

Problemas reumatológicos en asistencia primaria

Dr. Javier Calvo Catalá
Dra. Cristina Campos Fernández

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALÈNCIA
REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO

Diseño portada: ESTUDIO MENTA (www.estudiomenta.com)

I.S.B.N.: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Depósito legal: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Diseño, maquetación e impresión:

Artes Gráficas J. Aguilar, S.L.

Benicadell, 16 - 46015 València

Tel. 963 494 430 - Fax 963 490 532

comercial@graficas-aguilar.com

PRÓLOGO

Este año, el Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo del Hospital General de València, organiza el “XXXI Simposium de Reumatología”, con el esfuerzo de todos los integrantes del mismo y la importante colaboración de Reumatólogos de la Sociedad Valenciana de Reumatología, así como expertos en las patologías tratadas y la intervención de una pieza clave como es la enfermería reumatológica.

La especial situación que estamos viviendo por el COVID 19, nos ha hecho modificar la estructura del Simposium, pero sin cortar nuestra ya larga trayectoria de 31 años.

El lema de esta edición es “Problemas reumatológicos frecuentes en asistencia primaria”, y hemos escogido una conferencia de gran interés por su prevalencia e importancia clínica.

Trataremos en profundidad la “Osteonecrosis del maxilar”, complicación iatrogénica importante y que precisa de la colaboración de estomatólogos, odontólogos, reumatólogos y médicos de asistencia primaria, para que los pacientes con osteoporosis puedan recibir los adecuados tratamientos sin complicaciones importantes o limitándolas lo más posible. Agradecemos en este punto la participación del Dr. José Vicente Bagán Sebastián y la Dra. Leticia Bagán Debón, expertos internacionales en esta patología.

Las enfermedades reumatológicas inflamatorias, mejoran su pronóstico con un diagnóstico precoz que permita iniciar los eficaces tratamientos de que disponemos. Es indispensable la colaboración de medicina de familia y reumatología, aplicando unos criterios de derivación y de diagnóstico claros, actualizados y refrendados por las sociedades científicas. Artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis psoriásica son los ejemplos fundamentales en este sentido. Valoraremos las nuevas dianas terapéuticas orales de algunas de estas patologías.

Revisaremos los tratamientos de la enfermedad metabólica ósea más prevalente, la osteoporosis, así como de la artrosis, valorando las evidencias muchas veces discutidas de esta última.

No podíamos dejar de realizar una revisión sobre la vitamina D. ¿Somos deficitarios un gran porcentaje de la población? ¿Se trata de un problema sanitario? ¿Debemos suplementar a todos los deficitarios?

Queremos actualizar fundamentalmente a los profesionales de Medicina de Familia, sobre las novedades del fenómeno de Raynaud, que es un evidente signo de alarma que nos permitirá un diagnóstico rápido de patologías autoinmunes graves.

En reumatología, disponemos de fármacos con una gran eficacia, pero que hay que manejar con precauciones y en su seguimiento es indispensable la colaboración del Médico de Familia. Haremos un resumen de estos efectos adversos.

Gracias a la colaboración y esfuerzo de profesionales con amplia experiencia en estos temas, hemos podido dar forma al libro que tienen ustedes en sus manos y que esperamos les sea de interés en su actividad cotidiana, contribuyendo entre todos a dar una asistencia de calidad a los pacientes con patología reumatológica.

Queremos agradecer el interés que más de trescientas personas han demostrado por este Simposium, como en años anteriores, aunque la asistencia va a ser limitada por las actuales circunstancias sanitarias.

Igualmente, damos las gracias a la industria farmacéutica, sin cuya colaboración, sería imposible realizar esta actividad.

Dr. Javier Calvo Catalá

Dra. Cristina Campos Fernández

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
Hospital General Universitario. València.

ÍNDICE DE AUTORES

Isabel Balaguer Trull

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO, VALÈNCIA.

José Vicente Bagán Sebastián

SERVICIO DE ESTOMATOLOGÍA Y CIRUGÍA MAXILOFACIAL.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO, VALÈNCIA. UNIVERSIDAD DE VALÈNCIA.

Leticia Bagán Debón

UNIDAD DE MEDICINA BUCAL. UNIVERSIDAD DE VALÈNCIA.

Javier Calvo Catalá

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO, VALÈNCIA.

Cristina Campos Fernández

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO, VALÈNCIA.

Juan José Lerma Garrido

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO, VALÈNCIA.

Clara Molina Almela

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO, VALÈNCIA.

Isabel de la Morena Barrio

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO, VALÈNCIA.

José Román Ivorra

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA., HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE, VALÈNCIA.

Amalia Rueda Cid

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Francisco José Tarazona Santababina

UNIDAD DE GERIATRÍA. HOSPITAL DE LA RIBERA. ALCIRA.

Maribel Tevar Sánchez

SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE ORIHUELA.

Guillermo Urios Pastor

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Elia Valls Pascual

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET. VALÈNCIA.

Cristina Zaragoza Dolz

FISIOTERAPEUTA. VALÈNCIA.

ÍNDICE

Capítulo 1

Osteonecrosis maxilar.

Tratamientos de la osteoporosis que pueden ocasionarla.

Dr. Javier Calvo Catalá 11

Capítulo 2

Osteonecrosis maxilar.

Concepto e incidencia de la osteonecrosis por fármacos.

Prof. José Vicente Bagán Sebastián 31

Capítulo 3

Osteonecrosis maxilar.

Prevención odontológica de la osteonecrosis por fármacos.

Dra. Leticia Bagán Debón 39

Capítulo 4

Criterios diagnósticos / clasificatorios y de derivación
de la artritis reumatoide.

Dra. Isabel de la Morena Barrio 49

Capítulo 5

Criterios diagnósticos / clasificatorios y de derivación
de la artritis psoriásica.

Dr. Juan José Lerma Garrido 69

Capítulo 6

Criterios diagnósticos / clasificatorios y de derivación
de la espondiloartritis.

Dra. Elia Valls Pascual 79

Capítulo 7

Tratamiento médico de la osteoporosis.

Dra. Clara Molina Almela 87

Capítulo 8

Parathormona en el tratamiento de la osteoporosis del anciano.

Dr. Francisco José Tarazona Santababina 101

Capítulo 9

Fisioterapia en la osteoporosis. Importancia del ejercicio físico.

D^a Cristina Zaragozá Dolz 121

Capítulo 10

Vitamina D: una prohormona pleiotrópica.

Dr. Guillermo Urios Pastor 135

Capítulo 11

Evidencias del tratamiento médico de la artrosis.

Dra. Isabel Tevar Sánchez 159

Capítulo 12

Fenómeno de Raynaud. Importancia del diagnóstico.

Dra. Amalia Rueda Cid 175

Capítulo 13

Toxicidad en terapia reumatológica.

Dra. Isabel de la Morena Barrio 191

Capítulo 14

Recomendaciones de enfermería en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

D^a Isabel Balaguer Trull 209

Capítulo 15

JAK's: una nueva diana en el tratamiento de la AR.

Dra. Cristina Campos Fernández 231

Capítulo 1

Osteonecrosis maxilar. Tratamientos de la osteoporosis que pueden ocasionarla.

*Javier Calvo Catalá
Cristina Campos Fernández
Amalia Rueda Cid
Isabel Balaguer Trull
Juan José Lerma Garrido
Clara Molina Almela
María Dolores Pastor Cubillo
Mónica Descalzo Alfonso*

**Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
Hospital General Universitario. València**

1. INTRODUCCIÓN. IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS.

La osteoporosis (OP) se define como un trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea, con aumento de la fragilidad, que predispone a un mayor riesgo de fracturas. La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de dos conceptos: densidad ósea y la calidad del hueso. *National Institutes of Health (USA). Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001.*

La Osteoporosis, es una de las enfermedades más prevalentes del mundo y su consecuencia, las **fracturas por fragilidad ósea**, hasta hace poco denominadas fracturas osteoporóticas, son un problema socio sanitario de gran magnitud, por su impacto en la economía y en la salud de la población. La osteoporosis ocasiona una disminución de la resistencia ósea lo que conlleva un aumento del número de fracturas en los pacientes¹, lo que ocasiona deformidades, dolor, discapacidad, dependencia, disminución de calidad de vida y aumento de mortalidad. Recordemos la fractura de cadera, ha sido denominada durante mucho tiempo como “la fractura de los tres tercios,” puesto que de cada 3 fracturas una quedaba asintomática, otra con actividad limitada y otra fallecía durante el primer año a consecuencia de la misma. El número de fracturas por fragilidad en mujeres es más alto que la suma de casos de infartos, cáncer de mama y embolia. Una de cada 3 mujeres y uno de cada 5 hombres, mayores de 50 años, sufrirá una fractura osteoporótica^{2,3}. La OP conlleva mayor carga de recursos hospitalarios que el ictus, la diabetes y/o la patología cardíaca aguda. Se ha estimado que en España, en 2010, hubo unas 139.000 nuevas fracturas osteoporóticas con un coste anual total de, aproximadamente, 2.900 millones de euros⁴. Este coste ha pasado 4.300 millones de euros y en 2030 se calcula llegaremos a los 5.500 millones de euros.

Cada 3 segundos, se produce una fractura por fragilidad en el mundo, aumentando el riesgo ante fracturas previas, como apreciamos en la gráfica:



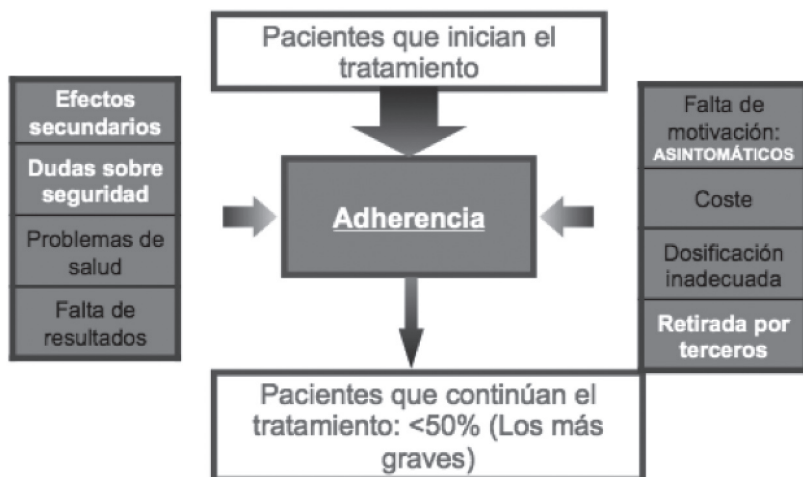
A pesar de todos estos datos, la fractura de cadera está infradiagnosticada, pues menos de una de cada 5 pacientes son diagnosticadas en el mundo (se calcula existen 200 millones de mujeres con osteoporosis^{5,6}).

Pero además, estos pacientes están infratratados, de forma que menos de uno de cada tres pacientes son tratados, incluso después de haber tenido una fractura por fragilidad⁷.

Y esta situación se agrava porque a los seis meses de iniciado el tratamiento, menos del 50% de enfermos lo continúa^{6,8}. Esta importante falta de adherencia es multifactorial: son pacientes asintomáticos, el coste elevado del tratamiento, el miedo a efectos secundarios y dudas sobre su seguridad, siendo importante en este punto distintas campañas de prensa no científica y las dudas de otros especialistas, fundamentalmente estomatólogos y odontólogos, que en muchas ocasiones, “desorientan” a los pacientes.

Para paliar este último punto, en 2020 hemos realizado dos reuniones con expertos estomatólogos, una de ellas en el colegio de estomatólogos y odontólogos de Valencia y otra en el Simposium de Reumatología que anualmente organiza el Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo.

Destacamos que las conclusiones de reumatólogos y estomatólogos / odontólogos expertos en la ONM, son completamente coincidentes.



Siris E.S. et al. *Am. J. Med.* 2009;122:S3-S13
 Pappir J. et al. *Biomad Pharmacother* 2007;61:181-193.
 Rossini M. et al. *Osteoporosis Int* 2006;17:914-921.

Aunque las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las vertebrales, cadera y muñecas, es la de cadera la más grave, por su elevada mortalidad, su alto impacto económico, y las consecuencias personales y sociales que supone para los que la sufren.

En pacientes mayores 60 años, en 2003 se estimó en España una prevalencia de 7,20 fracturas de cadera por fragilidad por 1.000 habitantes/año⁹. La OP y las fracturas consecuentes, tienen unas importantes repercusiones en salud y constituyen una importante carga para la sociedad. Por desgracia. Se considera solo la importancia de una fractura que ocasiona un ingreso y una intervención en personas de edad avanzada, generalmente con una prótesis, lo que ya significa un importante coste, pero esta carga se subestima porque en muchos casos, no se tiene en cuenta la estancia hospitalaria, pero lo que es más importante, son las repercusiones sobre la calidad de vida y el incremento de la mortalidad: aproximadamente uno de cada seis pacientes fallece durante el primer año tras la fractura de cadera, mortalidad que también está incrementada a posteriori^{10,11,12}. Un año después de una fractura de cadera, la mayoría de los pacientes no son capaces de llevar a cabo actividades cotidianas como ir al mercado o conducir, y no vuelven a recuperar la independencia^{13,14}. Hablamos de la “enfermedad de los 3 tercios”.

Según un estudio del impacto económico de las fracturas de cadera, en España, el coste por hospitalización por fracturas osteoporóticas es de 2,4 millones de euros. En Europa, el coste estimado es de 32 billones de € por año¹⁵. Durante los últimos 50 años se han dedicado un gran número de recursos

para la investigación básica del metabolismo óseo, estudios epidemiológicos, tratamientos farmacológicos, y manejo global de la osteoporosis. Hoy conocemos mucho más y mejor la enfermedad y su tratamiento. Se han identificado los factores de riesgo de padecerla, se han elaborado herramientas para la evaluación de esos riesgos, y disponemos de técnicas no invasivas para el diagnóstico de la cantidad (densitometría) y calidad del hueso (Trabecular Bone Score: TBS).

También se ha producido un gran avance en cuanto al interés y apoyo decidido de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, la aparición de sociedades como la IOF (International Society of Osteoporosis), que aglutina a muchas otras en la lucha contra la Osteoporosis, sociedades científicas nacionales e internacionales, asociaciones de pacientes, etc. Algunos gobiernos, como el de la Comunidad Valenciana, han puesto en marcha planes estratégicos contra la Osteoporosis, al tiempo que comités científicos elaboran y actualizan Guías Clínicas para el diagnóstico y tratamiento.

A pesar de todo ello, estamos muy lejos de controlar el avance de la OP que es considerada una “epidemia silenciosa” que afecta a la población mundial. Las previsiones sobre la evolución de la Osteoporosis no son halagüeñas. Si en el año 2000 se estimó que hubo 3,1 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en Europa¹⁶, se prevé que, hacia el 2050, el número de fracturas de cadera aumente en casi un 135 %¹⁷. Las predicciones para otras regiones del planeta son igual de negativas y alarmantes¹⁴.

El primer reto que hay que afrontar para revertir esta tendencia es llevar a cabo una eficaz prevención primaria de la enfermedad, es decir, mejorar y mantener la salud ósea, para evitar llegar a “la disminución de la masa ósea y alteración de la micro arquitectura, que comporta un aumento de la fragilidad del hueso y un incremento del riesgo de fractura”.

El segundo, y no menos difícil reto, es identificar los casos con OP, para realizar la prevención secundaria, con el objetivo de frenar y revertir el proceso de fragilidad ósea, ya que está bien establecido que cuando un paciente sufre una fractura osteoporótica tiene un riesgo muy elevado de volver a tener otra, especialmente en el año inmediatamente posterior¹⁸. Sin embargo, los pacientes siguen sin ser tratados a pesar de la evidencia de la fractura. En el estudio PREVENT, se estimó que de 7.713 ingresos por fractura de cadera en 14 hospitales españoles en 2004 a 2005, sólo se estableció el diagnóstico y tratamiento de Osteoporosis en un 8% de los casos²⁰. Resultados semejantes se obtuvieron en el estudio COSMIS, valorando ingresos en los Servicios de Medicina Interna en diversos hospitales²¹.

En otro estudio más reciente, los datos siguen siendo preocupantes: antes de la fractura de cadera, un 18% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento farmacológico para prevenir la fractura osteoporótica y

sólo un 26% al alta hospitalaria. Por último en un estudio nacional, un 25% de los pacientes en España recibieron tratamiento osteoporótico 3 meses después de la fractura²¹. Esta inquietante realidad ha dado lugar a la creación de un ambicioso proyecto internacional, impulsado por la IOF, el programa CAPTURE THE FRACTURE. Se trata de una campaña global destinada a facilitar la aplicación de modelos de atención al paciente, multidisciplinar y coordinados, para la prevención secundaria de fracturas (<http://www.capture-the-fracture.org/>)

2. ¿DEBEMOS TRATAR A TODOS LOS PACIENTES CON OSTEOPOROSIS?

Lo primero es aclarar que no todo paciente diagnosticado de OP por criterios densitométricos, debe ser tratado.

Aunque no existe un consenso internacional, si que existe un acuerdo generalizado sobre qué pacientes deben ser tratados:

- 1º **Siempre que existen fracturas por fragilidad (osteoporóticas) previas.** En este punto, existe un acuerdo total. Siempre que nos encontremos ante un paciente con fractura por fragilidad, es decir las producidas ante traumatismos que no deberían ocasionar fracturas (por ejemplo, la caída desde la misma altura), procede iniciar tratamiento, no precisando la realización de densitometría, pues da igual cal es su masa ósea.
- 2º Cuando exista un **riesgo inminente de fractura:** fractura reciente, ancianos frágiles con caídas frecuentes y pacientes tratados con corticoides a dosis elevadas.
- 3º **OP definidas por criterios densitométricos con T-score <-2.5T** en columna, cuello femoral o cadera total. En otras situaciones, habrá que individualizar pacientes según factores de riesgo, como puede ser una osteopenia con algún o algunos factores de riesgo.
En todo caso, siempre será importante la valoración de factores de riesgo.

3. ¿CON QUÉ FÁRMACO TRATAR?

Actualmente disponemos de un amplio abanico de tratamientos que nos permitirá tratar mejor a nuestros pacientes según sus características.

El objetivo del tratamiento, será siempre reducir la incidencia de fracturas. Existen unos puntos que debemos tener en cuenta:

- **Eficacia:** existen fármacos que disminuyen el riesgo de fractura vertebral, no vertebral o de cadera y según las características de los

pacientes, sobre todo la edad, elegiremos el fármaco a utilizar en cada caso.

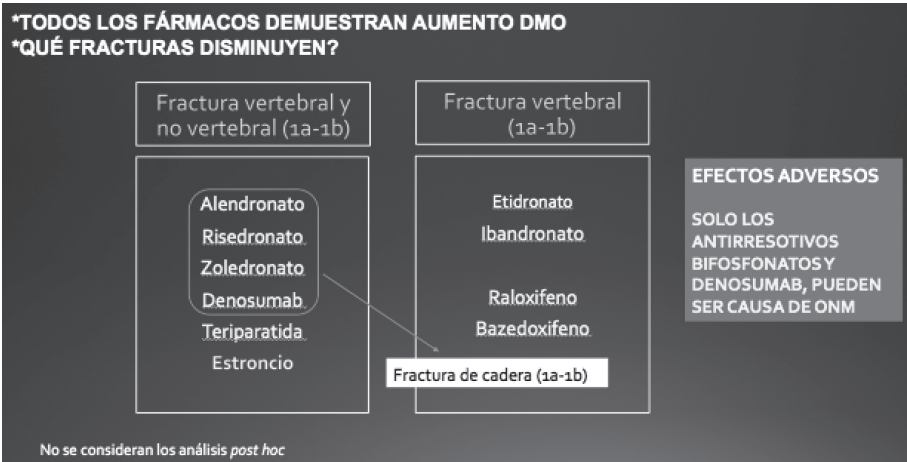
- **Gravedad** de cada caso. Ante el antecedente de fracturas previas, podría ser interesante iniciar el tratamiento con un osteoformador y seguir posteriormente con un antirresortivo.
- **Coste:** debemos ofertar las posibilidades al enfermo y el acuerdo entre médico y paciente será fundamental para el inicio terapéutico, pero hay fármacos cuyo coste es superior, lo que puede limitar la continuidad del tratamiento (adherencia). Tengamos en cuenta que “el fármaco más caro, es el que se toma de forma incorrecta”.
- **Comodidad de administración:** disponemos de tratamientos orales, con dosis semanales o mensuales, subcutáneos, intravenosos. Debemos igualmente pactar con el paciente cuál va a ser la forma mejor para mejorar la adherencia según las preferencias.
- **Efectos secundarios:** hay que explicar al paciente las posibles iatrogenias o intolerancias. Es fundamental que expliquemos la mínima posibilidad de la aparición de osteonecrosis maxilar, pues la mala información del paciente y las opiniones encontradas entre odontólogos / estomatólogos y reumatólogos, ocasiona un mar de dudas al enfermo.
- **Edad, comorbilidades y polimedicación:** son tres puntos que nos ayudarán a recomendar mejor al paciente el tratamiento más adecuado.

Los estudios realizado para la comercialización de los fármacos, se han realizado con suplementos de calcio y vitamina D, por lo que se recomienda su uso asociado a todos los tratamientos.

Disponemos de fármacos antirresortivos y osteoformadores:

ANTIRRESORTIVOS	OSTEOFORMADORES
SERMs:	TERIPARATIDA
- Raloxifeno - Bazedoxifeno	
BIFOSFONATOS:	ROMOSOZUMAB
- Alendronato - Risedronato - Ibandronato - Zoledronato	

Todos los fármacos utilizados, mejoran la densitometría ósea, pero vamos a especificar qué tipo de fracturas disminuyen:



Una vez iniciado el tratamiento, debe mantenerse durante largo tiempo o de forma indefinida (ante fracturas por fragilidad). El objetivo, como hemos indicado, es la reducción del riesgo de fractura. En pacientes con elevado riesgo de fractura, NO se recomienda nunca interrumpir el tratamiento. A mayor tiempo de tratamiento, más posibilidades de efectos adversos, planteando sobre todo la posibilidad de aparición de osteonecrosis maxilar y de fracturas atípicas.

Si ponemos en una balanza los efectos beneficiosos (reducción de fracturas, disminución de mortalidad y mejora de la calidad de vida) y los riesgos y efectos secundarios del tratamiento prolongado (osteonecrosis maxilar y fracturas atípicas), la balanza se decanta claramente sobre los beneficios, lo que justifica mantener de forma prolongada el tratamiento.

En este sentido, para evitar sobre todo la osteonecrosis maxilar, se plantearon las denominadas “vacaciones terapéuticas”, consistentes en retirar de forma temporal el tratamiento. Esto se planteó y se realiza con los bifosfonatos, ya que se acumulan en el tejido óseo y siguen actuando incluso durante varios años. En este caso, se revisará periódicamente al paciente y si no aumenta el riesgo de fractura, podremos mantener sin tratamiento al enfermo osteoporótico. Este efecto residual, solo se observa con los bifosfonatos, pero no con el resto de medicamentos: SERMs, PTH y denosumab. Es importante resaltar que si se suspende el tratamiento con denosumab, se pierde de forma rápida el beneficio obtenido, produciéndose un “efecto rebote” que puede acompañarse de un incremento de fracturas (“fracturas múltiples”), lo que no es una iatrogenia, sino que no se ha realizado de forma correcta el tratamiento, siendo indispensable utilizar un tratamiento alternativo si suspendemos el denosumab²².

Es importante insistir que ante pacientes con alto riesgo de fractura, NO se recomienda interrumpir el tratamiento.

4. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO: OSTEONECROSIS MAXILAR.

Los efectos adversos de los fármacos utilizados, podríamos resumirlos en un breve cuadro:

BIFOSFONATOS:

- Intolerancia digestiva y esofagitis, lo que puede limitar su uso en pacientes con antecedente de reflujo gastroesofágico.
- Su uso intravenoso, puede producir reacción en su fase aguda.
- Hipocalcemia.
- Dolores musculares (pseudogripe)
- Toxicidad renal. Por su eliminación, no deben prescribirse cuando exista afectación de función renal.
- Patología oftalmológica, muy poco frecuente: conjuntivitis, uveítis...
- Se describen dudosos casos de fibrilación auricular.
- Fracturas atípicas de fémur, muy poco frecuentes y a largo plazo de tratamiento.
- OSTEONECROSIS MAXILAR: describiremos a continuación.

DENOSUMAB:

- Reacciones locales en sitio de inyección, leves.
- Hipocalcemia
- Infrecuentes fracturas atípicas fémur.
- Fracturas múltiples al suspender el tratamiento, si no se continúa con otra medicación ("sellado"). Esto NO es un efecto adverso, sino fruto de su mecanismo de acción, perdiéndose el efecto al dejar de administrarse.
- OSTEONECROSIS MAXILAR.

SERM (MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS):

- "Sofocos"
- Calambres.
- Trombosis venosa profunda: evitar su uso ante antecedentes, vices importantes...

PTH:

- Hipercalcemia. Evitar el tratamiento si en analítica previa se detecta alteración calcemia.
- Mareos.
- Dolor miembros inferiores

CALCIO: Está demostrado que su toma NO aumenta la litiasis renal.

De todos los efectos adversos, generalmente poco importantes y poco frecuentes, vamos a referirnos a la **osteonecrosis maxilar (ONM) y su relación con los tratamientos antirresortivos: bifosfonatos y denosumab.**

La ONM es un efecto adverso reciente (2003) y poco frecuente, que diversos estudios cifran actualmente entre un caso cada 10.000 ñ 250.000 tratamientos anuales.

En el 2003, Marx describió 36 casos de un cuadro de osteomielitis crónica que denominó "Osteonecrosis mandibular", estando todos los pacientes en

tratamiento con bifosfonatos (Bf)²³, En el año 2005 se admitió la relación de esta patología con el uso de los mencionados Bf, refiriéndose principalmente al uso de zoledrónico y pamidronato. Con posterioridad, varios autores confirman esta asociación, sobre todo con Bf más potentes y principalmente en tratamiento intravenoso y en pacientes con procesos neoplásicos.^{24, 25, 26, 27, 28} Se publicaron pocos casos en pacientes con bifosfonatos orales y diagnosticados de osteoporosis, evidenciando un mínimo riesgo en estos casos^{29, 30}. En Australia, Mavrokokki confirma el mínimo riesgo con el uso de Bf orales pues describe 36 casos entre 2,5 millones de pacientes tratados³¹.

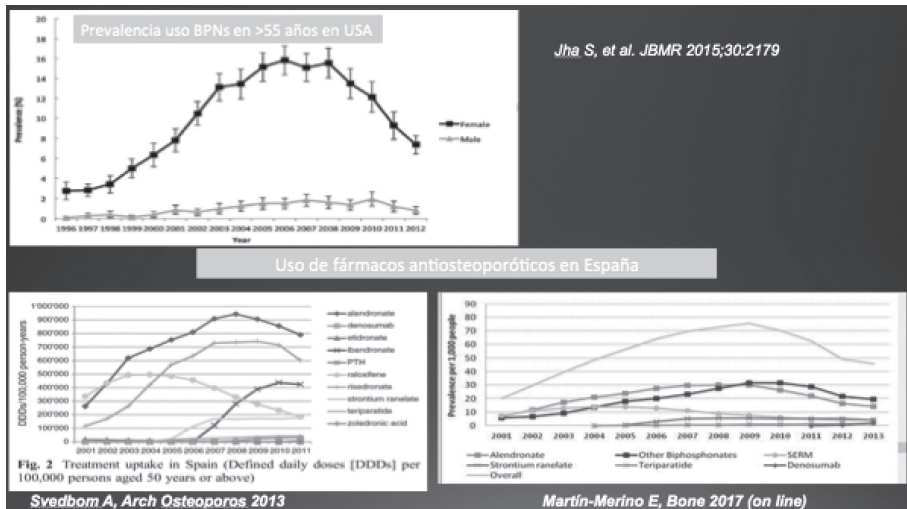
Pazianas recoge 26 casos en 11 artículos. Khosla revisa 14 artículos y recoge 57 casos³², apreciando un riesgo de ONM entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes por año de tratamiento, mientras que en pacientes con procesos neoplásicos y tratamiento intravenoso la frecuencia es 3-11% de los pacientes tratados.

La ONM es efectivamente poco frecuente cuando valoramos pacientes con OP y tratados generalmente por vía oral, pero su frecuencia ha aumentado en los últimos años, asociándose también a otra diana terapéutica anti-resortiva, el denosumab (DNS), que no existía al inicio de esta patología. Además, la severidad con que se presenta en muchas ocasiones, nos obliga a ser cautos ante esta posible complicación.

Como ya hemos dicho, es un efecto adverso poco frecuente y en cuya presentación, no solo hemos de tener en cuenta el tratamiento que el paciente lleve para su OP, sino otros factores “predisponente”: toma de glucocorticoides, higiene oral, intervenciones dentales, tratamientos inmunosupresores, etc...

El conocimiento de este efecto adverso, originó que muchos pacientes obviarán unos tratamientos (bifosfonatos y denosumab), que no solo evitaban fracturas, sino que mejoraban la calidad de vida e incluso disminuían la mortalidad que se asocia a las fracturas, especialmente de cadera. Los pacientes no son conscientes del beneficio del tratamiento si se compara con los efectos adversos, lo que ocasionó una “crisis en el tratamiento de la osteoporosis”³³, lo que se reflejaba también en la prensa no médica y en los miles de búsquedas en internet, contribuyendo todo ello a la menor adherencia del tratamiento, a veces aconsejados por profesionales sanitarios.

Podemos apreciar en las siguientes gráficas, la disminución de los tratamientos de OP desde el conocimiento de la ONM:



Afortunadamente, otras publicaciones ponen de manifiesto las ventajas del tratamiento respecto a su interrupción, con algunos datos de sumo interés, como así se expresa la American Dental Association Council on Scientific Affairs³⁴:

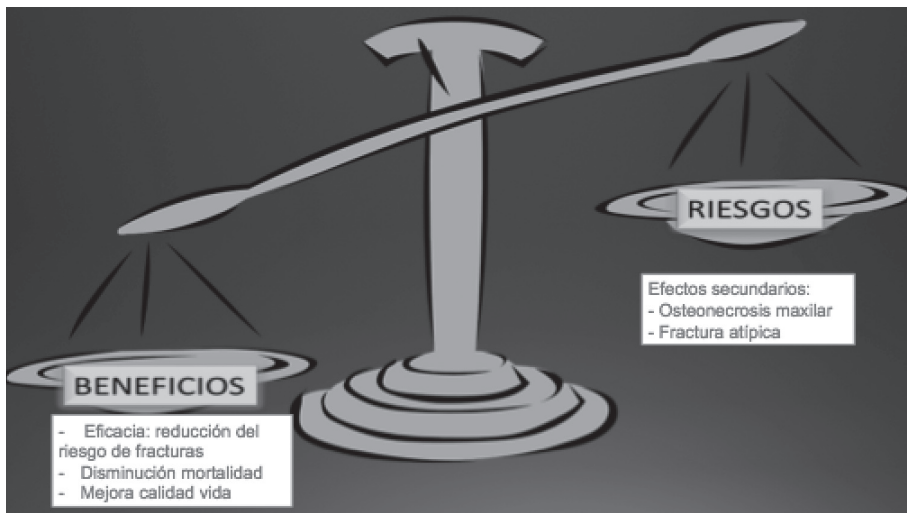
- La estimación más alta de ONM por antirresortivos (Bf y DNS) es de 0.10%.
- La OP presenta una gran morbilidad, por lo que el beneficio del uso adecuado de los antirresortivos, supera el bajo riesgo de ONM.
- No existe ninguna técnica validada que determine el riesgo de desarrollar ONM. De nada sirven determinaciones analíticas que a veces se han postulado como indicadores de riesgo o de inicio de tratamiento (CTX).
- Sería óptimo desarrollar programas de salud con higiene oral para prevenir el riesgo de ONM. Siempre es recomendable que antes de iniciar el tratamiento, el paciente se revise su estado de higiene bucal y realizar las intervenciones necesarias previamente al inicio del tratamiento de OP. Posteriormente, basta con realizar las revisiones habituales por estomatólogo u odontólogo.
- Importante saber que DETENER EL TRATAMIENTO, NO DISMINUYE EL RIESGO DE ONM, pero tiene evidentes efectos negativos sobre la densitometría y evolución de la osteoporosis por su deterioro óseo.

Más recientemente, en la Guía Clínica para la prevención y tratamiento de la osteoporosis del Reino Unido³⁵, se pone de manifiesto algo muy importante, como es que para pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay nada que indique que la discontinuidad del tratamiento reduzca el riesgo de ONM

RESUMEN DE LOS DATOS DISPONIBLES CON LOS TRATAMIENTOS ANTIRRESORATIVOS:

Osteonecrosis maxilar y tratamiento con bifosfonatos:

- El riesgo de ONM es bajo en pacientes con OP: Bf orales: un caso cada 10.000 ñ 100.000 tratamientos anuales, siendo más frecuente con el risedronato que con el alendronato. La frecuencia es superior con el tratamiento intravenoso: 0.8-12 casos por 100.000 pacientes y año.
- No se relaciona con la duración del tratamiento.
- Suspender el tratamiento no disminuye el riesgo de ONM
- Valorar otros factores de riesgo; corticoterapia, enfermedades concomitantes (diabetes, enfermedades autoinmunes...), alcohol, tabaco, metotrexato, deficiente higiene oral...
- Son importantes las medidas preventivas: revisiones por estomatología / odontología previas.
- Es importante hacer una buena indicación del tratamiento y no tratar solo por una baja densitometría.
- En un estudio realizado por Black (N Engl J Med 2012): tras 10 años de tratamiento con Bf orales y 10.000 mujeres, se constataron 11 ONM pero se evitaron 250 fracturas de cadera y más de 1.500 fracturas clínicas, sin poder constatar las muertes evitadas, aunque en un estudio semejante, se valoraba se evitaban 1000 fallecimientos (Henley DE, Am J Med 2017)
- Recomendaciones ante una ONM: en EEUU no suspenden el tratamiento. En Europa, valorar el riesgo de fractura y compartir los riesgos con el paciente.



Osteonecrosis maxilar y tratamiento con denosumab.

- Incidencia baja de ONM: un caso cada 10.000 ñ 100.000 pacientes tratados y año.
- En el estudio pivotal (FREEDOM), a los 10 años se detectan 13 casos de ONM, con antecedente de extracciones, implantes o cirugía dental en 11 casos. La tasa de incidencia fue de 5.2 por 10.000 pacientes y año.
- En la extensión del estudio FREEDOM se constataron 35 ONM por cada 100.000 pacientes y año, pero por cada caso de ONM se evitaron 40 fracturas de cadera, con la mortalidad asociada a las mismas.
- Con el DNS no se pueden realizar “vacaciones terapéuticas”, pues ya hemos comentado que suspender el tratamiento puede asociarse a fracturas múltiples, lo que no es un efecto adverso, sino una mala prescripción por inadecuada suspensión del tratamiento.

5. RECOMENDACIONES.

- 5.1.** El 25 de septiembre de 2009, el Ministerio de Sanidad emite una comunicación con recomendaciones para los profesionales respecto a la prevención de la ONM relacionada con el uso de Bf:
- La indicción del inicio del tratamiento debe basarse en el riesgo de fractura. No basarnos en baja densitometría o en supuesta patología.
 - Una vez establecida esta necesidad terapéutica, establecer las medidas dentales preventivas.

- Los pacientes que presenten una ONM, deben recibir el tratamiento adecuado por profesionales expertos en esta patología.
- 5.2.** En 2019, la Sociedad Española de Reumatología, publica unas recomendaciones que como es lógico, tiene importantes semejanzas³⁶:
- Iniciar el tratamiento valorando siempre el riesgo de fractura. Importancia del Índice de FRAX de la OMS.
 - Iniciar el tratamiento siempre tras revisión oral previa y tratamiento si se precisa.
 - Plantear “vacaciones terapéuticas” según las normas de las sociedades científicas y nunca con DNS.
 - No suspender el tratamiento si se va a realizar un procedimiento dental.
- 5.3.** Previamente, en el año 2008, la Sociedad Española de Cirugía Ora y Maxilofacial (SECOM), publica unas recomendaciones, muy semejantes a las que acabamos de mencionar: revisiones previas al inicio del tratamiento, revisiones periódicas bucales y mantener buena higiene bucal. Solo manifestado a nivel personal e igualmente las sociedades científicas, dos discrepancias:
- Suspender el tratamiento en algunos casos durante 3 meses antes de una intervención. Carece de sentido, puesto que un BF se une a la matriz ósea y durante años sigue actuando, por lo que habría que suspender años.
 - Determinación de b-CTX como factor predictivo. Demostrado no tiene valor alguno.

6. RESUMEN.

- El riesgo de una ONM en pacientes con OP tratada con abtirresor-tivo, es mínimo (1 caso cada 10.000 ñ 100.000 tratamientos / año) en comparación con los beneficios del tratamiento: disminución de fracturas, mejoría calidad de vida y disminución de mortalidad.
- La mejor prevención es tratar al paciente que lo precise, valorando factores de riesgo de fractura (Índice de FRAX) y no tratar solo por una densitometría patológica.
- Antes de iniciar un tratamiento con antirresortivos (bifosfonatos o denosumab), asegurarnos de que existe una buena higiene bucal y tratar periodontitis. Mantener revisiones periódicas.
- No existen evidencias científicas que avalen que anular el tratamiento antes de una intervención estomatológica, disminuirá el riesgo de ONM, sobre todo si se trataba con Bf.

- Hasta la fecha, solo se ha demostrado relación de la ONM con el tratamiento con Bifosfonatos o Denosumab. El comportamiento de ambos fármacos, es distinto.
- No hay ninguna determinación analítica que nos permita valorar el riesgo de ONM. En este sentido, la determinación de CTX carece de validez.
- Intervenciones orales en pacientes tratados: se realizará la intervención si es necesaria. Si el tratamiento era con DNS, puede realizarse la intervención a los 4-5 meses del último vial y nunca aplazar el tratamiento más de 1-2 meses por el mencionado riesgo de fracturas múltiples.
- Si se produce una ONM y aunque no existe evidencias de que la retirada del fármaco mejore la evolución, plantear otras dianas terapéuticas como la parathormona o el romosozumab del que dispondremos próximamente.
- Ante un episodio de ONM, remitir al especialista experto.

EN RESUMEN:

1. CORRECTA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS.
2. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO, REVISIÓN HIGIENE ORAL Y MANTENER REVISIONES HABITUALES
3. INFORMAR AL PACIENTE Y "COMPARTIR" BENEFICIOS Y RIESGOS

Efectos secundarios
 - Osteonecrosis de mandíbula
 - Fractura atípica



Eficacia:
 - reducción del riesgo de fracturas
 - Disminución mortalidad
 - Mejora calidad vida

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Hernlund E. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8:136. Do 10.1007/s11657-013-0136-1.
- 2 Melton LJ et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* Dec 1998;13:1915-1923
- 3 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al Long-term risk of osteoporosis fracture in Malmö, *Osteoporosis Int* 2000;11:669-674.
- 4 Ström O et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) *Arch Osteoporos*. 2011;6:59-155
- 5 International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics. Disponible en www.iodbonehealth.org/facts-statistics. Acceso abril 2018.
- 6 Boudreau DM et al. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1829-1835.
- 7 Yusu AA et al. Utilization of osteoporosis medication after a fragility fracture among elderly Medicare beneficiaries. *Arch Osteoporos* 2016;11: 31
- 8 Rabenda V, Reginster IV. Overcoming review problems with adherence to osteoporosis medication. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2010; 10: 677- 689
- 9 Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop*. 2006;30:11-14.
- 10 Caeiro JR, et al. Uso de recursos sanitarios y coste de la fractura de cadera en España: estudio observacional, prospectivo PROA. XIX Congreso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral, Santiago de Compostela 5- 7 Noviembre 2014; póster LBA-3.
- 11 Alvarez-Nebreda ML. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 42: 278-285. Doi : 10.1016/j.bone.2007.10.001
- 12 Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Rev Econ Salud* 2005, 4:216-217.
- 13 Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, et al. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990; 45:101-107
- 14 De la Torre García M, Rodríguez Pérez JC, et al. Estudio del impacto económico de las fracturas de cadera en nuestro medio. *Trauma Fund MAPFRE* 2012;23:15-21.

- 15 Kanis JA, Johnnet O, Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe Osteoporosis Int Mar 2005;16:229-238
- 16 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17:1726-33.
- 17 European Commission. Report on osteoporosis in the European Community-action for prevention, 1998.
- 18 Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int. 1992;2:285-289.
- 19 Van et al. Metanálisis del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con fractura previa. Osteoporos Int 2002.
- 20 Carpintero P, Gil-Garay E, Hernández-Vaquero D, et al. Interventions to improve in patient osteoporosis management following first osteoporotic fracture: the PREVENT proyect. Arch Orthop Trauma Surg 2009; 129: 245- 250.
- 21 Calvo Catalá J. Campos Fernández C. García Borrás JJ. Conocimiento de la Osteoporosis en los Servicios de Medicina Interna. Resultados del proyecto COSMIS. REEMO 2004,13:1-4.
- 22 Rabenda V et al. Expert Rev Pharmeconomics Outcomes Res 2010; 10: 677- 689
- 23 Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemia. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-1118..
- 24 Bagan JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM, Jiménez Y, Gavaldá C. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En Calvo Catalá J. Osteoporosis. Eds- Aguilar 2008, pag 203-213.
- 25 Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areasáreasits relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncol 2006; 42: 327-329.
- 26 Takeyama S, Ito M, Shinoda H. A novel bisphosphonate, TRK-530, for periodosntitis.BONE2006; 42: 38:31.
- 27 Tagil M, W-Dahl A, Artrand J, Little D, Toksving-Larsen S. Decreasing the catabolic response by a single bisphosphonate infusion shortens the healing time in hemicallotasis oprations. BONE 2006; 38:84-85.
- 28 Rodriguez E, Durán MC, Rodriguez LM, Ros R, Almán MR, Rodriguez-Gaspar M, López AM, Garcia Valdecasas E, Santolaria F. Intravenosus bisphosphonates for osteopenic cáncer survivor women; an alternative treatment. BONE 2006; 38:72-73.

- 29 11.Dimitrakopulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced a vascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report 11 cases. *Int Oeal Maxillofac Surg* 2006; 35:588-593.
- 30 Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y,Poveda R,Millán MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cáncer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34: 120-123.
- 31 Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 415-423.
- 32 Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct; 22(10): 1479-1491
- 33 American Society for Bone and Mineral ResearchA crisis in the treatment of osteoporosis. *JBMR* 2016; 31: 1485-1487,
- 34 American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *JADA* 2011; 142: 1243-1251
- 35 J Compston, A Cooper, C Cooper, N Gittores, C Gregson N Harvey et al. UK Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporosi* 2017; DOI 10.2007/s 11657-017-034-5
- 36 A Naranjo et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumat Clin* 2019; 15: 188-210.

Capítulo 2

Osteonecrosis maxilar. Concepto e incidencia de la osteonecrosis por fármacos.

José Vicente Bagán Sebastián

**Catedrático de Medicina Bucal. Universidad de València
Jefe del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial.
Hospital General Universitario. València.**

La osteonecrosis de los maxilares (ONM), hoy conocida como osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (MRONJ), es una forma particular de osteomielitis crónica, de lenta progresión y sin tendencia a la curación espontánea. Marx en el año 2003¹ publicó los primeros 36 casos con ONM y desde ese momento se han informado numerosos casos de esta severa complicación del área orofacial tras el tratamiento con bisfosfonatos u otros fármacos antiresortivos. Se da con mayor frecuencia asociada a los tratamientos con bisfosfonatos intravenosos empleados en el tratamiento del cáncer metastático, sobre todo de mama, así como en mieloma múltiple². Posteriormente se han descrito también ONM asociadas a otros fármacos antiresortivos como el Denosumab, empleado tanto para osteoporosis como en procesos malignos. Asimismo y con una menor frecuencia se han descrito algunas osteonecrosis tras fármacos antiangiogénicos³. Así, señalar los inhibidores del factor crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Bevacizumab), inhibidores de tirosinaquinasa (TKI) (Sunitinib), inhibidores de la rapamicina (mTOR) (por ejemplo, Everolimus) y con inmunoterapia⁴.

La osteonecrosis de los maxilares en relación con fármacos es una complicación relativamente rara pero potencialmente severa en pacientea que recibieron o están recibiendo tratamientos con fármacos antiresortivos o antiangiogénicos y presentan una o varias exposiciones óseas (maxilar o mandibular) con hueso necrótico, o bien fístulas intra o extraorales. Existe una ausencia de cicatrización por lo menos de 8 semanas, sin historia previa de radioterapia en los maxilares o presencia de lesión metastásica en los huesos del área oriofacial. El diagnóstico de ONM se basa en la historia clínica y farmacológica del paciente, pero sobre todo basándose en las características clínicas (figura 1) y radiológicas de las lesiones⁴.



Figura 1. Osteonecrosis en el maxilar superior con la evidente área de exposición ósea.

INCIDENCIA Y PATOGÉNESIS

Si bien la ONM por bisfosfonatos, como hemos señalado, se describió en 2003, fue a partir del 2010 cuando se empezaron a presentar casos asociados a Denosumab. La incidencia de ONM depende de la dosis empleada de fármaco, así ante bajas dosis, como los empleados en osteoporosis la incidencia es del 0.001 al 0.001%. En cambio, cuando consideramos los procesos oncológicos y por lo tanto tratamientos con altas dosis de estos fármacos, entonces la incidencia puede llegar a ser del 0,2 al 6,7%^{3,4}. Por lo tanto, debemos resaltar su mayor repercusión en los pacientes oncológicos⁵ y por el contrario la escasa incidencia cuando se emplean por vía oral para tratamientos como la osteoporosis⁶.

Patogénicamente hoy se considera que la ONM es multifactorial y se puede entender como la existencia de un efecto sinérgico entre una infección dental preexistente / traumatismo local y la disminución del recambio del hueso consecuencia de la exposición a bifosfonatos o a denosumab⁴.

El problema surge porque a fecha de hoy no se puede predecir qué pacientes van a desarrollar una ONM, así como tampoco disponemos de prueba alguna o test que nos ayude a identificar este grupo de pacientes con mayor riesgo. Solo podemos basarnos en distinguir los de alto y bajo riesgo en función del tiempo y dosis de fármaco que han recibido junto a factores locales orales que puedan favorecer esta situación.

En referencia a los factores locales en la cavidad oral, la ONM se ha descrito frecuentemente tras extracciones dentales, y ante cualquier cirugía oral, como puede ser una colocación de implantes, pero no ante los tratamientos odontológicos rutinarios como puede ser una limpieza bucal profesional, la realización de obturaciones (empastes) o endodoncias^{7,9}.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

A nivel clínico, la sintomatología y los hallazgos que observamos en los pacientes son los siguientes: Dolor, presencia de abscesos en la zona gingival, así como la existencia de fístulas intra o extraorales, supuración y sobre todo, lo más destacado es la exposición ósea del hueso maxilar con un aspecto necrótico muy evidente. En un estudio que efectuamos con 183 pacientes con ONM los hallazgos clínicos que presentaron fueron los señalados en la tabla 1¹⁰.

	Porcentaje
Dolor	64,5%
Abscesos	33,9%
Supuración	48,6%
Fístula intraoral	35,5%
Fístula extraoral	7,7%
Exposición ósea	78,1,%

Tabla 1. Hallazgos clínicos en 183 pacientes con Osteonecrosis de los maxilares.

Para establecer el diagnóstico de la ONM nos basaremos en la clínica antes señalada y nos apoyaremos en las pruebas complementarias como son las microbiológicas y radiológicas. Las microbiológicas para que tengamos una información más precisa de los antibióticos que podremos utilizar, en caso de ser necesarios, en los tratamientos conservadores en estos pacientes. En refencia a las pruebas radiológicas, en todo paciente se solicita una ortopantomografía y una tomografía computarizada para valorar de forma más precisa la extensión de la lesión y la afectación del hueso maxilar y mandibular.

Los hallazgos radiológicos que observamos, sobre todo en la tomografía son los siguientes: Alveolos dentarios vacíos tras las extracciones dentales por la ausencia de cicatrización ósea, áreas radiolúcidas óseas, junto a zonas de esclerosis evidente, sobre todo en la lámina dentaria, y más evidente en la mandíbula que en el maxilar, secuestros óseos y en ocasiones hasta fracturas

patológicas mandibulares y afectación del seno maxilar por la afectación del mismo a partir de las lesiones del maxilar superior.

ESTADIAJE DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

Basándonos en la clínica y la radiología catalogaremos y clasificaremos a nuestros pacientes por estadios. La clasificación más reconocida y aceptada universalmente se basa en la que fue propuesta por Ruggiero y cols. en 2014¹¹. En ella se consideran cuatro estadios para describir lo que clínicamente podemos encontrarnos en estos pacientes, desde lo que consideran el estadio 0 al 3 en el que los síntomas y signos son mucho más evidentes.

- **Estadio 0:** No exposición ósea, síntomas inespecíficos o signos radiográficos.
- **Estadio 1:** No síntomas, exposición ósea o bien fistulas que llegan al hueso sin evidencia de infección.
- **Estadio 2:** Síntomas (dolor), exposición ósea o bien fistulas que llegan al hueso con evidencia de infección, con o sin salida de material purulento.
- **Estadio 3:** Síntomas (dolor), exposición ósea o bien fistulas que llegan al hueso con evidencia de infección, con o sin salida de material purulento. Más uno de los siguientes: Fractura patológica, fistula extraoral, comunicación oral antral, osteolisis hasta borde inf. mandíbula o suelo seno.

TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

No hay un protocolo de tratamiento definido y unívocamente aceptado en la ONM. El objetivo primordial del tratamiento debe ser el control de la infección, y evitar la progresión de la necrosis ósea; así como evidentemente controlar el dolor del paciente^{4,11}.

Nuestros tratamientos de la osteonecrosis de los maxilares serán diferentes según el estadio en el que nos encontremos. Por lo tanto, esta clasificación nos será de gran ayuda para establecer la terapéutica más recomendada en cada caso¹¹.

- **Estadio 0:** Farmacológico, incluido el uso de analgésicos y antibióticos.
- **Estadio 1:** Enjuagues e irrigaciones antibacterianas con clorhexidina lo primero por parte del paciente diariamente y lo segundo por el profesional semanalmente mientras tengamos la osteonecrosis.
- **Estadio 2:** Enjuagues e irrigaciones antibacterianas con clorhexidina lo primero por parte del paciente diariamente y lo segundo

por el profesional semanalmente mientras tengamos la osteonecrosis, tal como hacíamos en el estadio 1, pero además analgésicos para el dolor y uso de antibióticos durante tratamientos de 10-15 días, pudiendo repetir ante los brotes de agudización. También es recomendable eliminar los fragmentos óseos con aristas para evitar las lesiones en las partes blandas colindantes.

- **Estadio 3:** Lo mismo del estadio 2, más cirugía con eliminación quirúrgica o resección de las zonas necróticas, sobre todo para evitar el dolor e infección persistente en este estadio.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep; 61(9):1115-7.
- ² Ruggiero SL, Merotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 May;62(5):527-34.
- ³ Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, Sipmo Onj Board, Campisi G.. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 16;2018:2684924. doi: 10.1155/2018/2684924. eCollection 2018.
- ⁴ Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127:117-35.
- ⁵ Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):945-52.
- ⁶ Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006 Sep;134(6):620-3.
- ⁷ Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-91.
- ⁸ Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors,

- recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75.
- ⁹ Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005 Feb;34(2):120-3.
- ¹⁰ Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(5):e582-e585. Published 2017 Sep 1. doi:10.4317/medoral.22133
- ¹¹ Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jul;73(7):1440] [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Sep;73(9):1879]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956.

Capítulo 3

Osteonecrosis maxilar. Prevención odontológica de la osteonecrosis por fármacos.

Leticia Bagán Debón

**Odontóloga. Profesora Ayudante Doctor de la Universidad de Valencia
Unidad de Medicina Bucal**

La Academia Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS) en el año 2014 propuso un enfoque multidisciplinario para el tratamiento y la prevención de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con tratamientos antirresortivos o antiangiogénicos. Propusieron y sugirieron una conjunción en los planteamientos preventivos, mediante la colaboración tanto los médicos, tales como: reumatólogos, traumatólogos, oncólogos o médicos de familia que prescriben estos fármacos como los profesionales dentales, como son el estomatólogo, el odontólogo y el cirujano maxilofacial. Manteniendo de este modo una continua comunicación entre ellos, creando un apoyo fundamental para la detección temprana de la osteonecrosis de los maxilares. Esto no solo disminuiría considerablemente la incidencia de la osteonecrosis, sino que permitiría a los pacientes disponer de unas condiciones óptimas de salud oral¹.

Los principales factores locales desencadenantes de la Osteonecrosis de los maxilares (ONM) son las intervenciones quirúrgicas que se realizan en la cavidad oral, y sobre todo las extracciones dentales, así como la presencia de infecciones dentales y periodontales preexistentes⁵. Existen numerosos estudios^{2,3} en los que se ha comprobado que al realizar una extracción en un diente con enfermedad periodontal o infección periapical existe un riesgo elevado de desarrollar una osteonecrosis en esa zona.

La cirugía dentoalveolar, como hemos señalado antes, es considerada como el principal factor desencadenante de mayor riesgo para desarrollar una ONM. La extracción de un diente es el precipitante más frecuente, ya que entre el 52-61% de los pacientes se les había realizado una extracción previa¹. Respecto a la colocación de implantes, tan solo existe una contraindicación absoluta en pacientes oncológicos que están recibiendo fármacos antirresortivos por vía intravenosa.

Según Dimopoulos y cols.⁴ se experimentó una disminución, muy significativa en la ONM cuando se habían aplicado medidas preventivas, llegando

a ser hasta de tres veces menor de la incidencia de la misma. Asimismo, Vandone y cols.⁵ mostraron una disminución del 50% en la tasa de incidencia de osteonecrosis en aquellos pacientes que fueron seleccionados y se establecieron medidas preventivas antes de comenzar con los fármacos antirresortivos. Del mismo modo, Bonacina y cols.⁶ no hallaron en su estudio ningún caso de osteonecrosis de los maxilares en pacientes que habían sido estudiados y realizados en ellos los tratamientos dentales antes de empezar con los tratamientos de bisfosfonatos intravenosos.

1. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES SEGÚN DOSIS DEL FÁRMACO

Según la literatura científica actual^{2,3}, podemos clasificar a los pacientes que están recibiendo o han recibido fármacos antirresortivos en dos grandes grupos: bajo riesgo o alto riesgo de ONM. Si ha recibido dosis bajas de fármacos antirresortivos durante menos de tres años será considerado de bajo riesgo. Sin embargo, si el paciente ha sido tratado con dosis bajas de fármacos antirresortivos o antiangiogénicos y además existen factores de riesgo asociados como son principalmente los corticoides, diabetes mellitus, anemia o agentes quimioterápicos o inhibidores de la angiogénesis este paciente será considerado de alto riesgo. Por último, evidentemente aquellos pacientes que han recibido o están recibiendo altas dosis de estos fármacos antirresortivos son inmediatamente considerados de alto riesgo de desarrollar una osteonecrosis de los maxilares.

A continuación, se expone lo anteriormente mencionado en la siguiente tabla:

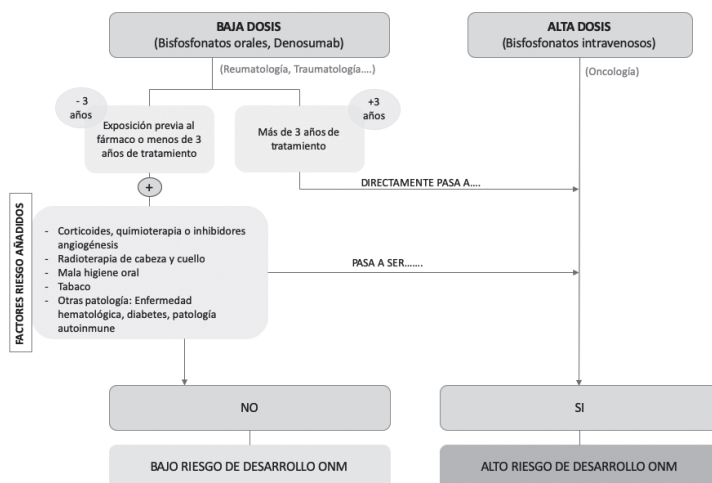


Fig 1: Riesgo de desarrollo de la ONM.

A) PREVENCIÓN DE LA ONM ANTES DE EMPEZAR CON LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Existe un consenso entre los profesionales expertos, acerca de la conveniencia de realizar aquellos tratamientos que sean necesarios, antes o durante el inicio de la instauración de los fármacos antirresortivos, aunque sean considerados pacientes de bajo riesgo. También recomiendan la realización de posteriores revisiones periódicas que permitan mantener y asegurar una buena salud bucodental, minimizando de forma significativa cualquier efecto adverso posible⁷.

Sin embargo, el tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa (altas dosis- alto riesgo de ONM) conlleva un elevado riesgo de generar lesiones de osteonecrosis maxilar, sobre todo en aquellos pacientes que no tienen una buena salud e higiene oral. En ellos la principal medida de actuación, será la realización de un protocolo estandarizado de revisiones bucodentales, donde se detecte tanto la presencia de patología existente, así como el requerimiento de tratamientos quirúrgicos o dentales, como situaciones de riesgo que puedan requerir futuras intervenciones durante la administración del fármaco intravenoso^{1,8}.

A continuación, se exponen las recomendaciones según los posibles tratamientos odontológicos en pacientes que van a recibir tratamiento antirresortivo:

Tratamientos no quirúrgicos	Obturaciones	Indicado
	Endodoncias	Indicado
	Ortodoncia	Posible
	Tratamientos periodontales	Indicado
	Prótesis dentales	Posible
Tratamientos quirúrgicos	Cirugía dentoalveolar	Indicado
	Cirugía implantes	Posible
	Cirugía endodóncica o periodontal	Posible

Tabla 1: Indicador de riesgo antes de recibir del fármaco

Es aconsejable tras una cirugía dental esperar, si es posible, entre 4-6 semanas hasta que la herida cicatrice antes de iniciar el tratamiento antirresortivo.

B) PREVENCIÓN DE LA ONM DURANTE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Durante el tratamiento con fármacos antirresortivos, los pacientes deberán mantener una higiene óptima: mediante tratamientos de profilácticos dentales, obturaciones y evitando cualquier roce de las prótesis dentales mal

ajustadas. Insistiendo e instruyéndoles siempre en una correcta educación en salud oral como en cualquier otro paciente de la clínica dental⁵.

A continuación, se exponen las recomendaciones según los posibles tratamientos odontológicos en pacientes están recibiendo tratamientos antirresortivos:

Tratamientos no quirúrgicos	Obturaciones	Indicado
	Endodancias	Indicado
	Ortodoncia	Posible
	Tratamientos periodontales	Indicado
	Prótesis dentales	Posible
Tratamientos quirúrgicos	Cirugía dentoalveolar	Indicado
	Cirugía implantes	Posible*
	Cirugía endodóncica o periodontal	Posible*

Tabla 2: Indicador de riesgo durante la toma del fármaco

*En pacientes de bajo riesgo, previamente a cualquier intervención en que implique al tejido óseo, como es la colocación de un implante, cirugías periodontales o extracciones dentales el paciente debe siempre ser previamente informado con detenimiento sobre qué es la osteonecrosis de los maxilares, sus posibles riesgos de la intervención y las complicaciones que pueden llegar a aparecer, así como el tratamiento de las mismas, por bajo que sea el riesgo. Además, todo ello debe ir recogido e informado en el consentimiento Informado, cuyo papel tendrá que haber leído y firmado el paciente con antelación.

Si el paciente ha tomado bisfosfonatos orales durante menos de tres años y sin inmunosupresores, se puede realizar cualquier tipo de tratamiento sin ninguna medida preventiva específica, aunque siempre debe informarse al paciente de la existencia del posible riesgo, así como la firma del consentimiento Informado¹.

Del mismo modo, en pacientes que han recibido o están recibiendo fármacos intravenosos mensualmente como tratamiento para su enfermedad oncológica, las intervenciones quirúrgicas dentoalveolares deben ser evitadas, si es posible. Sino deberán realizarse de la manera más atraumática posible, legando el alveolo, lavando con suero fisiológico el lecho quirúrgico y suturando los bordes de las heridas, facilitando de este modo la cicatrización.

Se debe administrar profilaxis antibiótica, en los pacientes que han recibido o están recibiendo bisfosfonatos orales o intravenosos, antes y después de cualquier procedimiento invasivo con Amoxicilina/ Acido clavulánico 875/125mg cada 8 horas desde 2 días antes hasta 10 días después. Y en casos de alergia a la penicilina, se puede sustituir por Levofloxacino 500 mg cada 12 horas o Doxiciclina 100 mg cada 24 horas. Como medida antiséptica, el paciente deberá enjuagarse con Clorhexidina al 0,12% dos veces al día durante un mínimo de 15 días. Se deberán programar revisiones a los 7-10 días, para retirar los puntos y comprobar la correcta cicatrización de la herida, y al mes para comprobar que se ha producido una reepitelización completa del

lecho quirúrgico, sino es así el paciente deberá ser remitido a un centro de referencia en el manejo de esta enfermedad⁹.

C) ACTUACIÓN POR PARTE DEL ODONTÓLOGO SI HAY SOSPECHA DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

Si existe sospecha de una posible osteonecrosis de los maxilares el odontólogo deberá remitir al paciente a su hospital de referencia o a un centro especializado en el tratamiento de pacientes con osteonecrosis.

La suspensión temporal de los fármacos antirresortivos en pacientes con osteoporosis ante una cirugía dentoalveolar, tal y como es una extracción dental, supone una controversia para muchos autores^{1,4,5,10}. Sin embargo, según Ruggiero¹ los datos existentes en la literatura científica no son suficientes para aceptar o rechazar los beneficios existentes ante la suspensión de estos medicamentos en los casos con osteoporosis. Es importante recalcar que el médico que ha prescrito el fármaco deberá ser *siempre* el que decida si considera aconsejable retirar o modificar el tratamiento con bisfosfonatos o denosumab. Nunca el odontólogo deberá retirar esta medicación.

Silverman y cols.¹⁰ analizaron los riesgos que tenían los pacientes ante fracturas por osteoporosis frente a los posibles beneficios, como son la aparición de efectos adversos como son la osteonecrosis de los maxilares o la fractura atípica del fémur. Para poder decidir la retirada de los bisfosfonatos en los pacientes con moderado y alto riesgo de fractura por osteoporosis en relación con la incidencia de los eventos. Tras los estudios realizados indicaron que hay más riesgo de fractura por osteoporosis, sin olvidar la alta mortalidad y morbilidad que conlleva la fractura vertebral.

Los datos son escasos respecto al efecto de la interrupción de estos fármacos intravenosos ante tratamientos dentales invasivos^{2,3}. Sin embargo, si se desarrollan lesiones de osteonecrosis de los maxilares, el oncólogo puede considerar según el estado de la enfermedad, la interrupción del tratamiento antirresortivo hasta el momento en que se produzca el cierre total de los tejidos blandos.

2. PREVENCIÓN ODONTOLÓGICA ANTE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) de actuación antirresortiva inhibidor del ligando del receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), utilizado en la clínica para inhibir la osteolisis y bloquear la interacción RANKL – RANK, previniendo así la diferenciación y activación de los osteoclastos.

En junio del 2010 su utilización fue aprobada en Estados Unidos por la FDA para ser empleado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres pos-

menopáusicas que presentan un alto riesgo de fracturas y otras enfermedades malignas óseas. El riesgo de desarrollar ONM relacionado con denosumab en pacientes con osteoporosis es del 0,01-0,03% mientras que en pacientes oncológicos este riesgo oscila entre el 1-2%¹³.

Se han notificado recientemente casos de fracturas, algunas múltiples tras la suspensión del tratamiento con Prolia®, por ello nunca deberá ser suspendido para la realización de un tratamiento odontológico. Numerosos expertos recomiendan la intervención por parte del odontólogo a los cinco meses de haber recibido el fármaco y volver a poner el tratamiento a las 3-4 semanas del acto quirúrgico, manteniendo la posología del fármaco cada seis meses¹⁴.

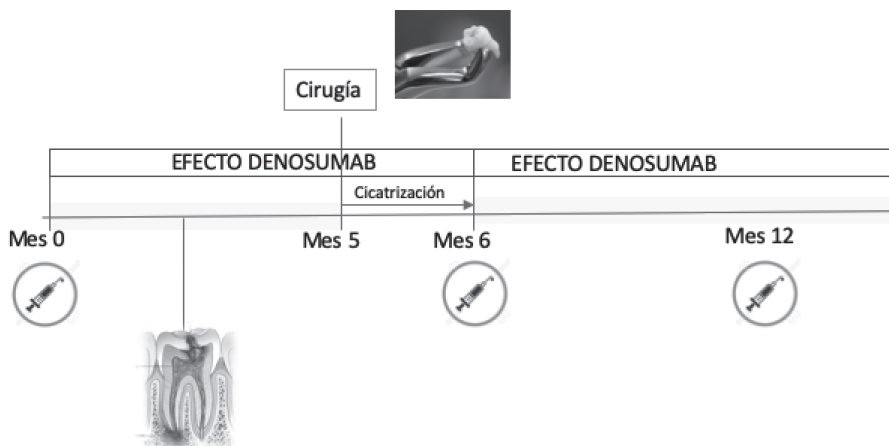


Fig 2. Recomendación ante una intervención dental

CONCLUSIONES

- El riesgo de Osteonecrosis de los maxilares es mucho menor cuando el paciente recibe fármacos orales que con los intravenosos.
- La Osteonecrosis por fármacos orales es menos agresiva y responde mejor y más rápidamente al tratamiento.
- No hay evidencia científica que contraindique la cirugía dentoalveolar, incluida la de IMPLANTES en estos pacientes que reciben el fármaco por vía oral.
- Siempre INFORMAR bien al paciente del riesgo de aparición de una posible osteonecrosis.
- El riesgo es mayor a partir de 3 años de tratamiento y sobre todo si se asocia a corticosteroides y fármacos antiangiogénicos.
- No utilidad de marcadores óseos como el CTX. No se recomiendan.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1938-56.
- 2 Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-135.
- 3 Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2684924. Published 2018 Sep 16.
- 4 Vandone AM, Donadio M, Mozzati M. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Ann Oncol.* 2012;23:193.
- 5 Bonacina R, Mariani U, Villa F. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 282 patients. *J Can Dent Assoc.* 2011;77:b147.
- 6 Hellstein JW, Adler RA, Edwards B. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011;142:1243.
- 7 Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:3-23.
- 8 Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-75.
- 9 Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD012432.
- 10 Silverman L, Adachi J, Dennison E. Bisphosphonate drug holidays: we reap what we sow. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* *Osteoporos Int.* 2016;27:849-52.

- ¹¹ Jung SY, Suh HS, Park JW, Kwon JW. Drug holiday patterns and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis.* 2019;25(2):471-480.
- ¹² Bagan J, Peydró A, Calvo J, Leopoldo M, Jiménez Y, Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Dis.* 2016 Jan 28.
- ¹³ Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al.: Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017, 20:8-24.
- ¹⁴ Bower R. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. *Aust Prescr.* 2019;42(3):85.

Capítulo 4

Criterios diagnósticos / clasificatorios y de derivación de la artritis reumatoide.

Isabel de la Morena Barrio

Nerea Costas Torrijo

Yolanda Ballesta Cuñat

Luisa Rollan Broseta

Diego Bedoya Sanchis

Pilar Trenor Larraz

Hospital Clínico Universitario de València

El presente capítulo pretende revisar los conceptos fundamentales de la Artritis Reumatoide (AR), y en un segundo lugar, teniendo como referencia un caso clínico real de debut en este año, revisar algunas particularidades de la enfermedad y algunos errores posibles de la práctica clínica real, reforzando algunos conceptos que puedan ayudar en la orientación clínica.

ARTRITIS REUMATOIDE:

La AR es la forma más común de artritis inflamatoria. Afecta principalmente a articulaciones diartrodiales¹ con mayor frecuencia a manos y pies. Produce una inflamación de la membrana sinovial articular que es la responsable del dolor, la tumefacción y la rigidez articular. La enfermedad supone a largo plazo un deterioro de la capacidad funcional, una disminución de la calidad de vida y de la esperanza de vida, lo que ocasiona un coste social y económico importante. La etiología es desconocida, sin embargo, factores ambientales (como el tabaco) o infecciosos (virus, o bacterias) parecen influir como desencadenante de la enfermedad en pacientes con una base genética bien establecida.

Globalmente se estima que su incidencia anual es de 25-50 casos por cada 100000 habitantes. Su prevalencia presenta una gran variabilidad geográfica a la que se suman diferencias por sexo, edad, características socio-económicas, y criterios de definición de caso. En España el estudio EPISER de 2016 estimó una prevalencia de AR de 0.82% (IC 95%: 0.59-1.15), estimando así una población de entre 220000 y 430000 personas de 20 años o más afectadas por la enfermedad en nuestro país. La edad media de los casos fue de 60.48 ± 14.85 , con un 61,5% de mujeres².

La historia natural de la enfermedad es heterogénea. El comienzo de la AR suele ser insidioso y con diversas formas de presentación: de una única

articulación, con una afectación oligoarticular, con una artritis migratoria de tipo reumatismo palindrómico... pero generalmente termina desarrollándose una poliartritis simétrica, que es el patrón de afectación más típico de la enfermedad.

Los reactantes de fase aguda (RFA) y las radiografías simples son las primeras pruebas diagnósticas a realizar. El factor reumatoide (FR) es un anticuerpo dirigido frente a la fracción Fc de la Inmunoglobulina G. Su presencia hace muy probable la enfermedad, sobretodo cuando sus niveles se encuentran por encima de 100 UI/mL que multiplican por 26 el riesgo de desarrollar una AR. Sin embargo, este anticuerpo no es exclusivo de la AR: puede estar presente en otros procesos reumatológicos como el Síndrome de Sjögren (SS), la enfermedad mixta del tejido conectivo, la crioglobulinemia mixta tipo II y tipo III, y con menor frecuencia y en menor título también en el lupus eritematoso sistémico (LES), la polimiositis o la dermatomiositis³. El FR puede estar presente en otros procesos no reumatológicos caracterizados por estimulación antigénica crónica, induciendo la producción de FR, como ocurre en infecciones crónicas por VHC o VHB, en afectación pulmonar inflamatoria o fibrosante como la sarcoidosis, también en neoplasias sobretodo hematológicas, o en la cirrosis biliar primaria³. Por último hay que tener en cuenta que títulos medios o bajos de FR pueden estar presentes hasta en el 4% de población joven sana, y algunos estudios han visto que esta incidencia puede incrementarse con la edad hasta el 25%^{4,5} sin relación con procesos reumatológicos. Por lo tanto, podemos decir que el FR no es patognomónico de la AR.

Existen otros anticuerpos típicos de la AR, los anticuerpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP), que tienen una sensibilidad de entre el 50-75%, pero su especificidad supera el 90%. Al igual que el FR, se han visto descritos en otras patologías diferentes de la AR, como son: la artritis psoriásica, EL LES o SS, en estos dos últimos casos, la expresión clínica de una artritis erosiva, lleva al diagnóstico de una superposición de ambas enfermedades. Se denominan entonces LES-AR o Rhupus cuando se superpone la AR al LES y SS secundario cuando se superpone la AR al SS. También se ha descrito su presencia en la tuberculosis, o enfermedades pulmonares crónicas⁶.

La determinación de ambos anticuerpos conjuntamente va a ser de mayor utilidad diagnóstica que la de cada uno de ellos de forma aislada⁷, y su interpretación diagnóstica, se deberá evaluar en función del contexto clínico del paciente. El FR y el anti-CCP, pueden estar presentes años antes del inicio de la enfermedad. Una vez establecido el diagnóstico, los títulos de estos anticuerpos, pueden variar a lo largo del transcurso de la enfermedad en función de los tratamientos empleados para su manejo, sin embargo, esta variabilidad de los títulos de anticuerpos, no han demostrado utilidad como marcador de actividad de la enfermedad, por lo que no es necesaria ni esta recomendada

su determinación periódica en práctica clínica habitual. Sí se relaciona su presencia y su título con peor pronóstico⁸⁻¹²: mayor progresión radiográfica, mayor discapacidad, y mayor frecuencia de afectación extraarticular.

Otras exploraciones complementarias que en los últimos años han adquirido gran peso en el diagnóstico y control de la enfermedad son la ecografía musculoesquelética y la resonancia magnética (RM). Estas técnicas, frente a la radiografía simple, permiten la detección precoz de las erosiones óseas, adelantándose en años a los cambios que se identifican en las radiografías simples y permiten también la evaluación de la actividad inflamatoria articular y de estructuras adyacentes, ayudando a la exploración física que en ocasiones es difícil de interpretar correctamente. El desarrollo de estas técnicas nos han permitido conocer mejor la enfermedad, diagnosticarla de forma más temprana y monitorizar la actividad de forma más precisa.

El tratamiento precoz de la AR en pacientes adultos se asocia con una mayor probabilidad de remisión clínica, y una menor progresión radiográfica tanto a corto como a largo plazo. El metotrexate es el primer tratamiento recomendado en todos los pacientes que no hayan sido tratados previamente con ningún fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME)¹³.

Cuanto mayor es el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento adecuado por parte de un reumatólogo, más probabilidades tiene el paciente de padecer una peor evolución de la enfermedad. Por el contrario, cuanto menor es este tiempo, se obtienen mejores respuestas al tratamiento, menor discapacidad funcional a largo plazo, mayor probabilidad de alcanzar la remisión clínica, menor progresión de la enfermedad y mejor calidad de vida percibida por el paciente. A este lapso de tiempo lo denominamos “ventana de oportunidad”^{14,15}. El efecto demora es irreversible: no se revierte ni desaparece con una estrategia terapéutica más agresiva. La duración real de este periodo no está bien establecido, algunos estudios se refieren a este periodo como las 12 primeras semanas desde el inicio de la sintomatología. Guías europeas recomiendan, idealmente una demora de no más de 6 semanas en ser valorado el paciente por un reumatólogo. Está claramente demostrado que pacientes diagnosticados y tratados en menos de 12 meses desde el inicio de la sintomatología, tienen una mejor percepción de su calidad de vida en comparación con los diagnosticados en más de 12 meses¹⁶. Un tratamiento precoz permite conseguir en más pacientes una baja actividad de la enfermedad o de remisión clínica, esto hace que los pacientes precisen una menor cantidad de recursos y por lo tanto de costes asociados, tanto para el propio paciente como para la sociedad. En general la primera baja laboral por la AR se produce dentro de los tres primeros meses de enfermedad, y un control precoz nos permite retrasar el inicio de la discapacidad y reducir la pérdida de la productividad laboral a corto y largo plazo.

A pesar de conocer el impacto positivo del tratamiento precoz en la AR, se ha observado un retraso evidente entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento específico, y este retraso general se debe a pequeñas demoras en las diferentes etapas del “viaje del paciente” hasta que se instaura el tratamiento. En estas demoras están implicados muchos factores: la sociedad, los pacientes, los centros de Atención Primaria, y los Hospitales y los servicios de Reumatología¹⁷.

Para la monitorización de la enfermedad empleamos índices compuestos de actividad (DAS28, SDAI, CDAI) que engloban ítems de dolor, inflamación y datos analíticos, que nos permiten clasificar la actividad de la enfermedad (alta, moderada, baja actividad o remisión), de cara a la decisión de instauración o cambio de tratamientos. De esa forma, al igual que en otras patologías, las decisiones terapéuticas se llevan a cabo con un objetivo concreto: la remisión, y si no se consigue, la baja actividad de la enfermedad. A esta estrategia terapéutica la denominamos “estrategia Treat to Target (T2T)”: tratar por objetivos.

La AR es una enfermedad crónica de curso en brotes inflamatorios, responsables del daño estructural y de la progresión radiográfica, que son expresión de daño articular irreversible y llevan al paciente a la discapacidad funcional, si no se consigue frenar esta progresión con los tratamientos específicos. Llamamos progresión radiográfica en AR a la detección mediante radiografía simple del daño óseo secundario a la actividad inflamatoria persistente articular, los cambios que se pueden identificar son: erosiones, estrechamiento del espacio articular, subluxaciones, anquilosis etc. Denominamos daño estructural a la expresión clínica irreversible secundaria a la actividad inflamatoria articular persistente que afecta tanto a estructuras óseas como tendinosas, ligamentosas, etc encontrando como consecuencia: anquilosis, luxaciones, ráfaga cubital, deformidades de los dedos en cuello de cisne o en butoniere...

Las estrategias terapéuticas están en continuo desarrollo y revisión, actualizándose con relativa frecuencia guías y recomendaciones específicas para el manejo de estos pacientes. En la actualidad se dispone un muy amplio abanico terapéutico sobre el que se decide en función de las características específicas de cada paciente, del grado de actividad de la enfermedad, las comorbilidades, y la historia terapéutica previa.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 55 años, natural de Uruguay, residente en España desde 2002, sin alergias conocidas, ni hábitos tóxicos. Con antecedentes médicos de depresión secundaria a incapacidad, y antecedentes quirúrgicos de síndrome de túnel carpiano bilateral, apendicectomía, doble cesárea por no progresión del parto, menisco interno de la rodilla derecha. En tratamiento crónico con bu-

prenorfin 52,5mcg transdérmico cada 3 días, trazodona 100 mg al día, ibuprofeno 400 mg cada 8 horas y metamizol 575 mg cada 8 horas. Actualmente parada, del último trabajo en un catering y cafetería no le renovaron por las incapacidades articulares. Es remitida a reumatología en diciembre de 2019 desde Medicina Interna por “dolor y rigidez matutina junto con elevación importante del factor reumatoide”.

Inicialmente estudiada en Medicina Interna desde julio de 2019 donde fue remitida para valoración de una adenopatía axilar derecha. Se realizó una biopsia ganglionar identificando una adenopatía reactiva inespecífica, y posteriormente una Resonancia Magnética del hombro identificando un pequeño derrame articular con extensión al receso subescapular y bursa subcoracoidea.

Al mismo tiempo que fue remitida a nuestras consultas se remitió a Otorrinolaringología (ORL) por un dolor en la articulación temporomandibular (ATM) derecha con sensación de bulto, de inicio 8 meses antes de la visita actual.

La paciente relata clínica de inicio en septiembre de 2016 de dolor bilateral de carpos y hombro derecho con interrupción del descanso nocturno en mitad de la noche, junto con sensación de tumefacción articular de ambas manos y pie derecho. El dolor es de predominio matutino con rigidez articular matutina de entorno a una hora.

Desde agosto de 2019 presenta un progresivo síndrome constitucional, con pérdida no intencionada de 8 kg de peso, asociando epigastralgia postprandial (pendiente de gastroscopia en el momento de la visita en reumatología).

A la exploración física presentaba: Auscultación cardiopulmonar normal. Articular: extensión dolorosa y limitada de ambos codos con ocupación de la fosa olecraneana, Tumefacción bilateral de carpos, doloroso el derecho a la dorsiflexión y lateralización, Tumefacción bilateral de 2ª y 3ª metacarpo-falángicas, no dolorosas. Discreto derrame articular bilateral de rodillas, con flexoextensión completa y no dolorosas. Tumefacción prearticular temporomandibular derecha.

Exploraciones complementarias en primera visita: FR 113 UI/ml, anti CCP 49 U/mL, ANA 1/1280 PCR 26 mg/L. Rx manos; osteopenia difusa con erosión grosera en radio derecho y cabeza proximal del 5 dedo de la mano derecha.

Se inicia tratamiento con corticoides y metotrexate en escalada rápida y antes de la segunda visita la paciente sufre una fractura de extremidad proximal del humero derecho.

Juicio diagnóstico: Artritis Reumatoide seropositiva erosiva de 3 años y medio de evolución sin tratamiento + Osteoporosis (OP) con fractura humero proximal.

REVISIÓN DEL CASO:

En primer lugar parece que la historia comienza con el estudio de una adenopatía axilar, no obstante la paciente, a juzgar por el tratamiento crónico que toma, y su historia clínica, social y laboral, tiene dolor crónico de años de evolución.

A su llegada a reumatología, se hizo el diagnóstico en la primera visita, y sin necesidad de grandes exploraciones complementarias ya se podían sacar varias conclusiones:

- Conclusión diagnóstica: la paciente se diagnostica de una artritis reumatoide.
- Conclusión pronóstica: la paciente tiene datos de mal pronóstico de la enfermedad (daño radiográfico, marcadores inflamatorios elevados y marcadores de autoinmunidad altos).
- Conclusión terapéutica: la probabilidad de respuesta a los tratamientos va a menor, la capacidad de alcanzar la remisión va a ser difícil, dado el retraso diagnóstico con el que llega a nuestras consultas.

Pero ¿qué ha ocurrido con esta paciente que ha tardado tanto tiempo en llegar a la consulta de reumatología?: Ha despistado la adenopatía axilar.

Es cierto que cuando la AR debuta, o presenta de forma simultánea una afectación extraarticular, es frecuente que el paciente sea remitido a otro especialista antes que a reumatología, y en función de la gravedad de la manifestación de la que se trate es normal que esto ocurra así. No obstante, las manifestaciones extraarticulares rara vez aparecen en ausencia de síntomas articulares, y los de la AR son típicos en la mayoría de los casos, presentándose con un patrón de “poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, afectando predominantemente a manos y pies”.

Llegados a este punto, ¿qué ocurrió en la primera visita de la paciente al médico? ¿qué le contó? Indudablemente que se notaba una tumoración axilar, pero también que tenía DOLOR y a lo largo de los tres años previos se fue escalando el tratamiento del dolor hasta el tercer escalón de analgesia, a pesar del cual no se conseguía el control adecuado del dolor.

SINTOMA GUÍA: EL DOLOR.

Antes de continuar con el caso que nos ocupa, conviene hacer una reflexión a la hora de plantear un proceso diagnóstico. No cabe duda de que la presencia de una adenopatía axilar, puede ser manifestación de malignidad, no obstante, desde el inicio esta adenopatía se acompaña de otras manifestaciones clínicas: el dolor, síntoma que aparentemente pasa desapercibido, a pesar de que a lo largo de tres años se le va escalando el tratamiento analgésico. El dolor como síntoma ha de explorarse, así, de la misma manera que nos interesamos por

las características de un dolor torácico, para descartar que se trate de un típico dolor anginoso, para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas, nos hacemos preguntas como: ¿desde cuándo tiene el dolor? ¿cómo empezó? ¿qué lo desencadena? ¿en qué momento se encuentra peor? ¿cuándo lo tiene, cuánto le dura? ¿se acompaña de otros síntomas?... todas estas preguntas ayudan a identificar, también en el plano del dolor musculoesquelético, el diagnóstico, la gravedad, el pronóstico y el tratamiento más oportuno.

Con estas preguntas podemos definir el dolor de una artropatía inflamatoria, como un dolor de inicio insidioso, curso progresivo en intensidad, con un ritmo de dolor de empeoramiento en las primeras horas de la mañana y que en ocasiones puede interrumpir el descanso nocturno (el paciente se despierta por dolor en mitad de la noche; no tiene insomnio), se acompaña de rigidez articular de más de una hora, y de limitación articular progresiva junto con signos flogóticos articulares (tumefacción, eritema, aumento de la temperatura local).

Llama la atención de este caso que desde la primera visita en reumatología, la paciente relataba de forma espontánea un dolor de ritmo claramente inflamatorio (“con interrupción del descanso nocturno en mitad de la noche”); este tipo de dolor, nos podría también hacer pensar en un problema de malignidad, y cabría entender la urgencia de descartar un proceso neoplásico, sin embargo a este síntoma de alarma le acompañan otros datos clave, como lo son el patrón de afectación y la forma de instauración, muy típicas de una artropatía inflamatoria: “La paciente relata clínica de inicio en septiembre de 2016 de dolor bilateral de carpos y hombro derecho, junto con sensación de tumefacción articular de ambas manos y pie derecho. El dolor es de predominio matutino con rigidez articular matutina de entorno a una hora”.

Volviendo al “actor secundario” que se ha llevado todo el protagonismo, ¿qué significado tiene entonces la adenopatía axilar?, porque gran parte del retraso diagnóstico de la enfermedad de base, ha sido ocasionado por el estudio de la adenopatía. El resultado de la biopsia fue: “adenopatía reactiva inespecífica”. Resulta importante comentar, a propósito de este caso, que en la AR pueden encontrarse linfadenopatías reactivas, que se han descrito en territorio axilar, mediastínico o ambos simultáneamente, como manifestación de actividad inflamatoria local o sistémica^{18,19}, así como en la afectación pulmonar intersticial asociada a la AR en caso de presencia de adenopatías solo mediastínicas. Se ha visto que la presencia de linfadenopatías en estos territorios se relaciona con índices de actividad de la enfermedad, concretamente con SDAI¹⁸.

El caso que presentamos, además de la afectación bilateral de carpos, se cuenta que presentaba un dolor en hombro derecho, también de ritmo inflamatorio. El hombro puede resultar una articulación difícil de explorar y valorar la presencia o no de derrame articular, pero en este caso disponíamos de una RM en la que se identificaba “un pequeño derrame articular con extensión al receso subescapular y bursa subcoracoidea”, hallazgo que nos

permite confirmar la presencia de afectación local articular inflamatoria y que justifica la presencia de la adenopatía.

EXPLORACIÓN FÍSICA: DEFINICIÓN Y APROXIMACIÓN A LOS “BULTOS”

Por otro lado, la paciente, antes de ser remitida a reumatología, fue remitida a ORL, por una sensación de bulto a nivel de la ATM. El término “bulto” es frecuentemente referido por los pacientes, pero es otro aspecto sobre el que debemos indagar.

Presentamos a continuación varias manifestaciones clínicas en forma de “bulto” que debemos identificar o al menos orientar clínicamente:

	GANGLION o quiste sinovial: Tumoración quística benigna, que se desarrolla sobre una aponeurosis o un tendón; p. ej., en la muñeca o en el dorso del pie. Está constituida por una delgada cápsula fibrosa, que encierra líquido mucinoso en su interior. Quiste sinovial que es de origen articular o tendinoso²⁰.	- Poco sintomático. - Sin limitación funcional o mínima. - Consistencia dura. - TTo quirúrgico si dolor o molestia. - Buen pronóstico.
	TUMEFACCIÓN ARTICULAR o sinovitis Aumento del tamaño articular que es debido a derrame articular, a hipertrofia de la cápsula articular o a ambas, como signo de inflamación articular local.	- Doloroso. - Produce limitación funcional. - Consistencia blanda pero no permite palpar la interlínea articular. - TTo en función de la enfermedad de base. - Pronóstico: alteración estructural irreversible si no se consigue el control inflamatorio.

Ganglión articular en región dorsal del carpo.

Sinovitis en metacarpofalángicas derechas.

	TENOSINOVITIS Inflamación de la vaina sinovial de un tendón que produce aumento de la cantidad de líquido, hipertrofia de la vaina articular o ambos.	- Dolor de intensidad moderada. - Limitación discreta de la función. - Consistencia blanda, que sigue el recorrido tendinoso, sobrepasando zonas articulares. - TTo en función de la enfermedad de base. - Pronóstico: posible rotura tendinosa.
	NÓDULO REUMATOIDE Nódulos subcutáneos de localización en superficies de presión articular, frecuente en AR seropositiva.	- Asintomáticos. - Posible interferencia funcional. - Consistencia blanda, irregular, con nódulos en su interior. - Tto: infiltración articular, o escisión quirúrgica, solo si muy sintomáticos. - Pronóstico benigno.
	NÓDULOS DE HEBBERDEN Nódulo dorsal que afecta a las articulaciones interfalángicas distales de las manos en la artrosis. Este tipo de nódulos es consecuencia de la osteofitosis articular²¹. (Cuando se localizan en interfalángicas proximales se denominan nódulos de Bouchard).	- Clínica variable: de muy dolorosos a asintomático. - Consistencia dura. - Tto: sintomático. - Pronóstico: variable.
	TOFO Depósito de urato sódico que se produce en caso de gota. Los tofos se forman, con mayor frecuencia alrededor de las articulaciones en el tejido cartilaginoso, óseo, bursal o subcutáneo, produciendo una reacción inflamatoria crónica por un cuerpo extraño²².	- Clínica variable, de asintomáticos, a complicación de crisis aguda de gota. - Consistencia dura, en fases precoces pueden ser blandos, cuando se localizan en bursas. -Tto: de la gota con objetivos exigentes de Ác úrico. Escisión quirúrgica si muy sintomáticos. - Pronóstico variable.

Como vemos, la presencia de nódulos o “bultos” con frecuencia será motivo de estudio en reumatología. Esta paciente “fue remitida a ORL por un dolor en la articulación ATM derecha con sensación de bulto, de inicio 8 meses antes de la visita actual”. La ATM es también una articulación diatrodial, que dispone de membrana articular sinovial, por lo tanto susceptible de afectarse en la AR y desarrollar cambios estructurales similares a los que encontramos en otras localizaciones como por ejemplo en dedos, correlacionándose los hallazgos con la severidad y la duración de la enfermedad. Rara vez es la primera articulación en afectarse, pero más de la mitad de los pacientes con AR puede presentar síntomas y actividad inflamatoria a este nivel²³. Por lo tanto un “bulto” a este nivel, podría ser expresión de sinovitis, o bien de cambio degenerativo con osteofitos, o también podría tratarse de una adenopatía preauricular. En la primera visita en reumatología, en la exploración presentaba una “Tumefacción prearticular temporomandibular derecha” (posible adenopatía preauricular).

Por lo tanto la exploración física en un paciente con “dolor” y con “bultos” resulta muy importante. La clave en esta paciente era la valoración global de todas las manifestaciones, no de cada una de ellas por separado, así: un dolor inflamatorio, junto con una exploración física articular en la que valoramos la posible presencia de tumefacción y limitación articular, junto con adenopatías locales en el contexto de una sospecha de afectación articular inflamatoria y una analítica con un perfil inflamatorio, pueden encajarse como “piezas de un mismo puzzle”.

AFECTACIÓN EXTRASINOVIAL EN LA AR

No obstante la AR es una enfermedad sistémica que puede tener manifestaciones extraarticulares hasta en el 40% de los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad. Además de las adenopatías o los nódulos reumatoides y las alteraciones analíticas anteriormente nombrados, la AR puede afectar a otros órganos o sistemas con diversas manifestaciones clínicas.

En el caso presentado, parece también fortuito el evento de la fractura humeral derecha al poco tiempo de iniciar el tratamiento específico de la AR junto con corticoides. Es mucho más frecuente que tengamos presente las fracturas vertebrales, de cadera o de antebrazo distal como fracturas por fragilidad, sin embargo la fractura de humero proximal, puede ser también definitoria de una OP.

Recordamos a continuación la definición de OP de la Sociedad Española de Reumatología (SER), que comprende cualquiera de las siguientes situaciones:

- a) T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total $\leq -2,5$ DE.

- b) Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres posmenopáusicas y en varones > 50 años.
- c) Fractura por fragilidad de vértebra, húmero proximal o pelvis en mujeres posmenopáusicas y en varones > 50 años, si se constata una DMO baja ($T\text{-score} < -1,0 \text{ DE}$).²⁴

La alteración del metabolismo óseo en pacientes con AR es frecuente, y es debida a múltiples factores: la inmovilización, la inflamación sistémica propia de la enfermedad mediada por citoquinas (TNF e IL-1 favorecen la resorción ósea) y el empleo de glucocorticoides. Estas alteraciones no se traducen únicamente en datos densitométricos, sino en eventos; los pacientes con AR tienen aumentado el riesgo de fracturas osteoporóticas tanto vertebral como de cadera respecto a la población general. Por este motivo la AR se considera, dentro de la herramienta FRAX, un factor de riesgo independiente a considerar.

Nuestra paciente, como factores de riesgo de OP solo presentaba la historia previa de AR de tres años y medio de evolución sin tratamiento, y la poca movilidad secundaria al dolor, ambos factores que podríamos denominar “modificables” si se instaura un tratamiento adecuado que permita conseguir la remisión clínica y recuperar la función articular, objetivos difíciles de conseguir en esta paciente dado el retraso diagnóstico.

Además de la fractura humeral, ya previamente, como antecedentes médicos en la primera visita en reumatología, la paciente relata una “depresión secundaria a incapacidad”, “desde agosto de 2019 un progresivo síndrome constitucional, con pérdida no intencionada de 8 kg de peso”, y había sido intervenida de un “síndrome de túnel carpiano bilateral”. Tres manifestaciones reversibles si se consigue una intervención terapéutica específica precoz.

Los enfermos con AR pueden presentar múltiples manifestaciones extraarticulares bien como manifestación de la propia enfermedad, bien como consecuencia de la actividad inflamatoria de la misma, o bien como manifestación de efectos adversos de terapias empleadas en su manejo. Repasamos a continuación algunas de estas manifestaciones que hemos de conocer y tener en cuenta, a la hora de la evaluación de alguna de ellas en el contexto clínico del paciente con AR.

- Síndrome constitucional: fiebre o febrícula, pérdida de peso, fatiga, depresión.
- Afectación cutánea: nódulos reumatoides, úlceras, dermatosis neutrofilicas (Síndrome de sweet, pioderma gangrenoso). Lesiones asociadas a determinados tratamientos.
- Afectación ocular: episcleritis, escleritis, queratoconjuntivitis seca, queratitis ulcerativa periférica.

- Afectación respiratoria: Pleuritis, derrames pleurales, neumonía intersticial (en forma de NINE, NIU o NOC), nódulos reumatoides parenquimatosos, bronquiolitis obliterante.
- Afectación cardíaca: Pericarditis, miocarditis. Aumento del riesgo cardiovascular, que se traduce en eventos y mortalidad por eventos cardiovasculares de mayor incidencia que en la población general.
- Vasculitis reumatoide con diversas manifestaciones.
- Afectación renal: La afectación directa por la AR es rara, y puede presentarse en forma de glomerulonefritis, o amiloidosis secundarias en pacientes mal controlados. Con mayor frecuencia la afectación renal es secundaria a toxicidad medicamentosa.
- Síndrome de Sjögren.
- Afectación neurológica: Síndrome de túnel carpiano a consecuencia de una sinovitis de carpo activa o residual con hipertrofia de la sinovial que produce un efecto de compresión nerviosa. Mielopatía o radiculopatía secundaria a inestabilidad atloaxoidea.
- Afectación hematológica: anemia de trastorno crónico o trombocitosis como alteraciones inflamatorias, neutropenia, síndrome de Felty, síndrome linfoproliferativos, y aumento de riesgo de linfomas respecto la población general.

¿EN QUÉ MOMENTO Y CÓMO DERIVAR A REUMATOLOGÍA?

El principal y único criterio de derivación, con lo dicho hasta el momento, es la simple sospecha de AR. Sin embargo es muy importante una derivación adecuada y honestamente orientada para minimizar lo máximo posible la demora del inicio de un tratamiento oportuno. Existen diversas recomendaciones sobre criterios de derivación desde Atención Primaria (AP) a Reumatología, aunque ninguna se ha validado. Concretamente la Sociedad Española de Reumatología (SER) desarrolló el proyecto SERAP conjuntamente con médicos de AP para facilitar la detección y derivación de pacientes con sospecha de AR. Sin embargo, es posible que surjan otros criterios de derivación relacionados con dudas en hallazgos analíticos, pruebas de imagen o bien sintomatología dudosa. Puede ocurrir también que sea necesaria una derivación de pacientes ya diagnosticados, en los que surgen dudas de posibles complicaciones de la enfermedad, de efectos secundarios de los tratamientos etc.

Desglosamos a continuación los diferentes criterios de derivación y la orientación según la relevancia clínica:

1- DERIVACIÓN CON FINALIDAD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA:

Es una derivación prioritaria, e indiscutible, y se debe remitir a la primera sospecha. En función del departamento de salud, cada médico de AP debe

conocer cual es la demora en la lista de espera para ser atendido por su reumatólogo, si ésta es prolongada es de gran ayuda que se soliciten ya algunas exploraciones, a saber: análisis de sangre con un estudio básico de función renal, hepática y hemograma junto con RFA, marcadores de autoinmunidad como lo son el FR, el Anti-CCP o los anticuerpos anti-nucleares (ANA), y radiografías de la región afectada y de tórax.

El 75% de los pacientes comienzan la enfermedad de forma muy insidiosa, lo que supone un reto para el diagnóstico precoz de la enfermedad, teniendo en cuenta que las consultas por problemas del aparato locomotor en AP son muy numerosas, y la mayoría de la patología del aparato locomotor no es de etiología inflamatoria autoinmune. El proyecto SERAP resumía en los siguientes criterios clínicos la sospecha de AR, los cuales eran suficientes para realizar la derivación a Reumatología:

**Criterios de derivación de artritis, con la presencia
de uno de ellos al menos durante 4 semanas.**

1. Tumefacción en 2 o más articulaciones, objetivable mediante squeeze test*.
 2. Afectación de las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas.
 3. Rigidez matutina de más de 30 minutos**.
-

Sensibilidad 96%; Especificidad 94%; Valor Predictivo Positivo: 97%; Valor Predictivo Negativo: 93%

*Squeeze test: respuesta positiva dolorosa a la compresión lateral metatarsofalángica o metacarpofalángica.



**Rigidez matutina de más de 30 minutos. Es importante no confundirlo con la rigidez que pueden presentar pacientes con artrosis, que generalmente es de pocos minutos, sin llegar a media hora, que también presentan tras un periodo de reposo, y que refieren mejorar al poco tiempo tras el inicio de la actividad.

2- DERIVACIÓN ANTE UNA EVOLUCIÓN INESPERADA:

- Ante un nuevo brote de la enfermedad antes de la visita prevista: Habitualmente en los Servicios de Reumatología suele haber un horario específico o bien algún reumatólogo que esta pendiente de las urgencias, y los pacientes suelen ser conocedores de que dis-

ponen de esta atención urgente si la requieren. Si el paciente en lugar de consultar con reumatología consulta en AP, se podría referir directamente a su hospital de referencia, si se dispone de esta atención, o bien, si no es así, lo mejor es una comunicación directa con el reumatólogo o bien remitir de forma preferente al paciente para valoración de necesidad de cambio de tratamiento o para tratar el brote.

- Ante la sospecha de una posible complicación de la enfermedad: La AR puede cursar con una afectación extraarticular, en cuyo caso, el paciente no suele asociarlo a la enfermedad, y es más frecuente que consulte en AP. Aunque este tipo de afectación es menos frecuente, y más difícil de diagnosticar y sospechar, en el caso de presentar una duda razonable en este sentido el paciente debe ser referido de forma preferente antes de la cita prevista.

3- DERIVACIÓN POR PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO:

En los inicios de los tratamientos es posible que surjan intolerancias, toxicidades, o dudas. También de forma habitual los pacientes tienen la posibilidad de una atención telefónica con enfermería especializada en muchos servicios. Lo más efectivo, en caso de duda, es ponerse en contacto telefónico para dar una rápida orientación y valoración de la necesidad o no de una nueva visita con el reumatólogo. En caso de no disponer de enfermería especializada lo mejor sería contactar telefónicamente con el reumatólogo y en función de la consulta decidir nueva citación o solución telefónica.

4- DERIVACIÓN POR SITUACIONES MÉDICAS INTERCURRENTES:

El reumatólogo tiene que tener conocimiento de las complicaciones médicas que sufre el paciente, de forma que:

- Se le deberán remitir de forma preferente siempre los casos de embarazo o neoplasias ya que estos pacientes pueden requerir un cambio terapéutico.
- Las cirugías programadas, requieren adecuaciones de las pautas posológicas en algunos tratamientos, por lo que se podría hacer una orientación telefónica simplemente.
- En casos de otras patologías como eventos cardiovasculares o fracturas osteoporóticas, aunque no requieren una derivación inmediata, sí se habrá de poner en conocimiento al reumatólogo de estas situaciones.
- Infecciones: a los pacientes en tratamiento con fármacos antirreumáticos en general o corticoides, hay que considerarlos inmunodeprimidos, motivo por el que los tratamientos de infecciones activas

se habrán de manejar con tratamientos intensificados. En algunos casos puede resultar oportuna la suspensión temporal de algún tratamiento, por lo que es conveniente, ante la duda contactar telefónicamente con reumatología.

MORALEJAS DE UN CASO CLÍNICO DE AR:

- La AR es una enfermedad inflamatoria multisistémica.
- El síntoma guía “dolor” se debe explorar y orientar como tal.
- El estudio de una adenopatía, o de un “bulto” se debe orientar dentro del contexto clínico del paciente, no de forma aislada.
- El retraso diagnóstico de una AR condiciona el peor pronóstico y peor respuesta a los tratamientos.
- El mejor conocimiento de la enfermedad ayudará a una sospecha más precoz.
- La sola sospecha fundada de una artropatía inflamatoria es motivo de remitir a reumatología. Las exploraciones a solicitar para la derivación como primera visita dependerán de cada departamento de salud y de su lista de espera.
- Existen situaciones especiales en las que el paciente podría ser remitido para valoración antes de la cita prevista, dependiendo de los circuitos de cada departamento de salud.

BIBLIOGRAFIA:

- ¹ Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. The Lancet. 15 de septiembre de 2001;358(9285):903-11.
- ² Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. Reumatol Clínica. 1 de marzo de 2019;15(2):90-6.
- ³ Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. Am J Med. 1 de noviembre de 1991;91(5):528-34.
- ⁴ Litwin SD, Singer JM. STUDIES OF THE INCIDENCE AND SIGNIFICANCE OF ANTI-GAMMA GLOBULIN FACTORS IN THE AGING. Arthritis Rheum. agosto de 1965;8:538-50.
- ⁵ Cammarata RJ, Rodnan GP, Fennell RH. Serum Anti-γ-Globulin and Antinuclear Factors in the Aged. JAMA. 13 de febrero de 1967;199(7):455-8.
- ⁶ Fabien N, Olsson N-O, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of Autoantibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Patients with Rheumatic Diseases other than Rheumatoid Arthritis: A

- French Multicenter Study. Clin Rev Allergy Immunol. 1 de febrero de 2008;34(1):40-4.
- ⁷ Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. diciembre de 2006;33(12):2390-7.
- ⁸ van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. Ann Rheum Dis. septiembre de 1992;51(9):1029-35.
- ⁹ Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. Ann Rheum Dis. enero de 1989;48(1):7-13.
- ¹⁰ Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 5 de junio de 2007;146(11):797-808.
- ¹¹ Alarcón GS, Koopman WJ, Acton RT, Barger BO. Seronegative rheumatoid arthritis. A distinct immunogenetic disease? Arthritis Rheum. mayo de 1982;25(5):502-7.
- ¹² Westedt ML, Herbrink P, Molenaar JL, de Vries E, Verlaan P, Stijnen T, et al. Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis. Rheumatol Int. 1985;5(5):209-14.
- ¹³ Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 22 de enero de 2020;annrheumdis-2019-216655.
- ¹⁴ Quinn M, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: Possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol. 30 de noviembre de 2002;21:S154-7.
- ¹⁵ van Nies J a. B, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. Ann Rheum Dis. mayo de 2014;73(5):861-70.
- ¹⁶ Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. Ann Rheum Dis. junio de 2013;72(6):858-62.

- 17 Corominas H, Narváez J, Díaz-Torné C, Salvador G, Gomez-Caballero ME, de la Fuente D, et al. Retraso diagnóstico y terapéutico de la artritis reumatoide y su relación con dispositivos asistenciales en Catalunya. Estudio AUDIT. *Reumatol Clínica*. 1 de mayo de 2016;12(3):146-50.
- 18 Hasegawa M, Sakai F, Konda N, Okabayashi A, Katsura H, Seto Y. CT assessment of axillary lymphadenopathy in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and severity. *Rheumatol Int*. junio de 2018;38(6):1017-22.
- 19 Okabe Y, Aoki T, Terasawa T, Kinoshita S, Nakayamada S, Tanaka Y, et al. Mediastinal and axillar lymphadenopathy in patients with rheumatoid arthritis: prevalence and clinical significance. *Clin Imaging*. junio de 2019;55:140-3.
- 20 Ganglión. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. [Internet]. [citado 9 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/ganglion>
- 21 Nódulo de Heberden. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. [Internet]. [citado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/nodulo-heberden>
- 22 Tofo. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. [Internet]. [citado 9 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/tofo>
- 23 Cordeiro PCF, Guimaraes JP, de Souza VA, Dias IM, Silva JNN, Devito KL, et al. TEMPOROMANDIBULAR JOINT INVOLVEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL AND TOMOGRAPHIC DATA. *Acta Odontol Latinoam*. 2016;29:6.
- 24 Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clínica*. julio de 2019;15(4):188-210.

Capítulo 5

Criterios diagnósticos / clasificatorios y de derivación de la artritis psoriásica.

Juan José Lerma Garrido

Amalia Rueda Cid

Clara Molina Almela

María Dolores Pastor Cubillo

Isabel Balaguer Trull

Mónica Descalzo Alfonso

Cristina Campos Fernández

Javier Calvo Catalá

**Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
Hospital General Universitario. València**

1.- INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) es un trastorno crónico musculoesquelético que causa dolor e inflamación en las articulaciones, presentando éstas un aumento del perímetro articular, calor y enrojecimiento asociado. Las articulaciones mayormente involucradas son las manos, pies, rodillas y tobillos. Ocurre en personas con psoriasis, que es una enfermedad de larga evolución de la piel y que se caracteriza por la presencia de lesiones secas, descamativas y costrosas. Algunos pacientes incluso pueden desarrollar un dolor axial lumbo-sacro de características inflamatorias, continuo, de predominio nocturno y que mejoría con la actividad física, relacionado con el desarrollo de una inflamación a nivel de las articulaciones sacroiliacas.

Estas lesiones cutáneas son más comunes a nivel de codos, rodillas, tronco y extremidades. La psoriasis no sólo puede afectar a la piel, sino que también puede afectar a la uñas y cuero cabelludo en forma de costras o confundirse con caspa.

No todos los pacientes que presentan psoriasis cutánea, presenta artritis psoriásica. Los diferentes estudios epidemiológicos publicados al respecto, sugieren que entre el 10-30 % de las personas con afectación cutánea acaban desarrollando un proceso articular. Las personas que desarrollan artritis psoriásica pueden presentar primero ya sea los síntomas de la piel o los de las articulaciones, pero más frecuentemente las manifestaciones cutáneas aparecen antes que el dolor articular. Ambos síntomas pueden mostrarse al mismo tiempo y fluctuar con episodios de exacerbación, presentando un proceso evolutivo clínico independiente.

Un hecho clínico peculiar y diferenciador de esta enfermedad, es que una mayoría de pacientes con afectación de la piel no tienen conocimiento que una posible afectación articular en forma de dolor e inflamación en sus articula-

ciones, puede estar en realcion con su patologia cutanea de base, por lo que un factor clave en la sospecha diagnsotica debe recaer el el medico de atención primaria y en el dermatólogo, siendo estos especialistas figuras claves en una derivación precoz al reumatólogo para valorar dicha posibilidad diagnóstica.

La APs afecta por igual a hombres y mujeres, estimándose una incidencia de 6 casos por 100.000 personas/año. Puede iniciarse en cualquier época de la vida, con un pico máximo de incidencia entre los 30 y 50 años y una edad mediana al diagnóstico de 48 años.

2.- CLÍNICA ARTICULAR

2.1. ARTRITIS PERIFÉRICA

Suele ser la afectación musculoesquelética más frecuente, pudiendo presentar un patrón monoarticular, oligoarticular o poliarticular. Su distribución simétrico o asimétrico, afectando tanto a pequeñas como grandes articulaciones. Habitualmente suele debutar en forma de afección oligoarticular asimétrica. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son: metacarpofalángicas (MCF), metatarsfalángicas (MTF), interfalángicas de manos y pies, muñecas y rodillas. . La artritis más característica es la que afecta a las IFD.

Como hechos diferenciales, podríamos considerar que dicha artropatía periférica presenta una tendencia a una distribución radial afectándose varias articulaciones de un mismo dedo mientras que otros dedos permanecen preservados. A la exploración física, la palpación es menos dolorosa que en otras artritis como por ejemplo la artritis reumatoide y la rigidez matutina es menos frecuente que en ésta ultima.

Existe una cierta correlación entre artritis de IFD y onicopatía, sugiriéndose la existencia de mecanismos etiopatogénicos comunes en ambos procesos. A nivel del pie, el antepié se afecta con frecuencia de forma bilateral y asimétrica, y es un rasgo bastante característico la afección de la interfalángica del primer dedo.

2.2. DACTILITIS

La dactilitis o “dedo en salchicha” es una manifestación característica y diferencial que puede aparecer hasta en el 30 % de los pacientes con APs. Se define como un engrosamiento uniforme de los tejidos blandos entre las articulaciones MCF y las interfalángicas , de modo que todo el dedo aparece difusamente hinchado. Se produce por tenosinovitis de los tendones flexores, no siendo obligatoria la presencia de sinovitis de las articulaciones del dedo. Afecta con más frecuencia a los dedos de los pies que a los de las manos. La dactilitis se ha correlacionado con un mayor riesgo de erosiones óseas. Aunque a veces puede ser una manifestación única o inicial, casi siempre se asocia a artritis periférica. La coexistencia de dactilitis y oligoartritis asimétrica hace muy

probable el diagnóstico de APs incluso si no hay lesiones cutáneas. La dactilitis no es patognomónica de la APs. También aparece en otras espondiloartritis y en más enfermedades (infecciones, sarcoidosis, gota ...)

2.3. ENTESITIS Y TENOSINOVITIS

La inflamación localizada en la zona anatómica de unión del tendón, ligamentos y cápsula articular al hueso, denominada entesitis, es un rasgo característico de las espondiloartritis y, por tanto, de la APs. Puede ser la manifestación inicial de la APs en el 4-5% de los pacientes y, en algunos casos, preceder en varios años al resto de las manifestaciones clínicas. La entesitis aquilea y de la fascia plantar son las más prevalentes. También pueden aparecer en la pared torácica anterior (articulaciones esternocostoclaviculares y manubrioesternales), IFD (en ellas el tejido fibroso predomina sobre el sinovial) y sacroilíacas (tercio superior), anillo pelviano y raquis.

La tenosinovitis, descrita como la inflamación de las vainas que rodean a los tendones. Puede afectar principalmente a los flexores y extensores de manos y muñecas.

2.4. AFECCIÓN DEL ESQUELETO AXIAL

Se puede manifestar de 2 formas distintas

La primera es la referenciada como axial pura. Se caracteriza por la afección exclusivamente axial manifestada como sacroileitis bilateral o unilateral y/o sindesmofitos típicos o atípicos, y además sinovitis de articulaciones interapofisarias con erosiones y/o anquilosis lumbar o cervical. La segunda forma, más típica de la APs, asocia las manifestaciones axiales arriba descritas con artritis periférica, es la denominada manifestación mixta de la enfermedad. Aunque existe la creencia común de que la APs axial es una forma de espondilitis anquilosante asociada a psoriasis, publicaciones recientes indican que se trata de una entidad distinta de la EA, con características clínicas y de respuesta terapéutica distintas. Así por ejemplo, la APs axial se manifiesta a una edad más tardía que la EA, en la mayoría de las APs axial hay artritis periférica y la asociación al HLA-B27 es considerablemente más baja en los pacientes con APs axial. Hasta un 25-70% de los casos de APs pueden presentar afectación axial. El antígeno HLA B27 es el marcador biológico de este grupo de enfermos. Asimismo la APs axial no tiene un predominio masculino tan claro y sus manifestaciones clínicas no son tan llamativas, existiendo casos asintomáticos en presencia de alteraciones radiológicas.

3.- CLÍNICA CUTÁNEA

Respecto a la clínica cutánea distinguiremos la forma común o psoriasis vulgar de las formas pustulosas. La forma común consiste en una placa eritematosa cubierta de descamación blanquecina que suele ser bastante ca-

racterística.es muy característico y se asemeja al nácar, por eso se suele hablar de descamación nacarada. Su tamaño es muy variable, desde puntiforme a grandes placas de más de 20 cm. Las lesiones pueden ser pruriginosas, es decir, pueden picar, sobre todo en fases de empeoramiento. Dentro de las formas en placas se distingue también la forma en gotas (múltiples lesiones de pequeño tamaño, distribuidas de forma generalizada en tronco y extremidades, de predominio en la edad infantil y adolescencia) y la eritrodérmica (afectación de al menos 80% la totalidad de la piel del cuerpo)

La psoriasis pustulosa generalizada es una forma infrecuente de psoriasis en donde la clínica predominante es el eritema y la presencia de pústulas estériles.. La psoriasis pustulosa localizada afecta las palmas y las plantas, con presencia de pústulas estériles y máculas marronáceas y su curso es crónico. Es relativamente frecuente la afectación del cuero cabelludo, siendo a veces difícil distinguirla de la dermatitis seborreica. Las lesiones pueden desbordar el cuero cabelludo afectando la frente, las zonas retroauriculares y la nuca. La afectación de las uñas en los pacientes psoriásicos es frecuente y según las series es variable entre un 10 y un 80% siendo igual en hombres y mujeres.. Se presenta más frecuentemente en las uñas de las manos que las de los pies. Las uñas pueden presentar diversas alteraciones como despegamiento del lecho, aparición de máculas marrón-áneas-anaranjadas (“manchas de aceite”), engrosamiento y deformidad de las mismas.

4.- OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con APs pueden presentar manifestaciones clínicas extraarticulares mediadas por inmunidad de forma concomitante, y además existe una asociación entre estas enfermedades y otras manifestaciones extraarticulares de EsA, conformando un perfil de paciente con una expresión de enfermedad a nivel de distintos órganos y aparatos.

La uveítis, preferentemente anterior, es la manifestación extraarticular más frecuente y habitualmente asociada al HLA-B27. Su prevalencia se estima en un 7-16%. También podemos encontrar conjuntivitis, y síndrome de Sjögren secundario.

A nivel digestivo, estudios de imagen mediante colonoscopia, han evidenciado afectación intestinal subclínica de hasta el 16% en pacientes con artritis psoriásica, en especial en las formas oligoarticular y espondilítica, al igual que niveles elevados de calprotectina en heces.

A nivel cardiopulmonar, pueden evidenciarse insuficiencia aórica, prolapso mitral y alveolitis subclínica.

Es por ello muy importante que en los pacientes con APs, que suelen comenzar jóvenes, el reumatólogo lleve a cabo un manejo integral del paciente, que incluya el interrogatorio al paciente sobre manifestaciones que puedan indicar la presencia de enfermedad a nivel extraarticular, situación

que puede condicionar el tratamiento y el seguimiento del paciente. El manejo de pacientes con manifestaciones extraarticulares de APs debe precisar la coordinación con otros especialistas.

5.- CRITERIOS CLASIFICACIÓN/DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la enfermedad es básicamente clínico. En el año 2006 se establece un consenso general para usar unos mismos criterios para el diagnóstico y clasificación de los pacientes con APs. Con la intención de mejorar los criterios diagnósticos y adecuarlos a la realidad de la práctica clínica se desarrollan los criterios CASPAR basados en datos prospectivos, con una especificidad del 0,987 y una sensibilidad del 0,914.

Artritis Psoriásica

Reumatología

Criterios CASPAR

Para clasificar artritis periférica, axial o entesitis

3 o más puntos

98.7% Especificidad

91.4% Sensibilidad

Categoría	Puntos
a) Presencia actual/Historial de Psoriasis.	2
• PSORIASIS ACTUAL en piel o cuero cabelludo evaluado por reumatólogo o dermatólogo.	1
• Historia personal de psoriasis.	1
• Historia familiar (1er o 2do grado) de psoriasis.	1
b) Psoriasis ungueal, onicólisis, pitting e hiperqueratosis.	1
c) Factor reumatoide negativo.	1
d) Dactilitis actual o previa diagnosticada por reumatólogo.	1
e) Neoformación ósea yuxtaarticular mal definida (exceptuando osteofitos) en Rx. de manos y pies	1

Pons J, González J, Tovar & Navarro F. Artritis Psoriásica. Sociedad Valenciana de Reumatología. Cap 26. 2013

6.- CRITERIOS DE DERIVACION DESDE MAP

En práctica clínica real, los Servicios de Reumatología y Dermatología hemos creado unos criterios unificados de consenso, para la derivación del paciente con sospecha de artropatía psoriásica y que son perfectamente válidos y operativos como criterios de derivación desde MAP.

Atención Primaria: Pacientes diagnosticados de psoriasis cutánea o antecedentes familiares de primer grado y al menos uno de los siguientes criterios:

- 1 Dolor lumbar inflamatorio, definido según criterios de Rudwaleit1 que considera dolor lumbar inflamatorio si están presentes, al menos, 2 de los siguientes 4 criterios:
 - a. Rigidez matinal > 30 min
 - b. Mejoría con el ejercicio, pero no con el reposo
 - c. Despertar en la segunda parte de la noche por el dolor
 - d. Dolor alternante en nalgas
2. Artritis / artralgiás
3. Talalgia
4. HLA B27 +
5. Dolor en nalgas
6. Sacroilitis
7. Dactilitis
8. Uveitis anterior aguda
9. Historia familiar de espondiloartritis

No obstante, últimamente y con el afán de simplificar criterios de actuación en las unidades multidisciplinares de artritis psoriásica/psoriasis, se han consensuado unos criterios de derivación por parte del dermatólogo al reumatólogo, que consideramos son también de especial relevancia y practicidad en la interrelación con los profesionales de atención primaria y que pueden ser totalmente válidos y asumibles como criterios de derivación a nuestro Servicio de Reumatología.

El PURE 4 es un cuestionario sencillo y práctico, en el que se realizan 4 simples preguntas al paciente con psoriasis cutánea, encaminadas a valorar los 4 dominios de la afectación articular.

1. **Artritis periférica:** dolor articular con hinchazón en las articulaciones
2. **Artritis axial:** dolor de espalda inflamatorio cerca de la columna o en los glúteos.
3. **Dactilitis:** provoca que los dedos de las manos o de los pies tengan forma de “salchicha”.
4. **Entesitis:** se basa en el dolor con inflamación en el talón de los pies (Aquiles).

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ J.R. Noguera Pons, J.A. González Ferrández, J.V. Tovar Beltrán, F.J. Navarro Blasco. Artritis psoriásica. En Tratado de Enfermedades Reumáticas. Sociedad Valenciana de Reumatología. Capítulo 26. 2013
- ² William Taylor, Dafna Gladman, Philip Helliwell, Antonio Marchesoni, Philip Mease, Herman Mielants, and the CASPAR Study Group . Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Arthritis & Rheumatism. Vol. 54, No. 8, August 2006, pp 2665–2673 DOI 10.1002/art.21972
- ³ J. Luelmo, J. Gratacos, M. Moreno Martinez-Losa, M. Ribera, J. Romani, J. Calvet. A report of 4 years of experience of a multidisciplinary unit of psoriasis and psoriatic arthritis. Reumatol Clin., 10 (2014), pp. 141-146
- ⁴ European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis., 71 (2012), pp. 4-12
- ⁵ Tinazzi I, Adami S, Zanolini EM, et. al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. Rheumatology (Oxford). 2012;51:2058-263.
- ⁶ Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015; 41: 545-568
- ⁷ Audureau E, Roux F, Lons Danic D, et. al. Psoriatic arthritis screening by the dermatologist: development and first validation of the 'PURE-4 scale'. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32:1950-3

Capítulo 6

Criterios diagnósticos / clasificatorios y de derivación de la espondiloartritis.

Èlia Valls Pascual
Ana Victoria Orenes Vera
Ignacio Vázquez Gómez
Eduardo Flores Fernández
Lydia Montolío Chiva
Inmaculada Torner Hernández
Victoria Núñez Monje
Àngels Martínez Ferrer
Desamparados Ybáñez García
Juan José Alegre Sancho

Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. València

1. CASO CLÍNICO

Varón de 38 años derivado desde traumatología por lumbalgia persistente. El paciente fue derivado a traumatología desde atención primaria en 2017 por ese motivo, diagnosticándose artrosis facetaria mediante RMN lumbar y disimetría de miembros inferiores mediante telemetría, aconsejándose ibuprofeno en función del dolor, adecuar ejercicio físico (el paciente practicaba “cross-fit”) y un alza. Por la persistencia de la clínica (al menos 4 años sintomático) se decide solicitar una nueva resonancia, esta vez incluyendo cortes de sacroilíacas. En esta prueba se informa de la presencia de intenso **edema subcondral en tres cortes consecutivos**, afectando a ambas vertientes de la articulación sacroilíaca derecha, además de disminución del espacio articular y refuerzo escleroso en ambas vertientes articulares así como erosiones en la vertiente ilíaca de ambas articulaciones sacroilíacas. Se prescribe dexketoprofeno en función del dolor y se deriva a reumatología. En analíticas previas destaca la **elevación de PCR** (entre 20 y 30 mg/L) y el paciente refiere que no ha presentado fiebre ni clínica infecciosa coincidiendo con las extracciones. En radiografías de columna de hace un años no se aprecian alteraciones significativas al margen de un refuerzo escleroso en las articulaciones interapofisarias lumbares.

El paciente nos explica una clínica de dolor **lumbosacro de características inflamatorias** (el dolor es continuo, empeorando con el reposo prolongado) con asociación de **rigidez matutina** de media hora de duración. Nota estos síntomas desde hace al menos 4 años. Ha notado cierta mejoría cuando ha tomado ibuprofeno y dexketoprofeno sin llegar a estar asintomático, empeorando el dolor al dejar de tomar esta medicación.

No tiene clínica sugestiva ni diagnósticos previos de uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal ni psoriasis así como tampoco antecedentes familiares de estas enfermedades o patología reumática inflamatoria.

Además, desde hace 2 meses tiene el tercer **dedo** de la mano derecha **tumefacto**, lo que le impide trabajar (es operario en cadena de montaje) y **talalgia** izquierda intensa que le dificulta el apoyo y la deambulaci3n. Ha solicitado la baja laboral.

En la exploraci3n f3sica, a nivel axial encontramos dolor a la palpaci3n de articulaci3n sacroil3aca derecha y con maniobras de provocaci3n de sacroil3acas, test de Schober modificado de 5 cm, flexi3n lumbar lateral de 12 cm, distancia trago-pared de 10 cm, rotaci3n cervical de 75 grados y distancia intermaleolar de 115 cm. A nivel perif3rico el paciente presenta una exploraci3n f3sica sugestiva de tenosinovitis de los flexores del tercer dedo de la mano derecha y una tenosinovitis del tend3n tibial posterior y de los tendones peroneos izquierdos que se confirman mediante ecograf3a.

Se explica al paciente que tiene una **espondiloartritis con afectaci3n axial y perif3rica** (ver apartado 3, Criterios de clasificaci3n), en qu3 consiste esta enfermedad y cu3l es su manejo, y se le indica que precisa seguimiento y tratamiento por parte de reumatolog3a. Se solicita una an3lítica de sangre que incluye determinaci3n del ant3geno HLA B27, reactantes de fase aguda, funci3n hep3tica y renal, hemograma, serolog3a de hepatitis y VIH, quantiferon-TB y RX de t3rax. Se le pauta indometacina 25 mg 1 comprimido cada 8 horas hasta nueva valoraci3n, que se programa en un mes. Asimismo, se avisa al paciente de que si no nota mejor3a de la cl3nica consulte para valorar administraci3n de corticoides locales o intramusculares.

En resumen, se trata de un paciente con datos cl3nicos y an3líticos que orientan a un pron3stico m3s agresivo de la enfermedad, que lleva varios a3os de evoluci3n pero que afortunadamente no tiene datos de progresi3n del da3o estructural en las radiograf3as de columna ni p3rdida significativa de la movilidad en las pruebas metrol3gicas (a pesar de que s3 presenta cierta limitaci3n funcional para sus actividades de la vida diaria por el dolor y la inflamaci3n). En este contexto, es fundamental una atenci3n lo m3s temprana posible por parte de reumatolog3a de cara a poder hacer una vigilancia estrecha y una escalada terap3utica r3pida que lleve a controlar la inflamaci3n para evitar la aparici3n de limitaci3n funcional.

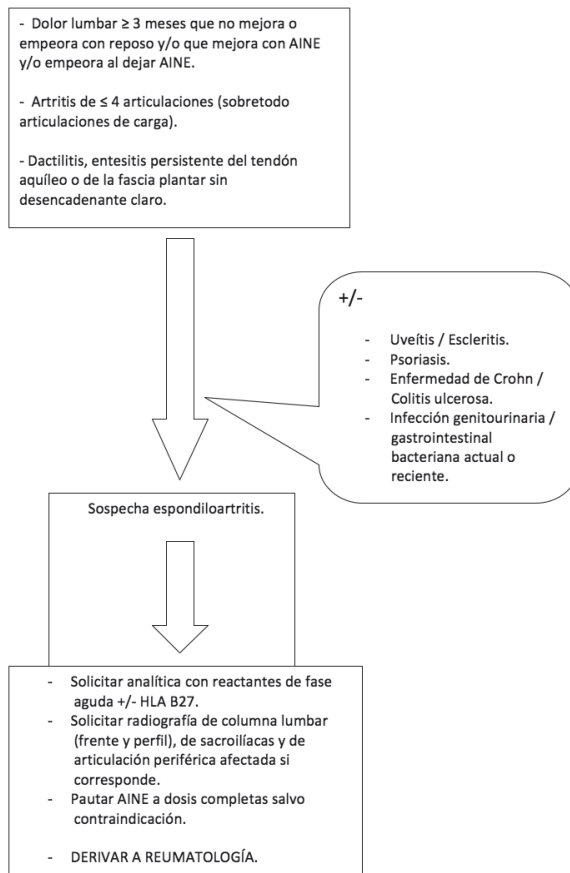
En general, las espondiloartritis siguen tardando en diagnosticarse cuando la afectaci3n es 3nicamente axial. Por un lado, porque hay pacientes que mejoran inicialmente al pautar AINEs desde cualquier nivel asistencial y adem3s porque muchos de ellos son personas j3venes, activas y algunos, deportistas. Adem3s, en los primeros meses/a3os de la enfermedad no tiene por qu3 objetivarse cambios radiol3gicos sobretudo en la columna, por lo que la enfermedad puede pasar desapercibida. Pero es muy importante conocer que hay pacientes con factores de mal pron3stico (sexo masculino, edad >33 a3os al diagn3stico, bajo nivel educacional, tabaquismo, 3ndices de actividad y reactantes de fase aguda altos al diagn3stico) que, si no son tratados de forma m3s temprana e intensiva van a tener un peor desenlace funcional por desarrollar una mayor progresi3n del

daño estructural. Por otro lado, debemos plantearnos que sigue existiendo una demora en la atención de estos pacientes por parte de reumatología dado que son derivados en no pocas ocasiones de forma tardía y tras haber pasado por otras especialidades centradas en el aparato locomotor con anterioridad.

En resumen, es fundamental tener presente las espondiloartritis en el diagnóstico diferencial de pacientes con raquialgia persistente para poder derivarles de forma precoz a reumatología de modo que puedan ser manejados adecuadamente y, con ello, mejorar su pronóstico funcional.

A continuación se proponen unos criterios de derivación y manejo básico, y se resumen los principales grupos de criterios de clasificación de las espondiloartritis.

2. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A REUMATOLOGÍA Y MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA.



3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.

Criterios de Clasificación-ESSG **(Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías)** **(Dougados M et al. Arthritis Rheum 1991;34:1918).**

Dolor lumbar inflamatorio	0	Sinovitis
		- Asimétrica o
		- Predominante en miembros inferiores

Y al menos uno de los siguientes:

- Entesitis (talón)
- Historia familiar positiva
- Psoriasis
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Uretritis / Cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis.
- Dolor alternante en nalgas (derecha / izquierda).
- Sacroileítis

Criterios de Clasificación de Amor para las Espondiloartritis. **(Amor B et al. Rev Rhum Mal Osteartic 1990;57:85-89).**

A. Signos clínicos / historia clínica.	Puntos
1. Dolor nocturno (columna vertebral) o rigidez matutina	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolor impreciso en glúteos (nalgas) / dolor alternante en nalgas	1/2
4. Dedo en salchicha (dactilitis)	2
5. Entesitis	2
6. Uveítis	2
7. Uretritis / Cervicitis en el mes anterior a la artritis	1
8. Diarrea sobrevenida en el mes anterior a la artritis	1
9. Psoriasis, balanitis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
B. Signos radiológicos.	
10. Sacroileítis (grado 2 bilateral o grado 3 unilateral)	3
C. Terreno genético.	
11. HLA B27+ o antecedentes familiares de EA, ARe, uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
D. Buena respuesta a los AINEs.	
12. Mejoría del dolor a las 48 horas con AINEs o empeoramiento a las 48 horas de suspenderlos	2

* Al menos 6 puntos.

**Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Axial (EspA).
(Rudweleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783).**

En pacientes con dolor lumbar ≥ 3 meses y edad de inicio < 45 años

Sacroileítis en imagen* y ≥ 2 otras características de EspA	o	HLA-B27 y ≥ 2 otras características de EspA
★Sacroileítis en imagen - Inflamación activa en RMN altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EspA - Sacroileítis radiográfica Definida según criterios de NY Modificados		★★Características EspA - Dolor lumbar inflamatorio - Artritis - Entesitis (talón) - Uveítis - Dactilitis - Psoriasis - E Crohn / Colitis Ulcerosa - Buena respuesta a AINEs - Historia familiar de EspA - HLA B27 - PCR elevada

4. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-1227.
- ² Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57(2):85-89.
- ³ Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):e59]. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783.
- ⁴ Lukas C, Dougados M, Combe B Factors associated with a bad functional prognosis in early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort *RMD Open* 2016;2:e000204.
- ⁵ Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr., et al. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53:710-17.

- ⁶ Doran MF, Brophy S, MacKay K, et al. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316–20.
- ⁷ Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1420–5.
- ⁸ Castro Villegas MC, Batlle Gualda E. Metrología en espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2010;6 Supl 1:11-7.

Capítulo 7

Tratamiento médico de la osteoporosis.

Clara Molina Almela¹

Moisés Sánchez Pardo²

Cristina Campos Fernández¹

Amalia Rueda Cid¹

Maria Dolores Pastor Cubillo¹

Juan José Lerma Garrido¹

Isabel Balaguer Trull¹

Javier Calvo Català¹

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo¹

Servicio de Neurocirugía²

Consorcio Hospital General Universitario de València

INTRODUCCIÓN Y ALGUNOS CONCEPTOS FUNDAMENTALES

La osteoporosis (OP), según se ha definido en la conferencia de consenso del National Institute of Health, es una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone al aumento del riesgo de fractura. El diagnóstico de OP se basa en criterios densitométricos, presencia de factores de riesgo y de fracturas por fragilidad.

La DEXA es una técnica no invasiva que mide la densidad mineral ósea (DMO) mediante la absorción de rayos X de doble energía. En este momento es la técnica diagnóstica de elección en OP. Es precisa, fiable y somete al paciente a una muy escasa radiación (<10% de una radiografía de tórax). Tiene una buena especificidad pero una escasa sensibilidad y poca capacidad predictiva individual para predecir el riesgo de fracturas. No se considera coste-efectivo el cribado poblacional. Tampoco se recomienda repetir la DEXA en periodos de tiempo inferiores a dos años. Se recomienda solicitar una densitometría basal y siempre y cuando el resultado influya en la decisión terapéutica a adoptar, en los siguientes grupos poblacionales^{1,2}:

1. Mujeres con menopausia precoz con algún factor mayor de riesgo de fractura.
2. Mujeres posmenopáusicas de cualquier edad y varones de más de 50 años con al menos un factor mayor de riesgo de fractura.
3. Antecedentes de fractura por fragilidad por encima de los 50 años.
4. Enfermedad subyacente o tratamiento crónico con medicación que se asocie a pérdida ósea, especialmente glucocorticoides.
5. Mujeres con más de 65 años y varones con > 70 años, aún sin factores de riesgo conocidos, al menos en una ocasión, si el paciente lo solicita.

6. Evaluación de tratamiento farmacológico.
7. En caso de utilizar el FRAX®, se recomienda realizar una densitometría a las mujeres de 65 años en adelante y a las de menos edad que tengan un riesgo de fractura mayor, según el FRAX®, equivalente al de una mujer de 65 años sin factores de riesgo (FRAX español 3,6%).

1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las medidas no farmacológicas son muy importantes tanto en la prevención como en el tratamiento de la OP. Se debe intentar reducir los factores de riesgo en la medida de lo posible, vigilar una nutrición adecuada de los pacientes tanto en aporte de calcio como en proteínas, una exposición solar adecuada que permita un aporte de vitamina D suficiente, potenciar la práctica de ejercicio físico suave-moderado evitando el sedentarismo (caminar, bailar, practicar tai-chi o ejercicios de fortalecimiento muscular y postural), eliminar hábitos tóxicos y reducir el riesgo de caídas promoviendo el uso de bastones, corrigiendo alteraciones visuales, evitando psicofármacos y adaptando la vivienda.

Se recomienda una ingesta de calcio con la dieta entre 1000 y 1200mg y mantener unos niveles de 25-OH-vitamina D en torno a 30ng/ml en sangre. Cuando el paciente no puede obtener dichos valores con la dieta hay que añadir suplementos de calcio. En el estudio Women's Health Initiative³ referían un aumento del riesgo de nefrolitiasis (RR 1,17), atribuido a la dieta rica en calcio de las mujeres estudiadas. Este hecho ha sido desmentido en una revisión sistemática que concluyó que los suplementos de calcio en el tratamiento de la OP, solos o en combinación con otro tipo de tratamiento, no aumentan de manera significativa el riesgo de nefrolitiasis o de cólico renal⁴. Respecto al posible aumento del riesgo cardiovascular que se ha asociado a los suplementos de calcio, la evidencia disponible sugiere que una ingesta diaria total de calcio (obtenida sumando la ingesta dietética más los suplementos) inferior a 2.000 mg no aumenta el riesgo cardiovascular^{5,6}. En todo caso, para realizar una suplementación adecuada de calcio hay que primar el aporte por la dieta del paciente y suplementar cuando sea imposible lograr dicho aporte por la dieta.

El déficit de vitamina D es muy prevalente en la población. Se recomienda medir los niveles de calcidiol en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D y en pacientes con OP. Su aporte por la dieta es muy escaso y sobretodo lo encontramos en lácteos y pescados grasos. Como fundamentalmente lo obtenemos por la luz solar, para un aporte adecuado se aconseja una exposición solar de 10 a 15 minutos al día. En los pacientes con hepatopatías, síndromes de malabsorción, tratamiento con anticomiciales u otras situaciones en las que pueda verse comprometida la 25 hidroxilación de la vitamina D, se recomienda la administración del metabolito calcidiol. Actualmente la

vitamina D está adquiriendo gran importancia por sus implicaciones a nivel osteoarticular, inmunitario y en múltiples funciones de nuestro organismo.

Recientemente se han publicado numerosos estudios que tratan de esclarecer el papel de la vitamina D, a veces con resultados contradictorios. A continuación enumero la evidencia más relevante recopilada en las recomendaciones de la SER (Sociedad Española de Reumatología) 2019.

La vitamina D administrada en monoterapia es eficaz en la reducción de fracturas por fragilidad en personas ancianas no institucionalizadas^{7,9}. Los suplementos de calcio y vitamina D han mostrado eficacia en población > 65 años institucionalizada reduciendo el riesgo de fractura no vertebral y de forma más marginal de fractura de cadera. Este efecto depende en gran parte de la dosis de vitamina D (≥ 800 UI diarias) y es más evidente a mayor edad y niveles más bajos de vitamina D. Los suplementos de calcio y vitamina D por sí solos no disminuyen el riesgo de fractura vertebral. La eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D en población > 65 años no institucionalizada (residentes en la comunidad) es cuestionable, como lo evidencian el elevado número necesario para tratar (NNT) para prevenir una fractura en esta población con bajo riesgo y los resultados de un metaanálisis reciente^{8,10,11}. Existen datos contradictorios sobre la eficacia de la vitamina D en la prevención de caídas. Algunos resultados indican que los suplementos de vitamina D, con y sin calcio, serían eficaces en la prevención de caídas¹², especialmente en ancianos con déficit de vitamina D¹³. Otros estudios no demuestran este efecto beneficioso de la vitamina D, e incluso la administración de dosis altas anuales podría aumentar el riesgo de caídas^{14,15}.

2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes que presentan:

- Osteoporosis con DEXA T-score $\leq -2,5$
- Fractura por fragilidad,
- Riesgo elevado de fractura medida por el FRAX® (riesgo para fractura de cadera con DMO $\geq 3\%$)
- Toma de glucocorticoides, inhibidores de aromatasa o antiandrógenos.

Se recomienda tratar a todas las fracturas de cadera y vértebra, mientras que el resto de las fracturas se tratarían en función del resultado de DEXA y del riesgo de nueva fractura calculado mediante el FRAX®.

En este momento la eficacia de los tratamientos de OP se mide por su capacidad de reducir el riesgo de fracturas. Hay tres categorías de fármacos:

1. Antirresortivos o anticatabólicos: actúan inhibiendo a los osteoclastos o sus precursores disminuyendo la reabsorción ósea.

2. Anabólicos: aumentan el remodelado óseo haciendo predominar la formación ósea sobre la resorción. Actúan sobre los osteoblastos o sus precursores.
3. Agentes de doble acción: como su nombre indica, tiene un doble mecanismo de acción, antirresortivo y anabólico.

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Bifosfonatos

Son los fármacos más utilizados actualmente. Se consideran el tratamiento de primera línea en la OP postmenopausica y del varón. Son eficaces en reducir fracturas tanto vertebrales como no vertebrales. Buena tolerancia por parte de los pacientes aunque tienen una tasa de adherencia a medio-largo plazo baja (30% en preparados semanales y 47% en preparados mensuales). No se ha demostrado superioridad de un fármaco de este grupo sobre los otros, por lo que la elección dependerá de la experiencia del médico y preferencias del paciente en cuanto a posología y características del producto. Pertenecen a este grupo: alendronato, risendronato, ibandronato y zoledronato (se administra por vía intravenosa lo cual le confiere una ventaja en aquellos pacientes que no toleran la administración oral o está contraindicada).

Se aconseja un periodo de tratamiento medio de 5 años, a partir del cual se deberá evaluar de forma individual valorando las características del paciente y su riesgo de fractura en ese momento, si es preferible suspender el tratamiento de forma definitiva o temporal (comúnmente denominado “vacaciones terapéuticas”), continuar con él o cambiar de fármaco. Es importante entender que no hay que suspender el tratamiento sistemáticamente a todos los pacientes al cumplir 5 años de tratamiento. Hay estudios de eficacia y seguridad a 10 años con alendronato que demuestran un aumento continuo de la DMO en columna lumbar y estabilización en cadera sin efectos secundarios relevantes.

Previo al inicio del tratamiento se debe asegurar que el paciente recibe un aporte de calcio y vitamina D adecuado y dar las indicaciones para una correcta toma del fármaco. Se toman por las mañanas en ayunas, con un vaso de agua del grifo y se pueden ingerir alimentos sólidos o líquidos media hora después con las presentaciones semanales y una hora después con las mensuales. Para evitar que el producto quede retenido en el esófago se debe hacer especial hincapié en que tras la toma el paciente no se tumbe y en caso de estar sentado mantenga la espalda recta.

El uso de bifosfonatos se ha asociado con dos eventos adversos de escasa incidencia pero que hay que destacar por su gravedad: la osteonecrosis maxilar y la aparición de fracturas atípicas. Otros eventos adversos atribuidos a los bifosfonatos que han sido descartados tras estudios clínicos son: la asociación de bifosfonatos y riesgo cardiovascular; la fibrilación auricular en

la posología oral (en un estudio sí se vió relación entre administración de zoledrónico endovenoso y fibrilación auricular) y la asociación con el cáncer de esófago.

No se aconseja la utilización de bifosfonato en pacientes con filtrado glomerular <30ml/min dado que carecemos de estudios que demuestren eficacia en reducción de fracturas en estos pacientes y sabemos que pueden empeorar una osteodistrofia de bajo remodelado.

Osteonecrosis maxilar (OM). La osteonecrosis de los maxilares se ha asociado al uso prolongado de Bifosfonatos o denosumab, aunque su incidencia en pacientes con OP es muy baja (entre 1/10.000 y 1/100.000). En este momento se considera que la evidencia de la que disponemos es escasa y de baja calidad. Carecemos de datos suficientes para afirmar que los Bifosfonatos por vía oral o intravenosa utilizados para el tratamiento de la OP confieran un riesgo significativo de osteonecrosis de los maxilares. Tampoco hay suficientes estudios que hayan evaluado el papel del denosumab en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. El mayor grupo de riesgo lo constituyen los pacientes oncológicos que han recibido tratamiento con zoledronato endovenoso a dosis oncológicas. Los principales factores de riesgo a considerar son: el tratamiento endovenoso, la manipulación dental previa, una higiene oral deficiente y el tiempo de tratamiento prolongado. Se recomienda, por tanto, una higiene y revisión bucal correcta y en caso de precisar el paciente un procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante), esperar a que cicatrice para comenzar el tratamiento con bifosfonato o denosumab. Mayor controversia genera la actitud a tomar en aquellos pacientes que ya se encuentran en tratamiento. La mayoría de las guías aconsejan en pacientes no oncológicos no suspender el tratamiento antirresortivo.

En 2011, la Guía de la American Dental Association reconocía que el riesgo de osteonecrosis de los maxilares es muy bajo en pacientes con OP, por lo que no es necesario suspender un BF oral antes de un procedimiento dental¹⁶. No obstante, y según las recomendaciones elaboradas por un panel internacional de expertos, en los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía oral extensa y con factores de riesgo asociados (diabetes, enfermedad periodontal, inmunodeficiencias, tabaquismo), el juicio clínico puede aconsejar suspender temporalmente el tratamiento. En esta situación, y dado que al retirar denosumab se produce un aumento de remodelado óseo y del riesgo de aparición de fracturas vertebrales múltiples, en las recomendaciones de la SER se concluye que no se debe interrumpir el tratamiento con denosumab¹. En aquellos pacientes en tratamiento con denosumab habría que intentar evitar la cirugía en periodos cercanos a la administración del fármaco. Hay que tener precaución también con la prolongación innecesaria de la suspensión, sobre todo en pacientes tratados con denosumab. Ante un evento adverso relevante como la osteonecrosis de los maxilares, y aunque

no hay evidencia científica que demuestre que la retirada del fármaco vaya a mejorar la evolución del proceso, parece prudente suspenderlo^{17,18}.

Fracturas atípicas (subtrocantéreas, diafisarias de fémur). Su incidencia también es muy baja aunque podría estar infraestimada. En una buena revisión sistemática reciente refieren que el riesgo relativo aumenta a partir de los 3 años de uso consecutivo¹⁹ pero los autores del metaanálisis en consonancia con las guías existentes destacan que los beneficios de los BF en la reducción de fracturas OP superan en gran manera el riesgo de fractura atípica de fémur. Las limitaciones de los estudios publicados sobre este tema son el carácter retrospectivo de la mayoría de ellos y la heterogeneidad de la duración de los estudios (4-9 años), lo que puede sesgar la interpretación de la exposición a largo plazo.

Estas fracturas atípicas tienden a ser bilaterales y pueden acompañarse de pródromos como dolor en muslos o ingles de duración e intensidad variable. Se han asociado a la toma concomitante de algunos medicamentos (inhibidores de la bomba de protones, terapia hormonal sustitutiva o glucocorticoides) o a comorbilidades (hipofosfatemia o déficit de vitamina D).

En conclusión: Los resultados de recientes trabajos de revisión y metaanálisis sugieren una relación beneficio/riesgo favorable a mantener el tratamiento hasta 10 años con antirresortivos.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido por ADN recombinante que actúa sobre el receptor activador del NF- κ B ligando (RANKL) inhibiendo la activación, maduración y supervivencia de los osteoclastos y disminuyendo la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Se considera un tratamiento de primera línea para la OP en mujeres posmenopáusicas, en varones con alto riesgo de fracturas y como tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata. Ha demostrado reducir significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. No requiere ajuste en insuficiencia renal. Se administra mediante inyección subcutánea de 60mg cada 6 meses. Es eficaz en pacientes previamente tratados con bifosfonatos sin requerir periodo de descanso. Es importante que los pacientes reciban un aporte adecuado de calcio y vitamina D para minimizar el riesgo de hipocalcemia. Como eventos adversos graves se han notificado, al igual que con los bifosfonatos, casos de OM y fracturas atípicas. Se recomienda evitar los procedimientos dentales invasivos en la medida de lo posible en periodos cercanos a la administración del fármaco. Respecto a la relación del denosumab con la fractura atípica no disponemos una evidencia sólida que permita confirmar o desmentir la relación. Hay estudios observacionales que concluyen una nula o muy baja incidencia de fractura atípica de fémur (0,8 por 10.000 pacientes-año) tras

tratamiento con denosumab a largo plazo (entre 7 y 10 años). Otro ensayo clínico de mujeres posmenopáusicas con OP que cambiaron de BF a denosumab no pudo demostrar que los raros casos de fractura atípica de fémur que aparecieron de forma temprana puedan ser atribuibles al uso del denosumab, sino que parecen derivarse del uso previo de BF^{20,22}.

La principal diferencia del denosumab respecto a los bifosfonatos es que su efecto es rápidamente reversible conforme disminuyen sus niveles en sangre habiendo sido notificado el riesgo de fracturas vertebrales múltiples al interrumpir el tratamiento sin ser continuado por ningún otro antiosteoporótico.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Los estrógenos pueden reducir la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas, por lo que antiguamente se consideraba la THS como un fármaco válido tanto para el tratamiento como para la prevención de OP. En este momento dado que es menos eficaz que los tratamientos existentes y presenta efectos adversos nada despreciables como el aumento de riesgo de cáncer de mama, cardiopatía isquémica, ictus y tromboembolismo venoso, ya no se considera un tratamiento recomendado para la OP. En todo caso podría tener su papel a corto plazo en mujeres con menopausia precoz e intensa sintomatología climatérica, o en el caso de no poderse administrar otros fármacos por efectos adversos o ineficacia.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (SERM)

Tienen un efecto agonista en hueso y metabolismo lipídico, y antagonista en tejido mamario y útero. Son fármacos de segunda línea para el tratamiento de la OP.

Raloxifeno: ha demostrado reducir fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas pero sin embargo no es eficaz en prevenir fracturas de cadera. A pesar de su efecto beneficioso el metabolismo de los lípidos no parece reducir el riesgo de enfermedad coronaria y se relaciona con un incremento de fenómenos tromboembólicos. Disminuye la incidencia del cáncer de mama con receptor estrogénico positivo

Bazedoxifeno: reduce la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas pero en los estudios no logró reducir la incidencia de fracturas de cadera, sólo en el subgrupo de alto riesgo. Aunque en menor medida que el raloxifeno, también presenta eventos adversos trombóticos como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis venosa de la retina.

FÁRMACOS ANABÓLICOS. TERIPARATIDA

Producida en *E. coli* mediante tecnología del ADN recombinante es idéntica a la secuencia N-terminal de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea

humana endógena (PTH). Administrada a dosis bajas de forma intermitente actúa sobre los osteoblastos promoviendo la formación ósea.

Se considera un fármaco de primera línea para el tratamiento de la OP con elevado riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas, en varones y en OP por corticoides. En mujeres posmenopáusicas ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera. También tiene la capacidad de mejorar los retrasos en la consolidación de fracturas y la osteointegración de las prótesis. Su efecto en DMO ha demostrado ser superior a los bifosfonatos. Se administra diariamente de forma subcutánea. El tratamiento está limitado a un periodo máximo de dos años, debido a la aparición de osteosarcoma en ratas de Fischer en ensayos clínicos durante tratamientos más prolongados, dicho efecto adverso no se ha evidenciado en humanos pero no hay estudios más allá de dos años de tratamiento. Como efecto secundario destacable el 11% de los pacientes presentan una hipercalcemia leve transitoria, es un hallazgo analítico, generalmente asintomático y no genera mayores problemas. En conclusión, la teriparatida es un fármaco seguro y muy eficaz, siendo el principal inconveniente su elevado precio, aunque con la aparición de los biosimilares se ha abaratado su coste.

Ranelato de estroncio y calcitonina

Se ha suspendido la comercialización. Restricciones de uso por efectos secundarios.

Romosozumab

Romosozumab (nombre comercial Evenity) es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que se une a la esclerostina inhibiéndola. Tiene una doble acción, aumenta la formación ósea y reduce la resorción. Se aprobó por la FDA en abril 2019 y por la EMA en diciembre 2019 y está indicado en el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura.

La pauta recomendada consiste en tratar con romosozumab durante 12 meses y luego continuar con un tratamiento antirresortivo. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal pero en las pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis debe monitorizarse la concentración sérica de calcio.

Es un fármaco que parece muy eficaz y que ha demostrado en los ensayos clínicos una reducción estadísticamente significativa del número de fracturas, tanto clínicas como subclínicas. En un estudio que comparaba romosozumab con alendronato (el gold standard), 127 participantes del grupo de estudio tratado con romosozumab (2.046 mujeres) sufrieron fracturas, en relación con 243 del grupo control (2.047), tratado con alendronato.

Por contra, en los estudios aleatorizados y controlados se ha observado un aumento de los acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio

y accidente cerebrovascular) en comparación con los grupos de control por lo que este tratamiento está contraindicado en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con anterioridad. A la hora de plantear el uso de romosozumab para una paciente determinada, se debe considerar el riesgo de fractura durante el siguiente año y el riesgo cardiovascular basado en los factores de riesgo (p. ej., enfermedad cardiovascular establecida, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, insuficiencia renal grave, edad). Romosozumab solo debe usarse si el médico y la paciente están de acuerdo en que el beneficio justifica el riesgo. Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con romosozumab. También se ha notificado hipocalcemia transitoria como efecto adverso poco frecuente, osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas²³.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Naranjo Hernández A et al. *Reumatol Clin*. 2019 Jul-Aug;15(4):188-210.
- 2 Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Luís Perez Edo et al. *eumatol Clin*. Nov-Dec 2011;7(6):357-79.
- 3 Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinicaltrial of calcium and vitamin D supplements. Wallace RB et al. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:270-7.
- 4 Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: A systematic literature review. Candelas G et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:954-61.
- 5 Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. Lewis JR et al. *J Bone Miner Res*. 2011;26:35-41.
- 6 Calcium intake and cardiovascular disease risk: An updated systematic review and meta-analysis. Chung M et al. *JAnn Intern Med*. 2016;165:856-66.
- 7 Calcium intake and risk of fracture: Systematic review. Bolland MJ et al. *BMJ*. 2015;351:h4580.
- 8 Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Moyer VA. *Ann Intern Med*. 2013;158:691-6.
- 9 Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. Bischoff-Ferrari HA, et al. *JAMA*. 2005;293:2257-64.

- 10 Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Cd000227.
- 11 Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. *JAMA*. 2017;318:2466–82.
- 12 Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. *Osteoporos Int*. 2016;27:367–76.
- 13 Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold RA. *Ann Intern Med*. 2010;153:815–25.
- 14 Interventions for preventing falls in older people living in the community. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. Cd007146.
- 15 Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: A randomized clinical trial. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. *JAMA Intern Med*. 2015;175:703–11.
- 16 Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. John W. Hellstein et al. *The Journal of the American Dental Association*. Volume 142, Issue 11, November 2011, Pages 1243-1251
- 17 Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. Khan AA, et al. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3–23.
- 18 European Medicines Agency: prolia (denosumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf).
- 19 Association between alendronate and atypical femur fractures: A meta-analysis. Liu L, Li C, et al. *Endocr Connect*. 2015;4:58–64
- 20 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:513–23.
- 21 Three year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: Results from a 1-year open-label extension of

- the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). Sugimoto T, et al. *Osteoporos Int.* 2014;26:765–74.
- ²² Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use. Lee S, et al. *Fam Pract.* 2015;32:276–81.
- ²³ Ficha técnica Romosozumab (Evenity). Agencia europea del medicamento. <http://www.ema.europa.eu>.

Capítulo 8

Parathormona en el tratamiento de la osteoporosis del anciano.

Francisco José Tarazona Santababina

Unidad de Geriátría. Hospital de la Ribera. Alzira

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a presentar fracturas¹. De hecho, la fractura osteoporótica es la consecuencia más dramática de esta enfermedad, asociándose a un incremento considerable de los costes, de la morbilidad y de mortalidad^{2,3}. Asimismo, las fracturas suponen un gran impacto negativo tanto en el individuo como en la sociedad en términos de asistencia social y sanitaria^{4,5}. En 2010, se estimó que, en la Unión Europea (UE), 22 millones de mujeres y 5,5 millones de hombres presentaban osteoporosis según los criterios diagnósticos de la OMS⁵. Para ese mismo año se estimó, en el mismo territorio, un número de nuevas fracturas de 3,5 millones: 610.000 fracturas de cadera, 520.000 fracturas vertebrales, 560.000 fracturas de antebrazo y 1.800.000 de fracturas en otras localizaciones (pelvis, costillas, húmero, tibia, peroné, clavícula, escápula, esternón y otras fracturas femorales). Dos tercios de todas las fracturas incidentes ocurrieron en mujeres. Debido a los cambios en la demografía de la población, el número anual de las fracturas por fragilidad aumentará de 3,5 millones en 2010 a 4,5 millones en 2025, un aumento del 28%. En Europa, el coste médico directo de estas fracturas se han estimado en unos 31.700 millones de euros al año⁶. Costes que, debido al proceso demográfico de envejecimiento poblacional, se incrementarán debido al propio aumento de la prevalencia de osteoporosis hasta alcanzar los 76.700 millones de euros en 2050⁷.

Centrándonos en el adulto mayor, las localizaciones más comunes de las fracturas osteoporóticas son la columna vertebral, la cadera, el antebrazo distal y el húmero proximal. La probabilidad de presentar una fractura en cualquiera de estos sitios en la mujer postmenopáusica supera a la del cáncer de mama (aproximadamente 12%)⁶. Además, hay diferencias regionales, pues

la probabilidad de diagnóstico de una fractura en cualquiera de estos sitios es del 40% o más en Europa occidental⁸, cifra cercana a la probabilidad de aparición de un evento coronario. En este grupo etario, las fracturas por fragilidad son una causa importante de morbilidad, discapacidad y dependencia. Las fracturas de cadera provocan dolor agudo y pérdida de funcionalidad, incrementando el riesgo de institucionalización. Por su parte, las fracturas vertebrales pueden cursar de forma asintomático u oligoasintomática pero a menudo recurren e incrementan la prevalencia de discapacidad.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la evaluación cuantitativa de la densidad mineral ósea, pero la importancia clínica de la osteoporosis radica en el incremento del riesgo de fracturas que surge como consecuencia de la misma⁶. Asimismo, una gran variedad de factores no esqueléticos contribuyen al riesgo de fractura⁹, entre ellos la alta incidencia de caídas en la población mayor¹⁰. Y, a su vez, las caídas son consecuencia, en el adulto mayor, de la presencia de síndromes geriátricos como la polifarmacia, los trastornos afectivos y cognitivos, la alteración de la marcha, los trastornos sensoriales, la incontinencia urinaria o la fragilidad¹¹. Estos síndromes geriátricos se relacionan con un incremento de la mortalidad¹² y lo mismo sucede con las fracturas, a excepción de las fracturas de antebrazo¹³. Las muertes en la UE causalmente relacionadas con fracturas se estimaron en 43.000 en el año 2010⁶. Aproximadamente el 50% de las muertes relacionadas con fracturas en mujeres fueron debidas a fracturas de cadera, 28% a fracturas vertebrales y un 22% a otras fracturas. Las proporciones correspondientes a los hombres fueron del 47, 39 y 14%, respectivamente⁵. La relación más dramática entre fractura y mortalidad ocurre en la fractura de cadera. La mortalidad hospitalaria para este evento se encuentra alrededor del 5%, siendo la mortalidad a los 12 meses tras el alta hospitalaria de un 30-40%¹⁴, aunque la mayoría de las muertes ocurren en los primeros 3 a 6 meses tras el alta hospitalaria, estando un 20-30% causalmente relacionadas con la fractura en sí¹⁵. En Suecia, el número de muertes causalmente relacionadas con la fractura de cadera representa más del 1% de todas las muertes, tasa más alta que la provocada por el cáncer de páncreas y algo más baja que la de las muertes atribuidas al cáncer de mama¹⁵. La carga total de salud, medida en términos de años de vida ajustados por calidad perdida (AVAC), se estimó en 1.180.000 AVAC en la UE¹⁶, perdiéndose el doble de AVAC en mujeres que en hombres. La mayoría de los AVAC perdidos fueron consecuencia de fracturas, las cuales generaron mayor discapacidad que la artritis reumatoide y que todas las localizaciones de enfermedad neoplásica, excepto la de pulmón¹⁶.

En términos de costes, en la UE la osteoporosis, incluida la intervención farmacológica, supone anualmente unos 37.000 millones de euros; siendo el 66% del total derivado del tratamiento de las fracturas incidentes, el 29% del cuidado a largo plazo del paciente con fractura y el 5% de la prevención

farmacológica⁶. La tasa de prescripción de fármacos para la prevención secundaria de fracturas es baja y la adherencia a estos tratamientos disminuye con el tiempo. Por eso, la presencia de síndromes geriátricos (incluidos la polifarmacia y el síndrome de caídas), el alto riesgo de fracturas (y las consecuencias en términos de riesgo de mortalidad, discapacidad y costes), la baja prescripción de agentes antirresortivos u osteoformadores y la baja adherencia hace necesaria, en estos adultos, la realización periódica de una valoración geriátrica integral (VGI) que permita identificar tanto los factores intrínsecos y extrínsecos de caídas como el riesgo de fracturas asociado a la osteoporosis. Esta labor se está realizando en las unidades conocidas como *Fracture Liaison Service* (FLS) que comentaremos más adelante.

TRATAMIENTO CON TERIPARATIDA

La teriparatida es una forma recombinante de terapia con parathoromona (PTH) y es un agente anabólico directo sobre los tejidos óseos. La teriparatida humana recombinante (rhPTH [1-34] Eli Lilly and Company Ltd.), producida en *E. coli*, es el fragmento activo N-terminal 1-34 de la PTH endógena de 84 aminoácidos. De hecho, el efecto resultante de la administración intermitente, 20 µg, sobre la formación ósea permitió que se aprobara el tratamiento mediante la inyección de teriparatida una vez al día por vía subcutánea para el tratamiento de la osteoporosis en los EE. UU., la UE y Japón, entre otros países. Versiones biosimilares de teriparatida [Movymia, Internis Pharmaceuticals Ltd (Huddersfield, Reino Unido)²⁴ y Terrosa, Gedeon Richter plc (Budapest, Hungría)²⁵] tienen licencia para las mismas indicaciones. También se comercializó la molécula intacta de PTH 1-84, pero fue retirada a petición del titular de la autorización de comercialización.

La teriparatida ejerce las mismas acciones fisiológicas sobre el hueso y el riñón que la PTH, incluida la elevación de los niveles séricos de calcio a través de la estimulación indirecta de la resorción ósea al mejorar la producción del receptor activador del ligando NF-κB (RANKL) e inhibiendo la expresión de osteoprotegerina, promoviendo la reabsorción de calcio y la excreción de fosfato del túbulo renal, y promoviendo la producción de dihidroxivitamina D 1,25, que aumenta indirectamente la absorción de calcio desde el intestino^{17,20}. Los efectos de la teriparatida en el esqueleto difieren dependiendo del patrón de exposición sistémica: la administración intermitente de teriparatida promueve la formación de hueso, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y restaura la microarquitectura del hueso, lo que resulta en la prevención de fracturas, mientras que la exposición continua a la teriparatida promueve la resorción ósea sobre la formación de hueso y resulta en una reducción en la masa ósea²¹.

La teriparatida reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y también fracturas no vertebrales. Se recomienda su uso principalmente en

la prevención secundaria de pacientes con alto riesgo de fractura vertebral. La dosis recomendada es de 20 μg de teriparatida, administrada como inyección subcutánea²². El tratamiento con PTH ha sido estudiado cuando se administra durante 18 a 24 meses y los efectos beneficiosos en prevención de fracturas no vertebrales persisten hasta 30 meses después de suspender el tratamiento con teriparatida²³.

Los eventos adversos más comunes de la administración de este fármaco son las náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo. En pacientes con niveles de calcio sérico normales, se han observado elevaciones leves y transitorias de las concentraciones séricas de calcio tras la inyección de teriparatida, especialmente entre las 4 y 6 horas y las 16 y 24 horas tras el tratamiento. Los cambios suelen ser leves y no se requiere monitorizar el calcio durante la terapia. Del mismo modo, los cambios generados en la excreción urinaria de calcio son mínimos y la incidencia de hipercalcemia no difiere de la encontrada en los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con litiasis renal activa o reciente, debido al potencial riesgo de exacerbación de estos eventos. También se han descrito episodios aislados de hipotensión ortostática transitoria que, por lo general, se resuelven en minutos o pocas horas y no contraindican la continuidad del tratamiento.

El uso de péptidos de la familia PTH sí está contraindicado en afecciones caracterizadas por un recambio óseo anormalmente aumentado (hipercalcemia preexistente, enfermedades óseas metabólicas distintas de la osteoporosis primaria, incluido el hiperparatiroidismo y la enfermedad ósea de Paget, la elevación inexplicada de fosfatasa alcalina, el tratamiento con radioterapia y la presencia de neoplasias). La insuficiencia renal grave también contraindica la prescripción de este fármaco²⁶. Los estudios en ratas han indicado una mayor incidencia de osteosarcoma, con la administración a largo plazo de dosis muy altas de teriparatida²⁷. Estos hallazgos no han sido considerados relevantes para pacientes tratados con dosis equivalentes mucho más pequeñas.

La producción PTH, como sucede en el hiperparatiroidismo primario o secundario, o en su administración exógena podría tener consecuencias perjudiciales para el esqueleto, particularmente para la cortical ósea. Sin embargo, la administración intermitente de PTH con inyecciones subcutáneas diarias incrementa el número y la actividad de los osteoblastos, lo que lleva a un aumento de la masa ósea y a una mejora en la arquitectura esquelética tanto esponjosa como cortical²⁸. El tratamiento con teriparatida induce la formación de hueso nuevo sobre la superficie original del hueso estático, y estimula el recambio óseo a través del ciclo clásico de remodelación. Esta remodelación tiene efectos positivos en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de la fractura osteoporótica²⁹. Una revisión sistemática y un metaanálisis han demostrado que la teriparatida tiene un efecto positivo en

el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas osteoporóticas³⁰. Sin embargo, tras la finalización del tratamiento establecido en veinticuatro meses, la continuación con otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis es subóptima y el cumplimiento de los pacientes tampoco es satisfactorio^{21,34}. Diversos estudios han demostrado que la teriparatida puede aumentar la DMO y prevenir fracturas por fragilidad vertebral y no vertebral^{35,37}, aunque su coste dificulta su prescripción generalizada. Un número de revisiones cualitativas y cuantitativas publicadas abordan la adherencia a la terapia farmacológica para la osteoporosis^{38,40} y la necesidad de una correcta cumplimentación para reducir el riesgo de fracturas, pues el caso contrario, la baja adherencia, se relaciona con un aumento en el número de eventos. Un metaanálisis que incluía cinco estudios de cohortes comprobó como el grupo de pacientes que presentaba adherencia al tratamiento instaurado con teriparatida presentó una reducción del riesgo de fracturas, una reducción del 49% en el riesgo de fractura de cadera y una reducción del 26% en el riesgo de fractura no vertebral⁴¹. Además, este mismo metaanálisis señalaba que en adultos mayores la reducción del riesgo de fracturas tras el tratamiento era del 21% (Riesgo relativo 0,73; IC 95%=0,57- 0,95, $p=0,036$). Estos datos son coincidentes con los de un estudio observacional prospectivo multicéntrico en el que la incidencia de cualquier fractura clínica a los 6-12 meses, 12-18 meses y más de 18 meses disminuyó en un 44,8, 47,7 y 61,2%, respectivamente; comprobándose como la tasa de fractura disminuía con la mayor duración del tratamiento con teriparatida⁴². Estos datos son similares a otros trabajos publicados previamente^{43,45}.

El efecto beneficioso de la administración de teriparatida podría incrementarse si se asocia a la práctica de actividad física. Un ensayo clínico aleatorizado en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas observó que 12 meses de combinación de tratamiento farmacológico con teriparatida y ejercicio físico de vibración de cuerpo entero aumentó de forma significativa la densidad mineral ósea de la columna lumbar respecto al grupo tratado únicamente con tratamiento farmacológico⁴⁶. Este dato enfatiza la necesidad de reforzar las terapias farmacológicas con el ejercicio físico por los efectos beneficiosos en diferentes esferas que tiene este último en el adulto mayor⁴⁷.

¿DÓNDE SITÚAN LAS GUÍAS CLÍNICAS EL USO DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA PTH EN EL ADULTO MAYOR?

Antes de iniciar el tratamiento con un análogo de la PTH a un adulto mayor conviene tener en cuenta que, a pesar de los beneficios observados para los diferentes tratamientos aprobados en prevención secundaria de fracturas, la prescripción apropiada de los mismos se sitúa alrededor del 20-25% de los pacientes con una fractura por fragilidad. Este hecho, sumado a la

baja tasa de adherencia al tratamiento, conlleva una muy baja proporción de la población con alto riesgo de fractura que está realmente protegida⁴⁸. Por ese motivo, tras la aparición a mediados del siglo pasado de las unidades de ortogeriatría, y su posterior evolución en un manejo más eficiente, se han desarrollado las FLS en los últimos años. Las Unidades de Coordinación de Fracturas o FLS están orientadas a la continuidad de cuidados tras la fractura y han sido adoptadas en numerosos países. El objetivo de una FLS es garantizar que todos los pacientes de 50 años o más que concurran a los servicios de urgencia, o presenten una hospitalización, por una fractura por fragilidad se sometan a estudios para determinar su riesgo de fractura y reciban tratamiento acorde con las guías clínicas nacionales para osteoporosis⁴⁹. Asimismo, las FLS también garantizan que, en los pacientes mayores, se evalúe el riesgo de caídas de forma multidimensional y se inicien programas de prevención de caídas y tratamiento farmacológico de prevención secundaria en los adultos mayores que hayan experimentado fracturas de muñeca, húmero, columna, cadera, pelvis y en otras localizaciones⁵⁰. Esta atención integral y multidisciplinar es muy importante para asegurar la evaluación y el tratamiento apropiados de todos los pacientes que han tenido una fractura, para prevenir nuevos eventos. En este sentido, es vital aportar una correcta información que fomente la adherencia de los pacientes al tratamiento potenciando su papel activo en el conocimiento, identificación y prevención de los factores de riesgo⁵¹⁻⁵³.

Por eso en estas unidades, antes de la elección del análogo de PTH para el tratamiento de la prevención secundaria de fracturas en el adulto mayor se tiene en cuenta la presencia, o ausencia de: tratamientos previos para la osteoporosis; pacientes con fracturas previas con alto riesgo de nuevas fracturas; nuevas fracturas en pacientes con tratamiento previo; fracturas atípicas; fracturas no consolidadas en descarga por el potencial de la PTH en incrementar la remodelación y la consolidación; las preferencias del paciente respecto a las vías de administración del fármaco, cuidador principal que facilite la adherencia al tratamiento; la posibilidad o no de desplazamiento al hospital para recibir tratamientos endovenosos; pacientes con polifarmacia, enfermedad ulcerosa o dificultad de uso de la vía oral por diferentes condiciones⁵⁴.

Asimismo, la evidencia científica señala cada vez más la seguridad y eficacia del tratamiento con análogos de PTH en el adulto mayor. Un metaanálisis publicado el año pasado señala que seis fármacos (abaloparatida, alendronato, risedronato, ranelato de stroncio, teriparatida y ácido zoledrónico) fueron más efectivos, de forma significativa, en el tratamiento de fracturas no vertebrales⁵⁵. Incluso, en situaciones de muy alto riesgo de fracturas, con persistencia de aparición de las mismas a pesar del tratamiento en monoterapia, una opción novedosa es la combinación de análogos de PTH con denosumab. Un metaanálisis que recogió 19 ensayos clínicos aleatorizados encontró

que el tratamiento combinado reducía el riesgo de aparición de fracturas en un 36% (RR, 0,64; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,42-0,98), mejorando la DMO de la columna lumbar en un 4.06% (IC 95% = 2.60-5.53) y la DMO total de la cadera en 1.89% (IC 95% = 1.25-2.53). Ninguno de los ensayos clínicos informó de un mayor riesgo de eventos adversos graves. El tamaño limitado de la muestra, poco más de 2000 pacientes, precisa de nuevos estudios que confirmen este posible beneficio⁵⁶. Asimismo, la alta prevalencia de polifarmacia y deterioro de la función renal en adultos mayores obliga, en caso de plantear una terapia combinada, a realizar una correcta valoración geriátrica integral antes de plantear estos tratamientos valorando, beneficios y riesgos junto a la calidad y expectativa vital. Otro metaanálisis publicado el año pasado, recogió datos de 23 ensayos clínicos con datos de 8644 pacientes, 3893 de ellos tratados con teriparatida. La edad media fue de 67,0 (DE 4,5) años, y la mediana de la duración del tratamiento de 18 meses (rango: 6- 24 meses). Los resultados del metanálisis mostraron una OR para fracturas de cadera de 0,44 (IC95% 0,22-0,87; $p = 0,019$) en pacientes tratados con teriparatida respecto a los controles. Es decir, la teriparatida redujo el riesgo de aparición de fracturas de cadera en un 56% en pacientes con osteoporosis⁵⁷. Sin embargo, los efectos sobre el riesgo de fractura de húmero, antebrazo y muñeca no fueron estadísticamente significativos.

La teriparatida se recomienda como una opción de tratamiento para la prevención secundaria de fracturas por fragilidad osteoporótica en mujeres posmenopáusicas que no pueden tomar bifosfonatos por intolerancia, contraindicación o por una respuesta insuficiente a tratamientos con otros fármacos; en pacientes con edades ≥ 65 años y una T score de ≤ -4.0 DE, o una T score de ≤ -3.5 DE más más de dos fracturas, o que tienen entre 55 y 64 años y una T score de ≤ -4 DE y más de dos fracturas⁵⁸.

Un metanálisis incluyó a 52 ensayos clínicos de tratamientos para la osteoporosis distintos a bifosfonatos y 51 ensayos clínicos con bifosfonatos. Todos los tratamientos tuvieron efectos beneficiosos respecto a placebo para las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Los efectos sobre las fracturas vertebrales y el cambio porcentual en la densidad mineral ósea fueron estadísticamente significativos para todos los tratamientos. No hubo diferencias en tasas de eventos adversos graves para las comparaciones con placebo. Los rangos de las tasas de eventos adversos graves fueron los siguientes: denosumab, 1.6-25.8%; raloxifeno, 2.0-18.6%; romosozumab, 3.2ñ12.9%; y teriparatida, 0.0ñ33.0%⁵⁹ y el grupo de los no bifosfonatos fue efectivo para prevenir las fracturas por fragilidad, pero las proporciones incrementales de coste-efectividad fueron generalmente mayores por año ajustado a calidad de vida⁵⁹.

Del mismo modo, otro metaanálisis⁶⁰ que incluyó 57 ensayos clínicos mostró que para la prevención secundaria, abaloparatida, alendronato, denosumab, lasofoxifeno, risedronato, romosozumab, teriparatida y zoledronato (una vez

cada 12 meses) redujeron el riesgo de fracturas tanto vertebrales (RR: de 0.17 a 0.62) como no vertebrales (HR: de 0.54 a 0.81). El romosozumab, la teriparatida, el denosumab y el risedronato, constituyeron el grupo óptimo que tenía eficacia y seguridad superior. Una limitación es que los resultados de seguridad no tuvieron en cuenta la gravedad de los efectos adversos⁶⁰. Otro metaanálisis que incluyó siete estudios, comparó teriparatida y risedronato. La teriparatida se asoció con un aumento significativo en la DMO de la columna lumbar [diferencia de peso promedio (DMP) = 4.24, IC 95%: 3.11, 5.36; $p < .001$], DMO de cuello femoral (DMP = 2.28, IC 95%: 1.39, 3.18; $p < .001$), y DMO total de cadera (DMP = 1.19, IC 95%: 0.47, 1.91; $p = .001$). Además, los pacientes en el grupo de teriparatida tuvieron una incidencia significativamente menor de fractura clínica (razón de riesgo [RR] = 0.48, IC 95%: 0.32, 0.72; $P < .001$), nueva fractura vertebral (RR = 0.45, IC 95%: 0.32, 0.63; $p < .001$), y fractura no vertebral (RR = 0.63, IC 95%: 0.40, 0.98; $P = .042$) que aquellos en el grupo de risedronato. La incidencia de eventos adversos fue similar entre los 2 grupos (RR = 0.93, IC 95%: 0.69, 1.25; $p = 0.610$). De forma que la teriparatida fue más efectiva que el risedronato en el incremento de la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total, y en la reducción de la incidencia de fracturas clínicas, nuevas fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales; sin diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los 2 fármacos⁶¹.

Otro metaanálisis⁶² que incluía catorce ensayos controlados aleatorios, la teriparatida se asoció con un menor riesgo de fracturas vertebrales (RR = 0.55, IC 95%: 0.40-0.77; $P = .001$) y fracturas no vertebrales (RR = 0.65, IC 95%: 0.46-0.90; $P = .009$) que el tratamiento con bisfosfonatos, con una mejoría en la DMO en columna lumbar y cuello femoral en el seguimiento final ($p < 0.05$), sin diferencias en la incidencia de complicaciones. Un estudio con datos del subgrupo de ALAFOS de Asia Oriental incluyó a 1136 mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 75,0 (DE 9,6) años mostró que los pacientes que recibieron tratamiento con teriparatida eran mujeres de edad avanzada con osteoporosis severa, baja DMO, alta prevalencia de fracturas, dolor de espalda y mala calidad de vida relacionada con la salud y la mayoría recibieron teriparatida como tratamiento de segunda línea⁶³. Un estudio sobre la adherencia mostró que la adherencia al tratamiento oral prescrito es baja, un 33% aproximadamente a los 120 días del inicio⁶⁴, lo que obliga a considerar otras vías de administración en un porcentaje importante de pacientes. En un ensayo clínico aleatorizado en

1360 mujeres con una edad media de 72.1 años, con osteoporosis severa, la eficacia anti fractura de teriparatida en comparación con risedronato fue consistente, incluidos pacientes sin tratamiento previo y tratados previamente⁶⁵. Un metaanálisis que incluyó 43 ensayos clínicos que englobaban 71.809 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 67,3 (DE 8,1) años y una

duración del seguimiento de 25,5 (De 12,6) meses mostró que denosumab y la teriparatida presentaron beneficios en la reducción de la fractura vertebral sobre el alendronato a costes incrementados de 46.000 y 455.000 dólares por fractura prevenida. Ninguno de los medicamentos alternativos fue estadísticamente mejor en la prevención de fracturas de cadera. La teriparatida fue más efectiva en la prevención de fracturas no vertebrales, con un coste incremental de 1.555.000 dólares⁶⁶. Otro estudio que comparó teriparatida con risedronato con una edad media de 77 (DE 7,7) años mostró un aumento de DMO significativamente mayor en el grupo tratado con teriparatida y la prueba cronometrada up-and-go (TUG) fue significativamente más rápida en los pacientes tratados con teriparatida, siendo el dolor de cadera durante la prueba TUG significativamente menor. Es decir, el tratamiento con teriparatida mostró aumentos significativamente mayores en la DMO, menos dolor y una prueba de TUG más rápida⁶⁷. Esta posible mejora funcional debe de ser considerada a la hora de iniciar un tratamiento en prevención secundaria de fracturas, teniendo en cuenta la situación funcional basal del paciente. Por ese motivo, a lo largo del capítulo se insiste en la necesidad de tomar decisiones terapéuticas con los resultados de una VGI.

Respecto a cuando tratar con teriparatida, las guías clínicas y recomendaciones redactadas por grupos españoles señalan lo siguiente. En el año 2010 el Ministerio de Sanidad publicó una guía de práctica clínica en la que señalaba lo siguiente respecto al tratamiento con teriparatida⁶⁸ ordenado por grado de evidencia:

Grado de evidencia A

Para reducir el riesgo de fractura vertebral la teriparatida y la PTH (1-84) han mostrado ser eficaces en las mujeres postmenopáusicas osteoporóticas. La teriparatida también ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales.

No hay evidencia en fractura de cadera que permita la recomendación de la teriparatida y PTH (1-84).

La teriparatida ha demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral en hombres con osteoporosis.

Grado de evidencia B

La teriparatida ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fractura vertebral en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Grado de evidencia D

La duración del tratamiento con teriparatida y PTH (1-84) debe ser de 24 meses.

Buena práctica clínica: recomendación por consenso del grupo de trabajo.

El coste, la pauta y vía de administración de la teriparatida y la PTH (1-84) restringen su uso a casos graves. No se recomienda teriparatida ni PTH (1-84) en personas que hayan recibido radioterapia previa. Se recomienda seguir las pautas de administración y seguridad de la teriparatida y PTH (1-84) descritas en las fichas técnicas. Aunque ha demostrado efecto analgésico en el dolor de espalda asociado a fractura vertebral no se recomienda su uso en esta indicación.

Asimismo en el año 2014, la SEIOMM publicó la tercera actualización de su guía de práctica clínica con las siguientes recomendaciones⁶⁹:

En el ensayo pivotal la teriparatida, a dosis de 20 μg , aumentó la DMO en columna lumbar un 9,7% y en cadera total un 2,6% respecto a los valores basales; en el radio distal no se observaron cambios²² (evidencia 1b).

Los incrementos de PICP 80al mes y PINPa los 3 meses se correlacionan con el incremento de la DMO lumbar a los 18 meses⁷⁰ (evidencia 2b).

En un metaanálisis⁷¹ la teriparatida aumentó la DMO en la columna lumbar un 8,1% (IC95%: 6,7%-9,6%) y en cadera total un 2,5% (95% IC : 1,7%-3,3%). Con la pauta de uso habitual el aumento de marcadores tiende a alcanzar un máximo entre los 6 y los 9 meses, descendiendo después.

El aumento de los marcadores de resorción es más lento, y la diferencia en el área bajo la curva de ambos marcadores en la fase de ascenso ha sido denominada por algunos autores *ventana anabólica*, al interpretarla como un predominio de la formación sobre la resorción⁷².

El tratamiento con teriparatida se ha asociado a una reducción de la raquialgia en pacientes con osteoporosis⁷³ (evidencia 2a).

Los efectos adversos más frecuentes han sido mareos, vértigo y calambres en extremidades inferiores. Se ha observado un discreto aumento de la excreción urinaria de calcio; un 11% de los pacientes presentaron hipercalemia leve, y transitoria²² (evidencia 1b).

Los datos histomorfométricos de biopsias óseas indican que la teriparatida estimula la formación ósea en los osteoblastos que se encuentran activos en las unidades de remodelación, de forma que aumenta el grosor de las hemiosteonas (formación por remodelación), y además estimula la formación ósea en las superficies quiescentes (formación por modelación)^{74,75}.

El aumento de formación de masa ósea se traduce en un incremento de la conectividad trabecular. Los beneficios de la teriparatida sobre la DMO son mayores si se llega a completar los 24 meses permitidos y disminuyen tras la retirada del tratamiento, a menos que la misma vaya seguida de la administración de un fármaco antirresortivo⁷⁶ (evidencia 2b). Aunque el tratamiento previo con bisfosfonatos retrasa el efecto anabólico de la teriparatida transitoriamente, no impide que posteriormente se alcance el mismo de forma adecuada⁷⁵ (evidencia 1b). Conclusión: La teriparatida tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, particularmente en columna lumbar, y aumenta

los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales (recomendación A)

Un estudio⁷⁷ ha señalado que los pacientes sometidos a una segunda vertebroplastia tratados con teriparatida evolucionan mejor que los tratados con alendronato o raloxifeno en cuanto al dolor referido en una escala visual y en cuanto a la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (evidencia 2b).

Paciente con riesgo de fractura vertebral elevado (definido como el equivalente a dos o más fracturas vertebrales).

En esta situación recomendamos la teriparatida durante 24 meses, seguida de la administración de alendronato o risedronato, zoledronato o denosumab. Si por alguna razón el médico o la propia paciente no desean utilizar teriparatida, puede administrarse desde el principio uno de los otros cuatro fármacos. La Comisión considera que la teriparatida puede estar indicada incluso en ausencia de fracturas si la DMO es muy baja (p.ej., <-4 T)⁶⁹.

REFERENCIAS

- 1 Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646ñ650
- 2 Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* (London, England) 2002; 359: 1761ñ1767
- 3 Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* 2009; 181: 265ñ271
- 4 Borgstrom F et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2006; 17(5): 637ñ650
- 5 Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013; 8:136
- 6 Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2020;31(1):209] [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2020;31(4):801]..

- 7 LamFMet al. The effect of whole body vibration on balance, mobility and falls in older adults: a systematic review and metaanalysis. *Maturitas* 2013;72(3):206-213
- 8 Kanis JA, Johnell O, Odén A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11:669-674
- 9 Kanis JA on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield, UK, Technical Report. 2008
- 10 Pellicer-García B, Antón-Solanas I, Ramón-Arbués E, García-Moyano L, Gea-Caballero V, Juárez-Vela R. Risk of Falling and Associated Factors in Older Adults with a Previous History of Falls. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):E4085.
- 11 Smith EM, Shah AA. Screening for Geriatric Syndromes: Falls, Urinary/Fecal Incontinence, and Osteoporosis. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(1):55-67.
- 12 Huang CC, Lee JD, Yang DC, Shih HI, Sun CY, Chang CM. Associations Between Geriatric Syndromes and Mortality in Community-Dwelling Elderly: Results of a National Longitudinal Study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):246-251. [published correction appears in *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Apr 1;18(4):365].
- 13 Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-1005.
- 14 Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguer-Varea A, Rovira-Daudi E, et al. Early interdisciplinary hospital intervention for elderly patients with hip fractures : functional outcome and mortality. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):547-556.
- 15 Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32:468-473
- 16 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-1733
- 17 European Medicines Agency. Forsteo: EPAR - product information (SmPC). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo>. Acceso 30 Jun 2020
- 18 Eli Lilly and Company (2013) FORTEO (teriparatide [rDNA origin] injection): Label. <https://www.fda.gov/media/118285/download> Acceso 30 Jun 2018

- 19 Blick SK, Dhillon S, Keam SJ. Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs* 2008;68(18):2709ñ2737
- 20 Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of NFκB ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase a activation of cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem* 2002; 277(50): 48868–48875
- 21 Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997;138(11):4607ñ4612
- 22 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434ñ1441
- 23 Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1507ñ1513
- 24 European Medicines Agency. Summary of Opinion 1 (Initial Authorisation) ñ Movymia. London: European Medicines Agency; 2016. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/movymia>. Acceso 30 Jun 2020.
- 25 European Medicines Agency. Summary of Opinion 1 (Initial Authorisation) ñ Terrosa. London: European Medicines Agency; 2016. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/terrosa>. Acceso 30 Jun 2020
- 26 Eli Lilly and Company Ltd. Summary of Product Characteristics for Forsteo 20 micrograms/80 microlitres Solution for Injection in Pre-filled Pen. 2018. URL: www.medicines.org.uk/emc/product/2215. Acceso 30 Jun 2020
- 27 Jollette J, Wilker CE, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalfe AJ, Marriott TB, Fox J, Wells DS. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol* 2006; 34:929ñ940
- 28 Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:647ñ656
- 29 Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688ñ703

- 30 Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019; 120: 1ñ8
- 31 Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int* 2017; 28: 2997ñ3004
- 32 Cheng LI, Durden E, Limone B et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among women in a commercially insured population in the United States. *J Manag Care Special Pharm* 2015; 21: 824ñ833 833a
- 33 Ziller V, Kostev K, Kyvernitis I et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosisñanalysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2012; 50: 315ñ322
- 34 Carbonell-Abella C, Pagès Castellà A, Nogués X et al. Persistence with different antiosteoporosis medications: A population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24: S187ñS188
- 35 Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 2010; 47(3):493ñ502
- 36 McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005; 165(15):1762ñ1768
- 37 Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003, 18(1):9ñ17
- 38 Siris ES, Selby PL, Saag KG et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009; 122: S3ñS13
- 39 Ross S, Samuels E, Gairy K et al. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health* 2011; 14: 571ñ581
- 40 Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1943ñ1951

- 41 Chen Q, Guo M, Ma X, Pu Y, Long Y, Xu Y. Adherence to Teriparatide Treatment and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2019;51(12):785-791.
- 42 Silverman S, Langdahl BL, Fujiwara S, et al. Reduction of Hip and Other Fractures in Patients Receiving Teriparatide in Real-World Clinical Practice: Integrated Analysis of Four Prospective Observational Studies. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(2):193-200.
- 43 Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren O et al. Effects of teriparatide in patients with osteoporosis in clinical practice: 42-month results during and after discontinuation of treatment from the European Extended Forsteo(R) Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int* 2018; 103: 359ñ371
- 44 Langdahl BL, Ljunggren O, Benhamou CL et al. Fracture rate, quality of life and back pain in patients with osteoporosis treated with teriparatide: 24-Month results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int* 2016; 99: 259ñ271
- 45 Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone* 2018; 116: 58ñ66
- 46 Jepsen DB, Ryg J, Hansen S, Jørgensen NR, Gram J, Masud T. The combined effect of Parathyroid hormone (1-34) and whole-body Vibration exercise in the treatment of postmenopausal Osteoporosis (PaVOS study): a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1827-1836.
- 47 Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, Pérez-Ros P, et al. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(5):426-433.
- 48 Mitchell P, Åkesson K. How to prevent the next fracture. *Injury.* 2018;49(8):1424-1429.
- 49 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381.
- 50 Harvey N.C. et McCloskey E.V. Gaps and Solutions in Bone Health; A Global Framework for Improvement. *International Osteoporosis Foundation.* 2016.
- 51 <https://www.capturethefracture.org/>. Acceso 30 Jun 2020
- 52 Sale JE, Beaton D, Posen J, Elliot-Gibson V, Bogoch E. Systematic review on interventions to improve osteoporosis investigation and treatment in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2067-2082.

- 53 Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res.* 2012;27(10):2039-2046.
- 54 Australian and New Zealand Hip Fracture Registry (ANZHFR) Steering Group. Australian and New Zealand Guideline for Hip Fracture Care: Improving Outcomes in Hip Fracture Management of Adults. Sydney: Australian and New Zealand Hip Fracture Registry Steering Group; 2014.
- 55 Yang L, Kang N, Yang JC, et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(6):2640-2668.
- 56 Lou S, Lv H, Yin P, Li Z, Tang P, Wang Y. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):59-70.
- 57 Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019;120:1-8.
- 58 National Institute for Health and Care Excellence. Raloxifene and Teriparatide for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fragility Fractures in Postmenopausal Women [TA161]. 2008. URL: www.nice.org.uk/Guidance/TA161. Acceso 30 Jun 2020.
- 59 Davis S, Simpson E, Hamilton J, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2020;24(29):1-314.
- 60 Wen F, Du H, Ding L, et al. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234123. Published 2020 Jun 3. doi:10.1371/journal.pone.0234123
- 61 Yang C, Le G, Lu C, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7):e19042. doi:10.1097/MD.00000000000019042
- 62 Fan G, Zhao Q, Lu P, et al. Comparison between teriparatide and bisphosphonates for improving bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(15):e18964. doi:10.1097/MD.00000000000018964

- 63 Chen CH, Lim SJ, Oh JK, et al. Teriparatide in East Asian Postmenopausal Women with Osteoporosis in a Real-World Setting: A Baseline Analysis of the Asia and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS) [published correction appears in Clin Interv Aging. 2020 Mar 06;15:341]. Clin Interv Aging. 2020;15:111-121.
- 64 Cehic M, Lerner RG, Achten J, Griffin XL, Prieto-Alhambra D, Costa ML. Prescribing and adherence to bone protection medications following hip fracture in the United Kingdom: results from the World Hip Trauma Evaluation (WHiTE) cohort study. Bone Joint J. 2019;101-B(11):1402-1407.
- 65 Geusens P, Marin F, Kendler DL, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. J Bone Miner Res. 2018;33(5):783-794.
- 66 Albert SG, Reddy S. CLINICAL EVALUATION OF COST EFFICACY OF DRUGS FOR TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: A META-ANALYSIS. Endocr Pract. 2017;23(7):841-856.
- 67 Malouf-Sierra J, Tarantino U, García-Hernández PA, et al. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients With a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. J Bone Miner Res. 2017;32(5):1040-1051.
- 68 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02
- 69 González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). Rev Clin Esp. 2015;215(9):515-526.
- 70 Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2005;20(6):962-970.
- 71 Han SL, Wan SL: Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2012;66:199-209.

- ⁷² Yu EW, Neer RM, Lee H, et al: Time-dependent changes in skeletal response to teriparatide: Escalating vs. constant dose teriparatide (PTH 1ñ34) in osteoporotic women. *Bone* 2011;48:713-719.
- ⁷³ Nevitt MC, Chen P, Dore RK, et al: Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2006;17:273-80.
- ⁷⁴ Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al: A Novel Tetracycline Labeling Schedule for Longitudinal Evaluation of the Short-Term Effects of Anabolic Therapy With a Single Iliac Crest Bone Biopsy: Early Actions of Teriparatide. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006;21:366-373.
- ⁷⁵ Ma YL, Zeng Q, Donley DW, et al: Teriparatide Increases Bone Formation in Modeling and Remodeling Osteons and Enhances IGF-II Immunoreactivity in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006;21:855-864.
- ⁷⁶ Prince R, Sipos A, Hossain A, et al: Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1507-13.
- ⁷⁷ Tseng YY, Su CH, Lui TN, et al: Prospective comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty. *Osteoporosis International* 2012;23:1613-1622.

Capítulo 9

Fisioterapia en la osteoporosis. Importancia del ejercicio físico.

Cristina Zaragoza Dolz

Fisioterapeuta. València.

La osteoporosis (OP) se define como un trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea, con aumento de la fragilidad, que predispone a una persona a un mayor riesgo de fracturas. La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la densidad ósea y la calidad del hueso.

Lo importante en la OP es su consecuencia, las fracturas, que es lo que intentamos evitar o disminuir con los distintos tratamientos, pero teniendo en cuenta que un gran porcentaje de fracturas por fragilidad se producen en pacientes con osteopenia.

La edad es un importante factor de riesgo de osteoporosis, pero no el único, influyendo también la vida sedentaria, además de la genética, algunas enfermedades, toma de fármacos, dieta pobre en lácteos, etc...

La OP constituye hoy en día un gran problema no solo médico, por el aumento de fracturas y la disminución de la calidad de vida que se asocia, incluso el aumento de mortalidad, sino también constituye un importante problema socioeconómico por la gran cantidad de paciente (tres millones y medio en España) y por el importante costo de la misma. Todo ello se ha tratado en otros capítulos de esta monografía.

La osteoporosis se presenta como una patología silenciosa, salvo cuando se producen fracturas.

Como en todo proceso crónico lo fundamental es la prevención. En cualquier fase en que nos encontremos, los hábitos saludables junto al ejercicio, van a ser indispensables para mejorar los resultados terapéuticos. Los ejercicios marcados, serán mucho más beneficiosos cuando son dirigidos por profesionales. La fisioterapia favorecerá la recuperación de la actividad general e incluso puede conseguir incrementar nuestra densidad de tejido óseo.

Por otro lado, cuando se precisa iniciar tratamiento para evitar fracturas disponemos de un importante arsenal terapéutico para disminuir de forma significativa el riesgo de fracturas

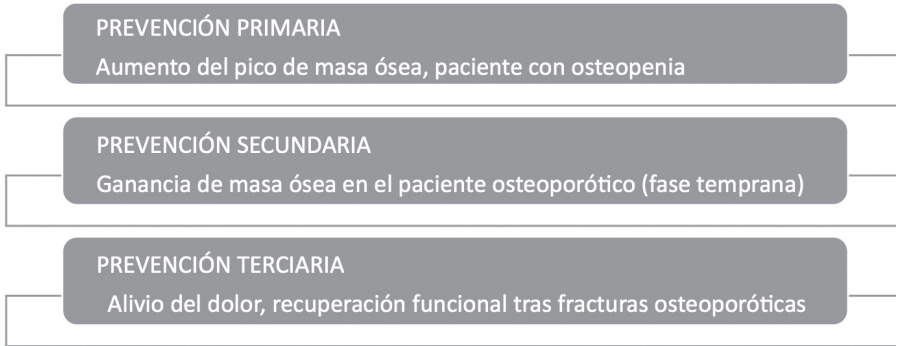
En este capítulo, nos referiremos a la utilidad de la fisioterapia y actividad física en la OP relacionadas con el aumento de edad, OP postmenopáusica y la OP tras inmovilización o fractura.

FACTORES DE RIESGO	
NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Edad > 65 años	Vida sedentaria
SEXO (mujer)	Escasa ingesta Ca y Vit. D
Menopausia precoz (<45 años)	Dieta hiperproteica
Menarquia tardía	Tabaco
Nuliparidad	Abuso café y alcohol
Raza asiática	Delgadez (IMC <19)
Fractura de cadera familiar 1er grado	Baja agudeza visual
Hipogonadismo	Corticoides
ENFERMEDADES	Anticonvulsivantes
Endocrinas: hipertiroidismo, hiperpara.	Anticoagulantes
Reumatológicas	Inmunosupresores
Nutricionales: anoorexia, malnutrición.	
Digestiva: celiaquía, malabsorción, EIIC	
Neoplásicas: mieloma	
Alteraciones neuromusculares	

En este capítulo, nos referiremos a la utilidad de la fisioterapia y actividad física en la OP relacionadas con el aumento de edad, OP postmenopáusica y la OP tras inmovilización o fractura.

**EL EJERCICIO FÍSICO DEBE SER CONTINUADO DE
POR VIDA**

EFFECTO PREVENTIVO DEL EJERCICIO



PREVENCIÓN PRIMARIA FISIOTERAPIA EN LA OSTEOPENIA.

La osteopenia es la antesala de la osteoporosis. Los valores de la densitometría ósea aún no determinan una clara osteoporosis.

La **actividad física** apropiada y valorada por un fisioterapeuta ayudará a que se retrase la escalada a la osteoporosis. La actividad física se incrementará en el caso –casi seguro– de que sea escasa o nula. Ésta debe estar acorde a los gustos y condición del paciente para que su ejecución esté garantizada.

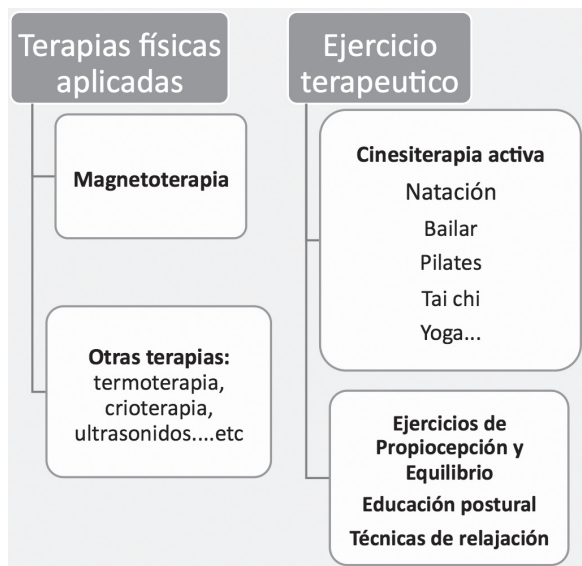
Todas las actividades que serán descritas en la osteoporosis, incluida la **carrera**, por su “efecto osteogénico” por el trote están indicadas en ésta etapa.

Que el acceso a la actividad sea fácil estimula la asiduidad.

Una vez adquirido el hábito, el beneficio conseguido ayuda a mantenerse comprometido.

Se recomienda hacer **cinco horas de ejercicio semanales**, incluyendo ejercicios de estiramientos.

PREVENCIÓN SECUNDARIA. FISIOTERAPIA EN LA OSTEOPOROSIS TEMPRANA



1 TERAPIAS FÍSICAS APLICADAS

Magnetoterapia

En primer lugar hemos de recomendar el uso de la magnetoterapia, por su efecto osteogénico.

Los equipos han de indicar claramente que cumplen con certificación sanitaria CE.

Aplicar a una intensidad mínima 100 Gauss durante 20 minutos, por debajo se requiere un incremento importante del tiempo de tratamiento. Si podemos disponer de 150 Gauss mejor, por encima de esa potencia los equipos se encarecen y no implica necesariamente ventajas añadidas.

Se puede comprobar con claridad como las osteoporosis mejoran objetivamente tras la aplicación de magnetoterapia. Las densitometrías óseas tras su aplicación mejoran. La evidencia científica así lo avala.

Otras terapias:

Termoterapia, Crioterapia y Ultrasonidos, las emplearemos en caso de precisar un efecto analgésico.

2 EJERCICIO TERAPEUTICO

Se recomienda hacer **cuatro horas de ejercicio semanales**, de intensidad fuerte a moderada. Conseguiremos aumentar la densidad de masa ósea, la masa muscular y la flexibilidad.

- 2.1 Cinesiterapia activa y complementar con actividades como la Natación, Bailar, Pilates, Tai chi, Yoga u otras actividades lúdicas.
- 2.2 Ejercicios de Propiocepción y Equilibrio.
- 2.3 Educación postural
- 2.4 Técnicas de relajación

Siempre se adecuará a la edad y condición física.

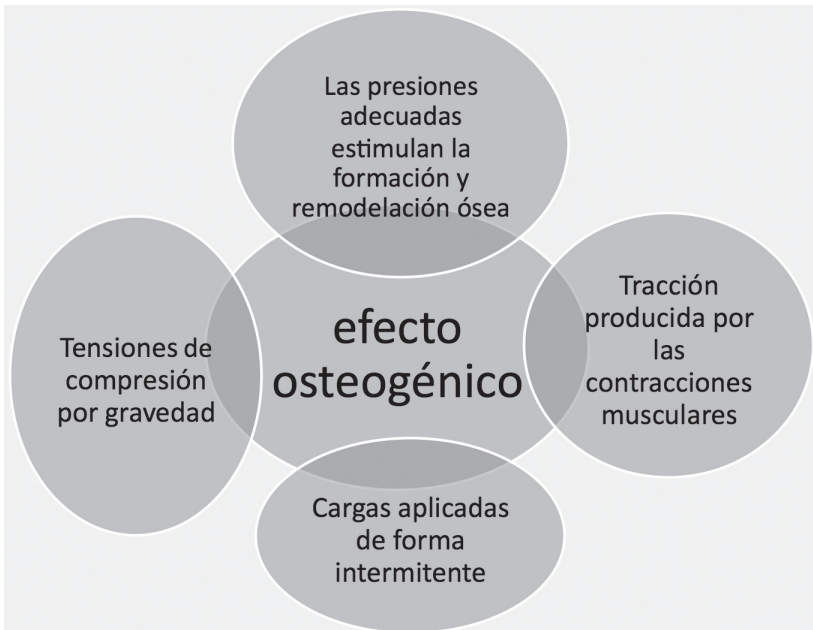
En primeras fases podrá el paciente escoger la actividad física terapéutica que más le guste por la importancia que tiene el que no la abandone.

2.1 Cinesiterapia activa

Si la inmovilización y la falta de actividad favorecen la osteoporosis la **cinesiterapia activa** es nuestra aliada esencial. Cuando los músculos traccionan del tejido óseo favorecen su mineralización –efecto osteogénico–, por lo tanto una actividad física moderada programada será una de las mejores aliadas en la lucha contra la osteoporosis. El fisioterapeuta es el especialista en ejercicio terapéutico y en todo tipo de terapias físicas, por lo que es necesaria su colaboración para obtener resultados óptimos.

Será pautada individualmente según la situación específica del paciente.

Los huesos sometidos a diferentes cargas modifican su arquitectura y calidad de su tejido, obteniendo un efecto osteogénico.



Entre las actividades de cinesiterapia más conocidas están:

Bicicleta estática, elíptica, cinta de marcha. Etc...

Ejercicio contra resistencia (TABLA o PLANCHA –usando el propio peso corporal-, banda elástica, lastres, pesas, pelotas...)

Complementaremos con otras actividades ya anteriormente enumeradas. Tales como;

Natación

Por todos es conocido el efecto terapéutico que produce el deporte de la natación, recomendado por traumatólogos para la higiene en ejercicio de columna y sus buenos efectos de aumento de fuerza muscular y capacidad respiratoria.

El efecto de flotación que produce el empuje del agua es ideal para la práctica de todos los pacientes incluidos los muy afectados. Aunque eso sí, en los últimos, hay que vigilar o pautar ejercicios suaves dentro del agua como sentadillas, caminar y ejercicios para mantener los rangos articulares de las extremidades.

Bailar

El baile de salón por ejemplo, es una actividad suave y divertida que resulta muy beneficiosa. Interactuar en pareja tiene una dificultad o estímulo añadido.

Pilates terapéutico

Indicado bajo estricta supervisión hasta que el paciente adquiere el control, los ejercicios serán suaves, coordinando movimientos con respiración. Aumenta la masa muscular y ayuda al control de el mecanismo de la respiración.

Tai chi

Para aquellos pacientes que les guste hacer meditación en movimiento. Su práctica regula los meridianos de energía del cuerpo, aumentando nuestra energía vital, masa muscular y ósea.

Yoga

Para los que les guste descubrir su cuerpo y el diferente tipo de respiraciones.

Caminar, marcha nórdica, jugar a la petanca, jugar con los nietos, ping-pong... y otras actividades lúdicas.

2.2 Ejercicios de Propiocepción y Equilibrio.

Estimular los mecanorreceptores (receptores articulares que nos informan de nuestra situación corporal en el espacio), facilita la estabilidad y capacidad de reacción de nuestro cuerpo ante las caídas.

Enseñar ejercicios para el Sistema Vestibular si está afectado el equilibrio desde ésta vía.

2.3 Educación postural.

La correcta postura, tanto estando de pie, sentado o acostado es básico en cualquier circunstancia. Con mayor motivo en un paciente afectado de osteoporosis, ya que una mala ergonomía incrementará las molestias y el dolor.

El fisioterapeuta puede pautar una correcta ergonomía y los estiramientos adecuados a sus cadenas musculares.

2.4 Técnicas de relajación,

Las técnicas de relajación favorecen la circulación y elevan el umbral del dolor de forma natural. Con ellas el paciente retoma un cierto control sobre su patología. La relajación tiene un efecto equilibrador de nuestra homeostasia. Si enseñamos relajación a nuestros pacientes les proporcionamos una técnica que podrá serles de utilidad en muchas ocasiones. Entre todas las técnicas, la de Feldenkrais la considero muy apropiada pues ayuda también a mejorar la postura .

Con el ejercicio físico moderado y caminar,
se reduce el riesgo de fracturas y de caídas.

Disminuye al 55% en las mujeres más
activas, comparadas con las sedentarias

PREVENCIÓN TERCIARIA FISIOTERAPIA EN LA OSTEOPOROSIS AVANZADA.

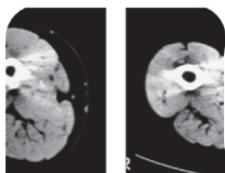
Etapas tras una fractura osteoporótica

La INMOVILIDAD		
provoca una rápida y cuantiosa pérdida de masa ósea	hasta un 40% en un año	Combatirla con BIPEDESTACIÓN Y MARCHA 30 min/día

SIGNOS CARACTERISTICOS



Cifosis dorsal



Pérdida de masa muscular o Sarcopenia

* del cuadrante de su signo + y a la derecha de su signo con EPSC y el del otro de masa muscular en el paciente con EPSC (Figura de la 3a)

En el anciano el efecto del ejercicio sobre la masa ósea es discreto, pero se reducen las fracturas, mejora el equilibrio y la fuerza muscular. Mejora también, el deterioro cognitivo, la ansiedad y la depresión.

Cuando sea preciso por el estado de la fractura o deterioro se realizarán movilizaciones asistidas y/ o pasivas. **Cinesiterapia asistida ó pasiva.**

El fisioterapeuta ayudará al paciente tanto para permitirle alcanzar una serie de posturas adecuadas como a llevar a cabo las transiciones o transferencias. **Educación postural.**

Se realizará una enseñanza a un familiar o cuidador para evitar movimientos contraproducentes en su manipulación y una pauta de ejercicios personalizada.

El ejercicio físico puede comportar lesiones del aparato locomotor y un riesgo cardiovascular, pero el beneficio supera al riesgo.

Dicho beneficio se observa en ambos sexos y es mayor cuanto mayor es el volumen o la intensidad del ejercicio físico. Para obtener dichos beneficios, debe realizarse ejercicio moderado.

Mejorar MASA ÓSEA ; medicación,
magnetoterapia y ejercicio físico.

Mejorar RESISTENCIA ACTIVA

Fortalecer músculos erectores dorsales ,
diafragma y musculatura de MMII

Estiramiento de pectorales

Pulsiones en sillón

Ejercicios de propiocepción y equilibrio

**DISMINUYE EL RIESGO DE
FRACTURA Y CAIDAS**

EVITAR

- Ejercicios de flexión anterior del tronco por el riesgo de fractura vertebral por acúñamiento
- Las barreras arquitectónicas

FACILITAR

- Ejercicios para potenciar los erectores del tronco y estirar pectorales
- Medidas terapéuticas individualizadas que incluyan la “Analgesia”
- Ejercicios de respiración

Se ha demostrado que sesiones intermitentes de actividad
que acumulen durante el día 30 minutos o más producen
importantes mejoras en la salud

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Estudios clínicos sobre magnetoterapia. La consulta del portal PubMed, entre las más autorizadas en la literatura médica, llevó al análisis de estudios clínicos: Pienkowski D., Pollack S.R., Brighton C.T., Griffith N.J., Low-power electromagnetic stimulation of osteotomized rabbit fibulae. A randomized, blinded study. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 76: 489-501; McLeod K.J., Rubin C.T., The effect of low-frequency electrical fields on osteogenesis. *J Bone Joint Surg Am.* 1992; 74:920-929;
- ² González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporosis Metab Min [Internet]*. 2010 [cited 2016 Mar 23];2:5-17. Available from: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/92010020200050017.pdf>
- ³ Ramos, M. M., Lluch, R. C., Canosa, C. M., & Gamarra, M. Z. Escalas de valoración de riesgos de osteoporosis y fractura osteoporótica. *MultiméDica Proyectos*. 2009. [INTERNET] 30 de abril de 2016 en ; https://www.secot.es/uploads/descargas/grupos_trabajo/geio/GEIOS_20100322081307_PUBLICACION_Escalas_de_valoracion_de_riesgos_de_osteoporosis_y_fractura_osteoporotica.pdf
- ⁴ Milego ,Z.J et al . secuelas del síndrome osteoporótico. Fracturas del esqueleto apendicular. Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 04/05/2016.
- ⁵ Giussani AI, Criniti JM, Malla CG, Manzotti M, Díaz M, Catalano HN. COMO SE DEFINE UNA RECOMENDACIÓN EN MEDICINA EN BASE AL GRADE (GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION). *Rev Argent Med [Internet]*. 2014 Oct 4 [cited 2016 Apr 14];2(3):39-43. Available from: <http://revistasam.com.ar/revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/21>
- ⁶ Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol [Internet]*. 2014 Dec [cited 2016 Apr 14];31(6):705- 18. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182014000600011&lng=es&nrm=iso&tlng=es TRATAMIENTO FISIOTERAPEUTICO PREVENTIVO EN OSTEOPOROSIS. 57
- ⁷ Aguilera Eguía, R., et al. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I): hacia la perspectiva GRADE. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 2014, vol. 21, no 2, p. 92-96. [Internet]. [cited 2016 Apr 14]. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n2/06_revisionesmba1.pdf
- ⁸ NOF. National Osteoporosis Foundation Detecting Osteoporosis [Internet]. [cited 2016 Apr 3]. Available from: <http://nof.org/learn/detection>

- ⁹ Milego ,Z.J et al . secuelas del síndrome osteoporótico. deformidades vertebrales apendicular. Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 04/05/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.[internet]<http://www.ja>
- ¹⁰ Atención primaria . conceptos, organización y práctica clínica .A.Martin Zurro / J.F. Cano Pérez
- ¹¹ Prescripción de ejercicio físico: indicaciones, posología y efectos adversos Exercise prescription: indications, dosage and side effects ELSEVIER. Author links open overlay panelEnricSubirats BayegoabGemmaSubirats VilabIñigoSoteras Martíneza. Show more. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.12.008>Get rights and content. Referred to by Juan José Crespo-Salgado, Alicia Blanco-Moure. Prescripción de ejercicio físico: ¿cómo mejorar la adherencia? Medicina Clínica, Volume 139, Issue 14, 8 December 2012, Pages 648-649

Capítulo 10

Vitamina D: una prohormona pleiotrópica.

Guillermo Enrique Urios Pastor

María Dolores Pastor Cubillo

Cristina Campos Fernández

Amalia Rueda Cid

Isabel Balaguer Trull

Juan José Lerma Garrido

Clara Molina Almela

Mónica Descalzo Alfonso

Javier Calvo Catalá

**Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
Hospital General Universitario. Valencia**

POR QUÉ PROHORMONA PLEIOTRÓPICA

La vitamina D es considerada actualmente una prohormona y no una vitamina, tanto por su estructura molecular derivada del colesterol, similar a la de las hormonas esteroideas, como por su función, ya que modula la expresión de más de 200 genes en nuestro organismo, encontrando la presencia de su receptor (VDR) en muchos y muy variados tejidos humanos^{1,2}.

Esta enorme dispersión de receptores VDR indica que su actividad biológica no es solo la regulación del metabolismo fosfo-cálcico, sino que se trata de un sistema mucho más complejo, que interviene en procesos de síntesis y liberación de hormonas, regulación de la función del sistema inmune y acciones en una gran variedad de órganos como cerebro, próstata, mama, gónadas, colon, páncreas, corazón, monocitos, linfocitos T y B activados³. De ahí que decidamos entenderla como una prohormona pleiotrópica.

Tabla 1. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina D, necesario para que la vitamina D pueda hacer su función.	
Sistema	Órganos y tejidos
Endocrino	Paratiroides; Células C tiroideas; Células pancreáticas; Glándulas suprarrenales; Hipófisis
Cardiovascular	Células del músculo liso arterial; Cardiomiocitos; Células endoteliales
Musculoesquelético	Osteoblastos; Condrocitos; Músculo estriado esquelético
Gastrointestinal y hepático	Esófago; Estómago; Intestino Hepatocitos

Renal	Células tubulares; Aparato yuxtaglomerular; Podocitos
Reproductor	Ovarios; Placenta; Útero; Testículos; Epidídimo
Inmune	Médula ósea; Timo; Linfocitos T y B
Respiratorio	Células alveolares pulmonares
Piel	Queratinocitos y folículos pilosos
nervioso central	Neuronas
Otros	Retina; Tejido adiposo; Mama; Células tumorales; Parótidas; Fibroblastos

RECUERDO FISIOLÓGICO: ¿CÓMO OBTENEMOS LA VITAMINA D?

Cuando hablamos de vitamina D de forma genérica nos referimos a una familia de sustancias químicas compuesta por más de 50 metabolitos con una actividad semejante⁴.

FUENTES DE VITAMINA D:

A grandes rasgos, hay dos fuentes principales: por un lado, y en mayor proporción, más del 90%, de la vitamina D se obtiene a partir de la exposición solar, en concreto por la radiación ultravioleta B (290-320 nanómetros)⁵. El 7-dehidrocolesterol (7-DHC) o provitamina D, precursor del colesterol que está presente en la epidermis, interacciona con la radiación solar convirtiéndose en previtamina D, que en función de la temperatura se isomeriza a vitamina D (colecalfiferol o vitamina D₃).

Por otro lado, la dieta es una fuente secundaria, aportando solo un 10% de las necesidades, ya que pocos alimentos la contienen de forma natural en cantidades significativas (pescados grasos, hígado de pescado o yemas de huevo, setas). De dicha fuente, la D₂ es de origen vegetal obtenida de hongos y plantas tras la exposición de los rayos UV sobre el esteroide ergosterol de las mismas (ergocalciferol), y D₃ es la que está presente en pescados^{6,7,8}.

Las moléculas anteriormente referidas tienen algunas diferencias en sus características fisiológicas, como la lipofilia, liposolubilidad, afinidad por receptores y proteínas transportadoras, por ello tienen algunas diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas⁴.

Una vez la vitamina D llega al torrente sanguíneo, viaja con la proteína fijadora de vitamina D, para ser funcional precisa ser metabolizada en el hígado y en el riñón. En el hígado, gracias a la 25 hidroxilasa hepática se hidroxila formando el calcidiol (o calcifediol o 25 hidroxivitamina D). Posteriormente, precisa una nueva hidroxilación en el riñón que se realiza a través del complejo calcifediol-proteína transportadora, el cual se une a la megalina,

que es una proteína de la membrana plasmática de las células tubulares renales, actuando a nivel mitocondrial la D-1 alfa-hidroxilasa. Gracias a la D-1 alfa-hidroxilasa se transforma la mayor parte en el metabolito activo, la 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), y una pequeña parte en metabolitos inactivos, cuya síntesis está controlada por las concentraciones de calcio, fósforo y la actividad de PTH, que regularán el paso a uno u otro metabolito final de la vía. La PTH regula la cantidad de metabolito activo que le interesa en cada momento basculando la hidroxilación del 25-OH-D hacia el 1,25-(OH)₂-D (en situaciones de hipocalcemia) o hacia otros metabolitos diferentes que tienen menor actividad metabólica (en situaciones de hipercalcemia)^{1,3,4,6,9}.

Se ha detectado una amplia gama de tejidos y células capaces de producir 1,25(OH)₂D, a nivel de macrófagos, queratinocitos, próstata, colon y mama, pero son niveles poco relevantes en comparación al riñón para tenerlos en cuenta en la producción de vitamina D⁹.

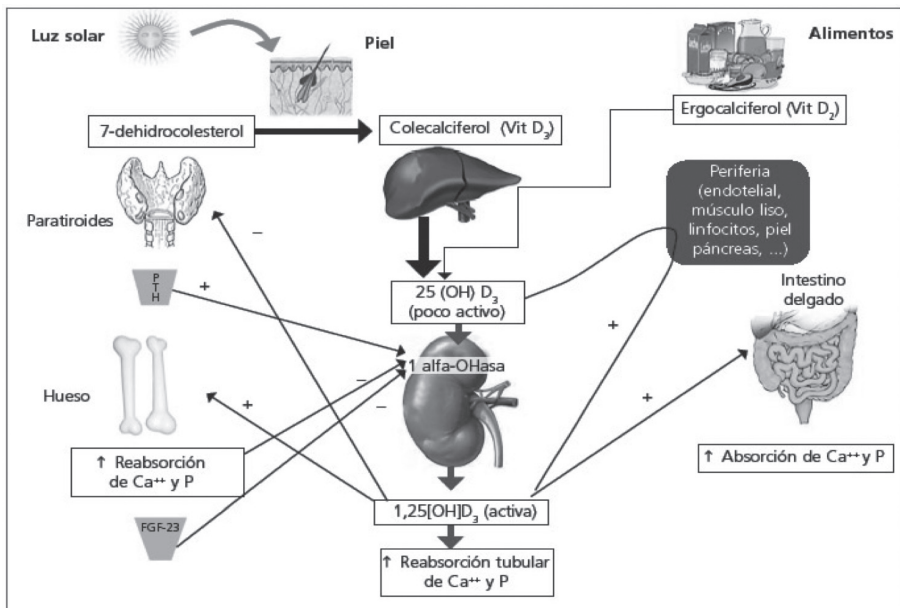


Figura 1: Vía metabólica de la vitamina D.

Tabla 2. Metabolitos de la vitamina D.
Denominación, abreviatura, descripción y función

Vitamina D metabolito	Abreviatura	Descripción/función
Vitamina D ₂ o ergocalciferol.	D ₂	Sustrato. Origen vegetal (setas)
Vitamina D ₃ o colecalciferol.	CC, D ₃	Sustrato. Origen animal (algunos pescados) y exposición solar
Calcifediol, calcidiol 25-OH-vitamina D	25-(OH)-D ₃ 25HCC	Tras hidroxilación hepática D ₂ o D ₃ . Mejor indicador fisiológico de las reservas
Calcitriol; 1,25 di(OH) vitamina D ₃ ; vitamina D ₃ activa	1,25-(OH) ₂ -D ₃ 1,25DHCC	Metabolito biológicamente activo. Se produce tras la hidroxilación renal.

PRINCIPALES FUNCIONES VITAMINA D

METABOLISMO FOSFOCÁLCICO:

La función fundamental y la más estudiada de la vitamina D, es la regulación de la homeostasis del calcio para mantenerlo en unos niveles óptimos y que actúe en la multitud de procesos en los que participa en cuanto a funciones biológicas, transmisión de señales y actividad neuromuscular se refiere.

De forma esquemática, las acciones de la vitamina D son:

A nivel intestinal: aumenta la absorción por un mecanismo de transporte activo de calcio y fósforo, sobre todo a nivel de yeyuno e íleon. La vitamina D incrementa la efectividad de la absorción desde el 10% hasta el 30-40%, siendo un sistema transcelular saturable. Con ingestas bajas y medias de calcio la absorción es muy dependiente de la vitamina D, sin embargo, su efecto parece menos importante en personas con ingestas elevadas de calcio. En caso de que exista un déficit de vitamina D, la absorción de calcio disminuye al 10-15%, y dicho descenso de calcio sérico lo detectan las glándulas paratiroides que para compensar secretan hormona paratiroidea (PTH), la cual actúa tanto a nivel renal como óseo (estimulando la resorción ósea)^{1,2,4-6,9,10}.

A nivel óseo: el osteoblasto es la célula diana principal de la vitamina D. Sobre los receptores de los osteoblastos maduros, la vitamina D estimula la transcripción de la matriz proteínica osteocalcina y osteopontina. Asimismo, acelera la formación de osteoclastos maduros y activa mediante estos la resorción ósea (el efecto de la vitamina D sobre el osteoclasto se lleva a cabo a través de la señal de alguna otra célula ósea ya que el osteoclasto carece de receptores de la vitamina D)^{1,2,4-6,9,10}.

A nivel renal: la vitamina D regula el transporte renal de iones. Estimula la reabsorción proximal de calcio y fósforo^{1,9}.

FUNCIÓN ENDOCRINA:

Como ya hemos indicado las funciones de la vitamina D van mucho más allá de la concepción de la regulación del metabolismo fosfocálcico. Entre las acciones hormonales no solo se encuentra la relación con la parathormona (PTH), sino que se conoce bien el mecanismo de interacción con la insulina, a la que estimula, además de disminuir la acción apoptótica de las células beta mediada por citoquinas; por tanto, está relacionada con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la diabetes gestacional...encontrando receptores en las células del páncreas y en otros órganos diana de la acción de la insulina como hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo^{5,11,12}.

FUNCIÓN INMUNOLÓGICA

La vitamina D se sintetiza de forma local en órganos extrarrenales produciéndose en monocitos o macrófagos, liberándose para activar los linfocitos T que regulan la síntesis de citoquinas y activan los linfocitos B.

También se produce de forma local en la mama, el colon, la próstata, y en otros tejidos donde regula genes que controlan la proliferación celular y también genes que inhiben la angiogénesis, e inducen la diferenciación celular y la apoptosis^{5,13}.

Tabla 3. Funciones de la vitamina D.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Mantiene la concentración de calcio intracelular y extracelular en rango fisiológico. Para ello: <ol style="list-style-type: none"> 1. Estimula la resorción ósea 2. Induce el paso de stem cell a osteoclastos maduros 3. Aumenta la absorción intestinal de calcio 4. Aumenta la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal 5. Aumenta la absorción intestinal de fósforo 6. Aumenta la reabsorción renal de calcio y fósforo - Actúa como agente antiproliferativo en cultivos de células tumorales: <ol style="list-style-type: none"> 1. Induce su diferenciación 2. Aumenta la apoptosis de líneas cancerosas - Actúa sobre el sistema inmune: <ol style="list-style-type: none"> 1. Induce la diferenciación de monocitos a macrófagos 2. Aumenta la tasa de fagocitosis 3. Aumenta la producción de enzimas lisosomales 4. Disminuye la producción de interleucina (IL) 2 5. Aumenta la IL 10 - Inhibe la proliferación y diferenciación de queratinocitos de la piel - Reduce la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II |
|--|

PREVALENCIA Y POSIBLES CAUSAS DE LA HIPOVITAMINOSIS D:

La hipovitaminosis D es un problema mundial^{514,15} dado que su prevalencia es más alta de lo que se consideraba históricamente, que afecta a todas las edades y de manera especial a las mujeres, incluso en regiones tropicales donde la exposición solar es importante¹⁶.

En diferentes estudios realizados en nuestro país estudiando la hipovitaminosis D se han observado distintas prevalencias según los sectores de la población analizados: 30% en jóvenes, llegando hasta el 87% en ancianos institucionalizados¹⁷. Las tasas de prevalencia más altas se observan en ancianos que viven en residencias, hospitalizados y con fracturas de cadera y a partir de los 70 años, a igualdad de exposición solar, disminuye la producción de vitamina D hasta en un 30%. Esto se debe a que en la piel joven la concentración en la epidermis de 7-DHC es mayor⁹. En ellos, la osteomalacia es común.

Se estudia el papel de niveles bajos de vitamina D en relación con el riesgo de distintos tipos de cáncer. En concreto en la mujer, durante el periodo postmenopáusico, se ha visto una asociación relevante entre déficit de vitamina D y cáncer de mama⁹.

Existen diferentes circunstancias que influyen tanto en su absorción, síntesis, como en su metabolismo, o casos específicos como enfermedades en las que su receptor esté alterado y no reconozca al metabolito de la vitamina D. Podríamos clasificar las causas de hipovitaminosis en diferentes subgrupos^{1-5,15,18}.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE LA VITAMINA D.

- Escasa exposición a la luz solar según la latitud y la estación del año.
- Exceso de luz que induce a evitar la exposición (raquitismo en India)
- Uso de cremas con filtro de radiaciones ultravioletas (factor de protección > 8)
- Países o culturas en donde la ropa cubre mucho, con poca superficie corporal expuesta (como puede ser oriente medio)
- Personas institucionalizadas
- Edad avanzada
- Hiperpigmentación cutánea: La melanina compite con el 7-DHC en la epidermis, precisando una exposición más prolongada al sol para obtener la misma cantidad de vitamina D.
- Patologías que originan síndromes malabsortivos: gastrectomía (total, parcial, bypass gástrico), enfermedades intestinales (por ejemplo enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, intolerancia a la lactosa), cirrosis biliar primaria, insuficiencia pancreática (por

ejemplo fibrosis quística), tratamiento de colestiramina, colestasis crónicas.

- Deficiencia de 25-hidroxilación hepática: hepatopatía crónica grave / cirrosis hepática.
- Ingesta inadecuada: Baja ingestión de alimentos con vitamina D, bajo uso de suplementos o alimentos sin suplementar, en relación al estatus socioeconómico.
- Determinados medicamentos provocan un déficit, ya sea por incapacidad de absorción o porque aceleran el catabolismo de la vitamina D transformándola a metabolitos inactivos: antiepilépticos, antirretrovirales para VIH, rifampicina, glucocorticoides, laxantes, colestiramina, antiácidos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO DE LA VITAMINA D :

- Obesidad y síndrome metabólico (disminución de la biodisponibilidad de vitamina D)
- Embarazo los niveles séricos de vitamina D están disminuidos a lo largo de este periodo
- Lactancia exclusiva de pecho, la leche materna es insuficiente en dicho metabolito, en especial en lactantes de madres de raza negra. Este déficit tendría un papel etiopatogénico en diversas patologías extraesqueléticas, tanto a nivel materno como en el feto y neonato.
- Hipoparatiroidismo.
- Pseudohipoparatiroidismo.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELIMINACIÓN RENAL DE LA VITAMINA D:

- Síndrome nefrótico con pérdida de vitamina D unida a la pérdida de proteínas
- Enfermedad renal crónica provocando un déficit de 1 alfa hidroxilación renal.

ALTERACIONES HEREDITARIAS:

- Los raquitismos vitamina D dependientes (VDDR) que provocan un pseudodéficit de vitamina D : VDDR tipo I y VDDR tipo II
- Anomalías del receptor de 1,25-OH-vitamina D

OTRAS ENFERMEDADES:

- Enfermedad ósea de Paget.
- Enfermedades granulomatosas crónicas.
- Algunos linfomas.

HIPOVITAMINOSIS D: PROCESOS PATOLÓGICOS QUE PUEDE PROVOCAR

Se han realizado diversos estudios analizando la relación de vitamina D con otras enfermedades, como cánceres, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, infecciosas^{10,20,21}...entre los cuales cabe destacar el trabajo publicado en 2014 por Theodoratou y cols.

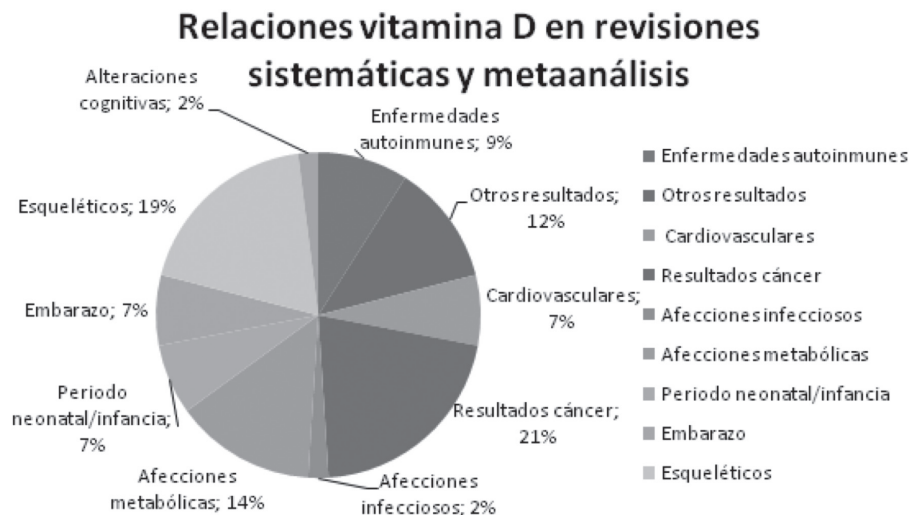


Gráfico 1. 137 resultados en relación a la vitamina D reportados en 107 revisiones sistemáticas de estudios observacionales y de 87 metaanálisis de ensayos clínicos.

A. METABOLISMO FOSFOCÁLCICO: RAQUITISMO, OSTEOMALACIA Y OSTEOPOROSIS

A pesar de ser lo más conocido, conviene recordar la importancia que tiene la vitamina D en la fisiopatología de la osteomalacia y raquitismo, y por supuesto en la osteoporosis, importante por la prevalencia de la misma.

En el raquitismo y la osteomalacia los niveles de calcio sérico son normales, con niveles elevados de PTH y fosfatasa alcalina y niveles séricos de fósforo en rango normal o bajo. Todo ello produce una alteración en la mineralización del osteoide que es el signo característico de estas patologías.

La osteomalacia/raquitismo a diferencia de la osteoporosis, que es asintomática, produce síntomas vagos de dolor óseo, molestias y debilidad muscular. El dolor óseo suele ser característico en el raquitismo grave y en la osteomalacia, que en el paciente anciano puede confundirse con artritis.

El diagnóstico en fases precoces se realiza por biopsia de hueso. En las fases avanzadas el diagnóstico es por hallazgos clínicos, radiológicos y bioquímicos.

En los casos de osteomalacia del adulto, cuando no hay causa que lo justifique siempre hay que descartar la presencia de un tumor oculto como responsable.

Las características clínicas del raquitismo (en niños) son de inicio más rápido y generalmente más grave que la osteomalacia (en adultos), que puede tardar varios años en manifestarse. Suele provocar deformidades esqueléticas como anomalías del cráneo, retraso en el cierre de la fontanela anterior, ablandamiento de los huesos craneales, a nivel torácico rosario raquítrico y deformidad en caja de violín. La carga de peso supone deformidades de los huesos largos con arqueamiento del radio y el cúbito distales. En el niño que empieza a caminar, es frecuente la deformidad en varo, mientras que en el niño de más edad pueden producirse deformidades de rodillas en valgo o mixta en valgo y varo. Pueden producirse fracturas de los huesos largos con traumatismo mínimo, especialmente en el lactante de corta edad y en ancianos con osteomalacia. También retrasos en la dentición,

En el lactante, los síntomas y signos de hipocalcemia (tetania, episodios de apnea, estridor o convulsiones) puede ser las únicas características.

También están implicados otros sistemas, como el muscular. La hipotonía muscular puede ser pronunciada, y favorece un retraso en la evolución motora, mientras que en niños mayores y adultos con osteomalacia, la debilidad muscular proximal puede dificultar el levantarse de la silla y subir escaleras. También puede haber marcha torpe y pesada.

En la osteoporosis primaria, como ya se especifica en otros capítulos, los niveles séricos de calcio y fósforo y parathormona no presentan alteraciones. La densitometría y Rx nos ayudan al diagnóstico sobre todo para prevenir la fractura. Se ha llegado a constatar cifras de insuficiencia de vitamina D en el 65% en mujeres españolas en tratamiento de osteoporosis^{5,22-24}.

B. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y VITAMINA D:

Numerosos datos de estudios epidemiológicos han asociado un déficit de vitamina D con :

- Mayor tasa de infarto agudo de miocardio,
- Hipertensión arterial
- Enfermedad arterial periférica
- Mortalidad cardiovascular y mortalidad total.

En el estudio Framingham, la mayor ingesta de vitamina D se correlacionó con un mejor pronóstico en un seguimiento prospectivo^{5,14,20,25,26}.

C. DIABETES Y VITAMINA D:

La vitamina D parece ejercer distintos efectos “antidiabéticos”, existiendo una asociación inversa entre niveles de vitamina D y prevalencia de diabetes. La vitamina D estimula la secreción de insulina y ejerce efectos directos e indi-

rectos sobre las células pancreáticas, mejora la sensibilidad de la insulina y controla la inflamación sistémica que juega un papel fundamental en la diabetes.

La suplementación con vitamina D durante la gestación y la infancia reduce el riesgo de diabetes tipo 1.

Por otro lado, en obesos los niveles de vitamina D están más bajos que en los no obesos, posiblemente debido al almacenamiento de vitamina D en la grasa corporal debido a su estructura esteroidea. Además, responden peor a los suplementos de vitamina D siendo mayores sus necesidades y peores sus respuestas a la suplementación.

Todos estos hallazgos tienen justificación en el marco del síndrome metabólico. Fung observó la prevalencia de obesidad abdominal, hiperglucemia, y concentraciones séricas bajas de HDL-colesterol que fue disminuyendo de manera significativa con ingesta de vitamina D. En otro estudio de seguimiento a 5 años de 11547 adultos australianos se observó que niveles bajos de vitamina D se relacionaban con aumento de síndrome metabólico.

La diabetes tipo 1, puede relacionarse con la vitamina D a través del sistema inmune. Sorensen y col observaron que los hijos de madres con menores niveles de vitamina D durante el embarazo tenían el doble de riesgo de desarrollar una diabetes tipo 1 que aquellos con madres con niveles más altos^{5,27-30}.

D. MÚSCULO Y VITAMINA D:

Diversos estudios demuestran que la hipovitaminosis D se asocia a mialgias difusas, debilidad muscular y sarcopenia como consecuencia de la atrofia de fibras musculares tipo II, afectando fundamentalmente a la musculatura proximal.

Por otro lado, se ha demostrado que los suplementos de vitamina D mejoran la fuerza muscular, fundamentalmente en población mayor con déficit de vitamina D.

La debilidad muscular asociada a la carencia de vitamina D, puede afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, lo cual sitúa a esta población en mayor riesgo de caídas, y como consecuencia de fracturas.

Si hablamos del efecto que podrían ejercer los suplementos de vitamina D sobre las caídas varios metaanálisis han demostrado que reducen el riesgo de caídas en ancianos, el realizado por Bischoff-Ferrari con 8 ensayos aleatorizados y controlados con placebo (n=2426), demostró que suplementos de 700-1000 UI/día o unos valores séricos de 25 OH vitamina D $\geq$ a 24 ng/mL, reducen el riesgo de caídas entre el 19% y el 23% respectivamente^{5,27,31-36}.

E. SISTEMA INMUNE Y VITAMINA D:

La participación de la vitamina D en el sistema inmunitario ha sido ampliamente estudiada, se sabe que los VDR están presentes en todas las células del sistema inmune y que un gran número de genes relacionados con la in-

munidad están regulados por la vitamina D y se ha visto que está relacionada tanto con la inmunidad innata como con la adquirida.

La vitamina D mejora la función de macrófagos y monocitos a nivel antimicrobiano favoreciendo la quimiotaxis y la capacidad de fagocitosis de estas células. También existen estudios que demuestran que la vitamina D modula la maduración de células dendríticas.

Por otro parte, se ha descrito que la vitamina D conduce a una situación de mayor tolerancia inmune, suprimiendo la proliferación y diferenciación de linfocitos T cooperadores, modulando la producción de sus citoquinas, inhibiendo las citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, interferón gamma, TNF alfa, ...) y promoviendo la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10). También influye en los receptores tipo Toll (toll-receptors) de los monocitos, responsables del reconocimiento de un amplio número de agentes microbianos y de estimular la respuesta inflamatoria.

También se ha visto implicada en el desarrollo y recuperación de ciertas enfermedades respiratorias. Por ejemplo, en pacientes con tuberculosis se ha observado una mejor y más rápida recuperación si recibían suplementos de vitamina D que si no los recibían lo cual apoya su participación en la inmunidad innata.

Respecto a la inmunidad adquirida, la vitamina D regula la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B fundamentalmente si han sido activados. En los linfocitos B, de forma indirecta a través de los linfocitos T helper, la vitamina D induce su proliferación y diferenciación así como el inicio de su apoptosis y una menor producción de inmunoglobulinas.

Por todo lo anterior, se ha descrito la relación entre el déficit de vitamina D y enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la psoriasis, la EII... aunque se precisa realizar ensayos clínicos de calidad para discernir su papel en estas patologías.

Aunque no todos los ensayos clínicos demostraron beneficios clínicamente significativos de la suplementación con vitamina D en pacientes con LES, en términos de una mejora de la actividad y de complicaciones asociadas, la ventaja clínica teórica de un nivel adecuado de vitamina D, las señales positivas detectadas en varios metaanálisis y la tolerancia favorable de la suplementación con vitamina D en casi todos los ensayos clínicos justifican una ingesta, suplementación y monitorización suficientes de vitamina D en todos los pacientes con LES en la práctica clínica actual^{5,27,37,38}.

F. CÁNCER Y VITAMINA D

Existen evidencias de la relación entre los niveles de vitamina D y cáncer.

La vitamina D y sus análogos inhiben la proliferación, la angiogénesis, la migración y la invasión de las líneas celulares malignas de los cánceres de colon, próstata y mama e inducen su diferenciación y apoptosis.

La vitamina D también regula la señalización de receptores estrogénicos y androgénicos, de modo que puede inhibir el crecimiento de algunos tumores hormonodependientes, como el de próstata y mama. Así, especialmente el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, por diferentes vías, tendría una relación inversa significativa con los niveles de vitamina D.

Se describe un reciente metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de suplementación con vitamina D e incidencia y mortalidad totales de cáncer. Los estudios observacionales sugieren que los efectos de la vitamina D pueden influir más en la mortalidad por cáncer que en la incidencia. Se ha demostrado el beneficio de la suplementación con vitamina D durante 2-7 años sobre la mortalidad por cáncer^{4,5,27,39,40}.

Una revisión sistemática realizada por Grant encontró una relación inversa entre la exposición solar/niveles de vitamina D y la aparición de 15 tipos de neoplasias: vesical, mama, útero, colon, endometrial, esofágico, gástrico, pulmonar, pancreático, rectal, renal, vulvar y linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Concluyen que sería necesario la realización de ensayos clínicos dirigidos a ver los efectos de los suplementos de vitamina D en el desarrollo de neoplasias y si mantener unos niveles adecuados de vitamina D es una medida preventiva eficaz^{27,41}.

Sin embargo, en el estudio VITAL, un ensayo clínico aleatorizado con más de 25.000 participantes, observan que la suplementación con vitamina D no logra una menor incidencia de cáncer invasivo o de eventos cardiovasculares que el placebo. Hay que indicar que en el estudio la mayoría de pacientes estaban ya en la basal en niveles óptimos (30, DE10, ng/ml), por lo que los resultados no han sido los esperados⁴.

G. SEPSIS Y VITAMINA D

El interés de la vitamina D en los pacientes con sepsis ha aumentado tras el reconocimiento de los receptores de vitamina D (VDR) en las células inmunitarias. La vitamina D es un nexo entre la activación de los toll like receptors y la respuesta antibacteriana. Se ha visto que una suplementación a altas dosis de colecalciferol 400.000 UI en un único bolo en los estadios precoces de la sepsis y shock séptico ha mostrado un efecto antimicrobiano dependiente de vitamina D y el péptido de unión a endotoxinas ampliamente encontrado en los neutrófilos. Estos hallazgos fueron corroborados con la significativa reducción de IL-1beta y IL-6 que juegan un papel importante en las respuestas precoces inflamatorias⁴².

H. DERMATOLOGÍA Y VITAMINA D

Se ha demostrado una mayor evidencia de relación entre enfermedades dermatológicas y el déficit de vitamina D, existiendo una alta prevalencia en enfermedades dermatológicas de origen autoinmune.

Las patologías dermatológicas en las que existe una asociación significativa con hipovitaminosis D son: dermatitis atópica, psoriasis, vitiligo, alopecia, cáncer de piel, urticaria crónica⁴³.

I. ENVEJECIMIENTO Y VITAMINA D

En la valoración del paciente geriátrico tenemos 4 síndromes en los que la vitamina D juega un papel destacado.

Demencia: La hipovitaminosis se asocia a menor rendimiento de actividades ejecutivas, influyendo sobre todo en las funciones asociadas al córtex prefrontal y a la psicomotricidad.

Sarcopenia: La sarcopenia es más prevalente en ancianos con hipovitaminosis D en comparación a sus controles normales. La suplementación con vitamina D influye positivamente en la fuerza muscular.

Caídas: Se ha encontrado asociación entre la administración de vitamina D y la reducción de caídas.

Fragilidad: Parece existir una correlación beneficiosa por la evidencia de mejora en cuanto a caídas y sarcopenia.

Aunque no del todo demostrado parece haber un efecto neuroprotector de la vitamina D^{34,35,44}.

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A HIPERVITAMINOSIS D

Por otro lado, encontramos distintos procesos relacionados no con un defecto, sino con un exceso de vitamina D:

- En la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, se produce una metabolización incontrolada de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D a nivel de los macrófagos del granuloma, existiendo además una deficiencia de 24-hidroxilasa, provocándose la hipercalcemia e hipercalcemia⁴⁵.
- En el síndrome de Williams, AD, que se caracteriza por la facies de duende, retraso mental y la estenosis aórtica supraválvular, existe una sensibilidad anormal a la vitamina D durante el primer año de vida, por lo que también se conoce a esta enfermedad como hipercalcemia idiopática de la primera infancia⁴⁶.

ENFERMEDAD	1,25 (OH) ₂ D SÉRICA
Deficiencia de vitamina D	Baja
Insuficiencia renal	Baja o normal
Psoriasis, vitiligo, dermatitis atópica, cá piel	Baja o normal
Hipo y Pseudohipoparatiroidismo	Baja o normal

ENFERMEDAD	1,25 (OH) ₂ D SÉRICA
Raquitismo dependiente de la vitamina D:	
-Tipo I de Prader	Baja
-Tipo II de Prader	Alta
Raquitismo resistente a la vit. D ligado al X	Baja o normal
Osteomalacia de causa tumoral	Baja
Hipercalcemia oncógena	Baja
Algunos linfomas	Alta
Hiperparatiroidismo	Alta
Sarcoidosis, tuberculosis, silicosis	Alta
Hipercalciuria idiopática	Normal o alta
Síndrome de Williams	Alta
Intoxicación por vitamina D	Normal o alta

Tabla 2: Patologías y niveles de vitamina D

MONITORIZACIÓN DE LA VITAMINA D:

Las guías de práctica clínica sobre la vitamina D están de acuerdo en que la medición sérica de los niveles de 25 hidroxivitamina D son el marcador más preciso ya que:

- Refleja los niveles obtenidos de todas las fuentes: la asimilada por exposición solar, la ingesta dietética y la suplementación farmacológica.
- Es la forma circulante más abundante y más fácilmente dosificable.
- Tiene una vida media elevada, de 2-3 semanas, en contraposición con el colecalciferol que es de 16-24 horas y el calcitriol de 4-6 horas.

En caso de iniciar suplementación con vitamina D, su eficacia debería comprobarse con la determinación de niveles séricos de 25 hidroxivitamina D transcurridos 3 o 4 meses^{4,5,47}.

¿CUÁLES SON LOS VALORES ADECUADOS DE VITAMINA D EN SANGRE? DOSIS TERAPÉUTICAS Y TOXICIDAD

A pesar de existir ciertas controversias, diferentes sociedades científicas tanto nacionales, como la SEIOMM, como internacionales, como la AACE, ES, NOF, IOF han acordado que las necesidades óptimas de colecalciferol son las que permiten mantener en sangre unos niveles de 30ng/ml.

Se ha establecido este punto de corte por ser con el que se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y por tanto niveles más bajos de PTH, evitando el riesgo de hiperparatiroidismo secundario y de reabsorción ósea.

El miedo a la toxicidad ha limitado las recomendaciones en las pautas de administración de vitamina D. Aunque se considera que el límite superior de seguridad para evitar el riesgo de hipercalcemia es de 100 ng/mL séricos de 25-OH-D, hay que tener en cuenta que niveles superiores a 50-60 ng/mL de forma continuada puede ser perjudicial para el individuo. También evitar hipercalciurias (>250-300 mg/24h) ya que esto puede facilitar la presencia de cálculos renales^{4,14,20,48,49}.

Niveles adecuados de vitamina D: 30 ng/mL

¿CUÁLES SON LOS REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D?

La SEIOMM recomienda que los requerimientos de vitamina D son aquellos que nos garantizan unos niveles óptimos de 25 OH vit D en sangre. Esto se puede conseguir con exposición solar adecuada, alimentación y suplementos de vitamina D⁵.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPOVITAMINOSIS D

Ante déficits carenciales de vitamina D la administración vía oral de 800-4000 UI/día asociada a una ingesta suficiente de calcio (1000-2000 mg/día) puede ser suficiente.

Necesidades de Vitamina D:

- 400 UI/día (10 mcg) para niños de 0-1 año.
- 600 UI/día (15 mcg) para adultos entre 1-70 años.
- Postmenopausia: 600-800 UI/día
- Ancianos: 800 (20 mcg)-1000 UI/día.
- Pacientes con osteoporosis: 800-1000 UI/día.
- Pacientes fracturados: 800-1000 UI/día. Sobre la base de alta prevalencia de deficiencia grave de vitamina D en pacientes con fractura osteoporótica de cadera, el panel considera que es aconsejable realizar una determinación de los niveles de vitamina D, y cuando no fuera posible recomienda el uso de dosis superiores.
- Pacientes que reciben corticoides: 800-1000 UI/día.”
- En embarazadas hasta 2000 UI/día, en lactancia 6400 UI/día a la madre y/o niño (400 UI/día) en bebés con lactancia materna exclusiva.

También se puede dar una dosis inicial de ataque de 3 mg de calcidiol seguida de 0.26 mg quincenales o mensuales.

Con dichos tratamientos es necesario el control estricto de parámetros del metabolismo fosfo-cálcico (calcemia y calciuria, fosfatemia y fosfatúria, fosfatasa alcalina...) fundamentalmente al comienzo del tratamiento para evitar sobredosis^{5,15,51-53}.

ASPECTOS DE SALUD PÚBLICA

Las medidas de salud pública deben dirigirse a personas o grupos que acumulan factores de riesgo; entre ellos, los más importantes son:

1. Pacientes hospitalizados (déficit moderado de vitamina D en el 57% y déficit grave en el 22%).
2. Ancianos en residencias, o con antecedentes de fracturas o caídas
3. Pacientes con inmovilización prolongada.
4. Pacientes con enfermedades cutáneas que no deben exponerse al sol.
5. Pacientes con malabsorción gastrointestinal, como gastrectomía, intolerancia al gluten o intolerancia a la lactosa.
6. Mujeres embarazadas, más en inmigrantes con pigmentación oscura, por el riesgo de raquitismo infantil.
7. Pacientes con: osteoporosis, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, hiperparatiroidismo, obesidad.
8. Pacientes en tratamiento con corticoides, anticonvulsivantes o antirretrovirales.

En todos estos grupos de riesgo, además de suplementos de vitamina D, deben administrarse suplementos de calcio.

Además de estos grupos de riesgo, se ha observado que personas sin factores de riesgo pueden presentar un déficit de carácter leve, por ello algunos expertos recomiendan suplementar a toda la población^{54,55}.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Puede suplementarse con una dosis diaria de 400-800 UI/día. El suplemento se puede administrar como suplementos semanales, quincenales o mensuales con posología oral. Estos suplementos pueden darse con 1.200 mg de calcio elemento como suplemento^{55,56}.

La suplementación de la leche (vitamina D3, 400 U/l) es una alternativa útil, ya que contiene unas 100 UI de vitamina D por taza.

El coste-efectividad en la prevención de fracturas dependerá de la eficacia del tratamiento, así como el coste y el riesgo de fractura, fundamentalmente de cadera. El gasto por cada fractura ahorrada con tratamiento de vitamina D, si se utiliza un grupo seleccionado, por ejemplo ancianos con un índice de

masa corporal inferior a 20 kg/m² que viven en residencias, es coste-eficaz. Un estudio comparativo demostró que el tratamiento con calcio y vitamina D era más coste-eficaz en la prevención de fracturas de cadera que el tratamiento hormonal sustitutivo, las tiazidas o los difosfonatos^{34,35,57}

VITDALIZE es un estudio multicéntrico a nivel europeo que estudia la mortalidad a 28 días en pacientes de UCI con deficiencia de vitamina D (con niveles < 12ng/mL de 25 OH D), que se está realizando actualmente. En el estudio se dará 540.000 UI oral o enteral de vitamina D3 seguida de 4000 UI diarias durante 90 días.

Aunque claramente la vitamina D no es la panacea, puede ser un importante, asequible de precio y seguro, adyuvante a los tratamientos en muchas enfermedades y etapas de la vida⁵⁸.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Holick MF. *Mol Aspects Med.* 2008; 29(6): 361–368.
- 2 Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>.
- 3 Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, García-Algarb O. “Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría”. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(4): 279.e1-279.e10.
- 4 Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG, Zumeta Fustero J, Blay Cortés V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Med Gen Fam.* 2019; 8(2): 68-78. Disponible en: <http://mgfy.org/actualizacion-en-el-tratamiento-con-colecalciferol-en-la-hipovitaminosis-d-desde-atencion-primaria/>.
- 5 Díaz Curiel M, Arborio Pinel RM. Prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 2017;9 (Supl.1):10-15.
- 6 DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl): 1689S-96S.
- 7 Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491-499.
- 8 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.

- 9 Murray JF, ed. *Primer on the. Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6ª ed.). Philadelphia: Lippincott, Raven 2006; 134-136, 237-241; 402-408.
- 10 Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
- 11 Boursillon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999; 160(1):87-95.
- 12 Kamal AS Al-Shoumer, Thamer M Al-Essa. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2015;6(8):1057-64.
- 13 Holick MF. Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med* 2002;17(9):733-5.
- 14 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- 15 Holick MF. The Vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:153-65.
- 16 Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:751-6.
- 17 Navarro C, Quesada JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6:5-10
- 18 Van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995;346:207-10.
- 19 Weaver, Connie M; Bischoff-Ferrari, Heike A; Shanahan, Christopher J (2019). Cost-benefit analysis of calcium and vitamin D supplements. *Archives of Osteoporosis.* 2019;14(1):50.
- 20 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
- 21 Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:362-371.
- 22 Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1363-70.
- 23 Bonilla Hernán M G. Osteomalacia. En: Arbolea Rodríguez L, Pérez Edo L, directores. *Manual de Enfermedades Óseas (SER).* 2ª ed. Buenos Aires: Madrid: Médica Panamericana. 2010. P 381-387.

- 24 McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93:69-77.
- 25 Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174-80.
- 26 Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168:1340-9.
- 27 Tévar Sánchez MI, Álvarez de Cienfuegos Rodríguez AJ, Rueda Cid A. Importancia de la vitamina D. En Calvo Catalá J, Campos Fernández C (Ed), *Actualización en Enfermedades Reumáticas.* 2018:175-192.
- 28 Jacobsen R, Moldovan M, Vaag AA, Hypponen E, Heitmann BL. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-tect study. *J Devel Orig Health Dis.* 2016;7:114-9.
- 29 DongJ-Y, Zhang W, Chen JJ, Zhang Z-L, Han S-F, Qin L-Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2013;5:3551-62.
- 30 Stene LC, Joner G, Group NCDS. Use of cod liver oil during first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:1128-34.
- 31 Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48
- 32 Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:71-7.
- 33 Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19:265-9.
- 34 Dhesi J, Jackson S, Bearne L, Moniz C, Hurley M, Swift C, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Aging* 2004;33:589-95.
- 35 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-hugues B, Willet WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
- 36 Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:471-501.
- 37 Mak A. The impact of vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2018,19,2355.

- 38 Castro Domínguez F, Salman Monte TC, Blanch Rubió J. La vitamina D en las enfermedades reumáticas. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2017;9(Supl 1):S31-39.
- 39 McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, et al. Serym 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/mL are associated with $>65\%$ lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study. *PLOS ONE.* 2016;11:e0152441.
- 40 Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;111:976.
- 41 Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012;39:401-18.
- 42 Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: a randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2015;43:1928-37.
- 43 García-Galaviz RA, Díaz-González JM, Cano-Aguilar LE, Domínguez-Cherit J. Uso actual de la vitamina D en dermatología. *Medicina cutánea ibero-latino-americana.* 2019;49 (3):170-177.
- 44 Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, et al. Vitamin D and cognition in older adults: international consensus guidelines. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2016; 14(3): 265-73.
- 45 Peces, R. Hipercalcemia en las enfermedades granulomatosas | Nefrología. *Revista Nefrología*, 2000; 20 (5): 0-476. Disponible en <https://www.revistanefrologia.com/es-hipercalcemia-las-enfermedades-granulomatosas-articulo-X0211699500012925>.
- 46 Sindhar S, Lugo M, Levin MD, et al. Hypercalcemia in Patients with Williams-Beuren Syndrome. *J Pediatr.* 2016;178:254-260.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2016.08.027.
- 47 Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. Rome: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2002. Chapter 8.
- 48 Binkley N, Krueger D, Cowgill C, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds hypovitaminosis D diagnosis: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;89:3152-7.
- 49 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713-6.
- 50 Gómez de la Tejada MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento

- de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:53-64.
- 51 Díaz Curiel M. Recomendaciones para una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la población española. Disponible en: <http://ib02.4doctors.science/vitamina-d/2016>.
 - 52 Quesada Gomez JM, Blanch Rubio J, Díaz Curiel M, Díez Pérez A. Calcium Citrate and Vitamin D in the Treatment of Osteoporosis. *Clin Drug Investig*. 2011;31(5):1-14.
 - 53 Department of Health and Human Services and the Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2005. Disponible en: <http://www.healthierus.gov/dietaryguidelines/index.html>.
 - 54 Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88:296-307.
 - 55 Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(5):215-23.
 - 56 Weaver, Connie M; Bischoff-Ferrari, Heike A; Shanahan, Christopher J (2019). Cost-benefit analysis of calcium and vitamin D supplements. *Archives of Osteoporosis*. 2019;14(1):50.
 - 57 Quesada Gómez JM, Alonso J, Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporos Int*. 1996;6 Suppl3:42-7.
 - 58 Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide [published online ahead of print, 2020 Jan 20]. *Eur J Clin Nutr*. 2020;1-16. doi:10.1038/s41430-020-0558-y.
 - 59 MD Pastor Cubillo. A Rueda Cid. C Campos Fernández. J Calvo Catalá. MI González-Cruz Cervellera. C Fenollosa Costa. F González Amorós. A Martínez Tomás. Valoración de los niveles de Vitamina D en una consulta de reumatología en Valencia y su relación con estudios densitométricos. *Rev. S Valenc Reumat* 2011,4: 53.

BIBLIOGRAFÍA DE TABLAS:

- Tabla 1. Obtenida y modificada de: Zuluaga-Espinosa NA, Alfaro-Velásquez JM, Balthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011; 17: 211-46. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl115-6b.pdf>
- Tabla 2. Adaptada y modificada de: Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2017;9(Supl.1): 5-9 <https://pdfs.seman>

ticscholar.org/f8f4/90d8459503a76d4feff7ccf2ae108cc04e2b.pdf?_ga=2.35667872.1836450277.1597939097-762237002.1597939097

Tabla 3. Valero Zanuy MA, Hawkins Carranza F. Metabolismo, Fuentes endógenas y exógenas de Vitamina D. REEMO. 2017; 18: 63-70.

Tabla 4. realizada por autores a partir del resto de fuentes consultadas.

BIBLIOGRAFÍA DE GRÁFICOS:

Gráfico 1. Obtenido y modificado de Theodoratou Evropi, Tzoulaki Ioanna, Zgaga Lina, Ioannidis John P A. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials BMJ 2014; 348 :g2035.

BIBLIOGRAFÍA FIGURAS:

Figura 1. Bover J, Egidio J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa JV. et al . Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología (Madr.) [Internet]. 2015;35(1):28-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952015000100004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796>.

Evidencias del tratamiento médico de la artrosis.

María Isabel Tévar Sánchez ¹

Antonio Jesús Álvarez de Cienfuegos Rodríguez ¹

Amalia Rueda Cid ²

¹Servicio de Reumatología. Hospital Vega Baja, Orihuela (Alicante)

²Servicio de Reumatología. H. General Universitario. València

La Osteoartritis (OA) o artrosis es la enfermedad musculoesquelética considerada como la más frecuente. Según el estudio EPISER (Estudio de Prevalencia de Enfermedades Reumáticas) 2016 llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (SER) en el que se analiza la prevalencia de artrosis en ≥ 20 años en una o mas localizaciones es de 29,35% (IC 95%: 27,77-30,97) incrementándose con la edad siendo más frecuente en > 80 años 52.67% (IC 95%: 46,97-58,29%) con una predilección por el sexo femenino en > 60 años¹.

En la actualidad la OA se considera una enfermedad de toda la articulación que incluye la afectación del cartílago, la membrana sinovial, hueso y tejidos blandos intra y extraarticulares, de ahí que recientemente OARSI (Sociedad Internacional para la investigación de OA) ha definido la OA como un trastorno que afecta a articulaciones móviles produciendo una degradación de la matriz extracelular del cartílago iniciándose por la presencia de micro y macro lesiones debidas al estrés celular que activan respuestas inadecuadas de reparación. La enfermedad se inicia como una *alteración molecular* (metabolismo anormal de tejidos articulares), seguido de *alteraciones anatómicas y/o fisiológicas* (degradación del cartílago, remodelado óseo, formación de osteofitos, inflamación articular y pérdida de función articular normal)².

En cuanto a su localización se desconoce el motivo por el cual existe una mayor o menor predilección por la afectación de unas áreas u otras y frecuentemente se manifiesta de forma poliarticular y simultanea en distintos lugares. De ahí que si clasificamos la OA como axial (afectación de columna cervical y/o lumbar) o periférica (afectación de mano y/o cadera y/o rodilla también varía. TABLA 1.

TABLA 1: Prevalencia de artrosis según localización . Estudio EPISER 2016*

LOCALIZACIÓN	PREVALENCIA (%)	IC al 95% *
Columna cervical	10,10	9,07-11,24
Columna lumbar	15,52	14,30-16,83
Mano	7,73	6,89-8,67
Cadera	5,13	4,40-5,99
Rodilla	13,83	12,66-15,11
Axial	19,17	17,82-20,59
Periférica	19,62	18,27-21,05
Axial + periférica	9,66	8,69-10,73
2 o + articulaciones periféricas	5,64	4,89-6,50

*EPISER: Estudio de Prevalencia de Enfermedades Reumáticas¹, * IC al 95% : intervalo de confianza.

La OA afecta al 15% de la población mundial calculándose que un 30% de las visitas médicas se deben a esta causa. Por otra parte, las alteraciones musculoesqueléticas, y más concretamente la artrosis, son la principal causa de discapacidad en el adulto y de pérdida de independencia en el anciano. Todo lo anterior, junto con el aumento de incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas, representa un problema sociosanitario de primer orden por el crecimiento de los costes de la atención médica y pérdida de la productividad, lo cual está propiciando el cambio en los sistemas de salud y la atención médica que debe proporcionarse a estos pacientes³.

Los objetivos del tratamiento de la artrosis que deben adaptarse a las características individuales de cada paciente y ajustarse a la articulación afectada son: controlar el dolor, mantener la movilidad y funcionalidad de la articulación y reducir la progresión de la misma. Por tanto las estrategias de tratamiento deben dirigirse a: a) modificar los síntomas ya sea mediante tratamiento farmacológico o no, b) reducir el dolor y c) intentar modificarla estructura articular reduciendo, frenando o revirtiendo la destrucción del cartílago articular.

El manejo adecuado de la OA va a requerir un tratamiento individualizado en función de los factores de riesgo del paciente (edad, sexo, peso, comorbilidades) mediante una combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas.

El **tratamiento no farmacológico**⁴ debe incluir una adecuada educación sanitaria en la que se debe explicar al paciente en que consiste su enfermedad y que, aunque no existe un tratamiento curativo de la misma, si existen medidas y fármacos que pueden proporcionarle una vida más confortable, haciendo especial hincapié en los factores de riesgo que pueden

modificarse como por ejemplo el peso en pacientes obesos. Otros factores que deben incluirse en esta estrategia son:

- El uso de ayudas para la carga (bastones) que permiten una mayor actividad y reducen el riesgo de caídas,
- El ejercicio aeróbico que aumenta la fuerza muscular y el rango de movimiento articular mediante la mejora de la nutrición del cartílago al aumentar el flujo sanguíneo articular. Para ello se pueden realizar por ejemplo, ejercicios de fortalecimiento de la musculatura proximal de la articulación (isométricos) en el cuádriceps en la rodilla o los abductores y extensores en la cadera.
- El uso de un calzado adecuado por ejemplo, puede realizarse una corrección de la alineación articular (genu varo o valgo) incorporando cuñas laterales.
- La utilización de medios físicos como calor o frío aplicados de distintas formas pueden ser útiles para aliviar el dolor.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LOS SÍNTOMAS

En este grupo podemos incluir fármacos de acción rápida como los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) o los analgésicos y de acción lenta también llamados SYSADOA (Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis)

Analgésicos: Usados para controlar el dolor. En la mayoría de las guías de tratamiento de OA se aconseja utilizar paracetamol a dosis de 3-4 g/día^{4,5,6} ya que en estas dosis es un fármaco eficaz y seguro para el control del dolor hasta en un 40% de los pacientes,

En ensayos clínicos controlados se demuestra que los analgésicos opiáceos débiles como el tramadol, la codeína o el tapentadol son fármacos seguros y eficaces y que se pueden usar solos o en combinación con paracetamol. En la actualidad se ha comprobado la utilización prolongada de tramadol en la artrosis de rodilla es eficaz y segura aunque puede ocasionar efectos secundarios leves como estreñimiento, mareo, somnolencia que habitualmente ceden con el tiempo. EL tapentadol es un analgésico opioide de acción dual a nivel central. Es un agonista del receptor opioide μ en SNC (Sistema Nervioso Central) e inhibidor de la recaptación de noradrenalina y su dosis recomendada en artrosis de rodilla oscila entre 100-250 mg/12 horas. Si a pesar de esto continua con un dolor resistente pueden usarse opioides mayores como analgésicos por ejemplo el fentanilo en parches transdérmicos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Son fármacos recomendados en segunda línea de tratamiento y en función de los factores de riesgo así como la tolerancia que presente el paciente. En la actualidad no se ha de-

mostrado que un AINE sea mejor que otro en el tratamiento de la OA. Son fármacos que se caracterizan por asociarse a importantes efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares y renales de ahí que deba individualizarse su uso. Si fuera necesario usar un AINE en pacientes con alto riesgo de gastropatía se recomienda usar inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) que han demostrado una eficacia similar a los AINES clásicos o asociar inhibidores de la bomba de protones al tratamiento con un AINE convencional. Si fuera necesario usar un AINE en un paciente con alto riesgo cardiovascular, el naproxeno es el que parece ha demostrado un mejor perfil de seguridad.

Otra posibilidad de tratamiento es la utilización local de AINES o capsaicina en forma tópica (cremas o geles) solas o en combinación con otras opciones terapéuticas⁷.

Antidepresivos: Frecuentemente la OA se asocia a patologías como la depresión y el dolor neuropático de ahí que se haya estudiado la eficacia de fármacos en inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la duloxetine que en un ensayo clínico controlado con placebo demostró mayor eficacia en la reducción del dolor hasta en un 30% (65% vs 44%)⁸.

Corticoides: Su administración sistémica no estaría indicada en la OA. Sin embargo, su administración intraarticular mediante infiltración de glucocorticoides de larga vida media es una buena y eficaz opción terapéutica en la OA de rodilla. Actualmente se recomienda la infiltración de glucocorticoides en: a) el tratamiento de la sinovitis aguda que puede ocasionarse en la evolución de la OA de rodilla, b) en los pacientes en espera de cirugía que estén muy sintomáticos, c) en estadios tardíos de la enfermedad en los que existen pocas opciones terapéuticas y d) en aquellos pacientes con OA y derrame sinovial en los que se puede realizar una artrocentesis diagnóstica y terapéutica.

Fármacos modificadores de los síntomas de acción lenta. SYSA-DOA (Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis).

También se les ha denominado “nutracéuticos” ya que son productos que pueden ser aislados en alimentos y pueden comercializarse como suplementos de la dieta o medicamentos sujetos a prescripción médica. Podrían considerarse SYSA-DOA: el ácido hialurónico, el sulfato de glucosamina, el condroitín-sulfato, la diacereína, el colágeno o los aceites insaponificables de aguacate o soja. Se trata de fármacos cuyo efecto se inicia a las 2-3 semanas de su administración y pueden tener un efecto que persiste hasta 2-4 meses después de su eliminación. Presentan una buena tolerancia y un bajo perfil de efectos adversos por lo que se ha defendido su uso en pacientes en los que el resto de tratamientos no están indicados.

1. **ACIDO HIALURÓNICO:** Es un polisárido formado por una cadena de disacáridos (D-glucuronil-D-N-acetilglucosamina)

componente natural del cartílago con un papel fundamental en el mantenimiento de la viscosidad del líquido sinovial. Entre sus acciones también se encontraríamos la disminución de síntesis de prostaglandina E2 y la inhibición óxido nítrico (NO) sintetasa inducible (iNOS) lo que aumentaría la síntesis sinovial de ácido hialurónico endógeno con un aumento de los inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP).

Se administra de forma intraarticular mediante infiltración en rodilla, cadera o pequeñas articulaciones de las manos. En la actualidad existen distintas presentaciones con distintos pesos moleculares desde 500 kDa hasta 6000 kDa recomendándose una dosis de 20 mg/semanales durante 3-5 semanas consecutivas. Se trata de un fármaco con una tolerancia excelente y entre sus efectos secundarios se han descrito reacciones inflamatorias agudas después de su administración.

En cuanto su eficacia, los datos son contradictorios. Rutjes et al en un meta-análisis en el que analizan la eficacia de la viscosuplementación en OA de rodilla ponen en entredicho la eficacia de este fármaco⁹.

2. **CONDROITÍN-SULFATO:** Es un componente estructural del cartílago articular usado en la síntesis de proteoglicanos. Sus mecanismos de acción incluyen efectos antiinflamatorios, aumento de la síntesis de proteoglicanos, propiedades antioxidantes... disminuyendo la síntesis de metaloproteasas (MMP) y del NO aumentando las concentraciones de ácido hialurónico endógeno y de glucosaminoglicanos (10,11). Se administra por vía oral a dosis de 800-1200 mg/día con muy buena tolerancia y sin apenas efectos secundarios. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la OA sintomática de rodilla^{12, 13,14,15,16,17} encontrándose resultados significativos en la reducción del dolor y en la función medidos mediante escalas analógicas del dolor (EVA) tanto del paciente como del médico, la función mediante el índices de Lequesne y la calidad de vida medida por WOMAC (*Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index*). Por último, no podemos obviar la existencia de un metaanálisis de 2007 en el que se evalúa el efecto del condroitín-sulfato sobre el dolor en la artrosis que incluye 20 ensayos clínicos. En este estudio, una vez tenidos en cuenta los 3 ensayos que incluyen mayor número de pacientes, se encuentra un tamaño del efecto de -0.03 (95% CI, -0.03 a -0.07) concluyendo los autores que el efecto clínico del condroitín-sulfato en la artrosis es mínimo¹⁸. Por otra parte, la eficacia del condroitín-sulfato se ha valorado en otras localizaciones como la artrosis sintomática de manos encontrándose mejorías significativas en el índice funcional de artrosis de

mano (FIHOA), en la fuerza de empuñadura, rigidez matutina y en la valoración del investigador¹⁹.

3. **GLUCOSAMINA:** Es un aminomonosacárido necesario en la síntesis de glucosaminoglicanos que forman parte de la matriz extracelular del cartílago. Entre su efectos encontramos la inhibición de la síntesis de MMP como la colagenasa-1 y la agreganasa, así como de fosfolipasa A₂. Se administra vía oral a dosis de 1500 mg/día.

Ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de la OA de rodilla^{20, 21, 22} aunque muchos de los estudios en los que se a valorado esta variable presentan ciertas limitaciones (pequeño tamaño de muestra, cegamiento incompleto, o variabilidad de dosis).

Como ocurre con el condroitín sulfato, la glucosamina también se ha estudiado en OA de otras localizaciones distintas a la rodilla. Así encontramos ensayos en OA de cadera²³ y en columna lumbar²⁴ con resultados dispares.

4. **COMBINACION CONDROITÍN SULFATO-GLUCOSAMINA:** Para valorar esta combinación se han realizado varios ensayos clínicos^{25, 26, 27, 28} con resultados diferentes. En el estudio GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial)^{25, 26} donde se comparan sulfato de glucosamina (500 mg 3 veces al día), condroitín sulfato (400 mg 3 veces al día), tratamiento combinado (glucosamina 500 mg y condroitín sulfato 400 mg 3 veces al día) o celecoxib 200 mg al día³¹. Tras 24 semanas de tratamiento, al comparar los grupos glucosamina, condroitín y la combinación de ambos con placebo, no se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que mejoraron al menos un 20% en la percepción del dolor (WOMAC). Al comparar el grupo celecoxib se observó una proporción de respondedores mayor a placebo (70 vs 60% respectivamente). Al analizar un subgrupo de pacientes con dolor moderado-grave, se observó un posible efecto beneficioso del grupo de tratamiento combinado comparado con placebo (79 vs 54% respectivamente). Las críticas al estudio incluyeron el gran número de pacientes con artrosis leve, que limitaba la oportunidad de mejoría por un efecto suelo, el uso de condroitín sulfato, en vez de glucosamina y el efecto placebo observado del 60%. Una extensión a 2 años del mismo estudio, que incluyó a 662 pacientes, no encontró diferencias significativas al comparar los 4 grupos con placebo, aunque en los grupos celecoxib y glucosamina se encontró una tendencia hacia la mejoría, así como en el grupo con radiografía basal grado II Kellgren/Lawrence (K/L) en los grupos glucosamina y condroitina por separado, más que en combinación.

En el estudio MOVES (ensayo de no inferioridad que ha analizado la eficacia de la combinación de condroitín 200 mg + glucosamina 250 mg (Droglican®, Bioibérica SA) 3 veces al día, en pacientes con artrosis de rodilla frente a celecoxib 200 mg día, durante 6 meses²⁷. Los pacientes incluidos debían sufrir dolor moderado/grave (escala WOMAC >300/500) y presentar un grado II ó III de K/L en radiografías simples de rodillas. El objetivo primario fue el cambio en la subescala WOMAC de dolor, y los objetivos secundarios incluyeron la subescala WOMAC de rigidez y función, el dolor en EVA, diferentes biomarcadores de artrosis, y parámetros de tolerabilidad y seguridad. Tras 6 meses de tratamiento el dolor disminuyó aprox. 50% en ambos grupos, sin observar diferencias significativas y respetando el margen de no inferioridad. Estos resultados se mantuvieron en el análisis por intención de tratar. Tampoco se observaron diferencias en las variables secundarias WOMAC rigidez, WOMAC función y EVA dolor. Se detectó una reducción > 50% en la hinchazón y el derrame articular detectados por exploración física en ambos grupos, el consumo de paracetamol fue similar y no se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con acontecimientos adversos.

En 2010 un nuevo meta-análisis analiza la eficacia de glucosamina, condroitina o la combinación de ambos, “cara-a-cara” o con placebo, en el tratamiento de la artrosis de rodilla²⁸. Se incluyeron los 10 ensayos más numerosos (3803 pacientes). Los suplementos comparados con placebo mostraron cierta reducción significativa del dolor: glucosamina -0,4 cm (95% IC -0,7 a -0,1), condroitina -0,3 cm (95% IC -0,7 a 0,0) y la combinación -0,5 (95% IC -0,9 a 0,0). Pero el tamaño del efecto fue pequeño y no alcanzó la mínima diferencia clínicamente importante, preestablecida en 0,9 cm sobre una escala analógica visual de 10 cm, basándose en estudios previos. Los cambios radiográficos en la anchura mínima del espacio articular tampoco alcanzaron la diferencia significativa.

5. **DIACEREÍNA:** Se trata de un derivado de la antraquinona que inhibe la síntesis de interleucina 1 (IL-1) y las MMP por el cartílago y el tejido sinovial, estimulando la síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos. Se administra vía oral a dosis de 100 mg/día. Ha demostrado ser eficaz y segura en la artrosis de rodilla y cadera. Entre los efectos secundarios detectados aparece la diarrea hasta en un 30% de los casos que disminuye de forma significativas comenzando el tratamiento con menores dosis (50 mg/día).
6. **CÓLAGENO HIDROLIZADO:** El colágeno se encuentra de forma natural en los alimentos de origen animal, y contiene ami-

noácidos que no aportan otras fuentes proteicas, como la hidroxiprolina y la hidroxilisina. La absorción oral del colágeno es escasa por lo que se comercializa en forma colágeno hidrolizado (CH) en polvo soluble o cápsulas. Generalmente es bien tolerado, siendo los efectos adversos más frecuente la dispepsia, el reflujo gastroesofágico, así como el mal sabor.

Son muchos los estudios que evalúan la eficacia de colágeno hidrolizado en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, la mayoría de ellos presentan limitaciones que obligan a interpretar los resultados con cautela.

Moskowitz et al es un ensayo multicéntrico randomizado doble-ciego controlado con placebo que analizó la eficacia de colágeno hidrolizado en el tratamiento de la artrosis de rodilla (criterios ACR)²⁹ un grado de Kellgren-Lawrence de 2 o 3 en las radiografías. El paracetamol oral se utilizó como medicación de rescate. La eficacia se valoró mediante la escala WOMAC de dolor y de función física y la valoración global del paciente. Los objetivos secundarios incluyeron la escala WOMAC de rigidez, el dolor tras caminar 16 metros, presencia de derrame y el uso de paracetamol. A las 24 semanas no se encontraron diferencias significativas en la evaluación del dolor, la función física y la valoración global del paciente.

Benito-Ruiz et al (2009), publicaron un estudio randomizado, doble-ciego, de pacientes con artrosis moderada de rodilla, según criterios ACR y escala visual analógica (EVA) de dolor basal 30-50 mm³⁰. Se compararon 10g de colágeno hidrolizado (Colnatur[®]) con placebo. El objetivo primario fue la mejoría de al menos 30 mm en EVA de dolor. Los objetivos secundarios fueron la mejoría del índice WOMAC y SF-36 durante un periodo de 6 meses. El análisis por intención de tratar no reveló diferencias estadísticamente significativas, por lo que se realizó un análisis por protocolo. La respuesta a placebo fue elevada, más del 50% de pacientes alcanzaron el objetivo primario, pero también hubo una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento, con un 75% de pacientes respondedores. Asimismo se observaron mejorías en la escala WOMAC de dolor. Las principales críticas a este estudio son la alta tasa de abandono, que superó el 15%, y el fallo al analizar por intención de tratar.

Por últimos encontramos una revisión sistemática que incluye los 8 estudios de mayor calidad que evalúan la eficacia del colágeno en el tratamiento de la artrosis, hasta noviembre de 2011³¹. Entre ellos se encuentran seis ensayos con colágeno hidrolizado, dos con gelatina y uno con colágeno no hidrolizado. Al agrupar las medias de dolor

según la escala WOMAC disponible en 3 estudios, obtuvieron una diferencia de -0.49 (95% IC -1,10 +0,12) de colágeno hidrolizado respecto a placebo, por lo que, aunque se acercaba, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores de la revisión concluyen que el efecto del colágeno en el dolor de la artrosis es dudoso, que la evidencia disponible es insuficiente para hacer una recomendación sobre su uso generalizado en estos pacientes.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ESTRUCTURA

También denominados DMOAD (Disease Modifying Osteoarthritis Drugs). Son aquellos fármacos capaces de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular. En el laboratorio (*in vitro* o en modelos animales) el ácido hialurónico, el condroitin sulfato, el sulfato de glucosamina y la diacereína^{31,32, 33, 34} han demostrado la capacidad de frenar la pérdida de cartílago articular aunque *in vivo* esta capacidad no ha podido demostrarse fehacientemente ya que los resultados de los distintos estudios son contradictorios. De ahí, que en el momento actual no se haya aprobado ningún fármaco ni en España ni en la Unión Europea con esta indicación.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (TQ)

En el TQ podemos incluir distintas técnicas:

1. **LAVADO ARTICULAR MEDIANTE ARTROSCOPIA O AGUJA:** Su objetivo es hacer desaparecer adhesiones articulares, movilizar fragmentos de cartílago y citosinas con capacidad para inducir y/o cronificar la inflamación articular.
2. **OSTEOTOMIAS CORRECTORAS:** Su objetivo es corregir la alteración de la forma que desequilibra las fuerzas de carga consiguiendo reducir el dolor y, probablemente, la progresión de la artrosis. Se realizan en < de 65 años, en fases sintomáticas de la iniciales de la OA y cuando existen alteraciones de la alineación como por ejemplo, el *genu varum* o *valgum*.
3. **SUSTITUCIÓN ARTICULAR MEDIANTE PROTESIS:** sus principales indicaciones son el dolor refractario y el trastorno funcional grave fundamentalmente en > de 65-70 años ofreciendo así disminución-desaparición del dolor y permitiendo una mayor movilidad.

Con todo lo anteriormente expuesto, vemos que existen múltiples opciones de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico y así como quirúrgico que nos va a permitir un adecuado tratamiento de la OA manteniendo una adecuada calidad de vida y funcionalidad articular que minimi-

zarán, en la medida de lo posible, el disconfort que puedan sufrir como consecuencia del dolor y progresión de la enfermedad en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ ESTUDIO EPISER 2016: estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en l poblacion española. Sociedad española de Reumatología (2018)
- ² Krabus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and cartilage* 2015;23(8):1233-41
- ³ Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et al. Years lived with disability (TLDs) for 1160 squelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2133-2196
- ⁴ Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al; American College of Rheumatology 2012 recommendations for de use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):465-74
- ⁵ OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part III: OARSI evidence based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99
- ⁶ Alonso A, Ballina FJ, Batlle E, Benito P, Blanco FJ, Caracuel MA et al. Primer documento consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatol Clin* 2005;1(3):38-48
- ⁷ Bori Segura G, Hernandez Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* 2009;5(2):3-12
- ⁸ Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: reesults of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current medical research an opinion* 2011;27(12):2361-72
- ⁹ Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis *Ann Int Med* 2012;157(3):180-91
- ¹⁰ Roughley PJ. The structure and function of cartilage proteoglycans. *Eur cell Mater.* 2006;12:92-101

- 11 Herontin Y, Mathy M, Sánchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2(6):335-48
- 12 Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 suppl A:39-46
- 13 Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*.2001;28(1):173-81
- 14 Uebelhart D, Malise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12(4):269-76
- 15 Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Register JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on the knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):524-33
- 16 Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):779-86
- 17 Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Nn Rheum Dis*. 2007;66(5):639-45
- 18 Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Burgi E, Burgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580-90
- 19 Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effect of chondroitin 4 and 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3383-91
- 20 Noack W, Fischer M, Förster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the Knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2(1):51-9
- 21 Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of the knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):555-67
- 22 McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from

- a internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med.* 2004;117(9):643-9
- 23 Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, et al. Effect of glucosamine sulphate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148(4):268-77
 - 24 Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(1):45-52
 - 25 Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Kein MA, O'Dell JR, Hooper MM et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354(8):795-808
 - 26 Sawitze AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee; 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1459-64
 - 27 Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2015
 - 28 Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675
 - 29 Moskowitz RW, Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin arthritis Rheum* 2000;30(2):87-99
 - 30 Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcenales JN, Mesanza-Peralta MA, Vallejo-Flores CA, Vargas-López SV, et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 Suppl 2:99-113
 - 31 Van Vlijmen JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, van Osch GJ, et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(8):809-21
 - 32 Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effect of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two years, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):524-33
 - 33 Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and

- bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):982-9
- ³⁴ Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO, Harris CL, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3183-91
- ³⁵ Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemssen SP, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;148(4):268-77

Fenómeno de Raynaud. Importancia del diagnóstico.

Amalia Rueda Cid¹

Clara Molina Almela¹

Cristina Campos Fernández¹

María Isabel Tévar Sánchez²

María Dolores Pastor Cubillo¹

Juan José Lerma Garrido¹

¹Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
Hospital General Universitario de València

²Unidad de Reumatología. Hospital Vega Baja de Orihuela, Alicante

INTRODUCCIÓN

El nombre de Fenómeno de Raynaud (FR) se utiliza para describir un conjunto de síntomas causados por un compromiso de la vascularización digital. El objetivo de este capítulo es recordar este fenómeno (clasificación, patogenia, causas, clínica y manejo) y recalcar la importancia de detectarlo en la atención primaria, para poder reconocer las potenciales causas o patológicas subyacentes.

La alta prevalencia del FR en las enfermedades reumatológicas autoinmunes (ERA) entre las que destacan la esclerodermia (ES) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) hace que los reumatólogos prestemos una especial atención a su detección, manejo y evolución. Incluso si en el momento del diagnóstico no existe ninguna patología autoinmune debemos tener presente que esta se puede desarrollar en los años siguiente.

Todos los médicos tenemos al valorar a un paciente reconocer los síntomas del FR y después considerar el amplio rango de posibles razones o patologías que puedan provocar este FR, aunque en la mayoría de los casos el FR va a ser idiopático.

¿QUE ES EL FENOMENO DE RAYNAUD?

Este fenómeno se conoce con el nombre de Raynaud desde que fue descrito en 1862 por Maurice Raynaud después de su tesis doctoral. Él consideró que la causa del síndrome era la hiperreactividad del sistema nervioso simpático, pero en la actualidad se relaciona con una acción local del vaso sanguíneo.

El término fenómeno de Raynaud se utiliza para describir un conjunto de síntomas relacionados con diversos grados de compromiso de la microcirculación típicamente agravados por los efectos de la vasocronstricción por la exposición al frío y otros impulsos simpaticomiméticos.

Principalmente la clínica se ha centrado en los cambios de coloración digital y en la secuencia de las tres fases (“trifásico”). La fase blanca (palidez secundaria a vasoconstricción/oclusión de arteriolas precapilares) *figura 1*, la fase azul/violeta (cianosis secundaria a desoxigenación del secuestro de sangre después de la vasoconstricción/oclusión de las vénulas poscapilares) y la fase roja (hiperemia postisquémica).

No todos los cambios de coloración son necesarios para su diagnóstico, aunque ha habido una tendencia a exigir la presencia de al menos 2 cambios de color (“bifásico”) antes de diagnosticar o clasificar el FR. Hay que tener en cuenta que en la ES es más común la cianosis (sin palidez) que en otras formas de RF. También es cuestionable en el hipotiroidismo y en el síndrome de compromiso torácico.

Estos episodios de cambios de coloración son reversibles, de intensidad, duración y frecuencia variable. La duración de los episodios es muy variable aunque suele ser entre 15-20 min, pudiendo ser más duraderos si subyace una vasculopatía.

Además de los cambios de coloración el FR suele provocar dolor, entumecimiento/hormigueo, sensación de frío y deterioro del funcionamiento independientemente de la causa. Estos síntomas suelen ser más persistentes que los cambios de color y no se ciñen exclusivamente a los ataques de FR y son las que típicamente incitan a solicitar asistencia médica. Estos síntomas se han asociado a una mayor duración de la enfermedad y puede reflejar progresión de la microangiopatía obliterante subyacente.

Las zonas más frecuentemente afectadas son los dedos de las manos, pero también pueden afectarse los dedos de los pies, las orejas, los labios, la lengua o la aureola mamaria. El dedo pulgar suele estar preservado.

Los episodios de FR se desencadenan por la exposición al frío, pero también aparecen en situaciones emocionales especiales y de forma espontánea¹.

Esta reseña proporciona una descripción general de FR ya que quedan importantes lagunas de conocimiento y necesidad nuevas investigaciones.



Figura1. Fase de Palidez de un paciente con F. Raynaud Primario.

CLASIFICACION DEL FENOMENO DE RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud se ha clasificado clásicamente en Primario y Secundario (Allen y Brown, 1930). Esta clasificación está diseñada para excluir causas secundarias importantes.

El primario es una alteración de la microangiopatía funcional no asociada habitualmente a una patología sistémica y se denomina Raynaud primario, **enfermedad de Raynaud** o **Raynaud idiopático**. Por otro lado, el secundario forma parte de los síntomas de otras enfermedades sistémicas, entre ellas, las del tejido conectivo. En este caso se llama Raynaud secundario o **síndrome de Raynaud**².

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El FR tiene una distribución mundial, aunque es más frecuente en climas fríos. La incidencia de la población general es desconocida. La prevalencia del F.Raynaud primario varía según el clima de la región estudiada, los distintos estudios poblacionales oscilan entre un 3-20% en mujeres y 3-14% en hombres³. El FR primario representa el 80-90% del total.

Los factores de riesgo más reconocidos del FR son la historia familiar, el sexo (en algunas series publicadas el predominio de mujeres es hasta 5 veces más que en hombres), el clima frío, los factores ocupacionales, las enfermedades asociadas y fármacos o drogas.

En las mujeres es más frecuente en la segunda y tercera década de la vida, mientras que en los hombres es mayor en la tercera década, con un segundo pico a los 60 años suele estar asociado a patología arterioesclerótica⁴. La presencia del FR en la edad fértil de la mujer lo ha relacionado con el papel de los estrógenos. También se ha relacionado con el consumo del alcohol y tabaco: el consumo de alcohol se relaciona con una prevalencia del FR en mujeres, mientras que el hábito de fumar representa un factor de riesgo más acusado en los varones⁵.

Se ha observado que la presentación del FR en individuos de la misma familia⁶ puede alcanzar el 37%, lo que hace pensar en un factor genético relevante en la etiología del FR primario sobretodo.

Otros factores que se han relacionado con el FR son los fármacos beta-bloqueantes, la terapia hormonal sustitutiva y las comorbilidades como la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus, que además pueden agravar la sintomatología.

El FR es muy importante en las ERA porque la prevalencia es de > 90% en la ES y en la Enfermedad mixta del tejido conectivo. Mientras que la prevalencia es menor en el Lupus Eritematoso Sistémico (21% al 44%), en el Síndrome de Sjögren primario (30%), en las miositis (20%-30%) y en la Artritis Reumatoide (10-20%). Finalmente en la crioglobulinemia mixta, en

el síndrome antifosfolípido y en otras formas de vasculitis tampoco es rara la existencia de este trastorno.

Por otra parte también se ha informado de síntomas de F Raynaud en el 18-53% de los pacientes con Fibromialgia (FM)⁷.

ETIOPATOGENIA

Las bases de la etiopatogenia del FR siguen siendo en parte desconocidas y una evaluación detallada de la patogenia esta más allá del objetivo de este capítulo.

A grandes rasgos el Fenómeno de Raynaud puede producirse por tres mecanismos distintos: vasoespasmo por aumento de la actividad simpática u oclusión de los vasos; aumento de la viscosidad sanguínea por aumento o alteración de algunas proteínas como el fibrinógeno, las crioglobulinas o las inmunoglobulinas o el descenso de la presión de perfusión por hipotensión u obstrucción arterial⁸.

Debido a que el 90-95% de los pacientes con ES presenta FR gran parte del estudio de la patogenia del FR se ha centrado en el daño del endotelio y en la respuesta anormal y exagerada del endotelio vascular a una serie de sustancias. Estos factores patológicos son menos contribuyentes en otras causas como en el hipotiroidismo (respuesta termorreguladora posiblemente exagerada), en el FR inducido por fármacos (lesión vascular local) o en la obstrucción de la salida torácica (compresión vascular proximal y factores neurales que alteren la perfusión distal).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del FR es fundamentalmente clínico, por eso el principal objetivo del médico es reconocer los síntomas del FR y después intentar establecer las posibles razones por las que se está produciendo. La anamnesis, la exploración física, los datos del laboratorio y la imagen (capilaroscopia) nos permiten diagnosticar el FR y nos pueden dar información valiosa que nos oriente hacia un FR primario o secundario y las posibles causas.

Es necesaria una **historia clínica** completa. Se debe preguntar el historial de intolerancia al frío, los cambios de color cuando están expuestos al frío y la presencia de otros síntomas (dolor, parestesias, entumecimiento). Además si el cuadro es bilateral o unilateral, duración, localización, extensión y gravedad de la crisis.

En el diagnóstico diferencial de las causas del FR también es relevante recoger la edad de inicio, la historia familiar (agregación familiar), la profesión (trabajadores con martillo neumático), los síndromes de compresión nerviosa (costilla cervical), el tratamiento médico habitual o de reciente comienzo

(citostáticos, anticonceptivos orales, betabloqueantes), los posibles tóxicos (cloruro de vinilo, plomo, arsénico), consumo de drogas, la pérdida de peso (sospechar síndromes paraneoplásicos), presencia de arteriosclerosis, el hipotiroidismo, entre otras patológicas.

Se deben tener presente otros trastornos vasomotores como la acrocianosis, la eritromelalgia, el eritema pernio y las livedo reticularis.

Por otra parte dado que la presencia de FR de Raynaud es frecuente en las enfermedades reumatológicas autoinmunes es imprescindible realizar una anamnesis dirigida a la búsqueda activa de las mismas, interrogando sobre síntomas como la artritis y/o las artralgias inflamatorias, los dedos hinchados, la participación del pulgar, la historia o presencia de lesiones isquémicas en manos, los antecedentes de reflujo gastroesofágico o de patología del intersticio pulmonar entre otras.

La **exploración física** es imprescindible, a veces en la propia consulta se pueden observar los cambios de coloración en las manos y otras veces el enfermo puede aportar fotos. Para poder detectar una posible ERA es importante prestar una especial atención a las manos donde podemos valorar la presencia de esclerodactilia, telangiectasias, calcinosis, anomalías macroscópicas de los capilares del pliegue ungueal, engrosamiento de cutículas y lesiones isquémicas digitales tales como úlceras/cicatrices. También deben explorarse los pulsos periféricos, la auscultación de los territorios arteriales en busca de soplos y la realización de las maniobras dirigidas a descartar un estrecho torácico superior sintomático.

Una anamnesis y una exploración física minuciosa nos permiten orientarnos hacia cuales son las **pruebas complementarias** que debemos solicitar.

Inicialmente se suele solicitar:

- Hemograma con velocidad de sedimentación globular, coagulación, bioquímica renal y hepática, función tiroidea, anticuerpos antinucleares (ANA) y lípidos en pacientes con riesgo de aterosclerosis.
- Radiología de tórax y de ambas manos.

Después dependiendo de la sospecha diagnóstica se puede ampliar el estudio con otras determinaciones analíticas y pruebas de imagen adicionales.

La **capilaroscopia** del lecho ungueal debería incluirse en todos los estudios de FR porque aporta de forma fácil, rápida, indolora y económica información importante. Nos permite una aproximación al tipo de FR (orienta hacia FR primario o secundario) y al diagnóstico precoz y posterior seguimiento de las enfermedades del tejido conectivo, especialmente de la ES. Es el método más utilizado para estudiar la microcirculación ya que en esta región cutánea se pueden visualizar las asas capilares, que se

disponen de forma filiforme y paralela a la superficie epidérmica y perpendicular a la cutícula. La técnica permite mediante un sistema óptico y una fuente de luz determinar la densidad, la distribución, la morfología y el tamaño de los capilares.

Se estudian todos los dedos de ambas manos excepto los pulgares aunque donde mejor se visualiza es en el 4º y 5º dedo.

Se valora la morfología y el número de los capilares que deben ser normales ya que uno de los criterios de clasificación del FR primario es la ausencia de alteraciones en los parámetros capilaroscópicos. La presencia de variaciones en la morfología de los capilares (megacapilares, microhemorragias, zonas avasculares, neoangiogenesis) obliga a descartar la presencia de una enfermedad del tejido conectivo.

Aunque se descarte una conectivopatía activa a veces cuando hay dudas se aconseja realizar un seguimiento periódico de estos pacientes^{9,10}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la mayoría de los casos en los que tengamos un FR nos vamos a encontrar ante un FR primario o idiopático. Aunque hay que saber que con el tiempo se puede convertir en secundario porque se desarrolle la patología subyacente o porque en su momento no se encontró. Según un estudio realizado por Hirschl et al, el 1-2% de los FR primarios pasaban a ser secundarios cada año, en la mayoría de los casos a conectivopatías. Ya que el FR puede preceder durante años al resto de la sintomatología de una conectivopatía.

Es más probable que nos encontremos ante un **FR primario** si los episodios son menos intensos, más cortos, bilaterales, con ausencia o dolor leve, con predominio en mujeres jóvenes (2ª y 3ª década) y sin complicaciones (como úlceras). En la exploración están presentes los pulsos (palpables y simétricos), las manos son normales y la analítica junto con la capilaroscopia están normales. Además suelen tener una historia de los síntomas de más de dos años.

El **FR secundario** es de curso clínico más agresivo y progresivo, con episodios mas frecuentes, asimétrico y puede presentar dolor. Aunque predomina en las mujeres la diferencia no es tan marcada y durante su evolución puede presentar complicaciones isquémicas y úlceras digitales.

Se han utilizado diferentes criterios para diferenciar el FR primario del secundario. Destacan los criterios de Allen y Brown (*tabla1*) y los de Le Roy-Medsgger (*tabla 2*). En 2014 (grupo liderado por Maverakis) se incluye la capilaroscopia como herramienta diagnóstica^{2,8}.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Allen y Brown del FR primario

- Episodios de vasoespasmo desencadenados por el frío o estados emocionales
- Bilateralidad
- Ausencia de gangrena o mínima expresión de ella
- Pulsos arteriales palpables
- Ausencia de cualquier causa de Raynaud
- Duración de la sintomatología como mínimo dos años

Tabla 2. Criterios de Le Roy-Medsger para el FR primario

- Ataques episódicos de palidez o cianosis acral
- Pulsos periféricos intensos y simétricos
- NO evidencia de edema, úlcera o gangrena
- Capilaroscopia periungueal normal
- ANA < 1/100
- VSG < 20mm/hora

CONSIDERACIONES DEL FENOMENO RAYNAUD SECUNDARIO A ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS AUTOINMUNES

Lo importancia del FR en la reumatología es que puede presentarse en cualquier conectivopatía durante la evolución de la enfermedad o, y más relevante aun, es que puede preceder durante años al resto de la sintomatología de una conectivopatía, en especial de la ES y de la EMTC. Esto nos permite realizar un diagnostico precoz o un seguimiento más exhaustivo en los casos sospechosos.

Las características clínicas, la detección de anticuerpos específicos y la capilaroscopia van a tener un gran valor a la hora de diagnosticar una conectivopatía por la presencia de un FR. Los autoanticuerpos asociados más notables son los anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa (Scl-70) en la ES, anticuerpos anti-Sm en el LES y los Ro-LA en el Síndrome de Sjogren.

Por otra parte también nos interesa el diagnostico del FR secundario porque la gravedad es mayor que la del FR primario, ya que, aparte de la anormalidad funcional desencadenada por el frío o por estímulo emocional, se encuentran cambios estructurales en los vasos sanguíneos como proliferación de la capa íntima y obstrucción intraluminal. Esto también influye en el tratamiento del FR secundario en la ES ya que es más complejo y no se pueden extrapolar los buenos resultados obtenidos en FR primario¹¹.

En los últimos años el grupo EUSTAR (EUropean Scleroderma Trials and Research group) ha propuesto un algoritmo conocido como VEDOSS (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis) para el diagnostico precoz de la esclerodermia (tabla 3). Su utilidad aún está en vías de validación. Consiste en detectar el fenómeno de Raynaud y edema de manos (puffy hands) junto

con la positividad de anticuerpos (ANA, ENAS, Scl-70, anticentrómero y RNA polimerasa III) y .anomalías en la capilaroscopia. Si los anticuerpos o la capilaroscopia son positivos se plantea continuar con el estudio. Con esta estrategia se pretende encontrar una “ventana de oportunidad” que permitiera iniciar el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad^{12,13}.

TRATAMIENTO

En general, la mayoría de los pacientes con FR primario no necesitarán tratamiento farmacológico. Mientras que el FR secundario suele requerir tratamiento enérgico, combinado y a veces urgente.

El tratamiento consiste en medidas generales y farmacológicas, este último se utiliza cuando las medidas generales son ineficaces^{2,8,14,15}.

Medidas generales. Es importante que el enfermo reciba información respecto a las peculiaridades que caracterizan a las crisis vasoespásticas del FR con ello se evita la ansiedad que en muchas ocasiones expresa el paciente al notar la frialdad y la palidez de los dedos.

Además se deben dar medidas de autocuidado para evitar y protegerse del frío. Se han de utilizar prendas de abrigo que disminuyan la pérdida de calor (no debe limitarse a la protección local de manos y pies), guantes y calcetines, secar las partes húmedas y utilizar calentadores de manos.

Evitar desencadenantes como situaciones de estrés o cambios bruscos de temperatura (aire acondicionado, piscina).

En pacientes fumadores es muy importante dejar de fumar y se debe insistir al respecto. También evitar vasoconstrictores como caféina, nicotina, cocaína o fármacos como los betabloqueantes y derivados de la ergotamina.

El alcohol también se debe dejar ya que las mujeres tienen más riesgo de FR cuando el consumo es elevado.

Medidas farmacológicas: En pacientes con FR primario el conocimiento del fenómeno y las medidas generales suelen ser suficientes para mejorar la sintomatología. Solo en algunas ocasiones precisan tratamiento farmacológico. Además en algunas circunstancias puede prescribirse solo en meses de invierno o en situaciones en las que el paciente desarrolle una actividad en ambiente frío.

1. FENÓMENO DE RAYNAUD LEVE-MODERADO Y SIN ÚLCERAS

Los **antagonistas de los canales del calcio** (ACC) son los más utilizados. En general se inician con dosis bajas que se aumentan gradualmente dependiendo de la tolerabilidad y la eficacia. Suelen producir un grado de mejoría moderado. Estos fármacos pueden dar efectos adversos como sínto-

mas de hipotensión, edemas periféricos, *flushing*, sintomatología vertiginosa y cefalea vasoactiva.

El más usado es el nifedipino y suelen utilizarse las preparaciones retardadas porque se toleran mejor. Otros fármacos utilizados, aunque en menor medida, son el *amlodipino*, el *diltiazem* o la *flunarazina* (fármaco antimigraña, a valorar en pacientes con ambos síntomas).

También se han utilizado los **Antagonistas del receptor de angiotensina** como el *Losartán* y los **Inhibidores de la recaptación de serotonina** como la *fluoxetina*. Esta última es una buena opción en terapia única o combinada cuando el F.Raynaud se desencadene por estrés o ansiedad.

Por último están, los *inhibidores de la ECA (enzima conversora de angiotensina)*, tanto el **Captopril** y el **enalapril** han demostrado ser eficaces frente a Raynaud primario pero no frente a secundario por lo que se usan en segunda. Sin embargo son el primer escalón de tratamiento para la afectación renal de la esclerodermia, mejorado la esperanza de vida de estos pacientes.

2. FENÓMENO DE RAYNAUD MODERADO-GRAVE CON O SIN ÚLCERAS

Todos estos fármacos tienen un papel destacado sobretudo en el manejo del FR en la esclerodermia. Son fármacos no recomendados de forma rutinaria. En casos graves se pueden usar en combinación (*Imagen 2 y 3*).

- 2.1 **Inhibidores de la endotelina** como el *bosentan* y el *ambrisentan*. Bosentan tiene la indicación para reducir el número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerodermia, aunque también se usa en casos de FR primario grave. El uso de este fármaco ha pasado a ocupar uno de los primeros lugares en el tratamiento de FR grave.
- 2.2 **Prostanoides** Los más utilizados son el *iloprost* y el *alprostadil*, son de uso hospitalario y se administran por vía intravenosa durante varios días consecutivos. Normalmente son bien tolerados, los efectos secundarios más frecuentes son hipotensión, cefalea y molestias gastrointestinales que se controlan disminuyendo el ritmo de infusión. Se han descrito casos aislados de fenómenos trombóticos en pacientes recibiendo iloprost, pero no se ha llegado a establecer relación causal.
- 2.3 **Inhibidores de la fosfodiesterasa**. El *sildenafil* también se ha utilizado fuera de ficha técnica para el tratamiento del fenómeno de Raynaud grave con y sin úlceras con buenos resultados. El *tadalafil* sin embargo ha obtenido peores resultados.
- 2.4 Otros tratamientos con poca evidencia:
 - **Neuroestimulador de cordones posteriores**. Puede ser de ayuda a nivel cervical para las manos o a nivel lumbar para los pies. Se precisa de un equipo de profesionales familiarizado con la técnica.

- **Simpatectomía.** La **simpatectomía lumbar** está obteniendo buenos resultados a largo plazo para el FR que afecta a los pies. La simpatectomía cervical esta en desuso por su poca eficacia en las manos. La **simpatectomía digital** está obteniendo buenos resultados a corto plazo pero está pendiente de demostrar eficacia a largo plazo.
- **Cámara hiperbárica y toxina botulínica** están estudiándose actualmente con algunos resultados positivos.
- **Nitritos tópicos y antioxidantes.** Pueden ser un complemento del tratamiento.
- **N-acetilcisteína** tiene algunos estudios en perfusión.
- **Estatinas y aspirina.** No tienen suficientes indicios como para indicarlos de forma sistemática, cuando se utilizan suele ser de forma coadyuvante y su empleo debe personalizarse en cada caso.

PUNTOS CLAVES

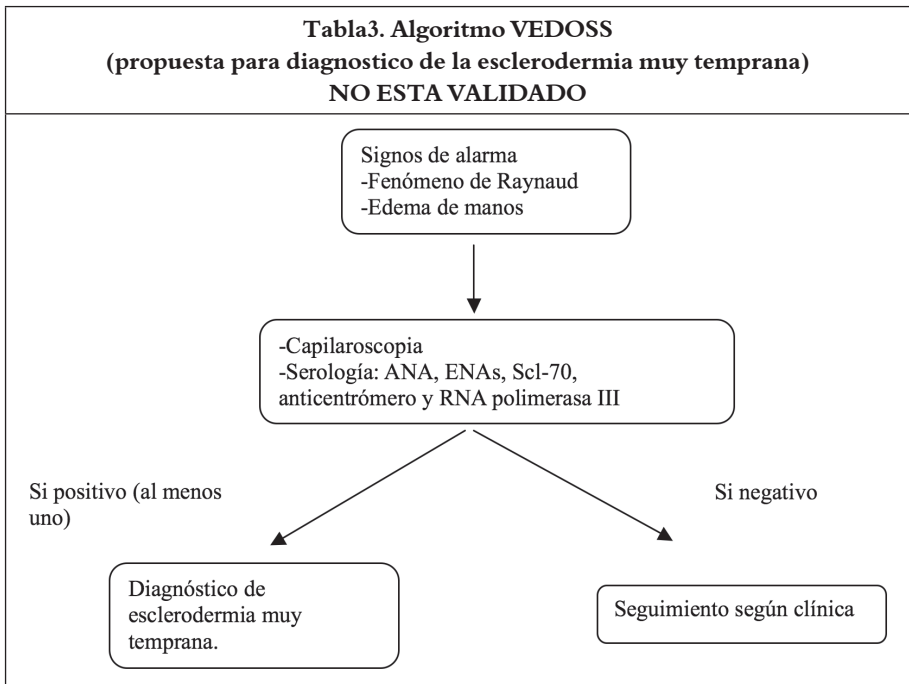
- El FR es un complejo de síntomas que en su mayoría corresponden un trastorno vasoespástico benigno pero que no hay que despreciar porque puede ocultar patologías graves o ser el primer síntoma de ellas
- Debe realizarse una anamnesis y exploración física detallada del paciente
- La capilaroscopia debe incluirse en el estudio del paciente con FR
- El tratamiento debe ser individualizado , siendo de gran importancia la información del paciente



Imagen 2: Paciente con FR secundario antes de tratamiento.



Imagen 3: El mismo paciente con FR secundario después del tratamiento combinado.



BIBLIOGRAFÍA

- ¹ E. Beltrán Catalán; A. Rueda Cid; C. Campos Fernández; MD Pastor Cubillo; M^ªI. González-Cruz Cervellera; J. Calvo Catalá. Medicina de Familia y enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. 2013; Capítulo 9: Raynaud: un signo de alarma de las enfermedades autoinmunes.
- ² Clara Molina Almela¹, Moisés Sánchez Pardo², Cristina Campos Fernández¹, Amalia Rueda Cid¹, Maria Dolores Pastor Cubillo¹, Isabel Balaguer Trull¹, Juan José Lerma Garrido¹, Javier Calvo Catalá¹. 2019; Aproximación a la Reumatología. Capítulo 2: Fenómeno de Raynaud.
- ³ Maria Victoria Egurbide Arberas y Ainhoa Epalza Bueno. El fenómeno de Raynaud o “le tricolore francais”. Med Clin Monogr (Barc). 2008;9(2):3-6
- ⁴ Block JA, Sequeira W. Raynaud’s phenomenon. Lancet . 2003; 357:2042-2048
- ⁵ Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud’s phenomenon. J Clin Epidemiol. 1999;52:321-328
- ⁶ Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud’s disease. Arthritis Rheum. 1996;39:1189-1191
- ⁷ John D Pauling, Michael Hugnes, Janes E Pope. Raynaud’s phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. Clinical Rheumatology. 2019;38:3317-3330
- ⁸ García de la Peña Lefebvre. Fenómeno de Raynaud (diagnóstico diferencial y tratamiento). En: Rua-Figueroa I. et al. Tratado SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. 1^ª Edición. Editorial Panamericana; 2018. Cap 6: pag 29-36.
- ⁹ Luis A. Torres Cid, Christian Y. Solero K, María Montoro-Alvarez, et al. Impacto de la capilaroscopia periungueal en la práctica clínica. Reumatol Clin. 2019
- ¹⁰ Ivan Castellví y Maria Pilar Santo. La capilaroscopia en el lupus eritematoso sistémico-síndrome antifosfolipídico y el síndrome de Sjogren. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2011;10 (supl 1):24-28
- ¹¹ Alejandro Nitsche. Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia. Reumatol Clin. 2012;8(5):270-277
- ¹² J Avouac, J Fransen, UA Walker, V Riccieri, V Smith, C Muller, I Miniati, IH Tärner, S Bellando Randone, M Cutolo, Y Allanore, O Distler, G Valentini, L Czirjak, U Müller-Ladner, DE Furst, A Tyndall, M Matucci-Cerinic, EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very

early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476–481. doi:10.1136/ard.2010.136929

- ¹³ Carreira P. Diagnóstico diferencial y clasificación de la esclerosis sistémica. En: Rua-Figueroa I. et al. Tratado SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. 1º Edición. Editorial Panamericana; 2018. CAp 31, pag 202-207.
- ¹⁴ V.Fonollosa-Pla, C.Pilar Simeon-Aznar y M.Vilardell-Tarres. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Revista clínica Española*. 2009;209(1):21-24
- ¹⁵ PE Carreira. Actitud diagnóstica y terapéutica ante el fenómeno de Raynaud. *ReumapRACTICA*.2013;2(3):55-57

Capítulo 13

Toxicidad en terapia reumatológica.

Isabel de la Morena Barrio

Nerea Costas Torrijo

Yolanda Ballesta Cuñat

Luisa Rollan Broseta

Diego Bedoya Sanchis

Pilar Trénor Larraz

Hospital Clínico Universitario de València

El presente capítulo pretende hacer una aproximación y revisión de los principales fármacos utilizados en reumatología, de manera que el médico de atención primaria, pueda estar más familiarizado con estos medicamentos. No vamos a incidir en guías o indicaciones de los tratamientos, puesto que eso sería un enfoque más especializado, sino que nos centraremos en el conocimiento general de los fármacos, sus toxicidades y precauciones, con el fin de que este conocimiento, permita al médico de cabecera, interpretar resultados analíticos, manifestaciones clínicas, y si se requiere, tomar alguna decisión concreta en relación con estos fármacos.

No se va a llevar a cabo tampoco una relación exhaustiva de todo el arsenal terapéutico del que, afortunadamente, disponemos en la actualidad, sino que haremos una selección de los que empleamos en artropatías inflamatorias crónicas y conectivopatías, es decir, fundamentalmente, terapia modificadora de la enfermedad reumática, inmunomoduladores, inmunosupresores y terapia biológica, seleccionando aquellos que consideramos más importantes por la frecuencia de su indicación, la relevancia de sus toxicidades, o la necesidad de conocimiento. Tampoco vamos a ser exhaustivos a la hora de exponer cada una de las terapias, sino que vamos a destacar en este capítulo, datos que pensamos son de interés para el conocimiento del médico de atención primaria, por lo que adelantamos que los datos de cada fármaco no van a ser completos.

En otros capítulos se abarca la terapia específica de las enfermedades del metabolismo óseo, y de la artrosis; se obviarán los analgésicos, antiinflamatorios y corticoides, que entendemos son tratamientos ya bien conocidos por todo facultativo, cualquiera que sea su especialidad.

1. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS

1.1. METOTREXATE (MTX):

El MTX es un antagonista del ácido fólico. Su acción en enfermedades reumáticas es inmunosupresora y antiinflamatoria. Se emplea en gran cantidad de entidades nosológicas, no solamente reumatológicas, sino también digestivas, cutáneas, oculares etc.

La vía de administración puede ser oral o subcutánea. La elección de una u otra vía dependerá de la dosis y de la tolerancia. El MTX se absorbe vía intestinal cuando se administra por vía oral, por un mecanismo de transporte activo, de manera que, dosis de 15 mg o superiores se recomienda sean administradas por vía subcutánea. Dosis menores, cuando se toleran mal, antes de un cambio terapéutico, se puede valorar la vía subcutánea, que puede ser mejor tolerada. El tratamiento se administra en una única dosis semanal. Cuando la administración es oral, no es infrecuente incurrir en errores posológicos, que suponen un aumento de la toxicidad el fármaco.

Los efectos secundarios en general son dosis dependientes. Los más frecuentes son los digestivos (náuseas o vómitos), otros efectos reportados son la alopecia, las úlceras orales, y la astenia entre otros. Gran parte de los efectos secundarios se pueden controlar cambiando las pautas posológicas, la dosis, y la suplementación con ácido fólico. A nivel analítico las toxicidades más importantes a controlar son la elevación de transaminasas y las citopenias. Por este motivo cuando se inicia el tratamiento con MTX o se intensifica la dosis, se debe monitorizar de forma estrecha (a las 3 – 4 semanas) el perfil hepático y el hemograma. El MTX se excreta vía renal, por ese motivo, se debe ajustar la dosis al filtrado glomerular, y se debe evitar su empleo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Para la monitorización de la toxicidad del MTX se recomienda realización de hemograma, función renal, hepática y albuminemia a los 15 días y a las 6 semanas de iniciar el tratamiento, posteriormente una vez comprobada la no toxicidad se pueden espaciar los controles analíticos.

Esta contraindicado en el embarazo y la lactancia, se debe retirar al menos tres meses antes de intentar una gestación. Está contraindicada la administración de vacunas de virus vivos o atenuados y su administración en presencia de una infección grave activa.

1.2. LEFLUNOMIDA (LFN):

La LFN es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas, que ejerce una acción antiproliferativa. Tiene una vida media muy prolongada. Tiene indicación por ficha técnica en Artritis Reumatoide (AR) y Artritis Psoriásica

(APs), aunque a veces se emplea en artritis inflamatorias crónicas de otras etiologías como uso fuera de indicación, con eficacia clínica.

Se administra vía oral en una única toma diaria, generalmente se emplean dosis de 20 mg al día, aunque se dispone de comprimidos de 10 mg que se pueden emplear en caso de toxicidad o intolerancia con la dosis de 20mg. Como efecto secundario que hay que tener presente se encuentra la hipertensión arterial, generalmente con aumento de la presión diastólica, y en función de la respuesta clínica y el perfil del paciente puede ser más recomendable el control de la tensión arterial que la retirada del tratamiento. Otros efectos adversos descritos son la cefalea, la alopecia o la diarrea entre otros. La LFN es hepatotóxica y mielotóxica por lo que se ha de monitorizar con función hepática y hemograma, inicialmente quincenalmente y una vez comprobada estabilidad se pueden ir espaciando los controles analíticos.

Esta contraindicado el embarazo por su potencial teratogénico, en caso de deseo gestacional se debe retirar el fármaco y hacer lavado con colestiramina tanto en el varón como en la mujer, antes de intentar una gestación. Esta contraindicada la administración de vacunas de virus vivos o atenuados, y su administración en caso de proceso infeccioso activo grave.

1.3. SULFASALAZINA (SSZ):

Derivado de la mesalazina, tiene función antiinflamatoria intestinal, inmunomoduladora y antibacteriana. Tiene indicación en enfermedad de Crohn (EC) y Colitis ulcerosa (CU), pero se emplea en reumatología, como indicación fuera de ficha técnica, en AR y Espondiloartritis.

Se administra vía oral, después de las comidas. Los comprimidos son de 500mg y la dosis terapéutica es entre 2 y 3g al día repartidos en 2 ó 3 tomas. Como efectos secundarios más frecuentes se encuentran los gastrointestinales en forma de dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito, alteración del gusto... y otros menos frecuentes, leucopenia, artralgia, cefalea y hay que tener en cuenta que puede provocar oligo-azoospermia reversible tras 2-3 meses tras la retirada del fármaco, y por lo tanto en varones con deseo gestacional se debe considerar esta posibilidad. Por otro lado, hay que tener en cuenta, en pacientes con arritmias, que la que SSZ interfiere con la digoxina disminuyendo su absorción.

Para la monitorización de la toxicidad se realizarán controles del perfil hepático, y hemograma. Hay que advertir a estos pacientes que la SSZ puede teñir orina y piel de color anaranjado.

1.4. ANTIPALÚDICOS: CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA Y QUIMACRINA.

Se desconoce con exactitud su mecanismo de acción. Además de su efecto preventivo y curativo de la malaria, ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Se emplea en reumatología, y en dermatología en variedad de patologías.

Se administra vía oral con la comida o con leche. La pauta y la dosis dependerá del antipalúdico empleado. El que con mayor frecuencia se utiliza es la hidroxicloroquina (Dolquine[®]) y la dosis empleada es entre 200 y 400 mg al día. Los efectos secundarios más frecuentes son los visuales, gastrointestinales y cefalea, también puede producir citopenias, debilidad muscular, miopatía, y elevación de transaminasas.

La monitorización de la toxicidad, además de analítica con perfil hepático, renal y hemograma, requiere controles oculares con campo visual y tomografía de coherencia óptica, basal y anualmente a partir de los 5 años, para detectar de forma precoz depósitos del fármaco en la retina que son irreversibles y pueden afectar a la visión en forma de déficits del campo visual por escotomas.

Es un fármaco seguro para administrar durante el embarazo y la lactancia.

1.5. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS TARGET ESPECÍFICOS:

Apremilast (APR) (Otezla[®]):

Inhibidor de la fosfodiesterasa 4, actúa modulando los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Tiene indicación en APs y psoriasis (PS) en placas, aunque como uso fuera indicación se está empleando para tratar la aftosis bipolar.

Se administra vía oral con una pauta progresiva lenta, hasta dosis objetivo de 30 mg cada 12h. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales en forma de diarrea, dolor abdominal, náuseas y pérdida de peso. Puede provocar también insomnio y depresión. No produce alteraciones analíticas destacables, por lo que no requiere una monitorización especial más allá del control de los efectos secundarios clínicos y el control del peso periódicamente.

Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, y se debe reducir la dosis en caso de insuficiencia renal con aclaramientos por debajo de 30mL/min.

Inhibidores de Janus kinasas (iJAK): Tofacitinib (Xeljanz[®]) y baricitinib (Olumiant[®]).

Las Janus Kinasas (JAK) son enzimas que envían señales intracelulares desde los receptores de la superficie celular a una serie de citocinas y factores de crecimiento que participan en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Los iJAK modulan estas vías de señalización, inhibiendo parcialmente la acción de las JAK. Baricitinib modula la acción de JAK1 y JAK2; tofacitinib modula JAK1 y JAK3. Ambas tienen indicación en AR y el Tofacitinib además en APs, PS, CU y otras.

Se administran vía oral. Los efectos secundarios más frecuentes son las infecciones, y la toxicidad hematológica, renal y hepática e hiperlipidemia. Se ha de monitorizar mediante hemograma, función renal y hepática al inicio, después cada 4-8 semanas, con perfil lipídico y posteriormente se pue-

den espaciar los controles en caso de no toxicidad. En caso de alteraciones del perfil lipídico, se debe iniciar tratamiento con estatinas según las recomendaciones habituales.

Antes de iniciar tratamiento con iJAK se debe hacer screening de Tuberculosis (TBC) latente. No se debe iniciar ni mantener el tratamiento en caso de infecciones activas graves, y esta contraindicado su uso durante embarazo y lactancia.

2. FÁRMACOS BIOLÓGICOS.

2.1. ANTI TNF α :

Los inhibidores del TNF α son fármacos que producen un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Existen en la actualidad 5 diferentes, cada uno de ellos con unas peculiaridades particulares. Se emplean en la actualidad para múltiples patologías inflamatorias autoinmunes, reumatológicas, cutáneas, intestinales, y oculares.

La vía de administración es parenteral, intravenosa (iv) para el infliximab y subcutánea (sc) para el resto de los fármacos. La pauta posológica es diferente para cada uno de ellos. Se han descrito, como efectos adversos más frecuentes las infecciones, las reacciones en el sitio de inyección para los subcutáneos y las reacciones infusionales para el infliximab. Se han descrito casos de descompensaciones de insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante, fibrosis pulmonar, PS paradójica, como efectos adversos raros.

No requieren controles especiales de toxicidad analítica. Sin embargo sí que son preceptivas algunas precauciones antes del inicio de esta terapia:

- Descartar una TBC latente y en caso de que se detecte, se debe hacer quimioprofilaxis secundaria y mantenerla al menos un mes antes del inicio del tratamiento anti-TNF α .
- Descartar historia previa de Insuficiencia cardíaca moderada a grave (clase funcional III – IV de la NYHA).
- Se desaconseja el tratamiento en pacientes con antecedente de linfoma, y en aquellos con antecedente de neoplasias solidas que no lleven al menos 5 años libres de enfermedad.
- Se desaconseja en pacientes con enfermedad desmielinizante o fibrosis pulmonar.

Los anti-TNF α , se recomienda de forma general que se administren en asociación con algún FAME, generalmente el MTX, porque se ha demostrado que la asociación favorece la supervivencia del anti-TNF α y mejora la eficacia clínica de los tratamientos. Los fármacos de los que disponemos en la actualidad, sus nombres comerciales, y algunas de sus peculiaridades son:

- Adalimumab (Humira[®], Hulio[®], Imraldi[®], Amgevita[®], Hyrimoz[®]): administración sc quincenal, es frecuente que se produzcan anticuerpos antifármaco que hagan perder su eficacia, hecho que denominamos inmunogenicidad. La asociación con MTX disminuye la probabilidad de inmunogenicidad, y mejora la eficacia del tratamiento, por lo que se recomienda siempre mantener la combinación. Es el anti-TNF α con más indicaciones terapéuticas en diversos escenarios clínicos.
- Infliximab (Remicade[®], Flixabi[®], Inflectra[®], Remsima[®]): administración iv cada 8 semanas en hospital de día, con pauta previa de inducción. Es también muy inmunogénico y también es recomendable mantener la combinación con MTX para evitarla.
- Etanercept (Enbrel[®], Benepali[®], Erelzi[®]): administración sc semanal. Es el menos inmunogénico de los 5 anti-TNF α .
- Golimumab (Simponi[®]): administración sc mensual. Tiene la pauta posológica más cómoda y buenos datos de persistencia.
- Certolizumab pegol (Cimzia[®]): administración sc quincenal. Tiene la peculiaridad de que es el único que está indicado por ficha técnica como compatible durante el embarazo y la lactancia ya que tiene un bajo paso transplacentario y mínima transferencia a la leche materna.

2.2. INHIBIDOR DE LA INTERLEUKINA (IL) 1: ANAKINRA (KINERET[®]) Y CANAKINUMAB (ILARIS[®])

Los inhibidores de la IL-1 reconocen la IL-1 circulante y neutralizan su actividad biológica. Se utilizan en la actualidad con mayor frecuencia para síndromes autoinflamatorios de la edad pediátrica, la enfermedad de Still del adulto, la Artritis idiopática juvenil sistémica, y algunos casos seleccionados de crisis de gota frecuentes.

Ambos se administran de forma sc, el anakinra en pauta diaria, y el canakinumab cada 8 semanas. Como efectos secundarios destacables se encuentra la reacción en el sitio de inyección, citopenias, elevación de transaminasas y las infecciones entre otros. Se debe monitorizar su toxicidad con analítica con función hepática y hemograma al inicio y cada 2 meses.

2.3. AGENTES ANTI-LINFOCITO B:

Belimumab:

El belimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el BAFF, un factor de supervivencia del linfocito B. Su acción conduce a una disminución en el número de linfocitos B y de la síntesis de anticuerpos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se emplea en la actualidad para

pacientes con LES en los que no haya manifestación del sistema nervioso central ni nefritis lúpica grave.

Se administra vía iv cada 4 semanas. Sus efectos secundarios más frecuentes son reacciones infusionales tardías, infecciones, náuseas, diarrea, depresión e insomnio. No precisa un control analítico específico, pero se recomienda monitorizar las inmunoglobulinas periódicamente cada tres meses.

De forma similar a otros fármacos biológicos, antes del inicio del tratamiento conviene tener en cuenta algunas precauciones: se debe realizar screening de TBC latente, no se recomienda la administración de vacunas vivas durante el tratamiento, y se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento en pacientes con cáncer.

El belimumab atraviesa la barrera placentaria, pero no se ha visto teratogenicidad en monos, por lo que podría resultar seguro durante el embarazo; sí que se ha demostrado reducción transitoria del número de linfocitos B. Se recomienda de todas formas retirar 4 meses antes de intentar una gestación. Su elevado peso molecular hace improbable su paso a la leche materna, por lo que no se desaconseja la lactancia materna durante el tratamiento si no hay una alternativa terapéutica.

Rituximab (RTX):

Es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a los linfocitos CD20. Tiene indicación en AR, LES, linfomas, leucemias, y procesos autoinmunes en los que la inmunidad humoral tiene un papel patogénico importante.

Se administra vía iv con dos posologías de administración: la más frecuentemente empleada es la pauta AR (1000 mg cada 15 días cada 6 meses); o bien la pauta linfoma (375mg/m²/semanal durante 4 semanas). Los efectos secundarios más destacables son las infecciones y las reacciones infusionales. Se han descrito casos de neutropenia, por lo que se debe monitorizar al inicio de forma mensual, pudiendo espaciarse los controles posteriormente.

De la misma manera que terapias previas, también el RTX requiere considerar situaciones especiales antes del inicio del tratamiento: se debe realizar screening de TBC latente, en pacientes con cardiopatía isquémica se debe administrar con precaución y vigilancia puesto que se han notificado casos de exacerbación sintomática, las vacunas se recomienda finalizar 4 semanas antes de la primera infusión y están contraindicadas las vacunas de virus vivos o atenuados durante el tratamiento.

Se recomienda retirar RTX entre 6 y 12 meses antes de intentar una gestación. Los datos de RTX durante el embarazo son escasos, por lo que ante posibilidad de una alternativa terapéutica mejor no se debe emplear. En los casos publicados se ha descrito depleción de linfocitos B en los recién nacidos. Se considera un fármaco seguro durante la lactancia ya que su alto peso

molecular hace improbable su excreción por la leche materna, y su biodisponibilidad oral es baja.

2.4. ABATACEPT (ORENCIA[®]):

Abatacept es una proteína de fusión que modula selectivamente una señal coestimuladora clave para la activación completa de los linfocitos T-CD8. Tiene indicación en AR, APs y artritis idiopática juvenil, y se emplea fuera de indicación en la artritis de pacientes con LES.

Tiene dos vías de administración: iv cada 4 semanas y sc semanal. Al igual que los fármacos anti-TNF α , siempre que sea posible se recomienda administración combinada con MTX. Los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones infusionales, la cefalea, las náuseas y las infecciones, habiéndose descrito casos de septicemia. En pacientes broncópatas hay que tener en cuenta que se han comunicado casos de broncoespasmo. Por otro lado también es posible encontrar como efecto secundario migrañas, cistitis, ojo seco. No requiere controles analíticos especiales más allá de la monitorización del MTX cuando se administra en combinación, y requiere similares precauciones a las del resto de terapias biológicas: screening de TBC latente, contraindicación durante infecciones activas graves, contraindicación de vacunas vivas o atenuadas.

No se recomienda su uso durante el embarazo habiendo terapias alternativas, y se recomienda retirar 14 semanas antes de plantear una gestación. Su excreción por la leche materna es improbable por su elevado peso molecular, y además debido a su estructura proteica no es absorbible vía digestiva por lo que se considera seguro durante la lactancia.

2.5. INHIBIDORES DE LA IL-6 (iIL-6): TOCILIZUMAB (ROACTEMRA[®]) Y SARILUMAB (KEVZARA[®]):

Los iIL-6 se unen específicamente a los receptores solubles y unidos a membrana de la IL-6 inhibiendo las señales mediadas por esta IL. Están indicados en el tratamiento de la AR, y además el Tocilizumab en la arteritis de células gigantes y en la artritis idiopática juvenil.

La diferencia entre una molécula y otra es la mayor afinidad de sarilumab por la IL-6 y la pauta posológica y formas de presentación, de manera que tocilizumab tiene una presentación iv que se administra cada 4 semanas, y otra sc que se administra de forma semanal, y sarilumab tiene presentación sc y se administra de forma quincenal.

Los efectos secundarios son similares para ambos fármacos, y son las infecciones, algunas de ellas graves, perforación intestinal en pacientes con antecedentes de diverticulitis y a nivel analítico las citopenias (neutropenia y plaquetopenia), elevación de transaminasas, dislipemia. Se debe hacer el control de toxicidad con analítica con hemograma, transaminasas y perfil

lipídico de forma estrecha al inicio del tratamiento modificando la dosis o retirando el tratamiento si se detectan toxicidades; posteriormente se pueden espaciar los controles.

Se requieren, al igual que con el resto de los tratamientos biológicos, antes del inicio del tratamiento, screening de TBC latente, administrar con precaución en pacientes con diverticulosis colónica, esta contraindicado su uso en el caso de infección activa grave y está contraindicada la administración de vacunas vivas o atenuadas durante el tratamiento.

No hay datos acerca de la seguridad de estos fármacos durante el embarazo, por lo que se desaconseja su empleo, y se recomienda retirar tres meses antes de intentar una gestación. Se desconoce si estos fármacos se excretan por la leche materna, por lo que se desaconseja la lactancia durante su administración.

2.6. USTEKINUMAB (STELARA®):

Es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la subunidad p40 de las IL 12 y 23 impidiendo su unión a su receptor, con lo que inhibe la respuesta inmunitaria mediada por IL-12 e IL-23. Tiene indicación en APs, PS y EC.

Se administra vía sc cada 12 semanas, existe también una presentación iv con la que se hace dosis de inducción en pacientes con EC. Su perfil de seguridad es muy bueno, y como efectos secundarios destacan las infecciones, mareo, cefalea, cansancio, y reacción en el sitio de inyección. No precisa una monitorización analítica específica, pero requiere, como el resto de terapias biológicas, del estudio de precauciones previas antes del inicio con screening de TBC latente, descartar infecciones activas graves, y esta contraindicada la administración de vacunas vivas durante el tratamiento.

Esta contraindicado su empleo en mujeres gestantes por ausencia de datos, y se recomienda retirar 15 semanas antes de intentar una gestación. Se desconoce si se excreta por la leche materna, o si se absorbe vía intestinal, por lo que esta desaconsejada la lactancia durante el tratamiento con Ustekinumab, o bien optar por otra más segura.

2.7. INHIBIDORES DE LA IL-17A: SECUKINUMAB (COSENTYX®) E IXEKIZUMAB (TALZ®):

Anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a la IL-17A bloqueando su acción biológica inflamatoria. Tienen indicación en APs y PS, Secukinumab además en Espondilitis anquilosante (EA).

Se administran vía sc en pauta cada 4 semanas, tras un periodo de inducción y la dosis dependerá de la historia previa del paciente. Para ambos fármacos se han notificado casos de novo o exacerbaciones de EC, por lo que se debe tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que comienzan con diarrea tras inicio de estas terapias. Como efecto secundario más frecuente

se encuentran las infecciones. Concretamente se ha visto un incremento de infecciones por *Cándida* generalmente leves, que no suelen requerir la retirada del tratamiento y que se pueden controlar con tratamiento tópico sin necesidad de retirada del fármaco en la mayoría de los casos. No precisa una monitorización analítica específica.

Antes de inicio del tratamiento se debe realizar screening de TBC latente, esta contraindicada la vacunación de virus vivos o atenuados, y se debe evitar su empleo durante la gestación y la lactancia, dado que en la actualidad no se dispone de datos suficientes sobre su recomendación. En caso de deseo gestacional, se debe retirar el fármaco 10 semanas antes de intentar embarazo.

3. INMUNOMODULADORES.

3.1. MICOFENOLATO MOFETILO Y ÁCIDO MICOFENÓLICO.

Son inhibidores reversibles de la síntesis de novo de guanosina, impidiendo su incorporación al ADN. El Micofenolato de mofetilo es el profármaco del ácido micofenólico. No tiene indicación por ficha técnica en enfermedades reumatológicas, pero se emplea con evidencia sólida fuera de indicación en la nefritis lúpica, las vasculitis asociadas a ANCA, las polimiositis, y la afectación pulmonar intersticial difusa asociada a conectivopatías.

Se administra vía oral, en dosis progresivas en función de tolerancia y toxicidad con dosis objetivo de 3g al día para el Micofenolato de mofetilo y 1.5-2 g al día para el ácido micofenólico, en dosis repartidas en dos tomas para ambos.

Los efectos secundarios descritos son importantes, entre otros, las infecciones, leucopenia, plaquetopenia y anemia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mayor riesgo de neoplasias y linfomas, agitación, temblores, astenia, taquicardia, etc. Se debe monitorizar la toxicidad mediante analítica con hemograma, bioquímica semanal las primeras semanas hasta conseguir la dosis objetivo, y posteriormente se pueden espaciar los controles.

Son fármacos teratogénicos, con lo que están contraindicados en el embarazo. En caso de deseo gestacional tanto el varón como la mujer deberían retirar el fármaco al menos 6 semanas antes de intentar gestación. Esta contraindicada la lactancia.

3.2. AZATIOPRINA:

Es un derivado de la mercaptopurina que antagoniza el metabolismo de las purinas impidiendo la replicación celular. Tiene indicación en enfermedades autoinmunes del tejido conectivo como el LES, la dermatomiositis y polimiositis, la hepatitis autoinmune, etc.

Se administra vía oral en pauta ascendente progresiva en función de tolerancia y toxicidad con dosis objetivo entre 2-2.5 mg/kg/día en dosis única o repartida en dos tomas con las comidas. El ajuste de la dosis depende de la

concentración de la tiopurina metiltransferasa que ayuda al ajuste de dosis en cada paciente, aunque se puede ajustar en función del hemograma y la evolución del volumen corpuscular medio.

Como efectos secundarios importantes destaca la mielosupresión, las infecciones, y la intolerancia digestiva en forma de náuseas, vómitos y diarreas. Puede causar también mialgias y artralgias, elevación de transaminasas y colestasis. La monitorización de la toxicidad se debe hacer de forma estrecha hasta alcanzar la dosis objetivo mediante análisis de sangre con hemograma, función hepática, y bioquímica general. Se debe ajustar en pacientes con función renal alterada.

Durante el tratamiento con Azatioprina no deben administrarse vacunas de virus vivos o atenuados. Es un fármaco seguro durante el embarazo y la lactancia.

3.3. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA A Y TACRÓLIMUS.

Los inhibidores de la calcineurina disminuyen la respuesta inmunitaria celular inhibiendo la producción de anticuerpos T-dependientes y la producción y liberación de citoquinas. El Tacrólimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina A. Los empleamos actualmente en reumatología en LES, enfermedad de Beçhet, dermatomiositis o polimiositis, esclerodermia, o vasculitis.

Se administran vía oral ajustando las dosis en función de los niveles de fármaco en sangre y la tolerancia a los mismos. Estos fármacos presentan múltiples interacciones medicamentosas puesto que se metabolizan en el hígado a través del sistema del citocromo P450, y conviene revisar los tratamientos concomitantes para ajustar y tener en cuenta estas interacciones antes del inicio y posteriormente en la monitorización.

Son fármacos con gran cantidad de efectos secundarios, entre los que conviene destacar el deterioro de la función renal, la hipertensión arterial, temblores, cefalea, mialgia, hipertricosis, fatiga, náuseas... entre otros. El control de la toxicidad se debe hacer mediante determinación de los niveles de fármaco, determinación de creatinina, transaminasas, lípidos, y ácido úrico de forma estrecha los primeros 6 meses de tratamiento. Hay que controlar también la tensión arterial y en el caso del Tacrólimus realizar electrocardiograma y ecocardiograma por la posibilidad de miocardiopatía hipertrófica (más frecuente en edad pediátrica).

La ciclosporina A no se ha demostrado que sea teratogénica pero hay poca experiencia de su uso durante el embarazo por lo que se recomienda una alternativa más segura si es posible. El Tacrólimus también se debe evitar en caso de embarazo. Ambos son compatibles con la lactancia.

*Se adjunta al final del capítulo una tabla resumen con los fármacos y algunas de las situaciones clínicas comentadas.

4. PAPEL DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN RELACION CON LAS TERAPIAS EN REUMATOLOGÍA.

4.1. ANTE LA DUDA: INTENTAR CONTACTAR.

La escasa coordinación entre la atención primaria y especializada es un problema común en muchos sistemas sanitarios, incluido el español. Para conseguir una correcta atención de los pacientes se necesita colaboración de los distintos servicios y estamentos a lo largo del recorrido asistencial. Concretamente si buscamos la excelencia en la atención del paciente reumático en general, es indispensable la participación de muchos “actores”. El reumatólogo conoce que las enfermedades que trata y los tratamientos que utiliza requieren, sobretudo en los comienzos de la enfermedad, de un control estrecho y una buena coordinación, de la que no puede hacerse cargo él solo. De ahí que muchos servicios de reumatología disponen de enfermería especializada, consultas de atención telefónica y atención de posibles urgencias, y generalmente los pacientes son conocedores de estas vías de comunicación. Suele ser menos frecuente la comunicación telefónica con médicos de atención primaria, sin embargo, esta es una herramienta de fácil acceso y gran utilidad que se puede emplear en caso de necesidad.

Como herramienta fundamental para la comunicación, disponemos de la historia clínica electrónica, a la que los médicos de atención primaria deben tener acceso, no obstante, si no es así, cada paciente recibe informes con su diagnóstico, su situación clínica actualizada, y el tratamiento a seguir en cada visita. Son siempre estos informes los que tienen mayor validez.

4.2. ANTE LA APARICIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO:

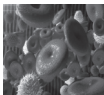
En los inicios de los tratamientos, como se ha explicado con anterioridad a lo largo del capítulo, es posible que surjan intolerancias, toxicidades, o dudas. También de forma habitual los pacientes tienen la posibilidad de una atención telefónica con enfermería especializada en muchos servicios. Si el paciente consulta con el médico de atención primaria, un conocimiento mínimo de las terapias que precisan estos pacientes, le podrá ayudar a resolver la situación en gran parte de los casos. En todo caso, en caso de duda, es posible intentar un contacto telefónico para dar una rápida orientación y valoración de la situación o la duda.

4.3. ANTE LA APARICIÓN DE SITUACIONES MÉDICAS INTERCURRENTES:

El reumatólogo tiene que tener conocimiento de las complicaciones médicas que sufre el paciente, puesto que en ocasiones, esas situaciones médicas nuevas, pueden incurrir en una modificación terapéutica. De esa manera:

- Se le deberán remitir de forma preferente siempre los casos de embarazo o neoplasias ya que, como hemos visto, estos pacientes pueden requerir un cambio en su tratamiento de fondo.
- Los pacientes en tratamiento con alguna de las terapias anteriormente nombradas, tienen mayor tendencia a las infecciones. Las infecciones en estos pacientes convendrá realizar siempre un esfuerzo de identificación microbiológica, puesto que puede haber gérmenes atípicos o resistentes. Además las pautas de tratamiento antibiótico habrán de ser intensificadas, considerando a estos pacientes en situación de inmunosupresión. Hay que tener en cuenta también que algunas de estas terapias suprimen vías inflamatorias implicadas en la pirexia, por lo que estos pacientes, podrían presentar una infección grave y encontrarse apiréticos. En caso de infecciones leves, y sospecha viral clara, es posible que se pudiera mantener simultáneamente el tratamiento, pero de forma general, ante una infección activa, conviene una suspensión temporal del mismo hasta resolución.
- También por la mayor tendencia a las infecciones, conviene que estos pacientes se vacunen de forma anual de la gripe estacional, y valorar en circunstancias de riesgo la posibilidad de vacunar de VVZ (pacientes añosos, con corticoides e inmunosupresores).
- Las cirugías programadas, requieren adecuaciones de las pautas posológicas en algunos tratamientos, tanto por el riesgo de infección como por la interferencia en la cicatrización por lo que, de forma general, se recomienda suspender la dosis previa y no reanudar hasta retirada de los puntos. No obstante en cirugías menores y en función de la situación clínica del paciente es posible que esto no fuera recomendable, por lo que se recomienda consultar en cada caso particular.
- En casos de otras patologías como eventos cardiovasculares o fracturas osteoporóticas, aunque no requieren una derivación inmediata, sí se habrá de poner en conocimiento al reumatólogo de estas situaciones.
- Conviene no confundir las reacciones en el punto de inyección con reacciones alérgicas. Las reacciones en el punto de inyección, pueden no producirse en las primeras dosis del tratamiento sino en sucesivas. Se trata de una reacción localizada en el lugar donde se ha administrado la última dosis, que aparece al poco tiempo de la administración, en forma de placa eritematosa dolorosa o pruriginosa. Las reacciones alérgicas al fármaco se producirían en las primeras dosis, y en forma de reacción urticarial generalizada, u otras lesiones habituales típicas de las reacciones alérgicas. Algunos fármacos, como el Enbrel y el Simponi, la tapa de la aguja precargada

contiene látex, y podría producir reacción en personas con sensibilidad al látex. Las reacciones en el punto de inyección no son motivo de retirada del fármaco, salvo que sean muy sintomáticas. Hay que descartar, cuando aparecen, que la técnica de administración y recomendaciones de preparación de la inyección es la adecuada.

Fármacos					
Metotrexate	Ajuste de dosis. Contraindicado si IR grave.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar. Asociar Ác fólico.	Evitar.	Contraindicado.
Leflunomida	Contraindicado en IR grave.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar.	Contraindicado.	Contraindicado.
Sulfasalazina	Contraindicado en IR grave.	Ajuste dosis en IH grave.	Monitorizar. Asociar Ác fólico.	Compatible.	Seguro. Infertilidad masculina.
Hidroxicloroquina	Precaución en IR.	Seguro.	Raro.	Compatible.	Seguro.
Tofacitinib	Ajuste de dosis.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Evitar.	Contraindicado.
Baricitinib	Ajuste de dosis.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Evitar.	Contraindicado.
Apremilast	Ajuste de dosis en IR grave.	Seguro.	Seguro.	Evitar.	Contraindicado.
Adalimumab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Compatible.	Probablemente seguro.
Certolizumab pegol	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Seguro.
Etanercept	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Compatible.	Probablemente seguro.
Infliximab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Compatible.	Probablemente seguro.
Golimumab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Compatible.	Probablemente seguro.
Anakinra	Ajuste de dosis.	Seguro.	Monitorizar toxicidad.	Bastante seguro.	Probablemente seguro.
Canakinumab	Seguro.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Bastante seguro.	Probablemente seguro.
Belimumab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Bastante seguro.	Probablemente seguro, pero desaconsejado.
Rituximab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Bastante seguro.	Probablemente seguro, pero desaconsejado.
Abatacept	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Bastante seguro.	Probablemente seguro, pero desaconsejado.
Tocilizumab	Seguro.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Evitar.	Contraindicado.

Sarilumab	Seguro.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Evitar.	Contraindicado.
Ustekinumab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Evitar.	Contraindicado.
Secukinumab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Evitar.	Contraindicado.
Ixekizumab	Seguro.	Seguro.	Seguro.	Evitar.	Contraindicado.
Micofenolato mofetilo y ácido micofenólico	Ajuste de dosis en IR grave.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Evitar.	Contraindicado.
Azatioprina	Precaución.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Compatible.	Seguro.
Ciclosporina	Ajuste de dosis. Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Seguro.	Compatible.	Solo en caso de no haber alternativa.
Tacrolimus	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Monitorizar toxicidad.	Compatible.	Solo en caso de no haber alternativa.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ “Órdenes de tratamiento en reumatología 2018” 5ª Edición. L. Silva J.L. Andréu ISBN: 978-84-9110-287-8
- ² “Consenso SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas” J.G. Reino et al. Reumatología Clínica (English Edition), Volume 7, Issue 5, September–October 2011, Pages 284–298.
- ³ “Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER” C. Rodríguez Lozano. Reumatología Clínica Volume 6, Supplement 3, March 2011, pages 1-6.
- ⁴ “Optimizing Clinical Use of Biologics in Orthopaedic Surgery: Consensus Recommendations From the 2018 AAOS/NIH U-13 Conference” Constance R. Chu et al J Am Acad Orthop Surg. 2019 Jan 15; 27(2): e50–e63.

Capítulo 14

Recomendaciones de enfermería en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

*Isabel Balaguer Trull
Inma Valiente Campos
Cristina Campos Fernández
Amalia Rueda Cid
Clara Molina Almela
María Dolores Pastor Cubillo
Juan José Lerma Garrido
Mónica Descalzo Alfonso
Javier Calvo Catalá*

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la enfermería abarca la atención autónoma y en colaboración dispensada a personas de todas las edades, familias, grupos y comunidades, enfermos o no, y en todas circunstancias. Comprende la promoción de la salud, la prevención de enfermedades y la atención dispensada a enfermos, discapacitados y personas en situación terminal.

La promoción de la salud hace referencia a los medios necesarios para mejorar la salud y ejercer un mayor control sobre la misma y que comprenden educación sanitaria, dieta y ejercicio, suspensión de hábitos tóxicos, desarrollo de habilidades personales y sociales, etc.

Por su parte, la prevención de la enfermedad abarca medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de los factores de riesgo, sino también a detener su avance y a atenuar sus consecuencias una vez establecida (control de los síntomas, prevención de complicaciones, prevención cardiovascular, etc.)

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la producción de autoanticuerpos y la destrucción de tejidos por el propio sistema inmune del individuo. Presentan un espectro clínico muy variado con síntomas inespecíficos como síndrome constitucional, febrícula, artromialgias, exantema, adenopatías y manifestaciones específicas del órgano, como el síndrome seco o el fenómeno de Raynaud, que pueden ser la forma de presentación de múltiples enfermedades.

Muchos pacientes se estudian al principio para descartar procesos infecciosos o neoplásicos, antes de tenerse en consideración el diagnóstico de una EAS.

LAS EAS POSEEN DOS CARACTERÍSTICAS ESENCIALES:

1. Todas comparten un fallo del sistema inmune del organismo que deja de realizar su trabajo adecuadamente (defendernos de las agresiones externas) y pasa a producir daño en nuestros propios tejidos y células (enfermedad autoinmune).
2. Prácticamente no existe órgano o tejido que no pueda verse afectado por las EAS, siendo habitual que dichas afectaciones sean múltiples y simultáneas (enfermedad sistémica).

Grupo de enfermedades con elementos comunes:
- Mecanismos autoinmunes mal conocidos
- Afectación sistémica
- Inflamación centrada en el tejido conjuntivo
Diagnóstico difícil
- Ausencia de datos característicos
Respuesta de la inflamación al tratamiento
- Nula para antibióticos
- Favorable para glucocorticoides e inmunosupresores
Necesidad de enfoque multidisciplinario
- Decisiones difíciles y trascendentes
- Afectación multiorgánica

Figura 1. Características fundamentales de las enfermedades autoinmunes sistémicas

Existen diferentes modalidades de enfermedades autoinmunes, desde las que son muy específicas para un solo órgano hasta las sistémicas.

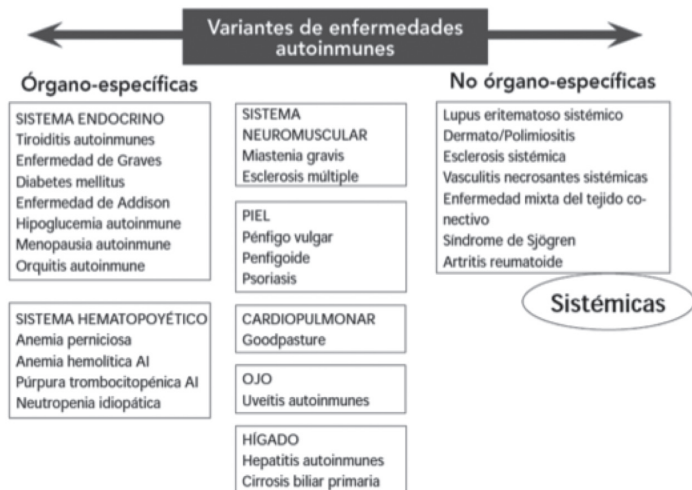


Figura 2. Distintas clases de enfermedades autoinmunes, desde las que afectan a un solo órgano hasta las sistémicas (*AI=autoinmune)

¿CÓMO AFECTAN ESTAS ENFERMEDADES A LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES?

El impacto en la calidad de vida del paciente con EAS es múltiple e incluye factores de orden:

- Físico (percepción del estado general, vitalidad...)
- Social (capacidad de mantener relaciones sociales)
- Funcional (capacidad para realizar determinadas tareas)
- Psicológico (cuadros asociados de ansiedad o depresión)
- Orgánico (afectación en ocasiones irreversibles de órganos vitales)

El alivio de los síntomas, el retraso del avance de la enfermedad crónica y las mejoras en la capacidad funcional deben ser los principales objetivos estratégicos del manejo del paciente con EAS.

RECOMENDACIONES GENERALES

El tratamiento no farmacológico es indispensable en el manejo de estas enfermedades, sobre todo, para evitar complicaciones y prevenir posibles efectos adversos de los fármacos utilizados.

Aunque cada enfermedad tiene una presentación clínica diferente, algunas recomendaciones son útiles para todas las patologías e imprescindibles para que el paciente pueda afrontar su enfermedad de la mejor manera posible.

1. Proporcionar información y recomendaciones generales al paciente y sus familiares para llevar una vida normal desde el punto de vista familiar, laboral y social.

Una información adecuada es un buen método para resolver dudas e incertidumbres. Pero hay que saber dónde y de qué forma conseguirla, ya que tan positivo resulta obtenerla de forma correcta como negativo hacerlo de forma inadecuada.

Aprender a convivir con la enfermedad: el paciente debe saber valorar su estado clínico y manejar su tratamiento, pero no obsesionarse con esta problemática. La enfermedad no debe ocupar todo el tiempo del paciente ni limitarle en exceso.

2. Seguir una correcta adherencia al tratamiento

Es frecuente que los pacientes con EAS tengan que tomar diversos tipos de tratamientos de forma crónica, algunos de los cuales pueden conllevar varios efectos secundarios. Todo ello puede provocar reticencias e indisciplinas a la hora de tomar los medicamentos tal y como han sido prescritos. No obstante, los pacientes deben concienciarse de que una correcta adherencia es fundamental para un buen control de la enfermedad y evitar secuelas irreversibles.

3. Controlar los factores de riesgo cardiovascular

Los pacientes con EAS tienen una incidencia de eventos cardiovasculares mayor que en la población general. Esto se debe a factores dependientes de la enfermedad, así como a ciertos tratamientos. Un buen control de la actividad inflamatoria es necesario para minimizar estos riesgos. Adicionalmente se debe también intentar reducir al mínimo los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la obesidad, la hipertensión o la hipercolesterolemia.

4. No fumar

El consumo de tabaco constituye uno de los principales riesgos para la salud del individuo y es la causa más importante de morbi-mortalidad prematura y prevenible en cualquier país desarrollado. El tabaco es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, respecto a las cuales muestra una relación de tipo dosis-dependiente para ambos sexos.

El beneficio ocasionado por el cese en el consumo de tabaco aparece casi de inmediato. Todos los fumadores deberían recibir consejo y tratamiento, si lo aceptan.

5. Prevención de Osteoporosis

En las enfermedades que se utilicen corticoides (fundamentalmente miopatías, vasculitis, arteritis de células gigantes y polimialgia reumática) se recomienda realizar una prevención activa de Osteoporosis, que incluya medidas generales (ingesta adecuada de calcio y vitamina D, exposición solar, prevención de caídas...) y tratamiento farmacológico si se utilizan los corticoides durante periodos prolongados o a dosis elevadas.

6. Promover el autocuidado

Como en cualquier enfermedad crónica, la implicación de los pacientes en el manejo de la misma resulta esencial. Los pacientes deben aprender a vigilar sus síntomas, conocer qué medicaciones puede variar de dosis o tomar a demanda en función de los síntomas y cuáles no, y colaborar de forma disciplinada en todas aquellas medidas no farmacológicas indicadas por el médico y/o la enfermera.

A continuación, se repasan las EAS más relevantes y las recomendaciones más adecuadas para cada una de ellas.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad muy heterogénea, tanto en sus manifestaciones clínicas como en su curso clínico. Es más frecuente en el sexo femenino y en determinadas razas, y su pico de incidencia se sitúa entre los 15 y los 40 años de edad.

La actividad del LES fluctúa en el tiempo, pudiendo estar ausente durante períodos variables y añadir o no daño acumulado en el curso de la enfermedad.

SÍNTOMAS

La sintomatología del LES es muy heterogénea, pudiendo verse afectados diversos órganos importantes y con manifestaciones muy variadas:

Alteración del estado general	- Síndrome constitucional - Fiebre, astenia, pérdida de apetito y de peso
Manifestaciones musculoesqueléticas	- Artritis - Osteoporosis - Mialgias
Manifestaciones cutáneas	- Erupciones (eritema malar) - Fotosensibilidad - Aftas - Alopecia
Manifestaciones renales	- Nefritis lúpica - HTA - Insuficiencia renal
Manifestaciones cardiopulmonares	- Pericarditis - Pleuritis
Manifestaciones hematológicas	- Anemia, leucopenia, trombopenia - Síndrome antifosfolípido
Manifestaciones neuropsiquiátricas	- Convulsiones - Accidentes cerebrovasculares - Psicosis
Manifestaciones digestivas	- Peritonitis - Hepatitis lúpica

RECOMENDACIONES

Actividad física

- Es recomendable para este tipo de pacientes, ya que el ejercicio mejora el estado de ánimo y la autoestima. Asimismo, tiene efectos positivos a nivel del sistema cardiovascular y óseo, ambos afectados frecuentemente por comorbilidades como la aterosclerosis o la osteoporosis.
- Es aconsejable realizar actividades como caminar, nadar o montar en bicicleta, para prevenir la debilidad muscular. También hay que aprender a alternar las actividades habituales con periodos de descanso, para controlar la fatiga.

Protección solar

- La radiación ultravioleta es un factor patogénico en el lupus. Está demostrado que las lesiones cutáneas específicas del lupus pueden ser

inducidas o empeoradas por la exposición solar y la fotosensibilidad es frecuente en estos pacientes. Se debe insistir en una correcta protección frente a la exposición solar que debe ser estricta en los pacientes con afectación cutánea y recomendable en el resto de afectados.

- Los tonos claros de piel, así como la presencia de anticuerpos anti-Ro/anti-La, se asocian a mayor frecuencia de afectación cutánea y fotosensibilidad.
- Los protectores solares han demostrado ser beneficiosos sólo cuando se usan correctamente, con aplicaciones repetidas cada dos horas y, aproximadamente 20 minutos antes de la exposición al sol.

No fumar

- Es conocido que el tabaco tiene efectos perniciosos en diversas manifestaciones lúpicas, especialmente en las cutáneas y también que es un factor de riesgo para que los pacientes puedan sufrir eventos cardiovasculares isquémicos.
- En el lupus, el tratamiento de elección son los antipalúdicos y, se ha demostrado que la nicotina produce una importante inhibición sobre su eficacia.

Alimentación

- La dieta debe ser equilibrada con alimentos con bajo contenido en grasa, sal y azúcar y alto contenido de fibra.
- Si hay afectación renal o hipertensión arterial hay que evitar los alimentos salados.

Planificar los embarazos

- En pacientes con lupus el embarazo puede afectar al curso de la enfermedad, al igual que la enfermedad puede producir complicaciones obstétricas o fetales comprometiendo el resultado final.
- Una correcta planificación del embarazo, en momentos alejados de las fases de actividad, y una monitorización del mismo, mejora el desarrollo de la concepción, ya que un lupus activo no sólo representa un perjuicio para la madre, sino que también es contraproducente para su hijo (aparición de lupus neonatal, malformaciones cardíacas controlables durante el embarazo...)

¡Cuidado de las infecciones!

- Los pacientes con lupus tienen un riesgo aumentado de padecer ciertas infecciones, sobre todo aquellos que cursan con un brote grave de la enfermedad, tienen afectación renal crónica o reciben dosis altas de medicamentos inmunosupresores.
- Las infecciones son una de las causas más frecuentes de morbilidad en estos pacientes, por lo que se debe tener especial cuidado y vigilancia frente a ellas, seguir adecuadamente con las medidas de prevención y las indicaciones sobre la administración de vacunas recomendadas.

Tratamiento

- Belimumab (BLM) es la primera terapia biológica con indicación específica para LES en la ficha técnica. Es un anticuerpo monoclonal humano soluble que inhibe al estimulador del linfocito B, una citocina clave para la supervivencia de los linfocitos B y que está sobreexpresada en el LES.
- Se recomienda que la primera inyección subcutánea de Benlysta se lleve a cabo bajo la supervisión de un profesional sanitario en un entorno suficientemente cualificado para el manejo de reacciones de hipersensibilidad, si fuera necesario. El profesional sanitario debe proporcionar una formación adecuada en técnica subcutánea y en el conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad.
- La administración de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración debe interrumpirse y administrar tratamiento médico adecuado.
- El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las dos primeras dosis; sin embargo, debe tenerse en cuenta el riesgo en cada administración.
- Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativas pueden tener un mayor riesgo.
- Es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la administración, o varios días después.
- También se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda, con síntomas entre los que se incluyen, erupción cutánea, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la aparición de trombosis, tanto venosas como arteriales, complicaciones durante el embarazo (fundamentalmente abortos de repetición y partos prematuros), junto con la presencia de anticuerpos que van dirigidos frente a fosfolípidos aniónicos denominados anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o estar asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES).

RECOMENDACIONES

- Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo, etc.) y evitar las situaciones predisponentes a nuevos eventos trombóticos (fármacos, cirugía,

enfermedades concomitantes, inactividad prolongada, etc.), ya que juegan un papel fundamental en el desarrollo de trombosis en pacientes con AAF y/o SAF.

- En pacientes con SAF obstétrico sin trombosis, después del embarazo existe mayor riesgo de eventos trombóticos que en la población general, por lo que se recomienda el seguimiento y corregir los factores de riesgo cardiovascular.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren consiste en una inflamación crónica, de causa desconocida y de naturaleza autoinmune, de las glándulas de secreción externa (especialmente, lacrimales y salivares), que provoca la disminución de la producción de lágrimas y de saliva y, consecuentemente, una sequedad mantenida, intensa y molesta de la boca (xerostomía) y de los ojos (xeroftalmia).

Afecta de manera predominante a mujeres después de la menopausia.

Existen dos formas de síndrome de Sjögren: primario si no se asocia a otra enfermedad autoinmune y, secundario, si aparece junto otra enfermedad autoinmune como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o cirrosis biliar primaria.

SÍNTOMAS

Xerostomía (sequedad oral)	- Dificulta deglución alimentos - Facilita infecciones encías y dientes - Tumefacción glándulas salivares
Xeroftalmía (sequedad ocular)	- Carencia lágrimas - Irritación conjuntiva - Lesiones ulceradas córnea
Disminución de secreciones	- Cutánea (↓ humedad) - Bronquial (tos irritativa) - Vaginal (dispareunia)
Manifestaciones extraglandulares	- Musculoesqueléticas - Vasculares - Neurológicas - Digestivas, hepatobiliares y pancreáticas - Pulmonares - Renales - Cutáneas - Endocrinológicas - Linfoma (El SS se relaciona con un aumento del riesgo de LNH de células B)

RECOMENDACIONES

Como primera línea de tratamiento son imprescindibles medidas ambientales y hábitos de vida correctos:

- Mantener una buena hidratación oral
- Un ambiente húmedo con el uso de humidificadores
- Evitar el aire acondicionado, las corrientes de aire, la exposición a polvo e irritantes
- Evitar las bebidas con cafeína, las comidas pastosas y secas, el consumo de tabaco y alcohol y los fármacos con acción anticolinérgica.

Xerostomía. El objetivo principal del paciente con boca seca es la hidratación de la mucosa oral:

- Beber sorbos de agua o líquidos no azucarados, como la leche, durante todo el día y la noche.
- Utilizar productos que no contengan detergentes, que no irritan las mucosas ni producen descamación y tienen un pH neutro. Se pueden encontrar en forma de pasta, colutorio, espray, comprimido para chupar, gel humectante, chicles y sustituto salival.
- Para conseguir un aumento del flujo salival podemos emplear chicles y caramelos sin azúcar, mantener en la boca sustancias inertes (huesos de aceituna o cereza), o ingerir a lo largo del día alimentos que requieran una masticación vigorosa, como el apio o la zanahoria, una técnica que resulta eficaz en individuos que conservan cierta función salival.
- La prevención y tratamiento de la caries es una tarea primordial. La correcta higiene oral y el mantenimiento de un pH oral adecuado es imprescindible para no favorecer la desmineralización y la caries.

Xeroftalmía

- Suplir la carencia de lágrimas con lubricantes artificiales (lágrimas, geles y pomadas), de forma sistemática, utilizándolos con gran frecuencia.
- Por la mañana, después de levantarse, es útil poner un paño o gasas húmedas sobre los ojos, durante varios minutos.
- Utilizar gafas protectoras, especialmente en días de viento o cuando se permanezca al aire libre, en días calurosos o expuestos a aire acondicionado.
- El consumo oral de ácidos grasos omega-3 se ha asociado con una disminución de la evaporación de la lagrime, una mejoría de los síntomas y aumento de la secreción lagrimal.
- Deben realizarse revisiones oftalmológicas periódicas.

Más sequedad

- Para evitar la sequedad de la piel, es conveniente aplicar sobre ella aceites y cremas hidratantes, pero siempre sobre la piel húmeda, preferentemente después del baño, con un secado ligero. Evitar el uso

de jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol, y evitar la exposición solar prolongada. No olvidar la hidratación labial.

- Las medidas generales en el tratamiento de la sequedad nasal incluyen evitar la obstrucción, mantener limpia la vía nasal mediante el uso de lavados con suero fisiológico o preparados de agua de mar, utilizar humidificadores y emplear hidratantes y lubricantes.
- En el tratamiento de la sequedad vaginal se recomienda el uso de lubricantes solubles en agua, ya que los lubricantes a base de aceites o grasas alteran el mecanismo fisiológico de limpieza vaginal.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerodermia o esclerosis sistémica es una enfermedad reumática autoinmune sistémica en la que el sistema inmunitario se activa y ataca por error a los tejidos sanos del propio cuerpo produciendo una alteración del colágeno. Afecta principalmente a la piel, aunque también puede provocar daños en otros órganos como pulmón, corazón, riñón, tubo digestivo o articulaciones.

El engrosamiento de la piel es la principal característica patognomónica.

SÍNTOMAS

Afectación cutánea	Induración de la piel	Calcinosis	Telangiectasias
Fenómeno de Raynaud	Fenómenos isquémicos transitorios	Palidez y/o cianosis de los dedos	Úlceras digitales
Afectación muculoesquelética	Artralgias	Induración de la piel	Limitación movilidad articular
Pulmón y corazón	Fibrosis difusa pulmones (tos y disnea)	Hipertensión pulmonar	Alteraciones del ritmo cardiaco
Afectación renal	Crisis renal esclerodérmica	HTA intensa	Insuficiencia renal
Alteraciones digestivas	Alteración motilidad esófago	Pirosis, disfagia o regurgitación	Malabsorción y pérdida de peso

RECOMENDACIONES

Lo fundamental en el tratamiento de la esclerosis sistémica es la prevención y evitar los factores que puedan empeorar la enfermedad y causar úlceras y graves lesiones por falta de riego sanguíneo en los dedos.

Protección contra el frío y cambios bruscos de temperatura

- Para prevenir el Raynaud y las úlceras es imprescindible protegerse correctamente del frío, utilizando guantes, calcetines y calzado adecuados y evitando la manipulación de congelados. También es

importante protegerse el cuerpo con ropa de abrigo, porque el fenómeno de Raynaud puede aparecer no solo con el frío en las manos, sino cuando se siente frío en el cuerpo. Algunos pacientes utilizan calentadores de manos, pequeños aparatos que funcionan con pilas, son muy útiles y pueden llevarse fácilmente en el bolsillo.

Dejar de fumar

- La nicotina es un estímulo muy intenso para la constricción de los vasos sanguíneos y empeora mucho el fenómeno de Raynaud y aumenta la posibilidad de aparición de úlceras digitales. Además, produce efectos adversos sobre el sistema circulatorio y pulmonar y aumenta el riesgo de cáncer.

Evitar situaciones que origines estrés o ansiedad

- Se ha demostrado que el estrés también aumenta la contracción de las arterias que llevan la sangre a los dedos, y empeora el fenómeno de Raynaud. Muchos pacientes con esclerodermia refieren, además, que empeoran sus síntomas cuando sufren una situación de estrés.
- Como en todas las enfermedades crónicas, un estado de ánimo relajado ayuda a encontrarse mejor y a tener más energía para enfrentarse a los problemas que provoca la enfermedad.

Cuidado adecuado de la piel

- El endurecimiento de la piel suele acompañarse de sequedad de ésta, a veces muy intensa. Es imprescindible tener una higiene adecuada y una hidratación constante de la piel. Usar cremas con protección solar para evitar la hiperpigmentación de las zonas afectadas.
- Vigilar y cuidar las heridas, aunque sean pequeñas y, tener cuidado durante las tareas diarias como jardinería, cocinar o incluso abrir el correo para evitar cortes en la piel.

Ejercitar las zonas afectadas

- Conviene ejercitar el movimiento de las zonas afectadas (manos, pies, rodillas, codos, etc.) para evitar la atrofia de los músculos y la rigidez de las articulaciones y sobre todo las contracturas articulares. La fisioterapia puede mejorar la movilidad de las manos y de la cara. En algunos casos la rehabilitación especializada puede ayudar a mejorar las contracturas y la movilidad articular.

Medidas antirreflujo

- Evitar comidas copiosas (aumentar el número de tomas y disminuir la cantidad de las mismas).
- Evitar determinados alimentos que puedan favorecer la pirosis como las grasas, comidas muy condimentadas, chocolate, bebidas gaseosas, café o té.
- Elevar la cabecera de la cama 10-15 cm.
- No acostarse hasta 2-3 horas después de las comidas.

Ojo con algunos fármacos

- Algunos medicamentos que inducen vasoconstricción pueden empeorar el fenómeno de Raynaud, especialmente los betabloqueantes, que se utilizan para tratar la tensión arterial y algunos problemas cardíacos, y los ergotamínicos, que se utilizan para tratar las migrañas.

ÚLCERAS DIGITALES

- Las úlceras digitales (UD) son lesiones dermoepidérmicas isquémico-necróticas, con pérdida de sustancia, que aparecen en los pulpejos de los dedos como complicación del fenómeno de Raynaud grave.
- Afectan a la mitad de los pacientes con ES, y son más frecuentes en pacientes con afección cutánea difusa.
- Son extremadamente dolorosas y condicionan una disminución de la calidad de vida y una limitación importante de la actividad laboral y de las actividades de la vida diaria.
- Su curación suele ser lenta (entre 3 y 15 meses), frecuentemente con atrofia y resorción digital.
- Las infecciones son frecuentes, siendo *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* los gérmenes más habituales.

Tratamiento de las úlceras digitales isquémicas

Dado que la aparición de las úlceras digitales es una complicación de difícil curación es fundamental incidir en las medidas de prevención:

- Evitar la exposición a bajas temperaturas o a todas las situaciones que les provoquen fenómeno de Raynaud.
- Evitar traumatismos de repetición.
- Mantener la piel bien hidratada.
- Abandono del tabaco, ya que fumar cuadruplica el riesgo de UD.

Además de los tratamientos farmacológicos se deben realizar medidas terapéuticas locales.

- Realizar cura en ambiente húmedo, es más rápida, mantiene las heridas menos inflamadas y son menos dolorosas.
- Intentar desbridar lo antes posible el tejido desvitalizado
 - Deslaminado con bisturí si la costra está muy seca
 - Desbridamiento cortante o enzimático si está blanda

Rehidratar con Vitamina E

- Estimula el crecimiento y la estabilización del tejido de granulación
- Estimula la epitelización y actúa como antiinflamatorio a nivel endotelial

PROTOCOLO CURACIÓN ÚLCERAS ESCLERODERMIA	
NO INFECTADA	INFECTADA
1. Limpieza agua y jabón	1. Pasos 1,2,3,4 igual
2. Desbridar costra (deslaminar o humedecer para desbridar)	2. Apósito antimicrobiano tipo malla, sin plata o con plata
3. Fomento de la solución de Polihexanida	3. Si está seca aplicar hidrogel
4. Secar bordes úlcera, no el interior	4. Cubrir con apósito hidrocoloide
5. Hidrogel	5. Frecuencia de curas c/24h
6. Cubrir con doble cobertura de apósito de malla + gasa y apósito adhesivo	
7. O cubrir con apósito hidrocoloide	
8. Frecuencia de curas c/48h	

Figura 3. Protocolo de curación de las úlceras causadas por la esclerodermia

ÚLCERAS CON DEPÓSITOS DE CALCINOSIS

- La calcinosis se define como la calcificación patológica de los tejidos blandos. Los depósitos de calcio pueden encontrarse tanto a nivel dérmico, subcutáneo o alrededor de estructuras más profundas. Generalmente suelen ser asintomáticos, pero se vuelven dolorosos en caso de ulceración y/o infección.
- El tratamiento local pasa por la exéresis ambulatoria del depósito de calcio, siempre que sea superficial y esté desprendido de los bordes de la úlcera.
- En caso de localizaciones más profundas o más extensas la cirugía es el tratamiento de elección, ya que permite el desbridamiento radical y reconstrucción estética y funcional de las zonas afectadas, a veces mediante colgajos.

MIOPATÍAS

Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades musculares que afectan principalmente a los músculos estriados, es decir, a los responsables de la normal movilidad del cuerpo. Se consideran enfermedades sistémicas, ya que con frecuencia también se dañan otras estructuras, como la piel, las articulaciones, el pulmón, el corazón o el aparato digestivo. Se caracterizan clínicamente por debilidad muscular proximal y simétrica progresiva, acompañada de disminución de la resistencia muscular y fatiga.

Se diferencian fundamentalmente tres tipos de miopatías:

- Poliomiocitis
 - Debilidad muscular difusa de predominio proximal
- Dermatomiositis
 - Debilidad muscular + lesiones cutáneas características (pápulas de Gottron/eritema heliotropo)
- Miositis por cuerpos de inclusión
 - Debilidad y atrofia muscular lentamente progresiva; afección selectiva del cuádriceps femoral y flexores de los dedos.

SÍNTOMAS

Debilidad muscular	- Hombros, caderas y cuello: imposibilidad ABVD - Cuello y faringe: disfagia
Afectación pulmonar	- Neumopatía intersticial - Fibrosis pulmonar
Manifestaciones cutáneas	- Fotosensibilidad - Pápulas de Gottron/eritema heliotropo
Afectación cardíaca	- Miocarditis - Insuficiencia cardíaca y arritmias

RECOMENDACIONES

Los objetivos son el control de la inflamación muscular, mejorar la debilidad, evitar la incapacidad y las complicaciones.

Ejercicio

- Los objetivos del ejercicio son preservar y mejorar la función muscular, prevenir la atrofia asociada a la inactividad y evitar las contracturas articulares.
- Solo cuando la fuerza es de 3/5 puede iniciarse un programa activo asistido con ejercicios isotónicos e isométricos, y cuando se acercan a la normalidad (4/5) se puede iniciar un programa con pesas.
- Se iniciará entrenamiento aeróbico al recuperar la fuerza.

Fotoprotección solar y tratamiento del prurito

- En pacientes con Dermatomiositis se deben usar filtros solares de alta protección.
- Para el prurito están indicados antihistamínicos, medidas tópicas e incluso de corticoides tópicos.

Disfagia

- Los pacientes con afectación del músculo cricofaríngeo pueden presentar disfagia y tienen riesgo de aspiración.
- Son necesarias algunas medidas generales: elevación de la cabecera de la cama, dieta blanda y uso de ranitidina o de inhibidores de la bomba de protones.

Ojo con algunos fármacos

- Los fármacos utilizados para el tratamiento de niveles elevados de colesterol (estatina) y de triglicéridos (fibratos) producen miopatía como uno de sus efectos secundarios más característicos. Por tanto, se aconseja ser muy cautelosos con su uso en pacientes con miopatías inflamatorias y, si es posible, evitar su administración.

VASCULITIS SISTÉMICAS

Las vasculitis sistémicas autoinmunes constituyen un grupo muy complejo y variado de enfermedades que tienen en común la inflamación de los vasos sanguíneos. Como consecuencia, se produce una disminución del flujo vascular o incluso una interrupción completa del mismo.

La expresión clínica de cada uno de los tipos de vasculitis depende, en gran parte, del mayor o menor calibre de los vasos afectados, de las características de la lesión inflamatoria y del tipo de órgano que se afecte con mayor frecuencia en cada una de ellas.

De GRAN TAMAÑO (predominante)	1. Enfermedad de Takayasu 2. Arteritis de células gigantes
De PEQUEÑO TAMAÑO (predominante)	1. Vasculitis por hipersensibilidad 2. Poliangeítis microscópica
De MEDIANO/PEQUEÑO TAMAÑO (predominante)	1. Sin granulomas Poliarteritis nodosa 2. Con granulomas Granulomatosis de Wegener Síndrome de Churg-Strauss

Figura 4. Clasificación (simplificada) de las vasculitis

Para diagnosticar con seguridad que un paciente tiene una vasculitis, es imprescindible que se cumplan estas dos condiciones:

- Un cuadro clínico compatible
- Alteraciones microscópicas (biopsia) positivas

SÍNTOMAS

Los síntomas generales de esta enfermedad inflamatoria suelen ser:

- Fiebre
- Cansancio

- Pérdida de peso
- Afección del estado general
- Lesiones cutáneas
- Desarrollo de manifestaciones clínicas locales como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo que se traduce en isquemia o infarto visceral por oclusión de los vasos sanguíneos (síntomas neurológicos, dolor abdominal, compromiso renal, etcétera).

Según la localización de esta inflamación, se producirán las diferentes manifestaciones clínicas que también dependerán del proceso inflamatorio de la vasculitis por sí misma.

- Síntomas neurológicos como la pérdida de fuerza o parestesias
- Úlceras orales dolorosas
- Distintos tipos de lesiones en la piel
- Dolor abdominal
- Afectación renal en forma de insuficiencia renal o hipertensión arterial
- Afectación visual en la arteritis de células gigantes
- Disnea por afectación pulmonar, etc.

Por otra parte, los fármacos pueden provocar múltiples complicaciones como osteoporosis, infecciones, diabetes, esterilidad, etc.

RECOMENDACIONES

Control de los síntomas

- Los pacientes de mayor edad deben acudir al médico ante un dolor de cabeza intenso de reciente comienzo, dolor en hombros o en muslos, pérdida transitoria de visión o visión doble.
- En los pacientes más jóvenes los signos más llamativos son manchas en la piel purpúricas, dolor abdominal y en las articulaciones.

Cuidar la alimentación y evitar la obesidad

- Aunque es una recomendación para la población general, estos pacientes deben llevar una dieta equilibrada y saludable, sobre todo ya que muchos de ellos toman esteroides y deben evitar el sobrepeso y la obesidad para evitar peores consecuencias.
- Aquellos que tengan afectación de riñón deben tener precaución con el consumo de sal.

Practicar ejercicio si la enfermedad está controlada

- La actividad física es beneficiosa, pero en estos pacientes su práctica depende de la situación concreta de cada enfermedad.
- En un periodo de control de la misma, los pacientes pueden hacer ejercicio regularmente y en los momentos de actividad de la enfermedad se desaconseja.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes es un tipo de vasculitis o inflamación de los vasos sanguíneos. Ocurre en adultos mayores de 50 años y, también se conoce también como arteritis temporal.

La inflamación se localiza, sobre todo, en las arterias carótidas externas.

SÍNTOMAS

Síntomas fundamentales	Cefalea muy intensa, fiebre y alteración del estado general
Claudicación	Músculos que intervienen en la masticación (dolor en la mandíbula al masticar y pérdida de apetito)
Isquemia nervio óptico	Consiguiente riesgo de ceguera (este nervio está irrigado por la arteria oftálmica, rama de la carótida interna)
Polimialgia reumática	Sinovitis dolorosa y localizada en grandes articulaciones, frecuentemente hombros y caderas

RECOMENDACIONES

El tratamiento debe comenzar inmediatamente después del diagnóstico para prevenir la pérdida de la visión, siendo el tratamiento de primera línea generalmente un corticosteroide

- Es importante realizar una prevención de la osteoporosis y, además, se deberán adoptar las medidas de prevención de infecciones recomendadas para pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas

Educación terapéutica

- En mayo de 2017, se aprobó Tocilizumab (RoActemra) para el tratamiento de esta patología. Es importante educar al paciente en la autoadministración del fármaco y proporcionarle la información necesaria para su manejo.

POLIMIALGIA REUMÁTICA

La polimialgia reumática (PMR) es una enfermedad reumática inflamatoria, de etiología desconocida, que afecta principalmente a individuos mayores de 50 años y que ocasiona dolor e impotencia funcional en cintura escapular y pelviana.

Se asocia a arteritis de células gigantes (ACG) con gran frecuencia:

- La PMR aparece en el 40-50% de los pacientes con ACG demostrada por biopsia.
- Entre el 15-30% de los pacientes con PMR, en algún momento de su evolución, desarrolla ACG.

SÍNTOMAS

Dolor, rigidez matutina e impotencia funcional en cintura escapular, cintura pelviana y cuello	- Distribución habitualmente simétrica - Ritmo inflamatorio, lo que dificulta el descanso nocturno - Rigidez matutina de, al menos, 30 min, aunque suele prolongarse varias horas
Impotencia funcional de cinturas	- Dificultad para el aseo e incluso para levantarse de la cama o darse la vuelta en ella - Sin embargo, durante la exploración física la movilización pasiva de ambas cinturas esta conservada
Dolor a lapalpación muscular	- Puede aparecer el síndrome del túnel del carpo, así como artritis en rodillas, carpos y metacarpofalángicas - La artritis no es erosiva, su distribución puede ser asimétrica y habitualmente se resuelve con corticoides
Tumefacción en dorso de las manos, carpos, tobillos y tarsos que se denomina pitting edema	- Puede ser el síntoma inicial y se corresponde con la presencia de sinovitis y tenosinovitis en dichas regiones
Sintomatología sistémica	- Malestar general, cansancio, depresión, anorexia, pérdida de peso y febrícula

RECOMENDACIONES

Realizar cotidianamente ciertos ejercicios de tonificación muscular, especialmente con las extremidades

- Estos ejercicios no deben suponer sobrecarga para las articulaciones, pero deben servir para evitar la pérdida de masa muscular consecutiva a la rigidez e inmovilización.

Prevención de los efectos adversos de los corticoides

- Se recomienda tomar las medidas oportunas para prevenir la osteoporosis corticoidea, así como la aparición o el descontrol de diabetes mellitus, hipercolesterolemia o hipertensión arterial.
- Valorar la realización de Mantoux y recomendar vacunación antigripal y antineumocócica.

CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinmunes sistémicas conforman un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común una alteración del sistema inmune con afectación de múltiples órganos.

Es importante que el paciente sea conocedor de su enfermedad y de cómo manejarla e intentar prevenir posibles complicaciones.

La educación es el pilar básico de toda intervención; un paciente con conocimientos adecuados acerca de su enfermedad participará activamente en el cuidado de su salud. La meta es que el paciente adopte actitudes positivas frente a la enfermedad y que sea capaz de comprender la enfermedad y su tratamiento, controlar y disminuir el dolor, aumentar el bienestar psicosocial y manejar la actividad de la enfermedad.

Los contenidos y/o objetivos esenciales serían: mejorar el conocimiento de la enfermedad y su manejo, fomentar la adherencia a los tratamientos, el autocuidado y las actitudes de afrontamiento, así como las diferentes medidas preventivas, tan importantes en el ámbito de la inmunosupresión.

No basta con que nosotros, médicos y enfermeras, nos quedemos en exclusiva con el protagonismo: enseñar, aconsejar, animar... La experiencia nos demuestra que el paciente obtiene el mayor dominio sobre sí mismo y sobre su enfermedad cuando él es el verdadero protagonista.

Todo lo que le ocurre al hombre influye en su entorno y, a la vez, todo lo que sucede a nuestro alrededor también nos afecta.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1ª Edición
- ² El ABC de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Dr. Manuel Ramos-Casals. Coordinador del GEAS. Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
- ³ Enfermedades autoinmunes sistémicas (Manual de información para pacientes y familiares). J Sánchez, MJ Castillo, FJ García. (Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla)
- ⁴ Calvo-Alén J, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clin. 2013.
- ⁵ www.inforeuma.com
- ⁶ www.ACRPatientInfo.org
- ⁷ EMA. Ficha técnica de Belimumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_es.pdf
- ⁸ Cáliz Cáliz R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento. Reumatol Clin. 2019.
- ⁹ R. Cáliz Cáliz, P. Díaz del Campo Fontecha, M. Galindo Izquierdo, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre sín-

drome antifosfolípido primario. Parte II: síndrome antifosfolípido obstétrico y situaciones especiales. *Reumatol Clin.* 2019.

- ¹⁰ Fernández-Martínez G, et al. Calidad de vida oral en pacientes con síndrome de Sjögren primario. *Reumatol Clin.* 2017.
- ¹¹ <https://aesjogren.org/> Asociación Española Síndrome Sjögren
- ¹² <https://esclerodermia.com/> Asociación Española Esclerodermia
- ¹³ Selva O'Callaghan A et al. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin.* 2008;4(5):197-206
- ¹⁴ Manual de terapias parenterales y procedimientos en el paciente reumatólogo. 2018. GTESER
- ¹⁵ Medidas terapéuticas locales en las úlceras digitales por esclerodermia. Actelion

JAK's: una nueva diana en el tratamiento de la AR.

*Cristina Campos Fernández
Amalia Rueda Cid
Isabel Balaguer Trull
María Dolores Pastor Cubillo
Clara Molina Almela
Juan José Lerma Garrido
Mónica Descalzo Alfonso
Inma Valiente Campos
Javier Calvo Catalá*

**Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
Consorcio Hospital General Universitario de València**

LOS INHIBIDORES DE JAKS

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) se basa en el uso de un amplio abanico de opciones terapéuticas que abarcan fármacos antiinflamatorios y analgésicos, glucocorticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y agentes inmunosupresores.¹ El conocimiento más profundo de las citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio, ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra interleucinas (IL), receptores de IL o receptores para el reconocimiento antigénico y comunicación intercelular.² Recientemente, las proteínas-quinasas (PK) han emergido como dianas terapéuticas para el tratamiento de la AR, lo que ha llevado al desarrollo de inhibidores que bloquean la actividad de estas proteínas³ Entre las vías de señalización de PK más relevantes en el diseño de estrategias terapéuticas se encuentra la vía de las JAK-STAT⁴. Las proteínas quinasas Janus (JAK) son un subgrupo de PK de tipo citoplasmático cruciales en la iniciación de las vías de señalización activadas por citoquinas, y están relacionadas con la fosforilación y activación de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT). Las proteínas STAT activadas controlan la expresión de las dianas nucleares en los genes e inducen la transcripción de genes proinflamatorios⁵. Por ello, el bloqueo o inhibición de la actividad de las JAKs representa una interesante base terapéutica en la AR¹.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LAS JAKS (IJAKS)

Las JAKs son enzimas que pertenecen a la familia de las tirosina-quinasa⁶. Hasta la fecha se han identificado 4 miembros de la familia JAK: JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK 2⁶. Estas JAK están unidas constitutivamente a la por-

ción intracelular de los receptores de las citoquinas (tipo I o II)⁶. La unión de las citoquinas a sus receptores induce la dimerización de los receptores y la consecuente activación de las JAKs que fosforilan los residuos tirosina de los dominios citoplasmáticos de estos receptores⁶. La fosforilación del receptor permite, a su vez, una segunda fosforilación de diferentes monómeros STAT. Las STATs dimerizan y se trasladan al núcleo, activando la transcripción de genes proinflamatorios⁶.

Los inhibidores JAK (iJAKs) bloquean el lugar específico de unión a trifosfato de adenosina (ATP) de las JAKs, suprimiendo así la actividad enzimática de la PC e interrumpiendo, consecuentemente, la cascada de señalización STAT que lleva a la activación de células inmunes y la transición hacia un fenotipo proinflamatorio¹.

En los siguientes apartados, se proporcionará una visión general del panorama de los iJaks más relevantes en el tratamiento de la AR, todos comparten una administración oral.

BARICITINIB

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Baricitinib se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX)⁷

La eficacia y seguridad de baricitinib se ha evaluado en pacientes con AR activa de moderada a grave diagnosticados de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2010, en 4 ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo – dos ensayos de control activo a largo plazo (52 semanas), RA-BEGIN y RA-BEAM, y dos ensayos a corto plazo aleatorizados en tres brazos y controlados con placebo, RA-BUILD y RA-BEACON- y un único estudio clínico de fase III multicéntrico, ciego, de extensión a largo plazo (RA-BEYOND)⁸⁻¹¹.

Estos estudios reclutaron pacientes con AR que no habían recibido previamente fármacos convencionales o biológicos (RA-BEGIN), aquellos que no habían respondido a tratamientos previos con al menos un FAME convencional (RA-BEAM, RA-BUILD), o aquellos que no habían respondido a una terapia biológica previa, incluido un agente anti-TNF (RA-BEACON). Los estudios diferían en el diseño y el análisis estadístico⁸⁻¹¹. En concreto, el ensayo RA-BEGIN comprobó la no inferioridad de baricitinib *versus* MTX, mientras que RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BEACON fueron ensayos de superioridad *versus* placebo⁸⁻¹¹.

Todos los ensayos alcanzaron el objetivo primario, que consistía en el porcentaje de pacientes que cumplieron con los criterios de mejora ACR20 (ACR20) en la semana 12 o 24. Además, todos los principales objetivos secundarios se alcanzaron en el brazo de baricitinib en comparación con el

placebo, incluidas las tasas de respuesta ACR50 y ACR70, la puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones basada en el nivel de proteína C-reactiva (DAS28-PCR), la evaluación del índice de discapacidad según el cuestionario de evaluación de salud (HAQ-DI), la tasa de remisión según el índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI) y la mejora respecto al inicio del estudio en los resultados informados por el paciente (PROs)⁸⁻¹³. Cabe destacar que, en el ensayo RA-BEAM, baricitinib se comparó con el anticuerpo monoclonal anti-TNF adalimumab, y presentó tasas significativamente mayores vs adalimumab en respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 a semana 12, y significativamente mayores frente a placebo en el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión DAS28-PCR < 2,6, SDAI < 3,3, las puntuaciones HAQ-DI en la semana 12. (**Tabla 1**)¹⁰

En el ensayo RA-BUILD se observó una reducción estadísticamente significativa en la progresión radiográfica del daño estructural articular desde el inicio del estudio hasta la semana 24 para los grupos de 2 mg y 4 mg de baricitinib en comparación con placebo, aunque el efecto fue más marcado con baricitinib 4 mg / día¹⁰. Estos resultados se confirmaron en un análisis de dos años en los pacientes que completaron los ensayos RA-BEGIN, RA-BEAM y RA-BUILD. (**Tabla 1**)¹³

El perfil de seguridad de baricitinib, obtenido a partir de los ensayos clínicos de registro y otros

análisis en más de 3400 pacientes con AR que recibieron una dosis única del fármaco, mostró una tasa de incidencia de eventos adversos severos (EAS) de ocho en 100 pacientes-años de exposición (PAE) y una tasa de mortalidad de 0,33 / 100 PAE^{8-11, 14-17}.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron infecciones e hipercolesterolemia (1/10 casos). Las infecciones más comunes (con una tasa de prevalencia entre 1/10 y 1/100) fueron neumonía, reactivación del virus herpes zoster (VHZ), gastroenteritis, infecciones del tracto urinario y celulitis. La hipercolesterolemia era dependiente de la dosis. Sin embargo, después de un aumento en las primeras 12 semanas de tratamiento, los niveles séricos de LDL y HDL se estabilizaban¹⁷. No se registraron diferencias en términos de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) entre baricitinib y placebo en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA)¹⁸.

En general, después de 16 semanas de tratamiento, se observó un aumento de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST), especialmente cuando baricitinib se administró en combinación con MTX^{7,19}.

Los ECA también evidenciaron una alteración en el recuento sanguíneo de plaquetas y el valor de hemoglobina en sangre. En particular, el recuento de plaquetas aumentaba en las dos primeras semanas de tratamiento y luego se estabilizaba. La hemoglobina solía disminuir inicialmente y luego aumentar lentamente¹⁹. Se constató también que los pacientes japoneses tenían un mayor riesgo de

infección por VHZ en comparación con la población general²⁰. Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a alteraciones analíticas²¹.

TOFACITINIB

Tofacitinib en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más FAMEs. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado²².

Se ha estudiado la eficacia clínica de tofacitinib oral 5 mg y 10 mg dos veces al día en monoterapia o en combinación con FAMEs convencionales para el tratamiento de la AR en seis estudios clínicos pivotaes aleatorizados, doble ciego, multicéntricos de fase III (ORAL SOLO, ORAL START, ORAL SYNC, ORAL SCAN, ORAL STANDARD, ORAL STEP), y en dos estudios abiertos de extensión a largo plazo (ORAL SEQUEL y el estudio japonés-A3921041)²³⁻³⁰. Dos estudios (ORAL SCAN y ORAL START) evaluaron los resultados radiográficos^{24,26}. Los pacientes reclutados incluyeron pacientes no tratados con MTX (ORAL START), pacientes con respuesta inadecuada a MTX u otros FAMEs convencionales (ORAL SCAN, ORAL SYNC y ORAL STANDARD) y pacientes con respuesta inadecuada a los fármacos biológicos (ORAL STEP, ORAL SYNC Y ORAL SOLO)²³⁻³⁰.

A nivel global, los estudios confirmaron la eficacia clínica y radiográfica de tofacitinib en ambas dosis, de 5 y 10 mg dos veces al día. En el ensayo ORAL START, se cumplieron los objetivos coprimarios de eficacia, que consistían en el cambio medio desde el inicio de la puntuación total de Sharp modificada por Van der Heijde (mTSS) y la tasa de respuesta ACR70 en el mes 6: los cambios medios en mTSS desde el momento basal fueron significativamente menores en los grupos de tofacitinib frente al grupo de MTX²⁴. Se dieron mejoras clínicas y radiográficas significativas desde el primer mes y se mantuvieron más de 24 meses. (**Tabla 2**)²⁴

Del mismo modo, en los ensayos ORAL SOLO, ORAL STEP, ORAL STANDARD y ORAL SCAN, se reportaron mejoras sobre las puntuaciones de la tasa DAS28 basada en el empleo de la velocidad de sedimentación globular (VSG), las tasas de respuesta ACR20-ACR50-ACR70 y las puntuaciones HAQ-DI en el mes 3. (**Tabla 2**)^{23, 26-28}

El ensayo ORAL STANDARD, en pacientes con AR que no respondían al MTX, comparó tofacitinib con adalimumab²³. Aunque no se llevó a cabo una comparación formal de no inferioridad entre los tratamientos activos, la eficacia clínica de tofacitinib resultó numéricamente similar a la observada con adalimumab, con respuestas clínicas en los dos brazos de tratamiento en el mes 1 que se mantuvieron hasta el mes 12.

El ensayo de fase IIIb/IV ORAL STRATEGY, en pacientes con AR activa a pesar de haber recibido tratamiento previo con MTX, mostró resultados comparables entre tofacitinib (5 mg dos veces al día) y adalimumab en términos de respuestas ACR, remisión DAS28-VSG y bajas tasas de actividad de la enfermedad en el mes 6³³. Cabe destacar que, en este estudio, tofacitinib en monoterapia mostró menor eficacia que en combinación con MTX. (**Tabla 2**)³³

La función física (puntuación HAQ-DI) mejoró desde el inicio hasta un nivel similar en pacientes que recibieron tofacitinib más MTX, adalimumab más MTX o tofacitinib en monoterapia³⁴.

El efecto a largo plazo de tofacitinib se evaluó en el estudio ORAL SEQUEL, que incluyó 4481 pacientes que habían completado previamente un estudio de fase I, II o III con tofacitinib y que recibieron, en abierto, tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día²⁹. El análisis estadístico demostró que las puntuaciones del índice clínico y funcional se mantuvieron a lo largo del tiempo entre los meses 1 y 96 y fueron, en general, similares con tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día. Además, se continuó reportando remisión definida por CDAI y SDAI en aproximadamente un tercio de los pacientes en el mes 96, con una progresión del daño estructural limitada durante la terapia a largo plazo²⁹.

Un informe de seguridad de los ECA de fase II y III de tofacitinib mostró que la mayoría de los EA fueron de gravedad leve a moderada^{23-28,34}. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la nasofaringitis (prevalencia 1/10), infecciones del tracto respiratorio inferior, reactivación del VHZ, infecciones del tracto urinario, náuseas, aumento de los niveles séricos de creatinina y enzimas hepáticas, dislipidemia con un aumento modesto y reversible de los niveles de LDL y HDL, neutropenia, anemia, edema, dolor de cabeza y disnea (prevalencia entre 1/10 y 1/100)^{22,35}. La disminución en el recuento de neutrófilos parece depender de la dosis y, cuando ocurre de manera moderada, puede estar asociado con una mejor respuesta clínica en la AR^{36,37}. En general, el recuento de neutrófilos se estabiliza después de tres meses desde el inicio del tratamiento con tofacitinib. El valor de hemoglobina disminuye inicialmente y luego aumenta lentamente durante el tratamiento^{29,38}.

Como en el caso de baricitinib, la administración concomitante de MTX puede aumentar el riesgo de hipertransaminasemia, y los pacientes japoneses y coreanos tuvieron una mayor incidencia de la infección por VHZ que otras poblaciones³⁰.

Entre los efectos adversos severos (EAS), los más comunes (prevalencia entre 1/10 y 1/100) fueron infecciones y tumores malignos (trastornos linfoproliferativos y cáncer de piel no-melanoma)^{39,40}. Un análisis integrado de los datos de seguridad agrupados obtenidos de ECA de fase II y III (n= 5671 pacientes) reportó 107 tumores malignos en pacientes en tratamiento con

tofacitinib⁴¹. Los tumores malignos afectaron principalmente a los pulmones, mama, u órganos linfoides, sin embargo, fueron estables en el tiempo y demostraron una incidencia en línea con lo observado en pacientes con AR con una actividad de la enfermedad moderada a severa⁴¹.

En mayo de 2019, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) alertó sobre el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con alto riesgo de eventos tromboembólicos pulmonares. Esta advertencia derivó de un estudio de fase IV en curso, A3921133 (ClinicalTrials.gov ID: NCT02092467), que, preliminarmente, reportó un mayor riesgo de embolia pulmonar y muerte asociado a la administración de tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con AR⁴².

UPADACITINIB

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de JAK que está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES. Upadacitinib se puede utilizar en monoterapia o en combinación con MTX⁴³.

La eficacia de upadacitinib se evaluó en dos ensayos de fase II (BALANCE 1 y BALANCE 2)^{44,45}, un ensayo de fase IIb/III (SELECT-SUNRISE)⁴⁶ y seis ECA de fase III (SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE y SELECT-CHOICE). (**Tabla 3**)⁴⁴⁻⁵³

Los ECA de fase III reclutaron pacientes naive a MTX (SELECT-EARLY), pacientes con respuesta inadecuada a, al menos, un FAME convencional, incluyendo MTX (SELECT-NEXT, SELECT-MONOTHERAPY y SELECT-COMPARE), y pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAMES biológicos (SELECT-BEYOND y SELECT-CHOICE)⁴⁷⁻⁵³. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a formulaciones de upadacitinib de 15 o 30 mg de liberación prolongada una vez al día o placebo, durante al menos 12 semanas⁴⁷⁻⁵³. En general, los resultados de estos estudios mostraron una mejora rápida y estadísticamente significativa en la respuesta ACR20 ya en la semana 1, y en las respuestas ACR50 y ACR70 desde la semana 2 en adelante con upadacitinib 15 y 30 mg⁴⁷⁻⁵³. Upadacitinib presentó tasas de remisión clínica consistentes en todas las poblaciones de pacientes estudiadas independientemente del índice de remisión utilizado y un 40-50% de pacientes lograron una actividad de la enfermedad baja en la semana 12.⁴⁷⁻⁵³ La calidad de vida, la función física, la fatiga, la gravedad y la duración de la rigidez matutina también mejoraron significativamente en los brazos de upadacitinib, independientemente de la dosis⁴⁷⁻⁵³. En el ensayo SELECT-BEYOND, que reclutó a 498 pacientes con AR con respuesta fallida a tratamientos previos con fármacos biológicos (anti-TNF y anti-IL-6R), los resultados de eficacia

se lograron en el brazo de upadacitinib *versus* placebo con independencia del número o tipo de tratamientos recibidos previamente. (**Tabla 3**)⁴⁸

En el ECA de fase III SELECT-MONOTHERAPY, la monoterapia con upadacitinib condujo a mejoras estadísticamente significativas en los resultados clínicos y funcionales *versus* la continuación del tratamiento con MTX en pacientes resistentes a MTX⁴⁹. Una proporción más alta y estadísticamente significativa de pacientes que recibieron ambas dosis de upadacitinib lograron baja actividad de la enfermedad o remisión DAS28-PCR en comparación con aquellos asignados solo a MTX. (**Tabla 3**)⁴⁹

En el ensayo SELECT-COMPARE, upadacitinib (dosis de 15 mg una vez al día) + MTX, demostró tasas de remisión significativamente mayores frente a placebo + MTX y adalimumab + MTX. Además fue superior a adalimumab + MTX en alcanzar respuesta ACR50, puntuación del dolor y HAQ en la semana 12 en pacientes con AR resistente a MTX. (**Tabla 3**)^{51,52}

El impacto de upadacitinib en el daño articular estructural se evaluó en los ECA SELECT-EARLY y SELECT-COMPARE.^{54,55} En el ensayo SELECT-EARLY, a la semana 24, ambas dosis de monoterapia con upadacitinib redujeron significativamente la progresión del daño articular según mTSS en comparación con MTX (cambio medio en mTSS: upadacitinib 15 mg: 0,03; upadacitinib 30 mg: 0,10; MTX: 0,66; $p < 0.001$ para ambas dosis).⁵⁵ En la semana 48, se mantuvo la reducción de la progresión del daño articular en ambas dosis de upadacitinib en comparación con MTX (cambio medio en mTSS: upadacitinib 15 mg: 0,03; upadacitinib 30 mg: 0,14; MTX: 1,0; $p < 0.001$ para ambas dosis). (**Tabla 3**)⁵⁵

En el ensayo SELECT-COMPARE, en la semana 26, upadacitinib 15 mg en combinación con MTX redujo significativamente la progresión del daño articular (cambio del basal en mTSS significativamente menor en comparación con PBO + MTX (mTSS upadacitinib 15 mg + MTX: 0,16; adalimumab + MTX: 0,19; placebo + MTX: 0,94; $P < 0.001$ *vs* placebo + MTX)^{51,52}. El cambio desde el inicio para UPA 15 mg + MTX fue similar al de ADA + MTX. En la semana 48, el tratamiento con upadacitinib 15 mg + MTX continuó reduciendo significativamente la progresión del daño articular (cambios medios en mTSS del basal fueron 0,28, 0,39 y 1,73 para upadacitinib 15 mg + MTX, adalimumab + MTX y placebo + MTX, respectivamente ($p < 0,001$ *vs* placebo + MTX). (**Tabla 3**)^{51,52}

En los cinco estudios fase III del programa SELECT, los PROs como dolor, evaluación de la función física (HAQ-DI), fatiga (FACIT-F) y calidad de vida (SF-36 PCS) mejoraron significativamente en el grupo tratado con upadacitinib *versus* placebo⁴⁷⁻⁵³.

El efecto de upadacitinib en la rigidez matutina se observó muy temprano. En el estudio SELECT-NEXT, la gravedad de la rigidez matutina mejoró significativamente para los pacientes que recibieron 15 o 30 mg en compa-

ración con placebo, en la semana 1 ($p < 0,0001$), y las mejoras continuaron durante las 12 semanas⁴⁷.

En el estudio SELECT-COMPARE, upadacitinib fue superior a adalimumab según el cambio en la puntuación de severidad del dolor (cambio medio $-32,1$ en el grupo upadacitinib *versus* $-25,6$ en el grupo adalimumab, diferencia $-6,5$ [IC 95% $-9,7$, $-3,3$]; $p \leq 0,001$) y el cambio en la puntuación HAQ-DI (cambio medio $-0,60$ en el grupo upadacitinib *versus* $-0,49$ en el grupo adalimumab, diferencia $-0,11$ [IC 95% $-0,18$, $-0,03$]; $p \leq 0,01$). Estas mejoras se mantuvieron en las 26 semanas⁵¹.

Upadacitinib ha demostrado unas tasas de remisión significativamente mayores frente a adalimumab⁵¹ y superioridad frente a dos mecanismos de acción diferentes: adalimumab⁵¹ y abatacept (En el ensayo SELECT-CHOICE Upadacitinib 15 mg fue superior a Abatacept en ADAS28-PCR y Remisión Clínica (DAS28-PCR $< 2,6$) en semana 12)⁵³

El perfil de seguridad de upadacitinib está en línea con el de los iJAKs no selectivos. En BALANCE 1 y 2, los EA aumentaron de manera dependiente de la dosis, pero fueron casi todos leves e incluyeron infecciones (los EA más comunes), náuseas, dolor de cabeza, aumento transitorio de las transaminasas séricas y de los niveles de lípidos (tanto LDL como HDL, con la proporción invariable).^{44,45} También se observó una disminución dependiente de la dosis en los niveles de hemoglobina (anemia de grado 3 y 4), así como una disminución en el recuento de linfocitos, de células NK y de neutrófilos.^{44,45}

Se produjeron infecciones graves en los brazos de 30 mg de upadacitinib en los ensayos SELECT-NEXT y SELECT-BEYOND, pero ninguno tuvo un desenlace fatal.^{47,48} Se observó una mayor incidencia de reactivación del VHZ en todos los brazos de tratamiento con upadacitinib en los cinco ensayos, con dos casos graves en el grupo de 30 mg de upadacitinib en el estudio SELECT-BEYOND.⁴⁸

Se observaron dos tumores malignos y un EACM importante en el brazo de 30 mg de upadacitinib del ensayo SELECT-NEXT y se reportaron cuatro tumores malignos y dos EACM en el ensayo SELECT-BEYOND en los brazos de upadacitinib.^{47,48}

También se detectaron cuatro casos de embolia pulmonar en el estudio SELECT-BEYOND, pero todos los pacientes tenían factores de riesgo adicionales⁴⁸. En el ensayo SELECT-COMPARE, se dio un aumento en suero de creatina fosfoquinasa (CPK) en pacientes que recibieron upadacitinib pero no en los tratados con el comparador activo.⁵¹

Finalmente, cabe destacar que un metanálisis proporcionó una evaluación integral de la eficacia comparativa de los iJAKs aprobados para la AR de moderada a grave a las 12 y a las 24 semanas⁵⁶. Todos los iJAKs aprobados fueron más eficaces que los FAME convencionales (95% de probabilidad).

En ambos períodos de tiempo, upadacitinib 15 mg cada día en monoterapia y en combinación con FAMEs convencionales demostró consistentemente respuestas numéricamente más altas en términos de remisión ACR20 / 50/70 y DAS28-PCR entre pacientes con AR y respuesta inadecuada a FAMEs convencionales en comparación con otros iJAKs.⁵⁶

RECOMENDACIONES EULAR PARA EL TRATAMIENTO DE LA AR

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión o en su defecto la baja actividad; que suprima la inflamación articular y disminuya el riesgo de progresión minimizando, de ese modo, el daño, conservando la funcionalidad y disminuyendo la mortalidad.⁵⁷

Los iJAKs están siendo reconocidos cada vez más para el tratamiento de la AR, tal y como se refleja en la publicación de la guía actualizada EULAR. Así pues, según las recientes recomendaciones de la EULAR, ante la ineficacia o toxicidad del tratamiento de primera línea, FAME convencional, se debe considerar la segunda línea de tratamiento con la adición de un FAME biológico o FAME dirigido, al igual que en pacientes con factores de pronóstico negativo (tales como, factor reumatoide, anticuerpos anti-PCC, erosiones tempranas, elevados niveles de PCR).⁵⁷ Los FAMEs biológicos y FAMEs dirigidos tienen en general una eficacia similar, por lo que no se pueden otorgar preferencias por razones de eficacia a ninguno de estos agentes. Dos ensayos de no-inferioridad han mostrado una superioridad estadística de baricitinib o upadacitinib vs adalimumab (todos ellos en combinación con MTX) mientras que un tercer estudio de tofacitinib + MTX no mostró dicha superioridad.⁵⁷ La tercera línea de tratamiento consiste cambiar a otro FAME biológico o dirigido. En pacientes que muestran respuesta inadecuada al primer anti-TNF, la EULAR recomienda utilizar un segundo anti-TNF o un medicamento con diferente mecanismo de acción.⁵⁷

Estudio	RA-BEGIN (n = 588)	RA-BEAM (n = 1308)
Participantes	Pacientes sin tratamiento previo con MTX	Pacientes con respuesta inadecuada a MTX
Tipo de terapia	Monoterapia + terapia en combinación	Terapia en combinación
Tratamiento de base	Ninguno/MTX	MTX
Comparador activo	MTX	MTX + ADA
Brazos	(1) BARI 4 mg 1 vez al día (2) BARI 4 mg 1 vez al día + MTX (3) MTX 10 mg/semana	(1) PBO (2) BARI 4 mg 1 vez al día (3) ADA 40 mg/sc cada 2 semanas
Duración (semanas)	52	52
Objetivo primario	ACR20 (Semana 24)	ACR20 (Semana 12)
Objetivos secundarios principales	Semana 24: Baja actividad y remisión DAS28-PCR HAQ-DI mTSS remisión SDAI	Semana 12: DAS28-PCR HAQ-DI mTSS (Semana 24) remisión SDAI rigidez articular matutina
Principales resultados	ACR20 (Semana 24) BARI 4 mg vs. MTX: 77% vs. 62% ($p \leq 0,01$) (Semana 52) BARI 4 mg vs. MTX: 73% vs. 56% ($p \leq 0,05$) ACR50 (Semana 52) BARI 4 mg vs. MTX: 57% vs. 38% ACR70 (Semana 52) BARI 4 mg vs. MTX: 42% vs. 25% Baja actividad DAS28-PCR $\leq 3,2$ (Semana 24) BARI 4 mg 57%, BARI 4mg + MTX 60%, MTX: 38% Remisión SDAI $\leq 3,3$ (Semana 24) BARI 4 mg 22%, BARI 4mg + MTX 23%, MTX: 10% Remisión CDAI $\leq 2,8$ (Semana 24) BARI 4 mg 21%, BARI 4mg + MTX 22%, MTX: 11% Progresión radiográfica (Semana 52) (según mTSS cambio de basal) Inferior en ambos grupos de tratamiento BARI vs. MTX en monoterapia (diferencias solo significativas en el grupo BARI + MTX, $p \leq 0,01$); MTX 1,02, BARI 0,80, BARI + MTX 0,40) Índice de discapacidad HAQ-DI % pts con reducción $\geq 0,30$ (Semana 24) BARI 4 mg 77%, BARI 4mg + MTX 74%, MTX: 66%	ACR20 (Semana 12) BARI vs. PBO: 70% vs. 40% ($p < 0,001$); BARI vs. ADA: 70% vs. 61% ($p = 0,014$) (Semana 24) BARI vs. PBO: 74% vs. 37% ($p < 0,001$); BARI vs. ADA: 74% vs. 66% ($p \leq 0,05$) Progresión radiográfica (52 semanas) Inferior en BARI vs. PBO (1,8 vs. 0,71m $p \leq 0,001$) Baja actividad de la enfermedad DAS28-PCR $\leq 3,2$ (semana 12) PBO: 14% BARI 4 mg: 44% ADA: 35% ($P \leq 0,001$ vs PBO, $P \leq 0,01$ vs ADA) Remisión DAS 28-PCR $< 2,6$: (semana 12) PBO: 4% BARI 4 mg: 24% ADA: 19% ($P \leq 0,05$ versus placebo) Remisión SDAI $\leq 3,3$ (semana 12) PBO: 2% BARI 4 mg: 8% ADA: 7% ($P \leq 0,05$ versus placebo) Remisión CDAI $\leq 2,8$ (semana 12) PBO: 2% BARI 4 mg: 8% ADA: 7% ($P \leq 0,05$ versus placebo) Índice de discapacidad HAQ-DI % pts con reducción $\geq 0,30$ (Semana 24) BARI 4 mg vs. PBO: 67% vs. 37% BARI vs. ADA: 67% vs. 60% ($p \leq 0,001$)

RA-BUILD (n = 684)	RA-BEACON (n = 527)	RA-BEYOND, estudio de extensión abierto (n = 3073)
Pacientes con respuesta inadecuada a FAME convencional	Pacientes con respuesta inadecuada a FAME convencional	Pacientes con AR que completaron estudios previos con baricitinib
Terapia en combinación	Terapia en combinación	Monoterapia
FAME convencional	FAME convencional	FAME convencional
(1) BARI 2 mg 1 vez al día (2) BARI 4 mg 1 vez al día (3) PBO	(1) BARI 2 mg 1 vez al día (2) BARI 4 mg 1 vez al día (3) PBO	(1) BARI 2 mg 1 vez al día (2) BARI 4 mg 1 vez al día
24	24	En curso (finalización estimada en 2024)
ACR20 (Semana 12)	ACR20 (Semana 12)	Seguridad a largo plazo
Semana 12: Baja actividad y remisión DAS28-PCR HAQ-DI remisión SDAI rigidez articular matutina	Semana 12: Baja actividad y remisión DAS28-PCR HAQ-DI remisión SDAI	Eficacia a largo plazo
ACR20 (Semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 66% vs. 39% ($p \leq 0,001$); BARI 4 mg vs. PBO: 62% vs. 39% ($p \leq 0,001$) Progresión radiográfica (24 semanas) Inferior en ambas dosis de BARI vs. PBO (PBO 0,7, BARI 2 mg 0,33 $p \leq 0,05$, BARI 4 mg 0,15 $p \leq 0,01$) Baja actividad de la enfermedad DAS28-PCR $\leq 3,2$ (Semana 12) BARI 2mg vs. PBO: 36% vs 17% ($p \leq 0,001$) BARI 4 mg vs. PBO: 39% vs 17% ($p \leq 0,001$) Remisión SDAI $\leq 3,3$ (Semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 9% vs 1% ($p \leq 0,001$) BARI 4 mg vs. PBO: 9% vs 1% ($p \leq 0,001$) Remisión CDAI $\leq 2,8$ (Semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 10% vs 2% ($p \leq 0,001$) BARI 4 mg vs. PBO: 9% vs 2% ($p \leq 0,001$) Índice de discapacidad HAQ-DI % pts con reducción $\geq 0,30$ (semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 60% vs 44% ($p \leq 0,001$) BARI 4 mg vs. PBO: 56% vs 44% ($p \leq 0,001$)	ACR20 (Semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 49% vs. 27% ($p < 0,001$); BARI 4 mg vs. PBO: 55% vs. 27% ($p < 0,001$) (Semana 24) BARI 2 mg vs. PBO: 45% vs. 27% ($p \leq 0,001$); BARI 4 mg vs. PBO: 46% vs. 27% ($p \leq 0,001$) Baja actividad de la enfermedad DAS28-PCR $\leq 3,2$ (Semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 24% vs 9% ($p \leq 0,001$) BARI 4 mg vs. PBO: 32% vs 9% ($p \leq 0,001$) Remisión SDAI $\leq 3,3$ (Semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 2% vs 2% BARI 4 mg vs. PBO: 5% vs 2% (sin diferencias estadísticamente significativas) Remisión CDAI $\leq 2,8$ (Semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 3% vs 2% BARI 4 mg vs. PBO: 6% vs 2% (sin diferencias estadísticamente significativas) Índice de discapacidad HAQ-DI % pts con reducción $\geq 0,30$ (semana 12) BARI 2 mg vs. PBO: 48% vs 35% ($p \leq 0,05$) BARI 4 mg vs. PBO: 54% vs 35% ($p \leq 0,001$)	Reclutando actualmente

Tabla 1. Ensayos clínicos de fase III con baricitinib en AR de moderada a grave.

Tabla-resumen del diseño y resultados de los estudios fase III con baricitinib en pacientes con AR8-11-
 ACR: Colegio Americano de Reumatología, de sus siglas en inglés, American College of Rheumatology;
 ACR20/50/70: mejora del 20, 50 y 70% del basal de los parámetros establecidos; ADA: adalimumab; AR: artritis reu-
 matoide; BARI: baricitinib; DAS28-PCR: puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones basada en
 el nivel de proteína C-reactiva de sus siglas en inglés *disease activity score on 28 joints by C-reactive protein*; FAME: fármaco
 modificador de la enfermedad; HAQ-DI: índice de discapacidad según el cuestionario de evaluación de salud, de sus
 siglas en inglés *health assessment questionnaire-disability index*; MTX: metotrexato; mTSS: índice de Sharp modificado
 por Van der Heijde; PBO: placebo; SDAI: índice de actividad de la enfermedad simplificado de sus siglas en inglés
simplified disease activity index; sc: subcutáneo.

Estudio	ORAL START (n = 958)	ORAL SOLO (n = 611)	ORAL SYNC (n = 795)
Participantes	Pacientes sin tratamiento previo con MTX y con AR activa	Pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a ≥ 1 FAME convencional/biológico y que reciben dosis estables de un fármaco antimalaria	Pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a ≥ 1 FAME convencional/biológico
Tipo de terapia	Monoterapia	Monoterapia	Terapia en combinación
Comparador activo	MTX	-	-
Tratamiento de base	Ninguno	Ninguno	FAME convencional
Brazos	(1) TOFA 5 mg dos veces al día (2) TOFA 10 mg dos veces al día (3) MTX	(1) TOFA 5 mg dos veces al día (2) TOFA 10 mg dos veces al día (3) PBO avanzado a 3 meses a TOFA 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día	(1) TOFA 5 mg dos veces al día (2) TOFA 10 mg dos veces al día (3) PBO Avanzado a TOFA 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día a 6 meses (3 meses para los no respondedores)
Duración (meses)	24	6	12
Características	Rayos X		
Objetivos coprimarios	Δ mTSS ACR70 (mes 6)	ACR20 HAQ-DI DAS28-VSG < 2,6 (mes 3)	ACR20 DAS28-VSG < 2,6 (mes 6) HAQ-DI (mes 3)
Principales resultados	(Mes 6) ACR20 (% pts): 71,3 (p < 0,001) TOFA 5 mg; 76,1 (p $\leq$ 0,01) TOFA 10 mg; 50,5 MTX ACR70 (% pts): 25,5 (p < 0,001) TOFA 5 mg; 37,7 (p $\leq$ 0,01) TOFA 10 mg; 12 MTX HAQ-DI (cambio del basal): -0,8 (p < 0,001) TOFA 5 mg; -0,9 (p < 0,001) TOFA 10 mg; -0,6 MTX DAS28-VSG < 2,6 (% pts): 14,6 (p $\leq$ 0,05) TOFA 5 mg; 21,8 (p $\leq$ 0,01) TOFA 10 mg; 7,6 MTX Δ mTSS (del basal): 0,2 (p < 0,001) TOFA 5 mg; <0,1 (p < 0,001) TOFA 10 mg; 0,8 MTX	(Mes 3) ACR20 (% pts): 59,8 (p < 0,001) TOFA 5 mg; 65,7 (p < 0,001) TOFA 10 mg; 26,7 PBO HAQ-DI (cambio del basal): -0,5 (p < 0,001) TOFA 5 mg; -0,57 (p < 0,001) TOFA 10 mg; -0,19 PBO DAS28-VSG < 2,6 (% pts): 5,6 TOFA 5 mg; 8,7 TOFA 10 mg; 4,4 PBO	(Mes 6) ACR20 (% pts): 52,7 (p < 0,001) TOFA 5 mg + FAME convencional; 56,6 (p < 0,001) TOFA 10 mg + FAME convencional; 31,2 PBO + FAME convencional. HAQ-DI (cambio de basal): -0,44 (p < 0,001) TOFA 5 mg + FAME convencional; -0,53 (p < 0,001) TOFA 10 mg + FAME convencional; -0,21 PBO + FAME convencional. DAS28-VSG < 2,6 (% pts): 8,5 (p $\leq$ 0,01) TOFA 5 mg + FAME convencional; 12,5 (p < 0,001) TOFA 10 mg + FAME convencional; 2,7 PBO + FAME convencional

Tabla 2. Ensayos clínicos de fase III con tofacitinib en AR de moderada a grave.

Tabla-resumen del diseño y resultados de los estudios fase III con tofacitinib en pacientes con AR23-30

ACR: Colegio Americano de Reumatología, de sus siglas en inglés, *American College of Rheumatology*; ACR20/50/70: mejora del 20, 50 y 70% del basal de los parámetros establecidos; ADA: adalimumab; AR: artritis reumatoide; DAS28-VSG: puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones basada en el empleo de la velocidad de sedimentación

ORAL SCAN (n = 797)	ORAL STANDARD (n = 717)	ORAL STRATEGY (n = 1146)	ORAL STEP (n = 399)
Pacientes con AR activa y que reciben tratamiento de base con MTX	Pacientes con AR activa y que reciben dosis estables de MTX	Pacientes con AR activa y que reciben dosis estables de MTX	Pacientes con AR de moderada a grave con respuesta inadecuada a fármacos anti-TNF
Terapia en combinación	Terapia en combinación	Monoterapia	Terapia en combinación
-	ADA	ADA + MTX (no infección)	-
MTX	MTX	Ninguno	MTX
(1) TOFA 5 mg dos veces al día (2) TOFA 10 mg dos veces al día (3) PBO avanzado a TOFA 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día a 6 meses (3 meses para los no respondedores)	(1) TOFA 5 mg dos veces al día (2) TOFA 10 mg dos veces al día (3) PBO avanzado a TOFA 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día a 6 meses (3 meses para los no respondedores) (4) ADA	(1) TOFA 5 mg dos veces al día (2) TOFA 10 mg dos veces al día (3) ADA + MTX	(1) TOFA 5 mg dos veces al día (2) TOFA 10 mg dos veces al día (3) PBO Avanzado a TOFA 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día a 3 meses
24	12	12	6
Rayos X			
ACR20 AmTSS DAS28-VSG < 2,6 (mes 6) HAQ-DI (mes 3)	ACR20 DAS28-VSG < 2,6 (mes 6) HAQ-DI (mes 3)	ACR50 (mes 6)	ACR20 HAQ-DI DAS28-VSG < 2,6 (mes 3)
(Mes 6) ACR20 (% pts): 51,5 (p < 0,001) TOFA 5 mg + MTX; 61,8 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; 25,3 PBO + MTX DAS28-VSG < 2,6 (% pts): 7,2 TOFA 5 mg + MTX; 16,0 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; 1,6 PBO + MTX AmTSS (cambio del basal): -0,40 TOFA 5 mg + MTX; -0,54 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; -0,15 PBO + MTX DAS28-VSG (del basal): 0,12 TOFA 5 mg + MTX; 0,06 (p ≤ 0,05) TOFA 10 mg + MTX; 0,47 PBO + MTX	(Mes 6) ACR20 (% pts): 51,5 (p < 0,001) TOFA 5 mg + MTX; 52,6 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; 47,2 (p < 0,001) ADA + MTX; 28,3 PBO + MTX HAQ-DI (cambio del basal): -0,55 (p < 0,001) TOFA 5 mg + MTX; -0,61 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; -0,49 (p < 0,001) ADA + MTX; -0,24 PBO + MTX DAS28-VSG < 2,6 (% pts): 7 (p ≤ 0,05) TOFA 5 mg + MTX; 12,5 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; 6,7 (p ≤ 0,05) ADA + MTX; 1,1 PBO + MTX	(Mes 6) ACR20 (% pts): 65 TOFA 5 mg; 73,1 TOFA 5 mg + MTX; 71 ADA + MTX ACR50 (% pts): 38,3 TOFA 5 mg; 46 TOFA 5 mg + MTX; 44 ADA + MTX HAQ-DI (cambio del basal): -0,54 TOFA 5 mg; -0,59 TOFA 5 mg + MTX; -0,54 ADA + MTX DAS28-VSG < 2,6 (% pts): 10,4 TOFA 5 mg; 12 TOFA 5 mg + MTX; 12,4 ADA + MTX.	(Mes 3) ACR20 (% pts): 41,7 (p ≤ 0,01) TOFA 5 mg + MTX; 48,1 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; 24,4 PBO + MTX HAQ-DI (cambio del basal): -0,43 (p < 0,001) TOFA 5 mg + MTX; -0,46 (p < 0,001) TOFA 10 mg + MTX; -0,18 PBO + MTX DAS28-VSG < 2,6 (% pts): 6,7 (p ≤ 0,05) TOFA 5 mg + MTX; 8,8 (p ≤ 0,05) TOFA 10 mg + MTX; 1,7 PBO + MTX

globular de sus siglas en inglés *disease activity score on 28 joints by erythrocyte sedimentation rate*; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; HAQ-DI: índice de discapacidad según el cuestionario de evaluación de salud, de sus siglas en inglés *health assessment questionnaire-disability index*; MTX: metotrexato; mTSS: índice de Sharp modificado por Van der Heijde; PBO: placebo; pts: pacientes SDAI: índice de actividad de la enfermedad simplificado de sus siglas en inglés *simplified disease activity index*; TORA: tofacitinib.

15. JAK'S: UNA NUEVA DIANA EN EL TRATAMIENTO DE LA AR.

C. Campos Fernández - A Rueda Cid - I. Balaguer Trull - M.ª D. Pastor Cubillo - C. Molina Almela - J. J. Lerma Garrido - M. Descalzo Alfonso - I. Valiente Campos - J. Calvo Catalá

Estudio	SELECT EARLY (n=945)	SELECT MONOTHERAPY (n=648)	SELECT COMPARE (n=1629)
Participantes	Pacientes sin tratamiento previo con MTX	Pacientes con respuesta inadecuada a MTX	Pacientes con respuesta inadecuada a MTX
Tipo de terapia	Monoterapia	Monoterapia	Terapia en combinación
Tratamiento de base	-	-	MTX
Comparador activo	MTX	cMTX	Adalimumab (ADA)
Brazos	(2) UPA 15 mg cada día (3) UPA 30 mg cada día (4) MTX	(1) UPA 15 mg cada día (2) UPA 30 mg cada día (3) MTX	(1) UPA 15 mg cada día + MTX (2) Placebo + MTX (3) ADA 40mg EOW + MTX
Duración (semanas)	48	14	48
Características	Rayos X		Rayos X
Objetivos primarios	ACR50 semana 12 (FDA) Remisión DAS28-PCR < 2,6 semana 24 (EMA)	ACR20 semana 14 (FDA) LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 semana 14 (EMA)	ACR20 semana 12 (FDA) Remisión DAS28-PCR < 2,6 semana 12 (EMA) No inferioridad/superioridad
Objetivos secundarios	(semana 12) HAQ-DI ACR70 SF-36 LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 ACR20 ADAS28-PCR AmTSS (semana 24)	(semana 14) ACR50 ACR70 LDA CDAI≤10 Remisión CDAI≤2,8 Remisión DAS28-PCR < 2,6 LDA SDAI≤11 Remisión SDAI≤3,3	Ranqueados (semana 12) Cambio desde basal DAS28-PCR %LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 HAQ-DI SF-36 FACIT CDAI≤10
Principales resultados	ACR50 (semana 12) UPA 15 mg vs. MTX: 52% vs. 28% (p< 0,001) UPA 30 mg vs. MTX: 56% vs. 28% (p< 0,001) Remisión DAS28-PCR < 2,6 (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: 48% vs. 19% (p< 0,001) UPA 30 mg vs. MTX: 50% vs. 19% (p< 0,001) ACR20 (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: 79% vs. 59% (p< 0,001) UPA 30 mg vs. MTX: 78% vs. 59% (p< 0,001) ACR70 (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: 45% vs. 19% (p< 0,001) UPA 30 mg vs. MTX: 50% vs. 19% (p< 0,001) CDAI ≤10 (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: 56% vs. 38% (p< 0,001) UPA 30 mg vs. MTX: 61% vs. 38% (p< 0,001) Baja actividad de la enfermedad DAS28-PCR ≤ 3,2 (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: 60% vs. 32% (p< 0,001) UPA 30 mg vs. MTX: 65% vs. 32% (p< 0,001) AmTSS (del basal): (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: 0.14 vs. 0.67 (p< 0,01) UPA 30 mg vs. MTX: 0.07 vs. 0.67 (p< 0,001) Proporción de pacientes sin progresión radiológica (sin progresión definida como cambio en la AmTSS ≤ 0): (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: 88% vs. 78% (p< 0,01) UPA 30 mg vs. MTX: 89% vs. 78% (p< 0,001) HAQ-DI (semana 24) UPA 15 mg vs. MTX: -0.90 vs. -0.62 (p< 0,001) UPA 30 mg vs. MTX: -0.94 vs. -0.62 (p< 0,001)	ACR20 (semana 14) UPA 15 mg 68%, UPA 30mg 71%, MTX 41% (ps 0,0001 vs MTX) LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 (semana 14) UPA 15 mg 45%, UPA 30mg 53%, MTX 19% (ps 0,0001 vs MTX) ACR50 (semana 14) UPA 15 mg 42%, UPA 30mg 52%, MTX 15% (ps 0,0001 vs MTX) ACR70 (semana 14) UPA 15 mg 23%, UPA 30mg 33%, MTX 3% (ps 0,0001 vs MTX) Remisión DAS28-PCR <2,6 (semana 14) UPA 15 mg 28%, UPA 30mg 41%, MTX 8% (ps 0,0001 vs MTX) Remisión CDAI≤2,8 (semana 14) UPA 15 mg 13%, UPA 30mg 19%, MTX 1% (ps 0,0001 vs MTX) Remisión SDAI≤3,3 (semana 14) UPA 15 mg 14%, UPA 30mg 18%, MTX 1% (ps 0,0001 vs MTX) Remisión Booleana (semana 14) UPA 15 mg 9,2%, UPA 30mg 19,1%, MTX 0,9% (ps 0,0001 vs MTX) SF-36 PCS cambio medio desde basal (semana 14) UPA 15 mg 8,3, UPA 30mg 10,2, MTX 4,3 (ps 0,001 vs MTX)	ACR20 (semana 12) UPA 15 mg 71% (ps 0,001 vs PBO, ps0,05 vs ADA) ADA 40mg EOW 63% PBO: 36% Remisión DAS28-PCR < 2,6 (semana 12) UPA 15 mg 29% (ps 0,001 vs PBO, ps0,001 vs ADA) ADA 40mg EOW 18% PBO: 6% ACR50 (semana 12) UPA 15 mg 45% (ps 0,001 vs PBO, ps0,001 vs ADA) ADA 40mg EOW 29% PBO: 15% ACR70 (semana 12) UPA 15 mg 25% (ps 0,001 vs PBO, ps0,001 vs ADA) ADA 40mg EOW 13% PBO: 5% LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 (semana 12) UPA 15 mg 45% (ps 0,001 vs PBO, ps0,001 vs ADA) ADA 40mg EOW 29% PBO: 14% CDAI ≤ 10 (semana 12) UPA 15 mg 40% (ps 0,001 vs PBO, ps0,01 vs ADA) ADA 40mg EOW 30% PBO: 16% Remisión CDAI ≤ 2,8 (semana 12) UPA 15 mg 13% (ps 0,001 vs PBO, ps0,01 vs ADA) ADA 40mg EOW 8% PBO: 3% Remisión SDAI ≤ 3,3 (semana 12) UPA 15 mg 12% (ps 0,001 vs PBO, ps0,05 vs ADA) ADA 40mg EOW 7% PBO: 3% Remisión Booleana (semana 12) UPA 15 mg 10% (ps 0,001 vs PBO, ps0,01 vs ADA) ADA 40mg EOW 4% PBO: 2% Dolor (cambio medio desde basal) (semana 12) UPA 15 mg -32,1 (ps 0,001 vs PBO, ps0,001 vs ADA) ADA 40mg EOW -25,6 PBO: -15,7 HAQ-DI (cambio medio desde basal) (semana 12) UPA 15 mg -32,1 (ps 0,001 vs PBO, ps0,001 vs ADA) ADA 40mg EOW -25,6 PBO: -15,7 mTSS (cambio medio desde basal) (semana 26) UPA 15 mg 0,16 (ps 0,001 vs PBO) ADA 40mg EOW 0,19 PBO: 0,94

SELECT NEXT (n=661)	SELECT BEYOND (n=498)	SELECT CHOICE (n=550)
Pacientes con respuesta inadecuada a FAMEs convencionales	Pacientes con respuesta inadecuada a FAMEs biológicos	Con respuesta inadecuada a FAMEs biológicos
Terapia en combinación	Terapia en combinación	Terapia en combinación
FAMEs convencionales	FAMEs convencionales	FAMEs convencionales
-	-	Abatacept (ABA)
(1) UPA 15 mg cada día + cs DMARD (2) UPA 30 mg cada día + cs DMARD (3) Placebo + cs DMARD	(1) UPA 15 mg cada día + cs DMARD (2) UPA 30 mg cada día + cs DMARD (3) Placebo + cs DMARD	(1) UPA 30 mg cada día + MTX (2) ABA + MTX (3) Placebo + MTX
12	24	24
ACR20 semana 12 (FDA) LDA DAS28-PCR $\leq$ 3,2 semana 12 (EMA)	ACR20 semana 12 (FDA) LDA DAS28-PCR $\leq$ 3,2 semana 12 (EMA)	Cambio DAS28-PCR No inferioridad
(semana 12) ACR50 ACR70 Remisión DAS28-PCR < 2,6 CDaI _s 10 (semana 1) ACR20	(semana 12) ACR50 ACR70 (semana 1) ACR20 (Cambio desde basal) DAS28-PCR HAQ-DI SF-36PCS	
ACR20 (semana 12) UPA 15 mg 64%, UPA 30mg 66%, PBO 36% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) LDA DAS28-PCR $\leq$ 3,2 (semana 12) UPA 15 mg 48%, UPA 30mg 48%, PBO 17% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) ACR50 (semana 12) UPA 15 mg 38%, UPA 30mg 43%, PBO 15% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) ACR70 (semana 12) UPA 15 mg 21%, UPA 30mg 27% PBO 6% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) Remisión DAS28-PCR <2,6 (semana 12) UPA 15 mg 31%, UPA 30mg 28%, PBO 10% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) CDaI _s 10 (semana 12) UPA 15 mg 40%, UPA 30mg 42%, PBO 19% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) ACR20 (semana 1) UPA 15 mg 22%, UPA 30mg 28%, PBO 9% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO)	ACR20 (semana 12) UPA 15 mg 65%, UPA 30mg 56%, PBO 28% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) LDA DAS28-PCR $\leq$ 3,2 (semana 12) UPA 15 mg 43%, UPA 30mg 42%, PBO 14% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) ACR50 (semana 12) UPA 15 mg 34%, UPA 30mg 36%, PBO 12% (p $\leq$ 0,0001 vs PBO) ACR70 (semana 12) UPA 15 mg 12%, UPA 30mg 23% (p $\leq$ 0,0001 UPA 30mg vs PBO) PBO 7% Remisión DAS28-PCR <2,6 (semana 12) UPA 15 mg 29%, UPA 30mg 24%, PBO 10% (p $\leq$ 0,001 vs PBO) Remisión CDAI $\leq$ 2,8 (semana 12) UPA 15 mg 8%, UPA 30mg 12% (UPA 30mg vs PBO p $\leq$ 0,001) PBO 5% Remisión SDAI $\leq$ 3,3 (semana 12) UPA 15 mg 9%, UPA 30mg 11% (p $\leq$ 0,001 UPA 30mg vs PBO) PBO 5% SF-36 PCS cambio medio desde basal (semana 12) UPA 15 mg 5,8, UPA 30mg 10,2, MTX 7,0, PBO 2,4 (p $\leq$ 0,001 vs MTX)	

Tabla 3. Ensayos clínicos de fase III con upadacitinib en AR44-53

ABA: abatacept ACR: Colegio Americano de Reumatología, de sus siglas en inglés, *American College of Rheumatology*; ACR20/50/70: mejora del 20, 50 y 70% del basal de los parámetros establecidos; ADA: adalimumab; AR: artritis reumatoide; DAS28-PCR: puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones PCR FAME: fármaco modificador de la enfermedad; HAQ-DI: índice de discapacidad según el cuestionario de evaluación de salud, de sus siglas en inglés *health assessment questionnaire*; MTX: metotrexato; mTSS: índice de Sharp modificado por Van der Heijde; PBO: placebo; CDAI: índice clínico de actividad de la enfermedad simplificado de sus siglas en inglés *clinical disease activity index*; UPA: upadacitinib.

REFERENCIAS

- ¹ Angelini J, Talotta R, Roncato R, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*. 2020;10(7):E1002.
- ² Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: Current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:154-163.
- ³ Manning G, Whyte DE, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complemento f the human genoma. *Science*. 2002;298:1912-1934.
- ⁴ Yamaoka, K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Chem. Biol*. 2016;32, 29-33.
- ⁵ Murray PJ. The JAK_STAT signalling pathway: input and output integration. *J Immunol*. 2007;178:2623-2629.
- ⁶ Zhang H, Li HS, Watowich SS. Jak-STAT Signaling Pathways. *Encycl Immunobiol*. 2016;3:134-145.
- ⁷ AEMPS [Internet] Ficha técnica baricitinib. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170010/FT_1161170010.pdf. Último acceso: Julio 2020.
- ⁸ Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-517.
- ⁹ Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-662.
- ¹⁰ Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1634]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95.
- ¹¹ Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-1252.
- ¹² van der Heijde D, Dougados M, Chen YC, et al. Effects of baricitinib on radiographic progression of structural joint damage at 1 year in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2018;4(1):e000662.

- 13 van der Heijde D, Schiff M, Tanaka Y, et al. Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis [published correction appears in RMD Open. 2019 Jul 8;5(2):e000898corr1]. RMD Open. 2019;5(1):e000898.
- 14 Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study [published correction appears in J Rheumatol. 2016 May;43(5):998]. J Rheumatol. 2016;43(3):504-511.
- 15 Greenwald MK, Fidelus-Gort R, Levy R, et al. A randomized dose-ranging, placebo-controlled study of INCB028050, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor in subjects with active rheumatoid arthritis [abstract]. Arthritis Rheum 2010;62(Suppl 10):2172.
- 16 Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):333-340.
- 17 Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment [published correction appears in J Rheumatol. 2019 Dec;46(12):1648-1649]. J Rheumatol. 2019;46(1):7-18.
- 18 Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1048-1054.
- 19 Choy EHS, Miceli-Richard C, González-Gay MA, et al. The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(4):694-704.
- 20 Harigai M, Takeuchi T, Smolen JS, et al. Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: An integrated analysis of Phases 2 and 3 trials. Mod Rheumatol. 2020;30(1):36-43.
- 21 Martínez-Ferrer A, Aguilar Zamora M, Montolio Chiva L, Valls Pascual E, Ybáñez García D, Alegre Sancho JJ. Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide. Rev. Sociedad Val. Reuma. 2017, 7;2:17-22.
- 22 AEMPS. [Internet] Ficha técnica de tofacitinib. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171178003/FT_1171178003.html.pdf. Último acceso: Julio 2020.
- 23 Fleischmann R, Kremer JM, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zvillich SH, Kanik KS. Place-

- bo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:495–507.
- ²⁴ Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377–2386.
- ²⁵ Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253–261.
- ²⁶ Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–570.
- ²⁷ Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2013;369(3):293]. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–519.
- ²⁸ Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451–460.
- ²⁹ Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):89.
- ³⁰ Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:34.
- ³¹ Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. *Mod Rheumatol.* 2018;28(4):583–591.
- ³² Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial [published correction appears in *Lancet.* 2013 Dec 7;382(9908):1878] [published correction appears in *Lancet.* 2013 May 4;381(9877):1540. Dosage error in article text]. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–1550.
- ³³ Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase

- 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457-468.
- 34 Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1216-1225.
 - 35 Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):123-132.e3.
 - 36 Salgado E, Gomez-Reino JJ. The JAK inhibitor tofacitinib for active rheumatoid arthritis: Results from Phase III trials. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2013;8:315-326.
 - 37 Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318-328.
 - 38 Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):46-57.
 - 39 Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):2924-2937.
 - 40 Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253-1262.
 - 41 Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):831-841.
 - 42 European Medicines Agency (EMA). [Internet] Restrictions in Use of Xeljanz While EMA Reviews Risk of Blood Clots in Lungs; EMA: Amsterdam, The Netherlands, 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs>. Último acceso: Julio 2020.
 - 43 AEMPS. [Internet] Ficha técnica de upadacitinib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf. Último acceso: Julio 2020.
 - 44 Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an

Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2867-2877.

- 45 Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2857-2866.
- 46 Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *Rheumatology (Oxford).* 2020;keaa084.
- 47 Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503-2512.
- 48 Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2513-2524.
- 49 Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2019;393(10191):2590]. *Lancet.* 2019;393(10188):2303-2311.
- 50 Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-naïve Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Randomized, Double-blind, Active-comparator, Multi-center, Multi-country Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 8]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;10.1002/art.41384.
- 51 Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1454-1462.
- 52 Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-1800.

- 53 Efficacy and Safety of Upadacitinib Versus Abatacept in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Prior Inadequate Response or Intolerance to Biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs (SELECT-CHOICE): A Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Trial. 2020 EULAR E-Congress; SAT0151)
- 54 Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. A phase 3, randomized, controlled trial comparing upadacitinib monotherapy to MTX monotherapy in MTX-naïve patients with active rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(suppl 10):891.
- 55 Peterfy C, Genovese M, Song IH, et al. Inhibition of structural joint damage with upadacitinib as monotherapy or in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 1 year outcomes from the SELECT phase 3 program. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10):547.
- 56 Pope J, Sawant R, Tundia N, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(5):2356-2372.
- 57 Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699.

[illegible]

