0.7 (95% CI 0.6-0.9), siendo mejor con fármacos anti-TNF: 0.5 (95% CI: 0.2-0.9), frente a un incremento entre los que utilizaron rofecoxib (RR 1.3, 95% CI: 1.0-3.1)<sup>5</sup>.

En un estudio sueco se apreció beneficio, entre los pacientes con AR sin historia previa de ECV, en los que el tratamiento con anti-TNF se acompañó de una menor incidencia de primeros eventos de ECV (14 frente a 35.4 por 100 personas y año de observación), con una reducción del riesgo ajustado por la edad y sexo a 0.46 (95% CI: 0.25-0.85)<sup>26</sup>. Estos datos han sido corroborados en otros estudios y entre otras poblaciones, con una favorable asociación entre anti-TNF con MTX frente a monoterapia anti-TNF (OR: 0.8, 95% CI: 0.3-2.0), y otros inmunosupresores (OR: 1.8) o esteroides (OR: 1.5)<sup>27</sup>.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES, BASADAS EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE Y EN LA OPINIÓN DE LOS EXPERTOS (28)

1. El riesgo de desarrollar ECV, en particular IC, está incrementada en AR.
2. La AR actuaría como un factor de riesgo independiente para ECV. Los esfuerzos deben centrarse en:
  - La evaluación del riesgo cardiovascular.
  - El control de los factores de riesgo tradicionales y modificables.
  - La optimización del tratamiento de la AR.
3. Los tratamientos con antiinflamatorios, corticoides y dosis elevadas de

anti-TNF pueden contribuir a la exacerbación o precipitación de IC, especialmente en pacientes con antecedentes de la misma o disfunción ventricular derecha.

4. El uso de corticoides y antiinflamatorios se debe restringir a la mínima dosis eficaz y al mínimo tiempo necesario (10).
5. El metotrexate optimiza la relación del mejor control de la AR y mejoría del perfil de riesgo cardiovascular<sup>20</sup>.
6. Los agentes anti-TNF estarían contraindicados en la IC severa.
7. Los agentes anti-TNF pueden usarse en clases funcionales NYHA I y II, bajo control cardiológico. Las dosis de infliximab 3 mg/kg, adalimumab 40 mg cada 15 días, o etanercept 50 mg/semana, serían razonablemente seguras<sup>7,8</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Anker SD; Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002 Dec;86(2-3):123-30.
- 2.- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, Mann DL. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2001 Feb 27;103(8):1044-7.
- 3.- Chung ES; Packer M; Lo KH; Fasanmade AA; Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003 Jul 1;107(25):3133-40.
- 4.- Nicola PJ; Maradit-Kremers H; Roger VL; Jacobsen SJ; Crowson CS; Ballman KV; Gabriel SE..-The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):412-20.
- 5.- Nicola PJ; Crowson CS; Maradit-

Kremers H; Ballman KV; Roger VL; Jacobsen SJ; Gabriel SE. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):60-7.

6.- Crowson CS; Nicola PJ; Kremers HM; O'Fallon WM; Therneau TM; Jacobsen SJ; Roger VL; Ballman KV; Gabriel SE..-How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease?. *Arthritis Rheum* 2005 Oct;52(10):3039-44.

7.- R Fleischmann, S W Baumgartner, M H Weisman, T Liu, B White and P Peloso. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65;379-384.

8.- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2398-408.

9.- Maradit-Kremers H; Crowson CS; Nicola PJ; Ballman KV; Roger VL; Jacobsen SJ; Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):402-11.

10.- Souverein PC; Berard A; Van Staa TP; Cooper C; Egberts AC; Leufkens HG; Walker BR. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004 Aug;90(8):859-65.

11.- . Solomon DH; Karlson EW; Rimm EB; Cannuscio CC; Mandl LA; Manson JE; Stampfer MJ; Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis *Circulation* 2003 Mar 11;107(9):1303-7.

12.- del Rincon ID; Williams K; Stern MP; Freeman GL; Escalante A High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001 Dec;44(12):2737-45.

- 13.- Solomon DH; Goodson NJ; Katz JN; Weinblatt ME; Avorn J; Setoguchi S; Canning C; Schneeweiss S Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1608-1612. Epub 2006 Jun 22.
- 14.- Wolfe F; Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004 Mar 1;116(5):305-11.
- 15.- Corrao S; Salli L; Arnone S; Scaglione R; Pinto A; Licata G. Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 1996 Apr;26(4):293-7.
- 16.- Di Franco M; Paradiso M; Mammarella A; Paoletti V; Labbadia G; Coppotelli L; Taccari E; Musca A. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis.* 2000 Mar;59(3):227-9.
- 17.- Gonzalez-Juanatey C; Testa A; Garcia-Castelo A; Garcia-Porrúa C; Llorca J; Ollier WE; Gonzalez-Gay MA. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Feb;33(4):231-8.
- 18.- McCarey DW; McInnes IB; Madhok R; Hampson R; Scherbakov O; Ford I; Capell HA; Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Jun 19;363(9426):2015-21.
- 19.- Park YB; Choi HK; Kim MY; Lee WK; Song J; Kim DK; Lee SK. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002 Aug 15;113(3):188-93.
- 20.- Choi HK; Hernan MA; Seeger JD; Robins JM; Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002 Apr 6;359(9313):1173-7.
- 21.- Maradit-Kremers H; Nicola PJ; Crowson CS; Ballman KV; Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005 Mar;52(3):722-32.
- 22.- Goodson NJ; Symmons DP; Scott DG; Bunn D; Lunt M; Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005 Aug;52(8):2293-9.
- 23.- Bhatia GS; Sosin MD; Patel JV; Grindulis KA; Khattak FH; Hughes EA; Lip GY; Davis RC. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease: an unrecognized burden?. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1169-74. Epub 2006 Feb 23.
24. Montecucco C; Gobbi G; Perlini S; Rossi S; Grandi AM; Caporali R; Finardi G.-Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol.* 1999 Jul-Aug;17(4):407-12.
- 25.- Bernatsky S; Hudson M; Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005 May;44(5):677-80.
- 26.- Jacobsson LT; Turesson C; Gulfe A; Kapetanovic MC; Petersson IF; Saxne T; Geborek P Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.. *J Rheumatol* 2005 Jul;32(7):1213-8.
- 27.- Solomon DH; Avorn J; Katz JN; Weinblatt ME; Setoguchi S; Levin R; Schneeweiss S Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov 29;54(12):3790-3798.
- 28.- Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S, Bruckert E, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le Loet X, Mariette X, Puechal X, Schaeffer T, Sibilia J, Tebib J, Wendling D, Dougados M. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2006; 73: 379–387.

# Arteritis de Takayasu

VALLS E, ROMÁN JA, CHALMETA I, SENABRE JM, ALEGRE JJ, FERNÁNDEZ-LLANIO N, BELTRÁN E, MUÑOZ S, IVORRA J, RUEDA A

Sección Reumatología. Hospital Universitario Dr Peset. Avda Gaspar Aguilar

Correspondencia: José Román Ivorra - Sección Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Avda. Gaspar Aguilar 90 - 46017 Valencia

✉ roman\_jan@gva.es

## RESUMEN

**Caso clínico:** Mujer de 37 años que acudió a Urgencias por cuadro de claudicación, frialdad en extremidades superior e inferior derechas, cefalea holocraneal y sensación de inestabilidad de más de un año de evolución. A la exploración física destacaba la disminución de pulsos radial y cubital derechos, soplo en foco de arteria subclavia derecha, y en carótida izquierda, cifras de TA 160/95 mm Hg en brazo derecho y 150/90 mm Hg en brazo izquierdo.

## INTRODUCCIÓN

Como antecedentes personales destacaban: tabaquismo de 15 años/paquete, hipertensión arterial en tratamiento con quinapril y bisoprolol, y dislipemia en tratamiento con atorvastatina. La paciente ingresó a cargo de cirugía vascular, realizándose una arteriografía de troncos supraórticos, aorta abdominal y miembros inferiores, en la que se objetivó una oclusión completa del tronco braquiocefálico, inversión del flujo a nivel de arteria vertebral derecha, oclusión completa de carótida externa izquierda, estenosis del 90 % en el origen de la arteria vertebral izquierda, y oclusión completa de las arterias iliaca común y externa derechas, procediéndose a la repermeabilización de las últimas en la misma intervención. Posteriormente, de forma programada, se implantaron dos stents en el tronco braquiocefálico, iniciándose además antiagregación con ácido acetil salicílico (AAS), tras lo que la paciente mejoró significativamente de su sintomatología.

Aunque la paciente era fumadora activa y padecía de hipertensión arterial y dislipemia, factores de riesgo para sufrir eventos isquémicos, dada su edad

y la extensión de las lesiones vasculares, el caso fue orientado hacia vasculitis, remitiéndose al servicio de reumatología para completar estudio y realizar seguimiento. Ante la localización de las lesiones y la edad de la paciente, a pesar de que los reactantes de fase aguda estaban dentro del rango de normalidad y de que no se disponía de biopsia arterial, se diagnosticó de arteritis de Takayasu, puesto que se cumplían todos los criterios del "American College of Rheumatology".

Dos años más tarde, acudió a Urgencias por dolor precordial de características isquémicas, detectándose un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. Se realizó cateterismo cardiaco en el que se objetivó estenosis del 90% de la arteria descendente anterior (DA), intentándose la repermeabilización mediante angioplastia transluminal percutánea (ACTP), sin éxito, por lo que se procedió a implantación de un stent. A los cuatro días, sufrió otro episodio isquémico, por lo que se realizó nuevo cateterismo en el que se apreció la disección pre-stent de la DA, procediéndose al implante de un nuevo stent sobre la disección. Pocos días después, presentó un nuevo episodio de dolor pre-

cordial, encontrándose en el cateterismo una estenosis del 70% en rama intermedia, por lo que se intentó la repermeabilización del vaso mediante ACTP, y ante el fracaso, se implantó un stent en dicha localización. Al alta, se añadió clopidogrel al tratamiento.

Un año más tarde, la paciente volvió a sufrir un episodio anginoso, objetivándose en el cateterismo la reestenosis de la DA (intra-stent) y la rama intermedia (pre-stent) por lo que se colocó un nuevo stent cubierto de rapamicina en la DA y se realizó dilatación por ACTP de la rama intermedia.

Aunque los reactantes de fase aguda se mantuvieron dentro del rango de normalidad, ante la repetición de los episodios isquémicos, se inició tratamiento con metotrexato por vía oral, teniendo que ser retirado, tras tres años de tratamiento, por osteonecrosis mandibular.

Posteriormente, y dado que la paciente refería nuevos episodios de cefalea, se realizó una angio resonancia magnética (angioRMN), objetivándose dos aneurismas (en arteria comunicante anterior y en arteria cerebral media izquierda respectivamente) que fueron intervenidos por el servicio de Neurocirugía.

El seguimiento de la paciente fue realizado por un equipo multidisciplinar compuesto por cirujanos vasculares, reumatólogos y radiólogos intervencionistas. Periódicamente se solicitaron pruebas de laboratorio incluyendo reactantes de fase aguda, y pruebas de imagen (angioRMN y eco doppler de miembros).

Actualmente la paciente permanece estable, presentando episodios ocasionales de cefalea holocraneal y claudicación de MSI, por los que ha ingresado en una ocasión, realizándose angio RMN en las que no se objetiva progresión de la enfermedad en territorios conocidos ni nuevas lesiones.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Takayasu es una vasculitis de afectación sistémica y curso crónico que afecta a mujeres en un 90% de los casos, estando la edad media de

inicio entre los 10 y los 40 años. La prevalencia es mayor en Asia, estimándose la aparición de 150 nuevos casos por año en Japón, siendo mucho menor en Europa y Norte América.

Afecta inicialmente a la arteria aorta y a sus principales ramas produciendo inflamación granulomatosa de la media, lo que conduce a destrucción de la misma con formación de aneurismas; paralelamente, la inflamación de la adventicia y la proliferación de la íntima contribuyen a la aparición de estenosis. El mecanismo inflamatorio está mediado principalmente por linfocitos T. En un estudio publicado en 1996 se sugiere la intervención de anticuerpos antiendotelio<sup>1</sup>.

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad consisten en síntomas sistémicos como febrícula, astenia y pérdida de peso. Progresivamente aparecen manifestaciones del compromiso vascular a distintos niveles. La clínica más frecuente consiste en la claudicación de las extremidades, asociada generalmente a disminución y asimetría de pulsos, y a diferencias en las cifras de tensión arterial. El 50% de los casos presenta afectación de las arterias pulmonares, pudiendo aparecer dolor torácico, disnea, hemoptisis o hipertensión pulmonar. El compromiso de los troncos supraórticos puede generar síntomas como cefalea, inestabilidad, síncope o convulsiones, debido a la hipoperfusión cerebral. La isquemia de la arteria mesentérica se manifiesta con dolor abdominal, diarrea y hemorragia gastrointestinal. La afectación de las arterias coronarias puede desencadenar cuadros anginosos e infartos de miocardio. La aparición reciente de hipertensión arterial debe hacer sospechar la afectación de las arterias renales.

El diagnóstico de la enfermedad se puede hacer con la presencia de, al menos, tres de los seis criterios del "American College of Rheumatology" (sensibilidad de 90.5%, especificidad de 97.8%): edad de inicio inferior a 40 años, claudicación de extremidades, pulsos braquiales disminuidos, diferencia mínima de 10 mm Hg en la tensión

arterial sistólica tomada en ambos brazos, soplos sobre arteria subclavia o aorta abdominal, estrechamiento u oclusión de la arteria aorta o sus ramas objetivada por arteriografía y no debida a otras causas como arteriosclerosis o displasia fibromuscular. Adicionalmente, encontraremos aumento de reactantes de fase aguda, hallazgo sugestivo de actividad inflamatoria aunque inespecífico.

Las pruebas de imagen más utilizadas para confirmar la enfermedad son la arteriografía convencional, la angio tomografía computarizada (angioTAC) y la angio RMN. A diferencia de las dos últimas técnicas, la angiografía convencional no permite determinar lesiones precoces como el engrosamiento de la pared vascular, por lo que no es una buena técnica para realizar el diagnóstico. Es además una técnica invasiva no exenta de riesgos. No obstante, será el estudio de elección si se prevé la necesidad de intervención terapéutica. Tanto la angioTAC como la angio RMN pueden detectar cambios en la pared y estrechamientos de la luz vascular, pero tienen el inconveniente de sobrestimar las lesiones y de no ofrecer buena visualización de los vasos más pequeños. Además, la angioTAC somete al paciente a una gran exposición de radiación ionizante<sup>2,3</sup>.

La eco doppler ha demostrado ser útil tanto para la determinación de cambios en la pared como en el calibre vascular. Además tiene las ventajas de ser muy accesible, de rápida realización e inocua. Como inconvenientes cabe mencionar la variabilidad interobservador y la limitación para visualizar determinadas áreas como la arteria subclavia izquierda en su porción proximal, la aorta torácica y los vasos abdominales<sup>2,3</sup>.

La tomografía por emisión de positrones con administración de fluorodeoxiglucosa (FDG PET) es una técnica muy útil para la localización de focos infecciosos, neoplásicos e inflamatorios. Se ha establecido una escala de cuatro grados según la captación de FDG, siendo los grados 2 y 3 (captación igual o mayor que la del hígado) relativamente específicos para vasculitis.

Esta prueba permite la identificación temprana de lesiones vasculares inflamatorias, incluso más que la angio TAC o la angio RMN. Además es una técnica poco invasiva que requiere bajas dosis de radiación. Sus desventajas son la incapacidad para evaluar la luz vascular, su coste y la baja accesibilidad<sup>2,3</sup>.

El tratamiento de la arteritis de Takayasu se basa en el control farmacológico de la inflamación, la reducción del riesgo cardiovascular y la intervención de lesiones establecidas que comprometen órganos o extremidades.

Los corticoides controlan los síntomas sistémicos y reducen o incluso revierten las lesiones estenóticas en casos tempranos (no así cuando ya se ha formado tejido fibrótico en las paredes vasculares o trombos).

Fármacos inmunosupresores como metotrexate (MTX), azatioprina (AZA) o ciclofosfamida (CYC) pueden ser utilizados en casos resistentes a corticosteroides o para reducir la dosis de los mismos. MTX es el fármaco inmunosupresor de primera elección, en base a la familiaridad y la experiencia en otras enfermedades<sup>5</sup>.

No existe evidencia sólida respecto al uso de fármacos biológicos como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF- $\alpha$ ). Sin embargo, y a diferencia de la experiencia en otras vasculitis sistémicas como la arteritis de células gigantes, se han publicado varios casos clínicos y un estudio abierto en los que se demuestra la eficacia de estos fármacos en el control de la enfermedad<sup>6,7</sup>.

La intervención quirúrgica de lesiones irreversibles, ya sea mediante angioplastia transluminal percutánea (ATP) con o sin inserción de stent, o mediante derivación, debería posponerse hasta que la enfermedad esté inactiva, para minimizar los riesgos de reestenosis, formación de aneurismas anastomóticos o dehiscencia quirúrgica. Sin embargo, muchas veces el riesgo de isquemia o necrosis determina la intervención inmediata de la lesión. Se ha objetivado una reducción significativa de la tasa de reestenosis con la administración de

corticosteroides en combinación con fármacos inmunosupresores tras la intervención<sup>8</sup>.

### CONCLUSIONES

La arteritis de Takayasu es una enfermedad de difícil manejo que requiere la intervención de un equipo multidisciplinar y la realización de un control estrecho de las lesiones vasculares, para tomar decisiones terapéuticas adecuadas.

Uno de los retos consiste en la detección lo más temprana posible de las lesiones, puesto que el pronóstico de la enfermedad varía según el momento en que se instaure el tratamiento.

El seguimiento de la enfermedad, así como el control de la respuesta al tratamiento requiere la determinación seriada de reactantes de fase aguda y la realización periódica de pruebas de imagen. Actualmente no existe un consenso en cuanto a qué técnica es la más adecuada. La combinación de pruebas que evalúen tanto la presencia de inflamación, la afectación de la pared y el calibre vascular, puede ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

Se requiere una mayor evidencia científica para determinar la eficacia de los distintos tratamientos probados. No obstante, parece que la combinación de corticoides con fármacos inmunosupresores es de elección, tanto en el tratamiento basal como en la terapia post intervención de lesiones estenóticas.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Eichhorn, J, Sima, D, Thiele, B et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996; 94:2396.
- 2.- N Pipitone, A Versari, C Salvarani. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Feb 21. [Epub ahead of print]
- 3.- J Andrews, JC Mason. Takayasu's arteritis: recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:6-15.
- 4.- Gene G Hunder. Clinical features and diagnosis of Takayasu arteritis. *UpToDate* August 2007
- 5.- Gene G Hunder. Treatment of Takayasu arteritis. *UpToDate* August 2007
- 6.- Hoffman, GS, Merckel, PA, Brasington, RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:2296-2304.
- 7.- A Della Rossa, A Tavoni, G Merlini, C Baldini, M Sebastiani, M Lombardi, D Neglia, S Bombardieri. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1074-5.
- 8.- MC Park, S W Lee, Y B Park, S K Lee, D Choi, W H Shim. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. 2006; 45:600-5.

## Meningitis por *Listeria Monocytogenes* en paciente con LES

RUEDA A, GONZÁLEZ-CRUZ MI, CAMPOS-FERNÁNDEZ C, CALVO J  
Sección Reumatología y Metabolismo óseo - Hospital General Universitario - Valencia

Correspondencia: Amalia Rueda - Sección Reumatología y Metabolismo óseo - Hospital General Universitario - Avda. Tres Cruces, s/n - 46018 Valencia

✉ ruedacid@gmail.com

### RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de gran complejidad dada su diversidad de patrones de expresión. Puede afectar a cualquier órgano, se manifiesta en brotes, con unos periodos de actividad y otros de remisión de la enfermedad. Afecta a personas jóvenes especialmente al sexo femenino.

Debido a su carácter multisistémico y la variabilidad de síntomas que pueden presentar se requiere un minucioso estudio diagnóstico y un tratamiento adecuado a la gravedad del cuadro en cada momento.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES son frecuentes. La incidencia real es diferente según las series (46%-91%)<sup>1</sup> debido a su gran diversidad, variabilidad de su severidad y duración. En 1999, el American College of Rheumatology (ACR) a través de un comité de expertos propuso una serie de definiciones de las diferentes manifestaciones neuropsiquiátricas del LES (<http://www.rheumatology.org/ar/ar.html>). Inicialmente se clasifican en neurológicas y psiquiátricas; las primeras en centrales y periféricas<sup>2</sup>. La fiebre suele encontrarse en el 80%-90% de los pacientes con LES en algún momento de su evolución. Ante la aparición de fiebre y clínica neurológica en un paciente con LES, nos vemos obligados a realizar un diagnóstico diferencial que está principalmente entre la presencia de una infección o de un brote de la enfermedad.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 36 años de edad, diagnosticada de LES en 1985, que debuto con un cuadro de glomerulonefritis sin filiar (tratada con corticoides) y eritema malar. En 1999 presentó un brote un psicótico. En seguimiento en consulta de Reumatología en los últimos siete años, con clínica de artralgiyas, eritema malar, fotosensibilidad y astenia leve. Ha cursado con discreta leucopenia, complementos normales y en el estudio de anticuerpos se detectó la presencia de ANA (título 1/1280), RNP y anti-Sm.

Ingresó en dermatología dos meses antes por un cuadro febril con diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus Aureus*. En tratamiento con corticoides a dosis intermedias (en pauta descendente) y antimaláricos. Otros antecedentes personales han sido, histerectomía por miomas, osteopenia y es portadora de un marcapasos por bloqueo aurículo-ventricular.

Acudió a urgencias por cuadro de 1 día de evolución con fiebre, cefalea periorbitaria, vómitos y alteración del comportamiento, sin pérdida de conciencia ni otros síntomas neurológicos. Tras la exploración destacaba una paciente febril, bradipsíquica, con lentitud para realizar órdenes simples y cierta rigidez de extremidades. Glasgow 14. En el examen neurológico no presentaba signos meníngeos, alteraciones motoras, sensitivas, ni afectación de pares craneales. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal no mostraron alteraciones.

En la analítica destacaban los siguientes resultados: 19.100 leucocitos con 18.000 neutrofilos; proteína C reactiva 1,19 y un sedimento con presencia de flora bacteriana.

Su electrocardiograma era normal, a 100 l.p.m y en la radiografía simple de tórax no mostró condensaciones ni infiltraciones.

Llegado este punto ante un paciente afecto de LES con fiebre y clínica neurológica se plantea el diagnóstico diferencial entre un brote de actividad con afectación del sistema nervioso o un proceso infeccioso.

Para completar el estudio se realizaron hemocultivos y urocultivos, una TAC craneal y se le practicó una punción lumbar.

Mientras se hallaba en urgencias pendiente de resultados de pruebas complementarias, la paciente sufre de forma brusca y progresiva un cuadro de alteración del comportamiento, con agitación psicomotriz y empeoramiento del nivel de conciencia, presentando un Glasgow 9 y signos meníngeos a la exploración, por lo que se decide su ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI).

El TAC no presentaba hallazgos significativos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) era turbio y de aspecto opalescente. El resultado de la muestra: leucocitos 2640 cels/mm<sup>3</sup> (90% segmentados), proteínas: 376,9 mg/dl, glucosa 9,3 mg/dl y reacción Pandy ++++.

Con los resultados de la punción lumbar se sospecha un meningitis bacteriana y se comienza tratamiento intravenoso empírico con: ceftriaxona 2gr/12h, vancomicina 1gr/8h, ampicilina 2gr/4h y gentamicina 80mg/8h.

La tinción Gram del LCR no presentaba flora bacteriana, los antígenos solubles (*H. Influenzae* B, *Streptococcus* grupo B, *S.Pneumoniae*, *N. Meningitidis* grupo A, B, C) y la PCR para herpes fueron negativas, sin embargo el cultivo aerobio fue positivo, aislándose *Listeria Monocytogenes*, también estaba presente en el hemocultivo. De esta forma la paciente fue diagnosticada de una meningitis por *Listeria Monocytogenes*, y se trató con ampicilina, gentamicina y vancomicina según antibiograma.

La paciente sufre distintas complicaciones mientras permanece en la UCI, entre las que destaca la existencia de un parálisis facial periférica derecha, así como una infección respiratoria, catalogada como neumonía nosocomial, que fue tratada con Meropenem; junto a lo anterior, presentó una reactivación de un herpes peribucal y un muguet oral. Durante su estancia hospitalaria mantuvo tensiones arteriales elevadas, por lo cual necesitó instauración de tratamiento antihipertensivo (enalapril y carvedilol).

Tras su mejoría clínica y pasado el estado crítico de la paciente se decide su traslado a planta, a cargo de Reumatología donde completa tratamiento antibiótico (ampicilina /4 semanas y gentamicina/ 2 semanas).

Las pruebas complementarias de control (analítica, TAC craneal, punción lumbar, hemocultivos y urocultivos) se encontraban dentro de la normalidad.

Dada la buena evolución de la paciente tras completar el tratamiento, se decide el alta a su domicilio al no necesitar de cuidados hospitalarios; se

le mantiene el tratamiento de su enfermedad de base. Actualmente, la paciente se encuentra estable.

## DISCUSIÓN

La infección, junto con la actividad lúpica (fundamentalmente renal), sigue siendo causa frecuente de morbilidad y mortalidad sobre todo en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad.<sup>3-4</sup>

Los factores que predisponen a la infección en pacientes con LES varían según las series y, entre ellos destacan: la actividad de la enfermedad, definida por la presencia de nefritis activa, hipocomplementemia y afectación multisistémica; el tratamiento con corticoides e inmunosupresores; la insuficiencia renal; la hospitalización reiterada y las alteraciones en el sistema inmune provocadas por la misma enfermedad.<sup>5</sup>

Dentro del espectro de las infecciones, las más frecuentes son las de origen urinario, seguidas de las cutáneas y en tercer lugar pero de mayor trascendencia clínica, las respiratorias, los cuadros sépticos, las infecciones del sistema nervioso central y las osteoarticulares. Por otra parte y debido al uso de tratamientos inmunosupresores en los meses previos y a la antibioterapia intensa en la sepsis por *Gran* negativos, obligan a pensar en las infecciones oportunistas por *Listeria*, *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Citomegalovirus* o *Nocardia*.<sup>6-7-8</sup>

La *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo que se adquiere fundamentalmente por vía digestiva a través de alimentos contaminados. Las formas clínicas varían desde casos de toxoinfección alimentaria hasta bacteriemias primarias y meningitis en los pacientes inmunodeprimidos. Representa la tercera causa de meningitis bacteriana después de *neumococo* y *meningococo*. El pronóstico depende de la enfermedad de base del paciente, siendo la mortalidad en algunas series del 33% cuando hay algún tipo de inmunosupresión.<sup>9</sup>

La afectación del sistema nervioso central (SNC) en un paciente con LES

puede plantear un diagnóstico diferencial difícil. Las manifestaciones neurológicas pueden ser debidas a una afectación primaria, secundaria a la enfermedad reumatológica o a una infección del SNC. No suele haber signos ni síntomas específicos y los hallazgos de laboratorio y técnicas de imagen a menudo no son concluyentes.<sup>10</sup>

La fiebre en estos pacientes también obliga a tener en cuenta dos opciones básicas de diagnóstico: la infección o la actividad de la enfermedad. A veces esto se complica debido al cambio de sintomatología que experimentan algunas infecciones al afectar a pacientes inmunodeprimidos, hecho que dificulta aún más el diagnóstico. Por todo ello se requiere una especial atención en la historia clínica y la exploración física. En ocasiones es necesario realizar diferentes y numerosas pruebas complementarias (TAC, RM, punción lumbar y serologías) para llegar a un diagnóstico definitivo. Antes de realizar pruebas complementarias más agresivas puede servirnos de ayuda la presencia de leucocitosis en el hemograma y el aumento de la PCR que orientan a un cuadro de etiología infecciosa. Sin embargo la elevación de la VSG suele relacionarse con la actividad de la enfermedad.<sup>11</sup> Últimamente se ha dado importancia a la procalcitonina<sup>12</sup> como marcador precoz de infección bacteriana.

Por tanto en pacientes con LES y en general con cualquier otra enfermedad del tejido conectivo, que desarrollan síndrome meníngeo, hay que hacer des-

pistaje precoz de *Listeria*<sup>13</sup>. Se recomienda realizar un tratamiento empírico mientras se confirma la sospecha del diagnóstico ya que el retraso en el tratamiento puede tener consecuencias irreparables.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002; 58:1214-20.
- 2.- J Sastre, M Tintoré, X Montalbán. Manifestaciones neuropsiquiátricas. En: *Lupus eritematoso sistémico*. J Font, MA Khamashta, M Viraldell, eds. *Lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: MRA ediciones. 2002:169-192.
- 3.- Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:345-51.
- 4.- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastian GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299-308.
- 5.- Noel V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Genereau T, Andre MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1141-1149.
- 6.- Cuadrado MJ, Khamashta MA. Pronóstico en el lupus eritematoso sistémico. En: J Font, M Khamashta, M Viraldell, eds. *Lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: MRA ediciones. 2002: 605.
- 7.- Zonana-Nacach A, Camargo-Corona A, Yáñez P, Sánchez L, Jiménez-Balderas FJ, Fraga A. Infecciones in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*. 2001; 10:505-10.
- 8.- Bosh X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, Ingemol M, Font J. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584-9
- 9.- San Juan Garrido R, López Medrano F, Díaz Pedroche C. Infecciones por *Listeria*. *Medicine* 2006; 9 (51): 3338-3343.
- 10.- Warnatz K, Meter H, Schumacher M, Wiese L, Prasse A, Petschner F, et al. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2003;62;50-57.
- 11.- Gil Espinosa V. Protocolo diagnóstico de la fiebre, en un paciente con conectivopatía. *Medicine* 2005; 9(30):1987-1988.
- 12.- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007 ;7(3):210-217.
- 13.- Kraus A, Cabral AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón Segovia D. *Listeria* in patients with connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1994; 21:635-638.

# Síndrome de Sweet secundario a enfermedad por arañazo de gato

ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS A\*, TEVAR SÁNCHEZ MI\*, GALICIA PUYOL S\*\*

\*Sección de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela

\*\*Servicio de Urgencias. Hospital Reina Sofía. Murcia

Correspondencia: Antonio Álvarez de Cienfuegos Rodríguez - Reumatología - CPE Orihuela - Avda. Teodomiro 22 - 03300 Orihuela - Alicante

✉ aalvarezdc@supercable.es

## RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 42 años que acude a urgencias por lesiones cutáneas, fundamentalmente en miembros superiores, acompañado de síndrome febril y artralgias en muñecas, codos y rodillas. Como antecedente nos refiere haber sufrido un arañazo de su gata, seis días antes de comenzar la sintomatología. En la analítica destacaba una leucocitosis con neutrofilia, y en la anatomía patológica de la biopsia cutánea se evidencia la existencia de un infiltrado dérmico de predominio neutrofílico sin vasculitis leucocitoclástica, compatible con una "dermatosis neutrofílica febril aguda" o síndrome de Sweet, con una muy buena respuesta a tratamiento corticoideo.

**Palabras clave:** Síndrome de Sweet, arañazo de gato.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sweet (SD) fue descrito por primera vez por el Dr. Robert Douglas Sweet en 1964 en la "British Journal of Dermatology", como una dermatosis neutrofílica febril aguda<sup>1</sup>. Es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, que se caracteriza por producir placas o nódulos dolorosos y calientes, fiebre, leucocitosis, un infiltrado neutrofílico dérmico difuso y por la rápida resolución de los síntomas y de las lesiones con glucocorticoides<sup>2</sup>. El SD puede afectar a todas las razas y presentarse a cualquier edad; sin embargo, se observa con más frecuencia entre la tercera y sexta década de la vida. Esta enfermedad afecta más a las mujeres, pero no se ha observado predominio de sexo en la población infantil ni en el SD cuando se asocia a neoplasia<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años, caucásica, ingresa-

da desde urgencias a cargo de reumatología por sospecha de vasculitis.

Entre los antecedentes personales destacaban: alergia a cloranfenicol y tetraciclinas, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tiroiditis de Hashimoto, asma extrínseco, intolerancia a la lactosa y menopausia quirúrgica. En tratamiento domiciliario con: broncodilatadores en crisis de asma, hormona tiroidea y enalapril/hidroclorotiazida. Convive con una gata como animal doméstico.

La clínica comienza una semana antes del ingreso con la aparición de dos o tres lesiones puntiformes, violáceas, sobrelevadas y no pruriginosas que fueron extendiéndose en número y tamaño en ambos antebrazos, con predominio en el antebrazo izquierdo (Figura 1), junto con la aparición de lesiones induradas violáceas en rodillas. Se acompañaba de fiebre de hasta 38°C, artralgias de ritmo inflamatorio y localización variable, sobre todo en muñecas,

codos y rodillas. La paciente refiere haber sido arañada por su gata seis días antes de la aparición de las primeras lesiones cutáneas.

A la exploración física la paciente estaba consciente, orientada, colaboradora, con regular estado general, normohidratada y perfundida, cifras de tensión arterial: 110/70, saturación de oxígeno 98% sin FiO<sub>2</sub>, afebril, con sobrepeso. No se palpaban adenopatías axilares, laterocervicales, inguinales, ni supraclaviculares. La auscultación cardio-respiratoria era rítmica, sin soplos a 70 lpm, murmullo vesicular conservado, sibilantes espiratorios aislados. Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación, no masas ni organomegalias, con ruidos abdominales presentes. A nivel de miembros inferiores no presentaba edemas, ni signos de trombosis venosa profunda, los pulsos pedios estaban presentes y eran simétricos. En aparato locomotor presentaba molestias a la palpación y a la movilización de muñecas, codos y rodillas sin signos de flogosis. Piel y faneras: lesiones violáceas sobrelevadas de 0,5 a 3 cm de diámetro mayor a nivel de antebrazos, lesiones induradas violáceas en rodillas y tres lesiones rosáceas con punto de fluctuación en el centro, en dorso de mano derecha.

La analítica evidenció leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, VSG 82 mm/h, PCR 7.62 mg/dl (VN < 1 mg/dl), fibrinógeno de 547 mg/dl, TSH 0.08 mU/L, no había alteraciones en la bioquímica, coagulación ni sedimento de orina. Los marcadores tumorales, los ANA, ENA, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y ANCA fueron negativos. LA prueba de mantoux fue negativa. El estudio serológico para virus de la hepatitis B y C, virus herpes simple, salmonella, yersinia, francisella, chlamydia, brucela, rickettsia, sífilis, VIH y anaplasma, resultaron negativas, sin embargo la serología de bartonella henselae fue positiva a título 1/1024.

El estudio radiológico de tórax, manos, codos y rodillas fue normal. ECG: ritmo sinusal sin alteraciones del ST ni de la repolarización.

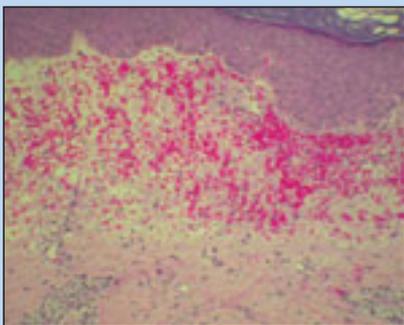
Se realizó interconsulta al servicio de

FIGURA 1



*Lesiones puntiformes, violáceas, sobreelevadas, no pruriginosas en antebrazo.*

FIGURA 2



*Estudio anatómico-patológico lesional, con lesiones de síndrome de Sweet, en el que se observan infiltrado neutrofílico perivascular, sin signos de vasculitis.*

dermatología quien realizó una biopsia cutánea (Figura 2) que fue informada como Síndrome de Sweet.

Dada la sospecha de vasculitis se inició tratamiento con esteroides a dosis de 1mg/kg de peso/día de prednisona por el servicio de urgencias, mejorando paulatinamente hasta desaparecer las lesiones cutáneas y las artralgias, y normalizándose los reactantes de fase aguda, una vez recibida la serología, se realizó una interconsulta al servicio de infecciosas, quién indicó asociar al tratamiento doxiciclina a dosis de 100 mg cada 12 horas durante 10 días. Se ha ido reduciendo la dosis de esteroides a razón de 10 mg/semana de prednisona por consulta sin reagudización del cuadro.

## DISCUSIÓN

El SD se puede dividir en cuatro grupos (2):

1. Clásico o idiopático: corresponde a la mayoría de los casos, afecta generalmente a mujeres de edad media con antecedentes de infección gastrointestinal o de las vías respiratorias altas.

2. Asociado a procesos inflamatorios, infecciosos o enfermedades autoinmunes.

3. Paraneoplásico: las neoplasias hematológicas constituyen el 85% de los casos, siendo las más frecuentes la leucemia mieloide aguda y los linfomas.

4. Asociado a fármacos.

Como manifestaciones clínicas más importantes se describen<sup>3,4</sup>:

- Manifestaciones cutáneas: consisten en pápulas, placas o nódulos dolorosos y calientes, indurados, eritematosos y violáceos; afecta con mayor frecuencia a las extremidades superiores, la cabeza, el cuello, y la porción superior del tronco.

- Manifestaciones extracutáneas: fiebre, síndrome pseudogripal, afectación ocular (conjuntivitis, epiescleritis e iridociclitis), artralgias, mialgias y afectación de órganos internos como el pulmón (infiltrados intersticiales bilaterales difusos, bronquiolitis obliterante, derrame pleural y neumonía), riñón (insuficiencia renal aguda), hígado (hepatitis autoinmune), páncreas y sistema nervioso central (encefalitis).

Los hallazgos de laboratorio<sup>5</sup> en el SD no son específicos: elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, leucocitosis con neutrofilia en más del 70% de los casos.

A la hora de realizar el diagnóstico del SD se distingue entre criterios mayores y criterios menores de diagnóstico<sup>6</sup>.

Los criterios mayores son:

1. Inicio brusco de placas o nódulos eritematosos dolorosos.

2. Infiltrado de predominio neutrofílico en dermis sin vasculitis leucocitoclástica.

Los criterios menores son:

1. Fiebre de más de 38°C.

2. Asociación con una enfermedad hematológica o visceral maligna, enfermedad inflamatoria, embarazo, antecedente de un proceso infeccioso respiratorio superior o gastrointestinal, aplicación reciente de vacuna.

3. Velocidad de sedimentación globular superior a 20, proteína C reactiva positiva, leucocitosis con neutrofilia.

4. Buena respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos.

Para el diagnóstico del SD es necesaria la presencia de dos criterios mayores y de al menos dos criterios menores. En el diagnóstico diferencial se debe incluir el: eritema multiforme, eritema nudoso, eritema elevatum diutinum, vasculitis leucocitoclásticas, penfigoide ampolloso, pioderma gangrenoso e hidroadenitis neutrofílica ecrina.

El tratamiento de elección es la prednisona, habitualmente se inicia el tratamiento con una dosis de 40 mg/día durante una semana, seguido de 30 mg/día la segunda semana, 20 mg/día la tercera semana y 10 mg/día durante una o dos semanas más. Aunque el SD responde con rapidez a los corticoides, tiende a la recurrencia en un 25% de los casos. Algunos de los medicamentos que se han utilizado para disminuir la terapia con corticoides orales son: colchicina<sup>7</sup>, yoduro potásico, antiinflamatorios no esteroideos<sup>8</sup>, dapsona, ciclosporina y ciclofosfamida<sup>9</sup>.

Referente a la enfermedad por arañazo de gato, es una infección causada por *Bartonella henselae*<sup>10</sup> y caracterizada por linfadenitis regional y formación de un pápula en la zona del arañazo de gato, que aparece habitualmente a los 3-10 días del arañazo. Suelen acompañar a la linfadenopatía: fiebre, malestar general, cefalea y anorexia<sup>11</sup>, y como manifestaciones inusuales se encuentran: el síndrome oculoglandular de Parinaud<sup>12</sup>, anomalías neurológicas<sup>13</sup> y enfermedad granulomatosa hepática<sup>14</sup>. El diagnóstico se puede confirmar por la presencia de anticuerpos contra *B. henselae*. El tratamiento consiste en eritromicina, 500 mg cada 6 horas, o doxiciclina, 100 mg cada 12 horas, la azitromicina es un equivalente apropiado.

En nuestro caso, tanto la clínica como la anatomía patológica demostró el diagnóstico de SD, con muy buena respuesta al tratamiento corticoideo. Dado el antecedente que nos refería la paciente de haber sufrido arañazos por parte de su gato, se le solicitaron las serologías oportunas, llegando al diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato. La aparición del SD secundario a la sensibilización por bartonella no es un hecho frecuente, pero sí está descrito en la literatura<sup>15</sup>, por lo que nos parece interesante la presentación de este caso por la rareza del mismo, y para que se tenga en cuenta como posible causa de SD.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 74:349-56.
- 2.- García Carrasco M, Vera Recabarren M, Pérez Priego M, Levy R. Síndrome de Sweet. En: M. Ramos Casals, M. García Carrasco, J. Rosas Gómez de Salazar, J. Calvo Alén, J. Font Franco: Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Ed. Masson 2005. 611-618.
- 3.- Kemmett D, Hunter JA. Sweet's syndrome: A clinicopathologic review of 29 cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:503.
- 4.- Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:535.
- 5.- Philip RC. Sweet's syndrome - a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:34.
- 6.- Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37:167.
- 7.- Sullivan TP, King LE Jr, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:993-9.
- 8.- Jeanfils S, Joly P, Young P, et al. Indomethacin treatment of eighteen patients with Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:436-9.
- 9.- Evans AV, Sabroe RA, Liddell K, et al. Lymphocytic infiltrates as a presenting feature of Sweet's syndrome with myelodysplasia and response to cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 2002; 16; 1087-90.
- 10.- Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to "Rochalimaea henselae" antigen in suspected cat scratch disease. *Lancet* 1992; 339:1443.
- 11.- Moriarty RA, Margileth AM. Cat-scratch disease. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:575.
- 12.- Cunningham ET, Koehler JE. Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:340.
- 13.- Marra CM. Neurological complications of Bartonella henselae infection. *Curr Opin Neurol* 1995;8:164.
- 14.- Lenoir AA, Storch GA, DeSchryver-Keckemeti K, et al. Granulomatous hepatitis associated with cat scratch disease. *Lancet* 1988; 1:1132.
- 15.- Fett DL, Gibson LE, Su WPD. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:234-240.

GALERÍA DE IMÁGENES



FIGURA 1A

## Reacción de fototoxicidad por naproxeno

Ivorra J, Muñoz S, Chalmeta I, Senabre JM, Valls E, Fernández-Llanio N, Alegre JJ, Beltrán E, Román JA. Sección Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia



FIGURA 1B

Reacción de fototoxicidad por naproxeno. Eritema facial (fig. 1A) y dorso de manos (Fig. 1B). Es típico que respete las zonas por debajo de mejillas y nariz.

## Fibrosis pulmonar

Belmonte M. Sección Reumatología. Hospital General de Castellón.



FIGURA 2A



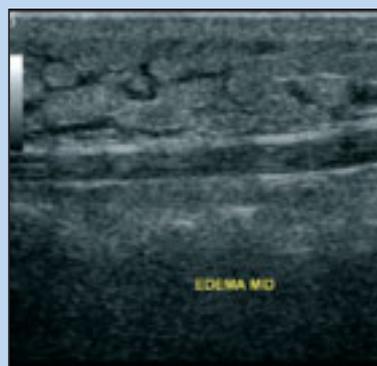
FIGURA 2B

Paciente con fibrosis pulmonar (Fig. 2A) y acropaquias (Fig. 2B).

## Edemas: imagen en ecografía

Rosas J, Martín R, Santos G. Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

Ecografía en escala de grises de miembro inferior con imagen característica de edema del tejido celular subcutáneo.



## Osteonecrosis aséptica de hombro

Martín R, Rosas J, Santos G. Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.



Radiografía AP de hombro, con osteonecrosis de cabeza humeral.

# ¿Está indicado el uso de aspirina durante el embarazo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sin Síndrome antifosfolípido?

ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS A\*, TEVAR MI\*, GALICIA S\*\*

\*Sección de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante

\*\*Servicio de Urgencias. Hospital Reina Sofía. Murcia

Correspondencia: Antonio Álvarez de Cienfuegos Rodríguez - Reumatología CPE Orihuela - Avda. Teodomiro 22 - 03300 Orihuela - Alicante

✉ aalvarezdc@supercable.es

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad diseminada autoinmunitaria crónica que afecta a mujeres en edad de procrear. Su rasgo característico inmunológico es la presencia de anticuerpos séricos contra una serie de antígenos nucleares, como anticuerpo anti-nuclear (ANA), anticuerpos contra ADN de doble cadena (ADNdc), Smith (Sm), ribonucleoproteína (RNP), SS-A/Ro y SS-B/La, así como anticuerpos anticardiolipina (ACL) y glucoproteína  $\beta_2$  I (GPI) y anticoagulante lúpico (LAC).

La presentación clínica del LES varía desde síntomas inespecíficos leves de fatiga, cefalea, fotosensibilidad, aftas bucales, artralgias/artritis y exantema, a una afectación potencialmente mortal de órganos fundamentales con enfermedad pulmonar, neuropsiquiátrica y renal. Algunas pacientes tienen manifestaciones de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APLA), con episodios trombóticos arteriales y venosos y muerte fetal recurrente.

Aunque la causa del LES sigue siendo desconocida, numerosos estudios recientes han esclarecido los aspectos inmunológicos básicos relacionados con su patogenia. Un elemento crucial en el inicio de una exacerbación lúpica parece ser una respuesta inmunitaria innata a inmunocomplejos que contienen ADN. Tal respuesta está mediada por la producción de IFN- $\alpha$  y un despla-

zamiento al predominio de las citocinas Th2, en particular la IL-10.

El embarazo normal también se caracteriza por un desplazamiento de este tipo, que es una consecuencia fisiológica de la inducción, por las hormonas sexuales, de tolerancia inmunitaria materna al feto. Por consiguiente, en las pacientes afectadas por una enfermedad autoinmunitaria subyacente mediada por las citocinas Th2, como el LES, la gestación puede exacerbar su enfermedad<sup>1</sup>.

La aparición de complicaciones fetales en las gestaciones de pacientes con LES es superior a la observada en la población general, un hecho que se ha relacionado con la enfermedad renal materna, las historias previas de pérdidas fetales o la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas fetales, retraso en el crecimiento intrauterino y prematuridad.

El tratamiento de la gestante con LES debe ser individualizado en cada caso. Idealmente, el embarazo deberá planificarse en una época de inactividad de la enfermedad, ya que es bien sabido que los embarazos en mujeres en las que el LES lleva por lo menos seis meses de inactividad tiene un curso más favorable<sup>2</sup>.

## PREGUNTA

¿Existen evidencias para indicar el tratamiento profiláctico de posibles compli-

caciones obstétricas con ácido acetil salicílico en pacientes con lupus embarazadas sin síndrome antifosfolípido asociado?

## ESTRATEGIA

Se realizaron búsquedas sistemáticas en la biblioteca Cochrane plus y en la base de datos MEDLINE, utilizando combinaciones de las palabras clave: "lupus" and "pregnancy" and "aspirin".

## RESULTADOS

En nuestra búsqueda no hemos encontrado ni un solo estudio en el que se incluyan solamente pacientes embarazadas con LES sin síndrome antifosfolípido y el uso de aspirina de forma profiláctica para prevenir posibles complicaciones obstétricas.

Hemos encontrado un estudio prospectivo, en el cual se incluyen pacientes embarazadas con LES con y sin síndrome antifosfolípido, pues la mayoría de artículos publicados estudian el uso de aspirina en pacientes embarazadas con LES y síndrome antifosfolípido asociado, o el uso de aspirina de forma profiláctica para prevenir la preeclampsia. Pero nosotros, ciñéndonos estrictamente a la pregunta vamos a resumir el estudio llevado a cabo por Kaaja y cols.

Se trata de un estudio randomizado controlado con placebo cuyo objetivo fue estudiar los cambios en la producción de prostaciclina/tromboxano durante el embarazo en pacientes con LES y controles sanos y el posible beneficio de utilizar dosis bajas de aspirina. Se determinaron en orina los metabolitos de la prostaciclina y del tromboxano. El estudio incluía 14 mujeres embarazadas con LES, 6 de las cuales tenían anticuerpos antifosfolípido. Las pacientes fueron randomizadas para recibir 50 mg de aspirina diaria (6 mujeres) o placebo (8 mujeres). Nueve mujeres embarazadas sanas hicieron de controles. La producción de prostaciclina fue normal al principio del embarazo en mujeres con LES pero se redujo al final del embarazo en aquellas mujeres sin anticuerpos antifosfolípido. La producción de tromboxano se incrementó en los pacientes

con LES comparado con los controles, y este incremento fue mayor en aquellas pacientes que presentaban anticuerpos antifosfolípido. La aspirina elimina el incremento de tromboxano sin afectar la producción de prostaciclina<sup>3</sup>.

### CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura, no hay datos para poder responder adecuadamente a la pregunta formulada. En el único estudio que hemos podido analizar se ve que en pacientes con LES sin anticuerpos antifosfolípido se incrementa la producción de tromboxano, pero no sabemos si ese incremento sería suficiente como para incrementar de forma significativa las complicaciones obstétricas, como así ocurre en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

Sin embargo hay que tener en cuenta

que la preeclampsia es más frecuente en las pacientes con LES que en las mujeres sanas<sup>4,5,6</sup> y que el tratamiento con ácido acetil salicílico a dosis bajas de forma profiláctica parece reducir el riesgo de preeclampsia<sup>6</sup>, aunque son necesarios estudios más específicos para poder contestar la pregunta.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Molad Y. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006; 18:613-617.
- 2.- Jiménez Hernández S, Lázaro I, Carmona Herrera F, Font Franco J. Embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas. En: M. Ramos Casals, M. García Carrasco, J. Rosas Gómez de Salazar, J. Calvo Alén, J. Font Franco: Enfermedades autoinmunes sis-

témicas y reumatológicas. Ed. Masson 2005. 673-688.

- 3.- Kaaja R, Julkunen H, Viinikka L, Ylikorkala O. Production of prostacyclin and thromboxane in lupus pregnancies: effect of small dose of aspirin. *Cochrane Database Syst Rev.* 1993; (3):CN00091105. Review.
- 4.- Molad Y, Borkowski T, Monselise A, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy : a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005; 14:145-151.
- 5.- Chakravarty EF, Nelson L, Krishman E. Obstetric hospitalizations in the United States for Women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:899-907.
- 6.- Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 148-155.

## Actitud en un paciente con biológico y aparición de ANA/AntiDNA positivos sin síntomas

RUIZ DE ALDA MG, MÍNGUEZ M

Sección Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Juan. Alicante

Correspondencia: Mauricio Mínguez Vega - Sección Reumatología - Hospital Clínico Universitario San Juan - Ctra. Alicante-Valencia s/n - 03550 Alicante

✉ minguez\_mau@gva.es

### INTRODUCCIÓN

Los fármacos anti-TNF alfa están plenamente implantados dentro de la reumatología como tratamiento de la artritis reumatoide, las artritis psoriásicas o las espondiloartropatías, entre otras conectivopatías, por haber demostrado ser altamente beneficiosos para la mayoría de pacientes refractarios a los clásicos tratamientos con fármacos inductores de remisión. Su uso, sin embargo, conlleva la detección en el suero de muchos de estos pacientes de autoanticuerpos, tales como los antinucleares (ANA) o los anti-DNAs, pero también de los

anticardiolipina, ANCA, antitiroideos y AMA<sup>1,2</sup>.

En el caso del infliximab, los ensayos clínicos revelan que induce el desarrollo de ANA y anti-DNA en el 60-86% y 13-57% respectivamente de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide<sup>3,4</sup> mientras que en espondiloartropatías, la prevalencia de ANA varía entre 11,4 y 19%<sup>5</sup>. Los porcentajes descritos para el etanercept y el adalimumab son inferiores<sup>2</sup>.

En la patogenia de este fenómeno se ha involucrado la activación de las células B, las alteraciones de la apoptosis y

el incremento de la exposición de antígenos del núcleo al sistema inmune.

A pesar de todo, las implicaciones clínicas y biológicas de este fenómeno siguen sin estar completamente dilucidadas.

### ESTRATEGIA

Para conocer la actitud que debemos seguir ante un paciente tratado con alguno de estos fármacos cuando observemos la positividad de los anticuerpos antinucleares o anti-DNA realizamos una búsqueda bibliográfica cruzando los términos anti-TNF y ANA e Infliximab, Etanercept o Adalimumab y ANA en las siguientes bibliotecas médicas: Biblioteca Cochrane Plus, PUBMED, PROQUEST Medical Library y EBSCO Biomedical Reference Collection (seleccionando las bases de datos Medline y Biomedical Reference Collection). Se han escogido aquellos ensayos clínicos o revisiones que estaban relacionados con enfermedades reumáticas y escritos en español o inglés:

1- Biblioteca Cochrane Plus: No obtuvimos ningún resultado

2- PUBMED: Encontramos siete

ensayos clínicos de los cuales sólo cinco hacían referencia a problemas reumáticos<sup>6,7,8,9,10</sup> y cinco revisiones, de las que finalmente sólo dos servían para responder a nuestra pregunta<sup>11,12</sup>

3- PROQUEST Medical Library: Donde seleccionamos tres artículos<sup>6,3,13</sup>

4- EBSCO Biomedical Reference Collection: Donde aparecieron otros tres artículos útiles<sup>14,15,16</sup>

## RESULTADOS

En la práctica clínica habitual, en pacientes tratados con anti-TNF alfa puede detectarse "de novo" la presencia de ANA y anti-DNA, especialmente durante el primer año tras su introducción. La positivización parece más frecuente en los tratados con Infliximab –sin que se aprecien diferencias significativas si lo hacen en monoterapia o en combinación con metotrexato<sup>1,12</sup>–, que con etanercept o adalimumab, siendo en este último la proporción inferior a los otros anti-TNF<sup>1,4,9,11</sup>. Asimismo, aunque su presencia es independiente de la enfermedad de base, son más frecuentes en pacientes tratados por Artritis Reumatoide que por Espondiloartropatía, estando también descritos en otras conectivopatías<sup>10</sup>. Tampoco es un efecto de clase puro de estos fármacos. Los isotipos de anti-DNAs que se detectan son casi exclusivamente IgM o IgM/IgA, los cuales desaparecen al interrumpir el tratamiento. Tampoco se suelen observar anticuerpos anti-histona ni otros hallazgos serológicos o clínicos relevantes de un lupus<sup>2,3,6,12</sup>.

La proporción de pacientes que desarrollan un lupus-like pese a la presencia de ANA y/o anti-DNA es muy baja (inferior al 0.6%), y las manifestaciones clínicas cesan al interrumpir la terapia<sup>5</sup>.

## CONCLUSIONES

En respuesta a la pregunta formulada, podemos afirmar que la posibilidad de que un paciente que este siendo tratado con un anti-TNF y al que le detectamos unos ANA/anti-DNA positivos, inexistentes previamente, presente manifestaciones clínicas sugestivas de lupus inducido es muy escasa y, en cualquier caso,

no debe suponer una limitación en nuestra práctica clínica. También podemos decir, que en ausencia de clínica característica de lupus eritematoso sistémico, no existe indicación para realizar el escrining de anticuepos ANA y Anti-DNA a estos pacientes

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M et al. Anti-TNF<sub>α</sub> therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006;26: 209-214.
- 2.- Ziolkowska M, Maslinski W. Laboratory changes on anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 267-273.
- 3.- Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Binvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R535-R543.
- 4.- Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN: Assesment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ : findings in open-label and randomised placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43: 2383-23390
- 5.- Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D, Herssens A, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF(alpha) monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis: One year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(3): 207-13.
- 6.- Marzo-Ortega H, MC Gonagle D, Jarret S et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankyloing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-1575.
- 7.- De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, M. Veys E, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-strnded DNA autoantibodies as main Antinuclear reacti-

vity. *Arthritis Rheum* 2005, 52(7):2192-2201.

8.- De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F, Veys EM, De keyser F. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (4):1015-23.

9.- Braun J, Brandt J, Listing J et al. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis *Arthritis Rheum* 2003; 48 (8):2224-33.

10.- Van den Bosch F, Kruithof E., Baeten D., Herssens A., de Keyser F, Mielants H., Veys E. M. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  ( Infiximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:755-65.

11.- L De Rycke, D Baeten, E Kruithof, F Van den Bosch, et al. The effect of TNF alpha blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications. *Lupus*. 2005; 14 (12): 931-937.

12.- Taylor PC. Anti-TNF  $\alpha$  therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Intern Med*, 2003; 42(1):15-20.

13.- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, de Portu S, et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(1): 1 - 8

14.- Elezoglou A Infliximab treatment-induced formation of autoantibodies is common in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25 (4 Suppl 45), pp. S65-9.

15.- Fusconi M., Vannini A, Dall'Aglio AC, Pappas G, Bianchi, FB, Zauli D. Etanercept and infliximab induce the same serological autoimmune modifications in patients with rheumatoid arthritis., *Rheumatol Int*, 2007; 28 (1), pp. 47-9

16.- Eriksson C Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha., *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (3), pp. 403-7.

# Seguridad del tratamiento con antipalúdicos en pacientes con conectivopatías: revisión de la evidencia

CHALMETA I, IVORRA J, ROMÁN J

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Inmaculada Chalmeta - Sección de Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia - Avda Gaspar Aguilar, 90 - 36017 Valencia

✉ inchave@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

El primer conocimiento que se tiene de los antipalúdicos (AP) data del siglo XVII, cuando la condesa de Chinchón enfermó de malaria y fue tratada con unos polvos de la corteza del quino utilizados por los indios peruanos desde la antigüedad. Pasaron 2 siglos hasta que se descubrió su utilidad como fármaco antirreumático. En España están comercializadas la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ), que químicamente son 4-aminoquinoleínas, y sólo se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por un hidroxilo. Esta formulación no resta eficacia y confiere menos toxicidad a la HCQ<sup>1</sup>.

La característica más importante de estos compuestos es su depósito en los tejidos en forma de vesículas, desde donde ejercen su acción tanto tóxica como terapéutica y donde pueden permanecer hasta 5 años. La máxima concentración se observa en los tejidos ricos en melanina, como la piel y la retina. Aunque se han descrito gran variedad de efectos adversos, los AP han mostrado un buen perfil de seguridad cuando se han comparado con otros fármacos de segunda línea<sup>2</sup>. Los más frecuentes y, afortunadamente menos graves, son gastrointestinales (10%) y cutáneos (3%). La toxicidad más grave es la que afecta a la retina y a la unión neuromuscular. Es aconsejable vigilar a los pacientes con situación de potencial excitabilidad como trastornos bipolares, epilépticos o en tratamiento con excitantes, pues debido a la acción estimulante

de la corteza cerebral, los AP pueden ocasionar brotes psicóticos y convulsiones en este tipo de enfermos. Otros acontecimientos más raros son las discrasias sanguíneas con CQ en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y deterioro de la función renal<sup>1</sup>.

## PREGUNTA

1. ¿Son seguros los antipalúdicos cuando se utilizan en pacientes con conectivopatías?

2. ¿Qué riesgo conlleva la administración de estos fármacos en este grupo de pacientes?

Revisaremos, además, si es seguro utilizarlos durante el período gestacional y la lactancia.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en Pubmed y en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews -CDSR) de la Biblioteca Cochrane Plus, utilizando las combinaciones de las palabras toxicity, hydroxychloroquine, chloroquine, pregnancy, ocular, miopathy, cardiopathy, con restricción de los estudios a humanos.

Se obtuvieron 4 ensayos clínicos en gestantes con LES, 1 estudio prospectivo diseñado específicamente para retinopatía en pacientes con HQ y 1 en miotoxicidad. Hemos encontrado, fundamentalmente, un número limitado de casos clínicos y revisiones retrospectivas de series pequeñas que resumiremos a continuación.

## RESULTADOS

### 1. Gestación y lactancia

Hay cierta polémica acerca de la utilización de los AP en el embarazo puesto que son fármacos que atraviesan la barrera placentaria, y en estudios animales se depositan en los tejidos pigmentarios como la retina<sup>4</sup>. En humanos, hay poca evidencia de teratogenicidad<sup>5</sup> de la CQ y ninguna con HCQ. Los ensayos clínicos llevados a cabo en gestantes con LES y AR son limitados; sólo en 3 de ellos existe una rama placebo<sup>6,7,8</sup>. Hemos encontrado además, revisiones de pequeñas series de pacientes<sup>9,10,11,12</sup> que tomaron HQ durante la gestación. Los 7 estudios suman un total de 295 embarazos y ninguno muestra teratogenicidad, ni riesgo para el embarazo.

En cuanto a la opinión de los expertos, una encuesta realizada a 78 expertos en lupus y embarazo, puso de manifiesto que el 63% de los especialistas mantenía la HCQ durante el embarazo a veces o siempre<sup>13</sup>.

### 2. Toxicidad ocular

Las manifestaciones oculares producidas por los AP son de 3 tipos.

La primera en aparecer son los defectos visuales de acomodación, que son reversibles, por lo que es importante su detección precoz.

Los depósitos corneales aparecen en un 90% con la CQ y sólo en un 5% con la HCQ, son asintomáticos o producen ciertos halos luminosos; aunque no tienen una relación directa con la toxicidad retiniana; cuando son muy abundantes pueden alertar acerca de la necesidad de una vigilancia más estrecha. Son reversibles al suspender el fármaco.

La retinopatía por depósito del fármaco en los tejidos pigmentarios retinianos produce defectos visuales periféricos al principio, y posteriormente centrales que pueden llegar a ocasionar ceguera permanente. Se calcula que la incidencia<sup>14</sup> es del 10% de los pacientes con CQ y el 3-4% con HCQ, si no realizan controles oftalmológicos periódicos. Las lesiones iniciales pueden verse en el fondo de ojo, pero interesa diagnosticarlas precozmente mediante la

campimetría para evitar su progresión. Cuando aparece la imagen de ojo de buey son irreversibles, progresando a la degeneración del epitelio pigmentario con resultado de ceguera.

Sólo hemos encontrado un estudio diseñado de forma prospectiva, pero sin brazo control, en una cohorte de 256 pacientes con AR y LES en tratamiento con HQ; se les efectuó un seguimiento cada 6 meses durante 10 años y luego anualmente. Ninguno de los pacientes desarrolló retinopatía en los primeros 6 años. Sólo dos pacientes desarrollaron maculopatía a los 8 y 6.5 años de tratamiento.

La Academia Americana de Oftalmología (AAO) revisó en el año 2000 la incidencia de toxicidad por CQ y HCQ publicada en la bibliografía médica, y observó sólo 20 casos de retinopatía entre 1 millón de individuos que estaban usando estos fármacos a las dosis aconsejadas (6,5 mg/kg/día para la HCQ y 4 mg/kg/día para la CQ) y por un tiempo menor de 5 años; por lo tanto, la toxicidad es infrecuente si se cumplen las normas de dosis y tiempo de exposición<sup>16</sup>. La vigilancia según la AAO requiere el estudio inicial de la agudeza visual, exploración corneal con lámpara de hendidura y fondo de ojo con la pupila dilatada, campimetría y test de color. Si el paciente presenta un defecto retiniano previo, puede ser optativo efectuar otros estudios electrofisiológicos. Se establece que el riesgo viene definido por la dosis, los años de tratamiento, el hábito constitucional, la edad y la función hepatorenal.

### 3. Miotoxicidad por antipalúdicos

Se trata de una miopatía vacuolar por depósito del fármaco dentro de las vacuolas de la miofibrilla en el músculo estriado. Se asocia más a la CQ que a la HCQ, pero está descrita con ambas. El desarrollo de este efecto adverso está relacionado con factores de riesgo como la edad, la dosis, el tiempo de exposición y la función hepatorenal.

Puede producir 2 cuadros clínicos potencialmente graves: la cardiomiopatía y la neuromiopatía.

#### *Cardiomiopatía*

El cuadro clínico más grave es la cardiomiopatía descrita tanto en intoxicaciones agudas como con el consumo crónico<sup>17,18</sup> de estos antipalúdicos. Los 3 primeros casos de BAVC en pacientes adultos con LES fueron publicados en 1965<sup>19,20</sup> y desde entonces son varios los casos<sup>21,22,23,24</sup> de insuficiencia cardíaca, miocardiopatía restrictiva o bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) que se han relacionado con el consumo de estos fármacos.

En general, el BAVC aparece tras períodos de tratamientos muy prolongados de AP (entre 2 y 30 años) y con dosis acumuladas muy elevadas (100-5000 g)<sup>25,26</sup>. No obstante, se han comunicado casos en los que el BAVC se desarrolló después de tratamientos extremadamente cortos, como en el paciente de Comin-Colet<sup>27</sup>, en el que el trastorno de conducción se desarrolló una semana después de iniciado el tratamiento con APS.

La literatura<sup>28,29</sup> indica que la cardiotoxicidad por antipalúdicos puede ser de particular importancia en pacientes con LES puesto que presentan un riesgo aumentado de cardiopatía y arteriosclerosis acelerada. La biopsia endomiocárdica<sup>29</sup> muestra una constelación de hallazgos, que afectan preferentemente al septum (lo que justificaría la frecuencia de trastornos de la conducción) entre los que se incluyen la miopatía vacuolar, cuerpos mieloides y cuerpos curvilíneos.

Sanchez Román<sup>30</sup> y cols han publicado la serie más extensa de pacientes con LES y BAVC, todos ellos en tratamiento con CQ una media de 110 meses (límites 5-216 meses); 3 pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca (miocardiopatía dilatada en 2 y restrictiva en 1); en 2 se asociaron rasgos de miopatía (elevación de enzimas musculares junto con patrón electromiográfico compatible en una de ellas) de carácter subclínico, con balance muscular normal (no se practicó biopsia muscular); una paciente desarrolló una maculopatía bilateral por CQ.

#### *Neuromiopatía*

Un estudio prospectivo<sup>31</sup> llevado a cabo en 119 pacientes (50% con artritis

reumatoide) concluye que la prevalencia de neuromiopatía es más alta de lo que se cree. La determinación periódica de enzimas musculares (CPK, LDH y aldolasa) puede ser un buen método de screening. De hecho, en este grupo de pacientes, el 18% tuvo elevación de enzimas musculares tras 6 meses de iniciado el tratamiento. Si se observa una elevación persistente de enzimas musculares es aconsejable efectuar un estudio electromiográfico para descartar miopatía subyacente.

### CONCLUSIONES

1. Aunque se considera a los AP fármacos con un perfil de seguridad bueno no están exentos de efectos secundarios, algunos de ellos graves y potencialmente letales.

2. Los resultados de ensayos clínicos y pequeñas series apoyan la seguridad de HQ durante la gestación y la lactancia.

3. Las revisiones de series de pacientes y el pequeño número de casos comunicados de retinopatía permiten establecer que la toxicidad ocular es infrecuente si se cumplen las normas de dosis y tiempo de exposición.

4. Los trastornos de conducción AV parecen más frecuentes en pacientes con LES, por lo que es recomendable la realización de un ECG previo al inicio del tratamiento que permita detectar posibles alteraciones de la conducción, en cuyo caso se desaconseja el tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S11-5.
- 2.- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1117-25.
- 3.- Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 1994;20:243-63.
- 4.- Ullberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic

- drugs in the foetal eye. *Nature*. 1970;227:1257-8.
- 5.- Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety*. 1996;14:131-45.
- 6.- Parke AL, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE. *J Rheumatol*. 1996;23:1715-8.
- 7.- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10:401-4.
- 8.- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong Du LT, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3207-11.
- 9.- Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:486-8.
- 10.- Goupille P. Grossesse et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum. (Suppl Pédagogique)*. 1997;64:174SP-82SP.
- 11.- Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet*. 2001;358:813-4.
- 12.- Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005;25:86-9.
- 13.- Al-Herz A, Schulzer M, Esdaile JM. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol*. 2002;29:700-6.
- 14.- Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med*. 1983;75:25-34.
- 15.- The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: A reappraisal. Mavrikakis I, Sfrikakis P, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos Ch, Mavrikakis M. *Ophthalmology*, Volume 110,(7)July 2003:1321-6.
- 16.- Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109:1377-82.
- 17.- Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173-5
- 18.- Cervera A, Espinosa G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:301.
- 19.- Mevorach D, Raz E, Shalev O, Steiner I, Ben-Chetrit E. Complete heart block and seizures in a adult with systemic lupus erythematosus. A possible pathophysiologic role for anti SSA/Ro and anti SSB/La autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 1993;36:259-62.
- 20.- Gordon PA, Rosenthal E, Kamashta MA, Huges GRV. Absence os conduction defects in the echocardiograms of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol*. 2001;28:366-9.
- 21.- Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wrancisz JK. The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. *Lupus*. 2006;15(8):521-5.
- 22.- El Haichaoui S, Amine B, Saoud B, Guedira N, Allali F, Hajjaj-Hassouni N. Complete auriculoventricular block during chloroquine treatment. *Rev Med Interne*. 2007 Feb;28(2):134-6.
- 23.- Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srairi JE, el Hassani S, Fellat R, Benomar M. Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Jan;65(1):58-62.
- 24.- Keating RJ, Bhatia S, Amin S, Williams A, Sinak LJ, Edwards WD. Hydroxychloroquine-induced cardiotoxicity in a 39-year-old woman with systemic lupus erythematosus and systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Sep;18(9):981.
- 25.- Verny C, De Gennes C, Sebastian P, Le Thi HD, Chapelon C, Piette JC, et al. Troubles de la conduction cardiaque au cours d'un traitement prolongé par chloroquine. Deux nouvelles observations. *Presse Med*. 1992;21:800-4.
- 26.- Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart*. 1999;81:221-3
- 27.- Comín-Colet J, Sánchez-Corral MA, Alegre Sancho JJ, Valverde J, López-Gómez D, Sabaté X, et al. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus*. 2001;10:59-62.
- 28.- Ladipo GO, Essien EE, Andy JJ. Complete heart block in chronic chloroquine poisoning. *Int J Cardiol*. 1983;4:189-200.
- 29.- Nord JE, Shah PK, Rinaldi RZ, Weisman MH. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:336-51.
- 30.- Sánchez Román J, Ocaña Medina C, García Hernández F, González León R, Garrido Rasco R, Colorado Bonilla R, González Escribano F, Wichmann I. Bloqueo auriculoventricular completo en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Casuística propia y revisión de la bibliografía. *Reumatol Clin*. 2006;2(6):294-7.
- 31.- Casado E, Gratacós J, Martínez JM, Ojanguren I, Sanjuán A, Ariza A, Real J, Larrosa M et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnoses complication? A longitudinal study with 119 patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:385-390.



# “Estamos viviendo los años dorados de la especialidad”

DANIEL MONTANER AGUSTÍ, PRIMER PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE REUMATOLOGÍA

Entrevista realizada por Carmen Salvador López

**A** sus 76 años y después de haber puesto la primera piedra –y algunas más– en la Reumatología de la Comunidad Valenciana, el doctor Daniel Montaner Agustí asegura que la especialidad está viviendo los mejores años. Así lo asegura el que fuera primer presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVC), quien creó la primera escuela de reumatología en esta Comunidad y una de las primeras del país.

No es fácil resumir en unas pocas líneas tantos años, aunque lo intenta. Dice que no pensó que pudiera ser otra cosa que médico, y además reumatólogo. Hizo la especialidad en Barcelona, en el Centro Nacional contra las enfermedades reumáticas, que dirigía el profesor Barceló Torrent, que llegó a ser el primer presidente de la SER, a quien siempre consideró su maestro, “y de muchos reumatólogos”.

En su tierra natal, en Paterna (Valencia), trabajó ya a principios de los 60, en el hospital Clínico. Allí fue “médico interno de la cátedra médica de patología A, y jefe de clases prácticas, como así se llamaba entonces”.

Quienes creyeron en esto de la Reumatología fueron los hermanos del hospital de San Juan de Dios de Valencia –ahora llamado hospital Valencia al Mar– y por ello le pidieron al doctor Montaner que creara una consulta. “En aquellos años era una gran novedad, una especialidad muy moderna”,

Hasta ese momento el hospital había acogido sobre todo a niños con enfermedades crónicas, “con poliomielitis, tuberculosis... que afortunadamente fueron desapareciendo. Pensaron que una consulta de reumatología era una buena manera de seguir ayudando a la Comunidad”. Y así fue como el doctor Montaner estuvo al frente de esta consulta gratuita, “que me daba muchas satisfacciones, además del habitual pollo en Navidad”. Pocos años después fue elegido director de este hospital por votación de los demás compañeros, y durante su mandato se amplió a otras especialidades.

**“Lo primero que veo todos los días en el ordenador son las noticias de la especialidad”**

## UNA REUMATOLOGÍA “ITINERANTE”

En los años 70, “y con la estimable ayuda de la industria farmacéutica, en este caso MSD, los reumatólogos de la Comunidad nos reuníamos una vez al mes en distintos pueblos, primero de Valencia y después de toda la Comunidad. Lo hacíamos un sábado que estábamos todos libres. En estas reuniones estudiábamos y discutíamos los casos más interesantes. De esta forma nos fuimos conociendo todos los reumatólogos y vimos la necesidad de crear una Sociedad que nos uniera mejor”.

Aquello ocurría hace 25 años, en un mes de enero. “Nos reunimos en casa del doctor Vicente Muriach, en Benicàssim. Comimos un excelente arroz negro, aunque no nos ponemos de acuerdo muy bien en quién cocinó y quién llevó los pulpitos. Los comensales fueron: Cervelló, Corts, Donderis, García Borrás, Fabregat, Montaner, Muñoz, Muriach, Pascual, Perez Torres y Salas. En esa reunión comenzamos a fraguar la Sociedad Valenciana de Reumatología y para ello nombramos un comité (Donderis, Montaner y Muriach), que se encargó de redactar el borrador de los estatutos de la futura Sociedad, que luego debería ser refrendado en Junta General por todos los Socios”.

A la primera Junta General acudieron 34 reumatólogos, prácticamente la totalidad de los reumatólogos valencianos y que votaron al primer presidente.

El doctor Montaner fue elegido con 32 de los 34 votos.

### ¿Cómo nació la escuela de reumatología?

La realidad es que oficialmente nunca existió. No logramos los permisos. La plantilla del Servicio contaba con tres especialistas, los doctores Muñoz, Pérez-Torres y María Teresa Buades..., pero aún así no obtuvimos el permiso oficial. Sin embargo, actuamos como tal, y en dicho Servicio de Reumatología del Hospital de San Juan de Dios de Valencia se han formado muchos de los especialistas que hoy trabajan en distintos Hospitales de la Comunidad.

El primer curso se hizo en el año 75 y se dirigió a todos los médicos de La Contornada, la zona de La Malvarrosa. El horario era a partir de las 22,30 horas, porque todos trabajábamos. ¡Y venían! Aquello nos animó para hacer cursos oficiales, con sus puntuaciones correspondientes. Los cursos eran ofrecidos por profesores, jefes de servicio y los mejores especialistas de casi todo el país. Pasaron por ella 1.234 alumnos de todo el territorio español en 10 años.

Señala el doctor Montaner que “como no existía el MIR, esa maravillosa manera de aprender la especialidad, nos teníamos que organizar nosotros mismos para enseñar la especialidad”.

### La Reumatología ha dejado de ir despacio...

Ha ido despacio, pero actualmente vivimos los mejores años de la especialidad, nadie mejor que él para decirlo. Esa postura estoica, de resignación, el no poder ofrecer poco más a nuestros pacientes que unos calmantes, antiinflamatorios, sales de oro, antipalúdicos... Pero hoy día con los fames de última generación y sobre todo con los biológicos, se ha abierto un maravilloso campo para nuestros resignados pacientes. Una gran esperanza en esta especialidad, con certificado de calidad y sobresaliente cum laude.

Para este especialista, la asignatura pendiente son las enfermedades vasculares, “todavía tenemos muchos problemas con las vasculitis”.



Imágenes para el recuerdo: Sobre estas líneas, el Dr. Montaner visitando pacientes en el hospital San Juan de Dios (1975). Derecha, dos fotos con miembros del servicio de Reumatología del hospital (1978).



### ¿Qué otros cambios en estos años destacarías de la especialidad?

La visión del paciente ha sido un cambio importante. Ahora sabe qué especialista ha de atenderle y así lo demanda en atención primaria. Pero al principio la Reumatología era una gran desconocida, incluso entre otros profesionales médicos.

Otro cambio es el atractivo de la especialidad para los profesionales jóvenes, porque hay muchos más medios diagnósticos para detectar la enfermedad y también mejores técnicas exploratorias que nos conducen a unos mejores resultados terapéuticos y eso se ve en las Facultades. La prueba está en

“El primer curso de la Escuela de Reumatología se hacía a las 22,30 de la noche. ¡Y venían!”

que las plazas de reumatólogos las piden inmediatamente.

### UNA JUBILACIÓN A MEDIDA

Quizás más especializado en artritis reumatoide, sin olvidar las degenerativas, al doctor Montaner ya le atraían estas enfermedades desde muy joven. Recuerda, por ejemplo, a Bartolo, prácticamente el encargado de la panadería-pastelería de sus padres, que “adquirió lo que entonces llamábamos poliartritis crónica progresiva, es decir, la artritis reumatoide de ahora. Se iba quedando poco a poco inválido, y por más que le llevábamos a los mejores especialistas, no se podía hacer mucho”.

Hoy, ya jubilado, le gusta ver los deportes, pero su mayor hobby sigue siendo la Reumatología, “lo primero que veo todos los días en el ordenador son las noticias de la especialidad”.

Pero además sigue en contacto con los pacientes, porque en el hospital Valencia al Mar todavía tiene un despacho donde “tres días a la semana y con un horario más que razonable, todavía puedo ver a algunos de mis pacientes”.

**EN SU REALIZACIÓN HAN PARTICIPADO TODAS LAS UNIDADES DE REUMATOLOGÍA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

## La Sociedad Valenciana de Reumatología edita su primera obra, “Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR”

La Sociedad Valenciana de Reumatología edita su primera obra: “Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR”, una completa revisión y puesta al día de la especialidad, que ha sido patrocinada por Schering-Plough.

El libro, de más de 500 páginas, está estructurado en 28 capítulos agrupados en 8 secciones (“Artritis reumatoide y otras artritis de origen autoinmune”, “Espondiloartropatías”, “Enfermedades autoinmunes sistémicas: conectivopatías”, “Enfermedades autoinmunes sistémicas: vasculitis”, “Otras artropatías”, “Patología no inflamatoria”, “Patología metabólica ósea”, “Fármacos y reumatología”). Se incluye con precisión gran parte de la patología inflamatoria, artritis juvenil y artritis microcristalinas. Destaca por su novedad la revisión que recoge de los fármacos comunes en reumatología y embarazo, así como la protocolización de fármacos de uso intravenoso en esta especialidad.

### SELLO DE REFERENCIA DE LA SVR

En su realización han participado todas las Unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana. Como señalan sus editores –los Dres. Juan A. Castellano, José A. Román y José C. Rosas– “el objetivo al llevar adelante este proyecto ha sido doble: Elaborar un documento donde de forma exhaustiva se recoja la información científica sobre una gran parte de la Reumatología; y disponer de un sello de referencia e identidad de nuestra Sociedad científica que represente y en el que se vean reflejados todos los reumatólogos



valencianos. Pensamos que estos objetivos se han cumplido, ya que por una parte hemos conseguido recopilar información que sirva de consulta para reumatólogos y otros especialistas. El contenido de la mayoría de los capítulos nos parece adecuado y permite encontrar respuesta a las preguntas planteadas por el profesional más exigente”.

“No obstante, teniendo en cuenta la rapidez con la que aparece nueva información científica, pensamos que el compromiso en la aparición de nuevas ediciones debe ser prioritario para dar utilidad y sentido a este gran proyecto. Los editores estamos convencidos del enorme esfuerzo realizado por todos los autores, y desde aquí queremos agradecer su colaboración. Igualmente mostramos nuestro reconocimiento a todos los que con su apoyo y ayuda han hecho posible la realización de este proyecto. Ahora sólo queda que

este libro pueda ser de ayuda, en su trabajo del día a día, a todos aquellos profesionales que lo consulten, ya sean de la Comunidad Valenciana o de fuera de ella. Únicamente desde la perspectiva de haber prestado un servicio a la SVR, a los editores nos compensa el esfuerzo dedicado a que este proyecto se haya convertido en realidad”.

### IMPORTANCIA SOCIAL DE LAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Manuel Cervera, Conseller de Sanidad de la Comunidad Valenciana, apunta en la presentación de la obra la importancia de las enfermedades reumatológicas, “que constituyen un grave problema de salud pública, además de una considerable carga financiera para nuestro Sistema sanitario. Su impacto sobre el nivel de utilización de los servicios, así como el coste que comporta su tratamiento, convierten a las dolencias del aparato locomotor en un motivo de constante preocupación, no sólo para el clínico, sino también para las autoridades sanitarias. Enfermedades como la osteoporosis, la artrosis, la lumbalgia, la fibromialgia o la artritis reumatoide se han convertido en la primera causa de incapacidad en nuestro país, afectando casi a una tercera parte de la población nacional. Esto supone hablar de un 53% de todas las causas de incapacidad laboral total y del 18% de las absolutas. Desde la perspectiva asistencial, estas enfermedades suponen el 10% de todas las consultas realizadas en Atención primaria, el 10% de las urgencias atendidas en hospitales, y algo más del 15% de las incapacidades laborales transitorias”.

# La Sociedad Valenciana de Reumatología celebró su 25 Aniversario



El actual presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología, José Román, durante su intervención.

La Sociedad Valenciana de Reumatología celebró el pasado 26 de enero el 25 Aniversario de su fundación. El hemisférico del complejo de la Ciudad de las Artes y las Ciencias de Valencia fue el marco elegido para el evento que contó con la asistencia de los doce presidentes que a lo largo de su existencia ha tenido la Sociedad. Del primero, Daniel Montaner, al actual, José Román. Todos recibieron un diploma de reconocimiento por su labor al frente de la SVR.

El acto contó con la asistencia del Vicepresidente de la SER, José Vicente

Moreno, que acudió en representación del Presidente, Josep Blanch; de la Consellería de Sanidad Valenciana, de la industria farmacéutica y de la gran mayoría de los 110 socios con que cuenta la SVR en las tres provincias que componen la Comunidad Valenciana.

## INICIOS DE LA SVR

En el transcurso de la celebración se recordaron los momentos de su creación, el 26 de enero de 1983, en Benicàssim, cuando se celebró la asamblea constituyente en el domicilio particular del Dr. Vicente Muriach Julián. De

aquella reunión surgió la Junta Promotora compuesta por el Dr. Vicente Muriach (Presidente), el Dr. José Luis Donderis (Secretario) y el Dr. Daniel Montaner (Tesorero). Meses después, el 24 de septiembre de 1983, la asamblea general elegiría la primera junta directiva de la SVR que quedó compuesta de la siguiente manera:

- Presidente: Daniel Montaner Agustí
- Secretario: Francisco Pérez Torres
- Tesorero: Pascual Muñoz Mira
- Vocal por Valencia: Emilio Cervello Güixeres
- Vocal por Castellón: Vicente Muriach Julián
- Vocal por Alicante: Eliseo Pascual Gómez

## MIRANDO AL FUTURO

Hoy, la Sociedad Valenciana de Reumatología –una de las más antiguas de España– es una organización consolidada y plenamente activa que responde a las necesidades que plantea la especialidad y los profesionales que la componen. La SVR destaca por el impulso dado a la participación de los socios,



El edificio del Hemisférico, en la Ciudad de las Artes y las Ciencias de Valencia, se iluminó con el logo de la Sociedad Valenciana de Reumatología.





El Dr. Daniel Montaner, primer presidente de la SVR, recordó los comienzos de la sociedad. Bajo estas líneas, momento en que recibe del actual presidente, José Román, el diploma de reconocimiento, y una imagen de la cena de celebración en el incomparable marco del Hemisferic.

especialmente en los temas relativos a la formación –con numerosos cursos, simposios y talleres, entre los que destacan los dedicados a la ecografía– y en temas de investigación clínica.

#### ÉXITO DE LA REVISTA DE LA SVR

Destaca también el auge que está alcanzado la revista científica de la SVR. en la que ya han participado más de la mitad de los socios en los dos últimos años de vida de la publicación. Además, los residentes de las dos unidades docentes de Reumatología con que cuenta la Comunidad Valenciana (Hospital General de Alicante y Hospital Dr. Peset, en Valencia) participan de manera habitual en todos los números de la revista y se comprometen a realizar un proyecto original antes de finalizar el periodo de residencia, iniciando así su etapa científica.

La Sociedad Valenciana de Reumatología ha desarrollado también una página web con gran cantidad de contenidos de interés y ha puesto en marcha un portal sobre esclerodermia.

Por último, resaltar que coincidiendo con el 25 aniversario la SVR ha editado su primer libro, una completa obra sobre las enfermedades reumáticas, en cuya realización han participado las dos unidades docentes de la Comunidad. De su contenido y alcance damos completa información en esta sección.

Como destacó en su intervención el actual presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología, Dr. José Román, la SVR ha demostrado a lo largo de su historia el importante papel que juegan este tipo de instituciones profesionales y el prometedor futuro que le espera.



## Celebración del XII Intercongreso de la SVR

Los días 18 y 19 de abril la Sociedad Valenciana de Reumatología celebra en el Hotel Las Arenas su XII Intercongreso en el que se abordarán temas de especial interés.

La reunión comenzará con el apartado señalado como “Nuestros mejores casos 10”, en el que se presentarán ocho casos clínicos de especial relevancia. A continuación tendrá lugar la presentación del libro “Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR”, primera obra editada por la sociedad. Este acto dará paso a la ponencia “Perfiles terapéuticos de la osteoporosis”, moderada por los Dres. Javier Calvo y Juan José García, en la que se abordarán, entre otros, los avances en el conocimiento de la fisiopatología osea, vitamina D, etc.

#### TERAPIAS BIOLÓGICAS

La segunda jornada del congreso se iniciará con la ponencia sobre “Terapia biológica en Reumatología”, moderada por los Dres. Isabel Ibero e Inmaculada Chalmeta, que supondrá una minuciosa actualización sobre esta prometedora vía terapéutica, a la que seguirá la dedicada a la “Enfermedad Vascular en Reumatología” (factores de riesgo cardiovascular e isquemia periférica), moderada por el Dr. Eliseo Pascual.

La jornada finalizará con la celebración de la Asamblea General Ordinaria de la SVR y la cena de clausura.



La Sociedad Valenciana de Reumatología –una de las más antiguas de España– es hoy una de las más activas en cuanto a formación e investigación clínica