

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Actualidad Científica

1 EDITORIAL

Wind of Change

Belmonte Serrano M

2 ORIGINALES

Marcadores genéticos de eficacia y toxicidad a metotrexato en una población española con artritis reumatoide

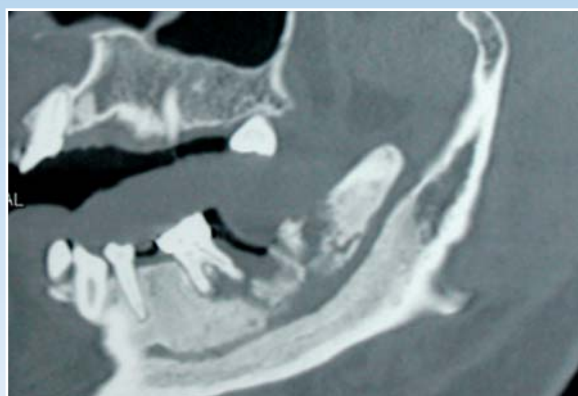
Milara Payá X, Sanfeliu García J, Rueda CID A, Calvo Catalá J, González-Cruz Cervellera MI, Campos Fernández C

14 Uso de la Ecografía Músculo-Esquelética entre los Reumatólogos de la Comunidad Valenciana

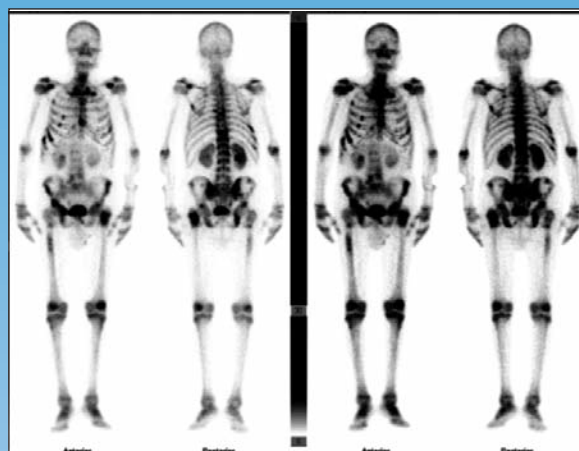
Senabre Gallego JM, Rosas J, Salas-Heredia E, Santos-Soler G, Barber X, Pons A, Cano C, Lorente M, Grupo AIRE-MB

19 Revisión de 14 casos de osteonecrosis maxilar diagnosticados en el Hospital G. U. de Valencia. El correcto diagnóstico de osteoporosis e instauración terapéutica, primer paso para su prevención

Calvo Catalá J, Bagán Debón L, Pastor Cubillo MD, Campos Fernández C, Rueda Cid A, González Cruz Cervellera MI, Beltrán Catalán E



23 CASOS CLÍNICOS

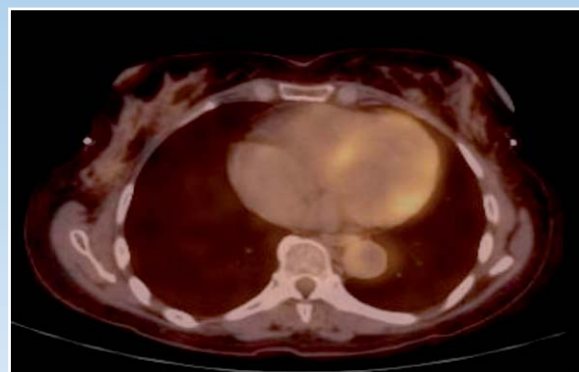


Polimialgia Reumática en el anciano, como forma de presentación de un cáncer metastásico

Peñalver Pastor B, Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Tévar Sánchez MI

27 Aortitis no infecciosa, un cuadro clínico a tener presente

Martín Guillén S, Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Hurtado García R



29 Rabdomiolisis inducida por ejercicio y agravada por suplementos de creatina

Salas Heredia E, Senabre Gallego JN, Santos Soler G, Rosas J, Grupo AIRE-M

XXVI SIMPOSIUM DE REUMATOLOGÍA

REUMATOLOGÍA EN ATENCIÓN PRIMARIA

12-13 /11 /2015

Salón de Actos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
(Avda. Tres Cruces 2, Valencia) Jueves 12 y viernes 13 de noviembre de 9 a 14h.

DIRECTOR DEL SIMPOSIUM

Dr. Javier Calvo Catalá

SECRETARIA DEL SIMPOSIUM

Dra. Cristina Campos Fernández

INSCRIPCIONES GRATUITAS

hasta el 15 de octubre

Perfectamente por mail: gomez_joa@gva.es

Teléfono: 963.131.800 Ext.437231

Teléfono directo Generalitat: 437231

Declarado de INTERÉS CIENTÍFICO por:

Sociedad Valenciana de Reumatología

Sociedad Española de Reumatología

Declarado de INTERÉS SANITARIO por:

Conselleria de Sanitat

PONENTES

Juan José Alegre Sancho

Isabel Balaguer Trull

Miguel Angel Belmonte Serrano

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Juan Antonio Castellano Cuesta

Luis Del Río Barquero

Ximo Esteve Vives

Magdalena García Rodríguez

Marisa Hernández Garfella

José Ivorra Cortés

Juan José Lerma Garrido

Angels Martínez Ferrer

Sonia Muñoz Gil

José Román Ivorra

José Rosas Gómez de Salazar

Amalia Rueda Cid

Carlos Santos Ramírez

José Miguel Senabre Gallego

Maribel Tevar Sánchez

Pilar Trénor Larraz

Violeta Zaragoza Ninet

Colaboran:



FUNDACIÓ
INVESTIGACIÓ
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



Sociedad Española de
Reumatología

Jueves 12 de noviembre

9:30 - 10:15h CONFERENCIA INAUGURACIÓN

Trabecular bone score (TBS): Una nueva herramienta al servicio de la salud.

Luis Del Río Barquero

Clínica CETIR, Barcelona.

Moderador: Javier Calvo Catalá

Hospital General Universitario, Valencia.

10:15 - 11:45h DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Moderador: Juan Antonio Castellano Cuesta

Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

Hª clínica y exploración en las enfermedades reumáticas.

Sonia Muñoz Gil

Hospital de Manises.

Analítica en las enfermedades reumáticas.

Amalia Rueda Cid

Hospital General Universitario, Valencia.

Radiología, ecografía y otras técnicas de imagen.

Cristina Campos Fernández

Hospital General Universitario, Valencia.

11:45 - 12:30h Café

12:30 - 14h REUMATOLOGÍA Y OTRAS ESPECIALIDADES

Moderador: José Rosas Gómez de Salazar

Hospital Marina Baixa, Villajoyosa.

Manifestaciones dermatológicas de las enfermedades reumáticas.

Violeta Zaragoza Ninet

Hospital General Universitario, Valencia.

Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades reumáticas.

Marisa Hernández Garfella

Hospital General Universitario, Valencia.

Patología infecciosa y reumatología: enfermedades emergentes.

Magdalena García Rodríguez

Hospital General Universitario, Valencia.

Viernes 13 de noviembre

9 - 11h MANIFESTACIONES DE SOSPECHA DE PATOLOGÍA REUMÁTICA

Moderador: Jose Román Ivorra

Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia.

Artritis reumatoide.

Carlos Santos Ramírez

Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy.

Espondiloartritis.

José Ivorra Cortés

Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia.

Vasculitis.

Juan José Lerma Garrido

Hospital General, Castellón.

Fibromialgia.

Ximo Esteve Vives

Hospital General, Alicante.

11 - 11:45h Café

11:45 - 13:45h COLABORACIÓN PRIMARIA / ESPECIALIZADA EN EL TRATAMIENTO Y CONTROL DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Moderador: Juan José Alegre Sancho

Hospital Dr Peset, Valencia.

Tratamiento de la osteoporosis.

Angels Martínez Ferrer

Hospital Dr Peset, Valencia.

Tratamiento de la artrosis. Utilidad de los condroprotectores.

José Miguel Senabre Gallego

Hospital Marina Baixa, Villajoyosa.

FAMES clásicos en la artritis reumatoide.

Pilar Trénor Larraz

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Tratamientos biológicos.

María Isabel Tevar Sánchez

Hospital de Orihuela.

13:45 - 14h CLAUSURA

Miguel Angel Belmonte Serrano

Presidente SVR

Hospital General, Castellón.

**Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología****EDITOR**

José Rosas Gómez de Salazar

COEDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

José Miguel Senabre Gallego

COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho

Miguel Belmonte Serrano

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Isabel Ibero Díaz

José Ivorra Cortés

Vega Jovaní Casano

Antonio José Lozano Saez

Mauricio Mínguez Vega

José Román Ivorra

Gregorio Santos Soler

Francisca Sivera Mascaró

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN

Graficas 82, S.L.

DEPÓSITO LEGAL

M-3644-2013

SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

**SOCIEDAD VALENCIANA
DE REUMATOLOGÍA**

Presidente: Miguel Belmonte Serrano

Vicepresidenta: Teresa Buades

Secretario: Antonio Lozano

Tesorera: Concha Juliá

Vocal Alicante: Vega Jovaní

Vocal Castellón: Domingo Gumbau

Vocal Valencia: Nagore Fernández-
Llanio

Presidente electo:

Esteban Salas Heredia

Avda de la Plata, 20

46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

Wind of Change

BELMONTE SERRANO M

Presidente de la SVR



principios del año 1990 el grupo alemán de hard rock *Scorpions*, creó una de las baladas más intensas de este grupo musical, *Wind of Change*, referida a los trascendentes cambios políticos y sociales que fueron consecuencia de la caída del muro de Berlín y el fin de la llamada Guerra fría.

Actualmente en la Comunitat Valenciana nos encontramos también en un momento de cambio, de alternancia de signo político tras casi 20 años de gobierno por un mismo partido, y que ahora deja paso a otro equipo de gobierno, distinto pero emplazado en el mismo sistema general. Si los previsibles cambios en el modo de gobierno que se producirá serán mejores o peores que los que había hasta ahora, el tiempo lo dirá.

En todo caso, es un momento de nueva oportunidad para nuestra especialidad, y por tanto nos toca mover ficha desde la Junta Directiva de la SVR, para intentar hacernos oír y hacer *lobby*, a favor de la Reumatología. Esperamos poder entrevistarnos a muy corto plazo con los estamentos más altos de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública (largo nombre para la misma Conselleria de siempre), para exponerles la situación de nuestra especialidad en nuestra Comunitat, y lógicamente proponer que se convoquen de inmediato las plazas que haya vacantes, sumándoles las que desde hace años se vienen reclamando en los centros que tienen necesidad de completar o ampliar sus plantillas, para alcanzar una apropiada operatividad. Aprovecharemos también para intentar desactivar en lo posible los algoritmos obstructivos que hemos denunciado previamente, y mantener la libertad de prescripción, especialmente en lo que a terapias biológicas se refiere.

Por otra parte, cabe señalar varios aspectos en los que estamos inmersos. Todavía no ha finalizado el proceso de resolución de problemas relacionados con el funcionamiento de la SVR y la FVR, aunque esperamos que esté todo en orden para final de este año. Estamos apoyando las iniciativas de algunos grupos de socios, consolidando el grupo de enfermería reumatológica y valorando la mejor forma de integrar nuevas iniciativas como la de reumatólogos noveles. El Congreso de San Juan de Alicante ha dado un rendimiento positivo tanto desde el punto de vista científico como económico, a pesar de algunas dificultades para conseguir financiación. Esperamos sorprenderos gratamente en el próximo congreso anual, a celebrar en la provincia de Castellón y mejorar incluso los resultados actuales.

La vida es cambio. Nada es permanente. Unos llegan, otros se van. Hay que aprovechar nuestro tiempo, así como las oportunidades que puedan surgir con cada transición. Dejémonos llevar por el Viento del Cambio. Me gustaría poder incluir aquí la música de *Scorpions*...

Marcadores genéticos de eficacia y toxicidad a metotrexato en una población española con artritis reumatoide

MILARA PAYÁ X^{1,2,3}, SANFELIU GARCÍA J^{1,2,3}, RUEDA CID A⁴, CALVO CATALÁ J⁴, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI⁴, CAMPOS FERNÁNDEZ C⁴

¹Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Valencia

²Fundación de Investigación. Hospital General de Valencia

³Unidad de Investigación Clínica. Hospital General Universitario de Valencia

⁴Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia

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

✉ calvo_jav@gva.es

RESUMEN

El Metotrexato (MTX) es considerado como “patrón oro” del tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Presenta una amplia gama de perfil de eficacia y de toxicidad dependiendo del individuo. Este estudio tiene como objetivo evaluar la influencia de factores clínicos y demográficos de los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en los genes relacionados con el metabolismo de la AR y del MTX, así como la activación de los neutrófilos basales en la respuesta y en la toxicidad al MTX en monoterapia.

Métodos: En total 80 pacientes con AR fueron tratados en monoterapia con MTX durante 12 meses. Se recogieron las características clínicas y demográficas junto con el ARNm de neutrófilos en sangre para la expresión de genes y el DNA de la sangre para el genotipado. La expresión del ARNm de neutrófilo, se analizó en 8 marcadores inflamatorios en tiempo real por PCR y el DNA genotipado se ensayó en 16 SNPs localizados en 12 genes diferentes por la discriminación alélica.

Resultados: La escasa repuesta al MTX en monoterapia se asoció al taba-

quismo activo ($P=0,042$) y PNT22 rs2476601 CC homocigotos (3,55 (0,96-13,1) $P=0,009$), mientras que la positividad del anticuerpo anti-citrulinado ($P=0,041$) y SLC01B1 rs11045879 CC genotipo (3,84 (1,57-14,12) $P=0,032$), se asoció con la toxicidad al MTX en un análisis univariante. Después de la corrección en un análisis multivariante, solo PNT22 rs2476601 CC y SLC01B1 rs11045879 CC genotipos se asociaron independientemente con una baja respuesta y toxicidad al MTX respectivamente. También se observó una asociación de la activación del neutrófilo basal periférico y la respuesta favorable al MTX.

Conclusión: Los genotipos PNT22 rs2476601 CC y SLC01B1 rs11045879 CC se asocian a una mala respuesta y toxicidad al MTX, mientras que la activación del neutrófilo basal estuvo asociada a la buena respuesta al tratamiento con MTX en monoterapia. Estos resultados podrían tener un gran valor para reforzar nuestro conocimiento sobre las influencias de los marcadores genéticos, clínicos y celulares en la actividad del MTX.

Palabras clave: Artritis reumatoide, metotrexato, farmacogenética, toxicidad, neutrófilos.

INTRODUCCIÓN

El Metotrexato (MTX) es actualmente un fármaco para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de primera línea, muy eficaz en monoterapia y en combinación con otros DMARDs y terapias biológicas¹. En monoterapia, es eficaz en los pacientes DMARD-naïve y lleva a una baja actividad de la enfermedad en un 25-50% de pacientes con AR temprana dentro de los 6-12 meses^{1,2}.

El efecto máximo del MTX se logra tras 4-6 meses de tratamiento³. Con res-

pecto a esto, la dosis óptima tras escalada rápida, con suplementos de ácido fólico⁴, se debería mantener al menos 8 semanas para el éxito del tratamiento⁵. Por otra parte, entre el 15-30% de los pacientes desarrollan efectos adversos severos (EA) al fármaco¹.

En relación con la selección de pacientes con bajo riesgo de EA al MTX, podríamos ajustar e incrementar la dosis de MTX para intensificar la terapia. Por otro lado los predictores clínicos o genéticos de la resistencia al MTX podrían servirnos para

cambiar a otros DMARD, ya que las lesiones articulares de la AR una vez establecidas son irreversibles.

Aunque todavía no es posible determinar si un paciente responderá o no al MTX, se han identificado actualmente factores clínicos y biológicos asociados con el aumento de la eficacia: el sexo masculino, no fumadores, fase temprana de la enfermedad, DMARD-naïve, baja actividad de la enfermedad, corticoide concomitante, negatividad del epítipo compartido son factores de buena respuesta⁶.

Variaciones genéticas, tales como los polimorfismos genéticos en genes que codifican enzimas que intervienen en el mecanismo de acción del MTX también se han relacionado con la eficacia al MTX aunque con valor incierto. Varios estudios han demostrado que la presencia de variaciones en la respuesta clínica al MTX podría explicarse por los polimorfismos genéticos en enzimas de la ruta del folato tales como MTHFR, RFC1, GGH, TYMS, DHFR y ATIC entre otros^{7,8}.

El polimorfismo más estudiado es MTHFR C677T (rs1801133), que es responsable de la sustitución de una alanina por una valina, lo que lleva a una forma termolábil de la MTHFR con baja actividad⁹. De hecho, se ha sugerido que el alelo MTHFR 677T se relaciona con la falta de respuesta del MTX en la AR⁸.

Otros marcadores genéticos, como el alelo HLA-DRB1*04 parece estar asociado con una peor respuesta al MTX¹⁰. Sin embargo, a pesar de una investigación intensa, los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), no han sido claramente identificados como predictores de respuesta o toxicidad al MTX¹¹. En esta línea, otros marcadores biológicos se están proponiendo como predictores de respuesta al MTX.

Entre los marcadores biológicos, el aclaramiento de creatinina, el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo anti-citrulina (ACPA), han sido sin éxito, propuestos como predictores de eficacia del MTX^{12,13}.

Otros estudios se han basado en el valor predictivo de diversas citoquinas séricas basales tales como TNF α , IL-1 β , IL-6 o IL-8 con la respuesta a MTX, con ninguna asociación clara⁶. Además, estudios recientes se han centrado en la activación de células basales inflamatorias como predictores de eficacia del MTX, lo que sugiere que por ejemplo, los niveles basales de IL-10 de las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) fue mayor en los respondedores al MTX que en los no respondedores¹⁴ o que un mayor porcentaje de los niveles basales de IL-4 en células T CD4+, se asoció con baja actividad de la enfermedad en seis a nueve meses de tratamiento con MTX¹⁵. Del mismo modo, la eficacia *in vitro* de la inhibición de la producción de TNF α de células T se asocia directamente

con una respuesta clínica favorable al MTX a los cuatro meses. En esta línea, la evidencia reciente sugiere que los neutrófilos podrían desempeñar un papel clave en las etapas iniciales y posteriores de la inflamación en la AR¹⁶, por lo que una medida de la actividad de los neutrófilos basal o los efectos del MTX sobre la activación de neutrófilos podría ser un valor potencial como predictor del resultado al MTX.

Este trabajo tiene como objetivo analizar los posibles marcadores de activación de neutrófilos, además de factores clínicos y genéticos como predictores de eficacia y toxicidad al MTX en una cohorte de pacientes con AR tratados con MTX en monoterapia. Los resultados proporcionados en este estudio pueden ayudar a reforzar nuestros conocimientos sobre las influencias de los marcadores clínicos, genéticos y celulares en la actividad del MTX.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio prospectivo observacional farmacogenético realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Valencia. El período de seguimiento del estudio fue desde febrero de 2010 hasta junio de 2014. Los criterios de inclusión fueron: 1.

Mayores de 18 años.

2. Diagnóstico de AR.

3. Tratamiento en monoterapia con metotrexato.

4. Acceso a datos clínicos disponibles respecto a enzimas hepáticas, perfil hematológico, adherencia farmacológica y la evaluación de la actividad de la AR así como la toxicidad al MTX.

5. Autorización para disponer de muestras de sangre para las determinaciones genéticas y el aislamiento de neutrófilos.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pérdida de más del 20% de los datos clínicos contemplados en los criterios de inclusión.

2. Pérdida de más del 20% de los datos de genotipos.

3. Pacientes que interrumpieron el tratamiento antes del segundo mes de tratamiento con MTX debido a efectos secundarios.

4. Embarazo o deseo de embarazo.

5. Abuso de drogas.

6. Cualquier contraindicación del uso de MTX.

7. Coexistencia de otras enfermedades sistémicas del tejido conectivo, además de la AR.

Todos los pacientes con AR que participaron en esta investigación acordaron donar una muestra de sangre para la determinación del genotipo, el aislamiento de neutrófilos y la cuantificación de la expresión génica, después de haber firmado un consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Valencia y se llevó a cabo de acuerdo con las disposiciones de la Declaración de Helsinki y Buenas Guías de Práctica Clínica. Los pacientes cumplían los criterios de clasificación de 2010 de la American College of Rheumatology (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)¹⁷.

Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con 10 mg por vía oral/semana de MTX en monoterapia. Esta dosis se aumentó en 5 mg cada tres semanas si los pacientes mantenían DAS 28 superior a 3,2. A los tres meses, si los pacientes no habían alcanzado una remisión DAS28 (<2,6), la vía de administración se cambió a subcutánea (SC) y si tras dosis máxima de 25 mg, seguía sin alcanzarse la remisión, el MTX se asoció con otros DMARDs sintéticos o DMARD biológicos y el paciente fue considerado como no respondedor a MTX en monoterapia. Los valores utilizados respecto a DAS28 fueron: remisión <2,6; baja actividad entre 2,6 y 3,2; actividad moderada entre 3,2 y 5,1 y alta actividad >5,1.

El ajuste de la terapia de MTX también se produjo cuando los pacientes desarrollaron toxicidad relacionada con este fármaco, definida por presentar cualquier efecto secundario relacionado con el tratamiento. En el momento de cada visita, el médico le pregunta al paciente sobre los efectos secundarios relacionados con MTX y se registran. Debido al efecto protector conocido de los suplementos de ácido fólico para la prevención de la aparición de toxicidad, este medicamento fue prescrito a todos los pacientes y se registró el cumplimiento ordinario.

Selección y genotipado de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

El ADN genómico se aisló de muestras de sangre entera utilizando el Mini Kit QIAamp DNA Blood (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania). Los SNPs seleccionados incluyeron SNPs pertenecientes a genes implicados en el metabolismo de los folatos, la farmacocinética de MTX, la inflamación y la inmunidad celular (véase el cuadro 1 complementario)⁶. Todos los SNPs se genotiparon con la técnica de discriminación alélica mediante análisis de PCR en tiempo real en un Fast Real-Time PCR System 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) utilizando TaqMan® GTXpress™ Master Mix (Applied Biosystems) y TaqMan 5'exonuclease genotipado prediseñado de ensayos de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Applied Biosystems).

El aislamiento de neutrófilos humanos

Los neutrófilos se aislaron a partir de sangre venosa periférica antes de comenzar el tratamiento con MTX tal como se describe anteriormente¹⁸, utilizando dextrano 500 al 3% (en 0,9% de solución salina) en una proporción de 2: 1 y Ficoll-Paque Histopaque 1077 (Amersham Pharmacia Biotech, Barcelona, España). Las preparaciones fueron >97% de pureza en los neutrófilos como se evaluó por tinción de Giemsa y tenía una viabilidad de >99% según se midió mediante exclusión con azul de tripano.

RT-PCR en tiempo real

El ARN total se obtuvo a partir de neutrófilos aislados en condiciones basales utilizando TriPure® Aislamiento reactivo (Roche, Indianapolis, EE.UU.). La integridad del ARN extraído se confirmó con Bioanalyzer (Agilent, Palo Alto, CA, EE.UU.). La transcripción inversa se realizó en 300 ng de ARN total con un kit de reactivos de transcripción inversa Taq-Man (Applied Biosystems, Perkin-Elmer Corporation, CA, EE.UU.). cDNA se amplificó con los cebadores y sondas específicas prediseñados por Applied Biosystems para FcGR11A, FcGR11B, STAT3, JAK2, TNFα, TGFβ1, MMP9 y

la IL-10 en un 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) utilizando Universal Master Mix (Applied Biosystems). La expresión del gen diana se expresa como el incremento o disminución relativa a la expresión de GAPDH como control endógeno (Applied Biosystems; 4310884E). Se calculó el valor medio de las repeticiones para cada muestra y se expresó como el ciclo umbral (Ct). A continuación, el nivel de expresión génica se calculó como la diferencia (Ct) entre el valor de Ct del gen diana y el valor Ct de GAPDH. Los cambios veces en los niveles de ARNm del gen diana se designaron 2-Ct.

El análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables iniciales. Antes del análisis estadístico, la distribución normalidad y la homogeneidad de las variables se analizaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil), en función de su distribución, y las variables discretas se expresaron como porcentaje. Haploview V4.1 Software (<https://www.broad.harvard.edu/haploview/haploview>), se utilizó para calcular el equilibrio de Hardy-Weinberg para todos los SNPs utilizando la prueba χ^2 de bondad de ajuste. Los SNPs de genes con una frecuencia menor alelo menos del 5% o un P-valor de equilibrio de Hardy-Weinberg por debajo de 0,001 fueron excluidos del análisis.

Los SNPs que se asociaron con la respuesta o toxicidad al MTX mostrando un valor de p inferior a 0,05 fueron seleccionados para su posterior análisis. Se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney para comparar las variables continuas con distribución normal con respuesta MTX o toxicidad MTX. Las comparaciones de variables cualitativas, incluido el genotipo, las frecuencias alélicas, variables clínicas, analíticas y de terapia, con los diferentes tipos de respuesta MTX o toxicidad fueron analizados por la prueba de χ^2 . La *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon utilizando Woolf

aproximación. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante, incluyendo como co-variables fumar, ACPA, así como los factores que se asociaron con la respuesta o toxicidad con un valor de P < 0,05 en el análisis univariado. Los análisis descriptivos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0 liberar (IBM Corporation, Somers, Nueva York, EE.UU.).

RESULTADOS

Pacientes

Un total de 100 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. De estos, se excluyeron 20 (20%) individuos por la pérdida de más de 20% de los datos clínicos (3 pacientes), pérdida de más de 20% de los datos de genotipado (4 pacientes) o debido a la combinación temprana (antes el segundo mes de tratamiento) de MTX con otros DMARDs (13 pacientes). Finalmente, 80 pacientes fueron incluidos en el análisis final. Tras el final de los primeros 12 meses de tratamiento con MTX en monoterapia, 45 (56,2%) pacientes mostraron una buena respuesta al MTX y 35 (43,8%) presentaron falta de respuesta. Por otra parte, en 14 (17,5%) pacientes, se produce reducción de la dosis (10% de los casos) o interrupción del tratamiento con MTX (90% de los casos), debido principalmente a los efectos adversos gastrointestinales, hematológicas y elevación de las enzimas hepáticas. Las características clínicas de los respondedores y no respondedores, así como de los pacientes que mostraron o no toxicidad a MTX se refleja en la tabla 1.

La cohorte de pacientes con una buena respuesta al MTX mostró hábitos tabáquicos significativos inferiores (26,6% de los fumadores) que los no respondedores (37,1% de los fumadores; P < 0,05).

Los pacientes que experimentaron EA a MTX, mostraron menor positividad ACPA basal (42,8%), que los pacientes sin toxicidad (69,6%; P < 0,05) (tabla 1).

No se encontraron otras diferencias basales entre las características clínicas de los respondedores y de los no respondedores, así como con los pacientes con o sin toxicidad a MTX.

TABLA 1

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Datos clínicos basales	Respondedores (n=45)	No respondedores (n=35)	n	Toxicidad (n=14)	Nototoxicidad (n=66)	p
Edad (años)	51,3 ± 10,3	53,1 ± 12,4	0,48	54,7 ± 15,2	51,8 ± 14,2	0,29
Sexo femenino n (%)	34 (75,5)	28 (80)	0,52	3 (21,4)	15 (22,7)	0,19
DAS28, inicio MTX	4,2 ± 0,3	4,1 ± 0,5	0,26	4,3 ± 0,8	4,1 ± 0,6	0,31
DAS28, tras 12 meses MTX,	2,19 ± 0,2	3,89 ± 0,3	0,001	3,8 ± 1,2	3,75 ± 1,41	0,15
Duración enfermedad (años)	7,1 ± 6,4	8,9 ± 5,7	0,24	9,6 ± 5,4	7,4 ± 6,2	0,084
FR positivo, n (%)	37 (82,2)	26 (74,3)	0,091	11 (78,5)	54 (81,8)	0,34
CCP positivo, n (%)	29 (64,4)	21 (60)	0,54	6 (42,8)	46 (69,6)	0,041
Fumadores (%)	12 (26,6)	13 (37,1)	0,042	5 (35,7)	23 (34,8)	0,47
MTX mg (min-max)	15 (12,5-25)	18 (12,5-25)	0,28	15 (12,5-25)	15 (12,05-25)	1

TABLA SUPLEMENTARIA 1

POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SIMPLE (SNP) SELECCIONADOS PARA GENOTIPIFICACIÓN

Nombre / gen	Función	SNPs	ObsHET	PredHET	HWpval	MAF	Alelos	Gebnotipado excluido
MTHFR_C677T	Vía de folato	rs1801133	0,547	0,484	0,309	0,411	C:T	
MTHFR_A1298C	Vía de folato	rs1801131	0,411	0,402	1,0	0,279	A:C	
SLCO1B1_C>T	MTX farmacocinética	rs11045879	0,274	0,28	1,0	0,168	T:C	
TNF_T-875C	Inflamación	rs1799724	0,189	0,221	0,319	0,126	C:T	
TNF_G-308A	Inflamación	rs1800629	0,137	0,145	0,901	0,079	G:A	
TNF_G-238A	Inflamación	rs361525	0,158	0,163	1,0	0,089	G:A	
IL-10_G-1082A	Inflamación	rs1800896	0,442	0,471	0,667	0,379	A:G	
IL-4_C33T	Inflamación	rs2070874	0,263	0,314	0,198	0,195	C:T	
TNFRSF1B_T676G	Inflamación	rs1061622	0,242	0,287	0,223	0,174	T:G	
FeGRIIIA_C>A	Inmunidad	rs396991	0,442	0,424	0,915	0,305	A:C	
FeGRIIIA_A>G	Inmunidad	rs1801274	0,611	0,499	0,052	0,474	G:A	
STAT4_G>T	Inmunidad	rs7574865	0,379	0,388	0,975	0,263	G:T	
PTPN22_C1858T	Inmunidad	rs2476601	0,211	0,205	1,0	0,116	C:T	
IL-6Rso_A358C	Inflamación	rs2228145	0,463	0,453	1,0	0,347	A:C	
IL-6_G572C	Inflamación	rs1800796	0,126	0,154	0,242	0,084	G:C	
PDZD2_C>G	Inflamación	rs1532269	0,232	0,378	6,0E-4	0,253	G:C	*HW P-value < 0,001

* SNP con equilibrio Hardy-Weinberg (HW) P-valor < 0,001; ** SNPs con frecuencia menor alelo (MAF) < 0,05; ObsHET: heterocigosidad observada; PredHET: predice heterocigoto.

Selección de polimorfismos de nucleótido único y asociación con la respuesta y toxicidad a MTX

Se seleccionaron un total de 16 SNPs, localizados en 12 genes diferentes relacionados con el metabolismo de los folatos, MTX farmacocinético, la respuesta inflamatoria y la respuesta de las células inmunes para el análisis primario (cuadro 1 complementario). De ellos, 1 SNP situado en PDZD2 fue excluido como resultado de un P-valor de equilibrio de Hardy-Weinberg por debajo de 0,001. Otros 15 SNPs se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg indicando que no existía ningún sesgo o error de genotipificación de estratificación de la población.

Tras el análisis de la distribución univariante de diferentes SNPs entre pacientes con respuesta y toxicidad MTX, solo se observó una asociación significativa con la respuesta de MTX en el gen PTPN22 (rs2476601), y con una toxicidad a MTX en el gen SLCO1B1 (rs11045879) como se representa en la tabla 2 y la tabla 3, respectivamente.

El genotipo homocigoto CC de rs2476601 PTPN22 SNP se asoció con más fuerza a una mala respuesta a MTX (OR (IC del 95%): 3,55 (0,96 a 13,1; $P = 0,009$), mientras que el alelo T se asoció con una respuesta favorable (OR (95% CI): 3,48 (0,84 a 9,47; $P = 0,016$) (tabla 2). Por otra parte, la toxicidad a MTX se asoció con rs11045879 SLCO1B1 CC genotipo homocigótico (OR (IC 95%): 3,84 (1,57-14,12; $P = 0,032$) en comparación con los genotipos CT/TT (Tabla 3).

El análisis multivariante

Según el análisis univariante, SNPs en genes PTPN22 (rs2476601) y SLCO1B1 (rs11045879), se introdujeron en un modelo multivariante de regresión logística ajustado por fumar en la actualidad, y ACPA positivos. En el análisis multivariante PTPN22 rs2476601 TT/genotipos CT se asociaron independientemente con la respuesta MTX mientras SLCO1B1 rs11045879 CC genotipo se asoció de forma independiente con la toxicidad del MTX (Tabla 4). No se detectó asociación independiente para fumar o positividad actual de ACPA probablemente debido al

pequeño tamaño de la población AR a estudio.

Asociación de la activación del neutrófilo basal con la respuesta y la toxicidad MTX

Los neutrófilos de sangre periférica fueron aislados de los mismos 80 pacientes con AR estudiados antes de comenzar MTX en monoterapia. Se analizó la expresión de genes de varios marcadores relacionados con la activación de neutrófilos para evaluar la posible asociación con eficacia o toxicidad a MTX. Entre ellos, TNF α y STAT3 fueron significativamente sobreexpresados en los neutrófilos basales de los pacientes con AR que respondieron a MTX en monoterapia en comparación con los no respondedores, mientras que no se observaron diferencias en la expresión de FcGRIIIA, FcGRIIIB, JAK2, TGF β 1, MMP9 o IL-10. Por el contrario, no se detectó ninguna diferencia entre el perfil de expresión génica de neutrófilos en pacientes con y sin toxicidad MTX.

DISCUSIÓN

Sobre la base de los estudios publicados es difícil establecer claramente qué polimorfismos genéticos, características clínicas o datos de laboratorio serían buenos factores predictivos para evaluar la eficacia y el riesgo de desarrollar efectos adversos durante el tratamiento con MTX. En este trabajo, hemos observado una asociación del tabaquismo activo y PNT22 rs2476601 CC homocigotos, con una mala respuesta a la monoterapia con MTX, mientras que la positividad de los ACPA y rs11045879 SLCO1B1 CC genotipo, se asoció con toxicidad MTX en el análisis univariante. Después de la corrección para el análisis multivariante, sólo PNT22 rs2476601 CC y rs11045879 SLCO1B1 genotipos CC, se asociaron independientemente con mala respuesta y toxicidad a MTX respectivamente. Además, también se observó una asociación de la activación de los neutrófilos periféricos basales y la respuesta a MTX favorable.

En contraste con otros informes, no se observó ninguna asociación entre rs1801133 MTHFR y polimorfismos rs1801131 ni con respuesta ni con toxicidad

a MTX. Aunque los resultados contradictorios se pueden observar a lo largo de la literatura, meta-análisis recientes indican que rs1801133 MTHFR y polimorfismos rs1801131 no son indicadores fiables de respuesta o toxicidad al tratamiento con MTX en pacientes con AR^{19,20}, lo cual está en línea con nuestras observaciones.

La inflamación sistémica es una característica común de los pacientes no controlados con AR y podría influir en la actividad de MTX o modular la toxicidad a MTX. Así, por ejemplo, varios polimorfismos genéticos localizados en los genes inflamatorios, tales como TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, FcGRIIIA, FcGRIIA y STAT4 se han asociado con la presencia de AR en diferentes estudios²¹⁻²⁵, sin embargo, su papel en la eficacia o toxicidad de MTX es desconocido. En este sentido, no se encontró ninguna asociación de estos polimorfismos genéticos con la respuesta o EA a MTX, lo cual descarta la hipótesis inicial de que los patrones moleculares involucrados en la AR podrían estar implicados en la actividad MTX.

Un polimorfismo funcional del alelo 1858T del gen PTPN22, se ha visto asociado con varias enfermedades autoinmunes tales como AR. El gen PTPN22, codifica para la tirosina fosfatasa LYP intracelular, que actúa como un regulador negativo de la activación de células T. De hecho, el alelo 1858T produce una fuerte inhibición de la activación de las células T autorreactivas, que se traduce en el desarrollo de timocitos inmaduros con una respuesta anormal a los antígenos presentados²⁶.

Especulamos que los pacientes con AR que tienen susceptibilidad en alelo 1858T gen PTPN22 podrían responder de manera diferente a MTX que los que lleven 1858C. Para nuestro conocimiento no es solo un informe que trató de aclarar esta cuestión²⁷. En este sentido, Majorezyk no encontró ninguna asociación del genotipo PTPN22 con respuesta MTX. Sin embargo, se observó tres veces mayor frecuencia de homocigotos 1858TT en el grupo de respondedores. Finalmente no encontraron diferencias alelo T porque heterocigotos CT fueron similares en ambos grupos resultantes de la frecuencia prácticamente idéntica del alelo T²⁷. En este trabajo, se

TABLA 2

FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DE LOS POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO EN RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES PACIENTES DE ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS EN MONOTERAPIA CON METOTREXATO.

	Respondedores (n=45)	No respondedores (n=35)			
Gene/ SNPs	N (%)	N (%)	χ^2	OR (95% CI)	p
MTHFR					
rs1801133					
CC	16 (35,5)	11 (31,4)	0,221	1,07 (0,75-1,37)	0,891
CT	24 (51,3)	20 (57,1)			
TT	5 (11,1)	4 (11,4)			
<i>Allele of response</i>					
C	(58,1)	(60,2)	0,051	1,1 (0,63-1,64)	0,823
rs1801131					
AA	23 (51,1)	17 (48,6)	0,107	1,06 (0,72-1,58)	0,741
AC	19 (42,2)	16 (45,7)			
CC	3 (6,6)	2 (5,7)			
<i>Allele of response</i>					
A	(70,8)	(74,3)	0,262	0,98 (0,54-1,37)	0,608
SLCO1B1					
rs11045879					
CC	0 (0)	2 (5,7)	0,008	1,01 (0,62-1,65)	0,911
CT	15 (33,3)	9 (25,7)			
TT	30 (66,6)	24 (68,6)			
<i>Allele of response</i>					
C	(16,7)	(17,1)	0,007	1,08 (0,78-1,59)	0,937
TNFα					
rs1799724					
TT	33 (73,3)	28 (80)	0,277	1,18 (0,62-2,23)	0,599
TC	9 (20)	7 (20)			
CC	3 (6,7)	0 (0)			
<i>Allele of response</i>					
T	(86,7)	(88,6)	0,145	1,04 (0,59-1,74)	0,703
rs1800629					
GG	39 (86,6)	30 (87,7)	0,151	1,15 (0,58-2,26)	0,698
GA	5 (11,1)	5 (14,3)			
AA	1 (2,2)	0 (0)			
<i>Allele of response</i>					
A	(8,6)	(7,5)	0,07	1,02 (0,61-1,64)	0,792
rs361525					
GG	39 (86,7)	29 (82,8)	0,543	1,27 (0,69-2,34)	0,461
GA	4 (8,9)	6 (17,1)			
AA	2 (4,4)	0 (0)			

(Continúa en página siguiente)

TABLA 2

(Continuación)

	Respondedores (n=45)	No respondedores (n=35)			
<i>Allele of response</i>					
G	(89,2)	(94,3)	1,422	1,14 (0,68-1,87)	0,233
IL-10					
rs1800896					
GG	5 (11,1)	8 (22,8)	2,861	1,79 (0,78-4,08)	0,091
GA	24 (53,3)	11 (31,4)			
AA	16 (35,5)	16 (45,7)			
<i>Allele of response</i>					
G	(37,5)	(38,6)	0,022	1,05 (0,54-1,67)	0,883
IL-4					
rs2070874					
CC	30 (66,6)	23 (65,7)	0,146	1,09 (0,69-1,68)	0,703
CT	14 (31,1)	9 (25,7)			
TT	1 (2,2)	3 (8,5)			
<i>Allele of response</i>					
T	(16,7)	(24,3)	1,637	1,03 (0,62-1,81)	0,201
TNFRSF1B					
rs1061622					
GG	31 (68,8)	28 (80)	0,939	1,23 (0,82-1,85)	0,332
TG	14 (31,1)	7 (20)			
TT	1 (2,2)	0 (0)			
<i>Allele of response</i>					
T	(15,8)	(20,1)	0,535	1,01 (0,59-1,78)	0,464
FCGR3A					
rs396991					
AA	18 (40)	19 (54,3)	0,770	1,30 (0,48-5,31)	0,380
AC	22 (48,8)	14 (40)			
CC	5 (1,1)	2 (5,7)			
<i>Allele of response</i>					
A	(69,2)	(70,4)	0,014	0,98 (0,61-1,81)	0,9042
FCGR2A					
rs1801274					
AA	8 (17,7)	7 (20)	0,042	1,06 (0,58-1,61)	0,838
AG	30 (66,6)	20 (57,1)			
GG	7 (15,5)	8 (22,8)			
<i>Allele of response</i>					
A	(45,8)	(50,2)	0,308	1,12 (0,64-1,98)	0,579
STAT4					
rs7574865					
GG	26 (57,7)	14 (40)	2,841	1,41 (0,93-2,11)	0,092
GT	15 (33,3)	16 (45,7)			
TT	4 (8,8)	4 (11,4)			

(Continúa en página siguiente)

TABLA 2

(Continuación)

	Respondedores (n=45)	No respondedores (n=35)			
<i>Allele of response</i>					
T	(22,5)	(32,9)	2,446	1,14 (0,71-1,95)	0,118
PTPN22					
rs2476601					
CC	32 (71,1)	33 (94,3)	6,911	3,55 (0,96-13,1)	0,009
CT	12 (26,6)	2 (5,7)			
TT	1 (2,2)	0 (0)			
<i>Allele of response</i>					
T	(15,8)	(2,5)	5,758	3,48 (0,84-9,47)	0,016
IL-6R					
rs2228145					
AA	14 (31,1)	17 (48,6)	2,301	1,13 (0,78-3,51)	0,316
AC	23 (51,1)	14 (40)			
CC	8 (17,7)	4 (11,4)			
<i>Allele of response</i>					
A	(62,5)	(70,1)	1,097	1,11 (0,67-2,87)	0,295
IL-6					
rs1800796					
CC	35 (77,7)	33 (94,3)	0,235	1,07 (0,58-1,97)	0,628
GC	8 (17,7)	2 (2,2)			
GG	2 (4,4)	0 (0)			
<i>Allele of response</i>					
C	(90,8)	(92,9)	0,381	1,11 (0,61-1,81)	0,411

SNP: single nucleotide polymorphism; OR: odds ratio; CI: intervalo de confianza.

encontró que el alelo T se asoció con buena respuesta MTX. Como los homocigotos 1858TT previamente reportados fueron mayores en el grupo de respuesta, pero el grupo TC también se incrementó en el grupo de respuesta que a su vez asociado el alelo T con buena respuesta al MTX. Aunque estos resultados son preliminares, los pacientes con AR con PTPN22 1858TT genotipo y el consiguiente mal funcionamiento de los linfocitos T podrían ser más sensibles a las propiedades inmuno-supresoras y anti-inflamatorias de MTX.

Respecto rs11045879 SLCO1B1, portadores C fueron asociados con la toxicidad relacionada con MTX en este trabajo. Portadores C se han asociado con una disminución del aclaramiento de MTX, mayores concentraciones plasmáticas de MTX y de la toxicidad en los protocolos oncológicos a altas dosis de MTX²⁸. SLCO1B1 se ha relacionado con el transporte de MTT *in vitro*,

así como otros compuestos tales como bilirrubina, las estatinas, rifampicina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, y el metabolito activo de irinotecan, SN-38^{29,30}. A pesar de que el transportador SLCO1B1 se expresa principalmente en la membrana basolateral de los hepatocitos³¹, su mRNA también se ha detectado en otros tejidos, incluyendo los enterocitos³², lo que puede explicar la retención intracelular MTX (gastrointestinal y hepática) que conduce a la citotoxicidad.

Además de los marcadores genéticos, hemos observado una asociación de fumar con una mala respuesta a MTX y positividad ACPA con toxicidad a MTX. El tabaquismo se asocia con un aumento del estrés oxidativo y la inflamación, así como con el aumento de ACPA y la severidad de la AR. En trabajos previos se ha establecido una asociación de factores clínicos y demográficos con respuesta favorable a MTX como

el sexo masculino, no fumadores, fase inicial de la enfermedad, ausencia de DMARD previos o baja actividad de la enfermedad. Aunque en nuestro trabajo solo se observó una asociación de no fumadores con una mejor respuesta a MTX no podemos descartar una influencia de otros factores clínicos en cohortes más grandes de pacientes con AR.

La AR es una enfermedad inflamatoria que comparte inflamación sistémica y sinovial. Los neutrófilos representan alrededor del 60% del total de los leucocitos periféricos, y son las primeras células reclutadas a los lugares de inflamación, como el líquido sinovial. Los neutrófilos inflamatorios comparten muchas de las funciones de los macrófagos, particularmente con respecto a la generación y a la expresión de moléculas inmuno-reguladoras (citocinas, quimioquinas y antígenos MHC de clase II). Muchas de estas funciones adquiridas son

TABLA 3

FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DE LOS POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO EN PACIENTES DE ARTRITIS REUMATOIDE QUE DEMOSTRARON TOXICIDAD A LA MONOTERAPIA CON METOTREXATO

	Toxicidad (n=14)	No toxicidad (n=66)			
Gene/ SNPs	N (%)	N (%)	χ^2	OR (95% CI)	p value
MTHFR					
rs1801133					
CC	6 (42,8)	22 (33,3)	0,638	1,21 (0,64-3,14)	0,728
CT	7 (50,1)	37 (56,1)			
TT	1 (7,1)	8 (12,1)			
<i>Allele of toxicity</i>					
C	(58,8)	(60,1)	0,016	1,42 (0,54-3,68)	0,898
rs1801131					
AA	8 (57,1)	33 (50,1)	1,948	1,10 (0,77-1,25)	0,378
AC	4 (28,6)	30 (45,5)			
CC	2 (14,3)	4 (6,1)			
<i>Allele of toxicity</i>					
A	(71,9)	(73,3)	0,027	1,31 (0,49-3,41)	0,871
SLCO1B1					
rs11045879					
CC	2 (14,3)	1 (1,5)	6,335	3,84 (1,57-14,12)	0,032
CT	2 (14,3)	21 (31,8)			
TT	10 (71,4)	45 (68,2)			
<i>Allele of toxicity</i>					
C	(28,6)	(16,1)	4,141	2,71 (0,89-9,17)	0,037
TNFα					
rs1799724					
TT	12 (85,7)	51 (77,3)	1,776	1,51 (0,42-6,96)	0,414
TC	2 (14,3)	13 (19,7)			
CC	0 (0)	3 (4,5)			
<i>Allele of toxicity</i>					
T	(13,3)	(12,5)	0,016	1,08 (0,59-4,41)	0,899
rs1800629					
GG	12 (85,7)	59 (89,4)	0,059	1,18 (0,31-4,53)	0,808
GA	2 (14,3)	8 (12,1)			
AA	0 (0)	1 (1,5)			
<i>Allele of toxicity</i>					
A	(10,1)	(7,5)	0,217	1,14 (0,52-3,47)	0,641
rs361525					
GG	10 (71,4)	58 (87,9)	1,295	1,7 (0,54-5,28)	0,523
GA	3 (21,4)	8 (12,1)			
AA	1 (7,2)	3 (4,6)			

(Continúa en página siguiente)

TABLA 3

(Continuación)

	Respondedores (n=45)	No respondedores (n=35)			
<i>Allele of toxicity</i>					
G	13,3	8,1	0,841	1,21 (0,61-2,84)	0,359
IL-10					
rs1800896					
GG	2 (14,3)	11 (16,7)	0,795	1,14 (0,29-4,53)	0,735
GA	5 (37,7)	31 (46,9)			
AA	7 (50,1)	25 (37,9)			
<i>Allele of toxicity</i>					
G	(70,1)	(60,6)	0,941	1,08 (0,47-2,71)	0,331
IL-4					
rs2070874					
CC	10 (71,4)	44 (66,7)	2,721	1,2 (0,42-3,47)	0,257
CT	2 (14,3)	19 (28,9)			
TT	2 (14,3)	3 (4,5)			
<i>Allele of toxicity</i>					
T	(23,3)	(18,8)	1,241	1,08 (0,67-1,97)	0,256
TNFRSF1B					
rs1061622					
GG	11 (78,6)	49 (72,1)	0,178	1,05 (0,85-1,30)	0,673
TG	3 (21,4)	18 (26,5)			
TT	0	1 (1,5)			
<i>Allele of toxicity</i>					
T	(86,7)	(81,9)	0,404	1,10 (0,85-1,29)	0,254
FCGR3A					
rs396991					
AA	7 (50,1)	30 (44,8)	0,693	1,11 (0,73-1,68)	0,707
AC	5 (35,7)	31 (46,3)			
CC	2 (14,2)	6 (8,9)			
<i>Allele of toxicity</i>					
A	(76,7)	(68,1)	0,869	1,15 (0,68-1,87)	0,351
FCGR2A					
rs1801274					
AA	2 (14,3)	13 (19,4)	0,206	1,06 (0,84-1,36)	0,902
AG	9 (64,3)	41 (61,2)			
GG	3 (21,4)	13 (19,4)			
<i>Allele of toxicity</i>					
A	(56,7)	(51,9)	0,233	1,01 (0,51-2,14)	0,629
STAT4					
rs7574865					
GG	7 (50)	35 (52,2)	0,103	1,09 (0,35-3,46)	0,951
GT	6 (42,9)	26 (38,8)			
TT	1 (7,1)	6 (9)			

(Continúa en página siguiente)

TABLA 3

(Continuación)

	Respondedores (n=45)	No respondedores (n=35)			
<i>Allele of toxicity</i>					
T	(76.7)	(73.1)	0.163	1.01 (0.83-1.24)	0.686
PTPN22					
rs2476601					
CC	11 (78.6)	55 (80.9)	0.095	1.05 (0.79-1.37)	0.758
CT	3 (21.4)	12 (17.6)			
TT	0 (0)	1 (1.5)			
<i>Allele of toxicity</i>					
T	(13.3)	(11.2)	0.107	1.04 (0.79-1.37)	0.743
IL-6R					
rs2228145					
AA	7 (50)	25 (37.3)	1.048	1.53 (0.59-3.95)	0.592
AC	6 (42.9)	32 (47.8)			
CC	1 (7.1)	10 (14.9)			
<i>Allele of toxicity</i>					
A	(70.1)	(64.4)	0.353	1.11 (0.48-3.45)	0.553
IL-6					
rs1800796					
CC	0 (0)	2 (3)	2.94	1.16 (0.61-3.11)	0.230
GC	0 (0)	10 (14.9)			
GG	14 (100)	55 (82.1)			
<i>Allele of toxicity</i>					
C	(13.3)	(7.5)	1.11	1.19 (0.51-2.94)	0.291

SNP: single nucleotide polymorphism; OR: odds ratio; CI: intervalo de confianza.

TABLA 4

PREDICTORES INDEPENDIENTES DE RESPUESTA Y TOXICIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON MONOTERAPIA CON METOTREXATO

	Respuesta		Toxicidad	
Parámetros	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Fumadores	1,70 (0,67-4,53)	0,092		
PTPN22 rs2476601 (TT/CT vs. CC)	2,11 (1.21-9,48)	0,041		
Anti-CCP positivos			1,61 (0,98-7,24)	0,093
SLCO1B1 rs11045879 (CC vs. CT/TT)			1,95 (0,82-9,87)	0,049

el resultado de los cambios rápidos y selectivos en la expresión génica que se produce cuando los neutrófilos se activan durante la inflamación. En este trabajo se analizó la expresión de los marcadores moleculares de la activación de neutrófilos que están implicados en la AR, como por ejemplo, los receptores de inmunoglobulina y FcGRIIIA FcGRIIIB, las proteínas de degradación de la matriz tales como MMP9, moléculas inflamatorias TNF, IL-

4, IL-10, así como señales celulares moleculares como JAK2 y STAT3 y factores fibróticos representados por TGFβ1. En este estudio, se observó un exceso de expresión de TNF-α y STAT3 (ambos aumentaron en la AR) en los neutrófilos basales de los pacientes respondedores a MTX. A nuestro entender este es el primer informe que asocia sobreactivación basal de neutrófilos en sangre periférica con una mejor respuesta a MTX que puede reflejar

una preferencia de inhibición de MTX de funciones de los neutrófilos y la viabilidad. De hecho, la neutropenia es uno de los EA inducida por MTX³³, que refuerzan la hipótesis de que AR fenotipo caracterizada por sobre-activación de neutrófilos podría ser más sensibles al tratamiento con MTX. Sin embargo, además de la importancia potencial de nuestros resultados, estamos conscientes de las posibles limitaciones, especialmente el tamaño de la muestra.

En resumen, se observó una asociación del alelo PTPN22 1858T con respuesta a MTX y SLCO1B1 rs11045879 C alelo con la toxicidad del MTX. Los factores clínicos, como el tabaquismo y los ACPA se asociaron a una mala respuesta y toxicidad, respectivamente, solo en el análisis univariante y la sobre-activación de neutrófilos basales se asoció con una mejor respuesta a MTX. Estos resultados pueden ser de valor potencial para reforzar nuestro conocimiento sobre las influencias de marcadores clínicos, genéticos y celulares sobre la actividad del MTX.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por becas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), de I + D + I proyecto SAF2011-26443 (JC), FIS CP11 / 00293 (JM), FIS PI14 / 01733 (JM), ADE10 / 00020 (Gobierno español; JC, JM), y becas de investigación del Gobierno Regional Prometeo II / 2013/014 (JC, JM). **Este trabajo ampliado, ha sido aceptado para su publicación en la revista Therapeutic and Drug Monitoring.*

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625-39.
- 2.- Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, Santra S, Smolen JS. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:64-71.
- 3.- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
- 4.- Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100-04.
- 5.- Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094-99.
- 6.- Romao VC, Canhao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med* 2013;11:17-22.
- 7.- Owen SA, Hider SL, Martin P, Bruce IN, Barton A, Thomson W. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J* 2013;13:227-34.
- 8.- Wessels JA, de Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT, Slagboom PE, Goekoop-Ruiterman YP, Allaart CF, Kerstens PJ, van Zeven D, Breedveld FC, Dijkmans BA, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum* 2006;54:1087-95.
- 9.- Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-13.
- 10.- Mori S, Hirose J, Yonemura K. Contribution of HLA-DRB1*04 alleles and anti-cyclic citrullinated antibodies to development of resistance to disease-modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1357-66.
- 11.- Ranganathan P. The challenges of methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2012;13:377.
- 12.- Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1367-74.
- 13.- Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barrera P, Allaart CF, Huizinga TW, Guchelaar HJ. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1765-75.
- 14.- Seitz M, Zwicker M, Wider B. Enhanced in vitro induced production of interleukin 10 by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to methotrexate treatment. *J Rheumatol* 2001;28:496-01.
- 15.- Rudwaleit M, Yin Z, Siebert S, Grolms M, Radbruch A, Braun J, Sieper J. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4. *Ann Rheum Dis* 2000;59:311-14.
- 16.- Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1618-31.
- 17.- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
- 18.- Milara J, Juan G, Peiro T, Serrano A, Cortijo J. Neutrophil activation in severe, early-onset COPD patients versus healthy non-smoker subjects in vitro: effects of antioxidant therapy. *Respiration* 2012;83:147-58.
- 19.- Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2010;30:101-08.
- 20.- Owen SA, Lunt M, Bowes J, Hider SL, Bruce IN, Thomson W, Barton A. MTHFR gene polymorphisms and outcome of methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: analysis of key polymorphisms and meta-analysis of C677T and A1298C polymorphisms. *Pharmacogenomics J* 2013;13:137-47.
- 21.- Li X, Chai W, Ni M, Xu M, Lian Z, Shi L, Bai Y, Wang Y. The effects of gene polymorphisms in interleukin-4 and interleukin-6 on the susceptibility of rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Biomed Res Int* 2014;265-75.
- 22.- Radstake TR, Petit E, Pierlot C, van de Putte LB, Cornelis F, Barrera P. Role of Fc gamma receptors IIA, IIIA, and IIIB in susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:926-33.
- 23.- Tong G, Zhang X, Tong W, Liu Y. Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2013;74:586-92.
- 24.- Toonen EJ, Barrera P, Fransen J, de Brouwer AP, Eijssbouts AM, Miossec P, Marotte H, Scheffer H, van Riel PL, Franke B, et al. Meta-analysis identified the TNFA -308G > A promoter polymorphism as a risk factor for disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R264.
- 25.- Zhang J, Zhang Y, Jin J, Li M, Xie K, Wen C, Cheng R, Chen C, Lu J. The -1082A/G polymorphism in the Interleukin-10 gene and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Cytokine* 2011;56:351-55.
- 26.- Vang T, Congia M, Macis MD, Musumeci L, Orru V, Zavattari P, Nika K, Tautz L, Tasken K, Cucca F, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 2005;37:1317-19.
- 27.- Majorczyk E, Pawlik A, Kusnierczyk P. PTPN22 1858C>T polymorphism is strongly associated with rheumatoid arthritis but not with a response to methotrexate therapy. *Int Immunopharmacol* 2010;10:1626-29.
- 28.- Gorick K, Kovac V, Jazbec J, Zakotnik B, Lamovec J, Dolzan V. Influence of the folate pathway and transporter polymorphisms on methotrexate treatment outcome in osteosarcoma. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24:514-21.
- 29.- Abe T, Unno M, Onogawa T, Tokui T, Kondo TN, Nakagomi R, Adachi H, Fujiwara K, Okabe M, Suzuki T, et al. LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology* 2001;120:1689-99.
- 30.- Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:873-79.
- 31.- Konig J, Cui Y, Nies AT, Keppler D. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:156-64.
- 32.- Glaeser H, Bailey DG, Dresser GK, Gregor JC, Schwarz UI, McGrath JS, Jolicœur E, Lee W, Leake BF, Tirona RG, et al. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:362-70.
- 33.- Mayall B, Poggi G, Parkin JD. Neutropenia due to low-dose methotrexate therapy for psoriasis and rheumatoid arthritis may be fatal. *Med J Aust* 1991;155:480-84.

Uso de la ecografía músculo-esquelética entre los reumatólogos de la Comunidad Valenciana

SENABRE GALLEGO JM¹, ROSAS J¹, SALAS-HEREDIA E¹, SANTOS-SOLER G¹, BARBER X², PONS A³, CANO C³, LORENTE M³, GRUPO AIRE-MB*

¹Sección de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

²CIO (Centro de Investigación Operativa) UMH (Universidad Miguel Hernández) Elche (Alicante)

³Enfermería de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

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

✉ senabre@hotmail.es

*Grupo AIRE-MB (Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa):

-Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante): José Rosas Gómez de Salazar, José Miguel Senabre Gallego, Gregorio Santos Soler, Esteban Salas Heredia, Catalina Cano Pérez, Ana Pons Bas, Marisa Lorente Betoret.

-Sección Reumatología. Hospital Virgen de Los Lirios. Alcoy (Alicante): Carlos Santos-Ramírez.

-Servicio de Laboratorio. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante): Francisca Llinares-Tello, Juan Molina García.

-CIO-Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante): Xavier Barber Vallés.

-Universidad Autónoma de Puebla. México: Mario García Carrasco.

RESUMEN

Objetivos: Conocer el uso de la ecografía músculo-esquelética (EME) entre los reumatólogos de la Comunidad Valenciana, la disponibilidad de equipamiento en el lugar de trabajo y sus aplicaciones en la práctica clínica diaria.

Métodos: Todos los reumatólogos miembros de la Sociedad Valenciana de Reumatología fueron invitados por correo electrónico a participar en una encuesta de 22 preguntas acerca de datos demográficos, disponibilidad de equipos en el lugar de trabajo, uso clínico y entrenamiento específico en EME.

Resultados: 27 reumatólogos de 16 hospitales de la Comunidad Valenciana, respondieron la encuesta, el 33% eran mujeres y la edad media de 46 años (25-65). La mayoría trabajaban en centros públicos (92%). El 45,8% tuvo acceso a un equipo de EME durante su residencia y el 83,3 % lo tenía en su puesto de trabajo actual. Un 26% no solía realizar ninguna EME a la semana y un 52% realizaba más de 5/semana. Un 48% utilizaba la EME para realizar punciones guiadas, pero solo un 35% tenía un tiempo específico para EME planificado en la consulta. El 68%

utilizaban esta técnica para el diagnóstico de la AR y patología de partes blandas, y el 63% la realizaban para monitorizar la actividad de la AR. Un 22% realizaba mediciones del grosor intima-media, pero solo 1 encuestado (4,5%) reconocía realizar ecografía de arterias temporales. Las regiones anatómicas más frecuentemente exploradas fueron las muñecas (68%) y los hombros (27%). El 59% reportó un uso de la EME menor del deseado, el motivo principal fue falta de tiempo (46%), no disponer de equipo de ultrasonidos (23%) o porque otro reumatólogo del hospital se encargaba de esa técnica (23%). Un 92% tenía algún tipo de formación en EME, la mayoría cursos nacionales (76%) o regionales (56%). Sin embargo un 68% opinaba que su formación era insuficiente. Un 68% prefería los cursos locales.

Conclusiones: La disponibilidad de EME entre las unidades de reumatología de la Comunidad Valenciana es alta, así como el uso que realizan los reumatólogos de esta técnica, comparable a la media nacional. Utilizar la EME para confirmar el diagnóstico de la AR y para monitorizar su actividad es habitual para la mayoría de los encuestados.

Palabras clave: Ecografía, reumatología, Comunidad Valenciana.

INTRODUCCIÓN

El uso de la ecografía músculo-esquelética (EME) en reumatología ha crecido en las últimas décadas, hasta convertirse en una ayuda esencial para la práctica clínica diaria¹. La EME tiene múltiples aplicaciones para el diagnóstico, monitorización de actividad, y como guía para la realización de infiltraciones, artrocentesis o biopsias. De hecho, la EME ha probado su utilidad en la evaluación de la artritis reumatoide (AR), entesitis, patología de partes blandas, como las tendinitis y las neuropatías por atrapamiento, gota y artritis por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, así como en la arteritis de la temporal²⁻⁴. Recientemente el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha publicado una guía sobre el uso de la EME en reumatología⁵. En ella se recomienda el uso de la EME para confirmar la sinovitis en articulaciones sintomáticas, incluso en asintomáticas, en casos de sospecha elevada, cuando la exploración física no es concluyente. Asimismo se recomienda su uso para monitorizar la actividad de artritis inflamatorias, valoración de patología de partes blandas, entesitis, neuropatías por atrapamiento, valoración de glándulas salivares y como guía para realizar punciones articulares. De la misma manera EULAR recomienda la EME para diagnóstico y monitorización de la AR⁶ y en las espondiloartritis con afectación periférica o entesitis⁷.

La EME tiene diferentes ventajas frente a otras técnicas de imagen, como el bajo coste, la disponibilidad, la rapidez y la seguridad⁸. Con los equipos actuales obtenemos una resolución espacial excelente, superior a una resonancia magnética convencional. Además, cuando la realiza un reumatólogo, la EME tiene el valor añadido de la verificación clínica simultánea de las imágenes obtenidas. Sin embargo, la EME no es útil en la valoración de las lesiones intraóseas, y tiene la desventaja de ser una técnica operador-dependiente, que requiere el conocimiento de la anatomía y entrenamiento en las diferentes exploraciones.

El desarrollo de la EME en reumatología es relativamente reciente y, desde hace pocos años, se considera una habilidad necesaria en la formación de residentes en algunos países, pero antes los reumatólogos interesados han tenido que formarse en cursos y talleres, a nivel local, nacional e internacional⁹. Esta situación ha determinado cierta heterogeneidad entre los reumatólogos en cuanto al uso y entrenamiento en EME. Por otro lado, existen otras limitaciones como las diferencias de disponibilidad de equipo de ultrasonidos en los diferentes hospitales y la carga asistencial.

La presente encuesta se ha diseñado para conocer el estado actual del uso de la ecografía entre los reumatólogos de la Comunidad Valenciana, para identificar oportunidades de mejora, como diferencias entre hospitales y necesidades de formación.

OBJETIVOS

Conocer el uso de la ecografía músculo-esquelética (EME) entre los reumatólogos de la Comunidad Valenciana, la disponibilidad de equipamiento en el lugar de trabajo y sus aplicaciones en la práctica clínica diaria.

MÉTODOS

Todos los reumatólogos miembros de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) fueron invitados por correo electrónico a participar en esta encuesta de 22 preguntas acerca de datos demográficos, disponibilidad de equipos en el lugar de trabajo, uso clínico y entrenamiento específico en EME (anexo 1). Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los resultados y se calcularon las diferencias significativas utilizando la prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS

Datos demográficos y acceso a la ecografía

De un total de 95 reumatólogos, socios de la SVR, 27 reumatólogos de 16 hospitales de la Comunidad Valenciana respondieron la encuesta. El 33% eran mujeres y la edad media de 46 años (25-65). La mayoría trabajaban en centros

pertenecientes a la Agencia Valenciana de Salud (92%). El 45,8% tuvo acceso a un equipo de ultrasonidos durante su residencia y el 83,3% lo tenía en su puesto de trabajo actual.

Uso de la ecografía

El uso habitual de la EME fue muy variable (figura 1). Un 26% no solía realizar ninguna EME a la semana y un 52% realizaba más de 5 exploraciones por semana. Un 48% utilizaba la EME para realizar punciones guiadas, pero solo un 35% tenía un tiempo específico planificado en la consulta para la realización de EME. Las diferentes aplicaciones reportadas de la EME se resumen en las figuras 2 y 3. El 68% utilizaban esta técnica para el diagnóstico de la AR y patología de partes blandas, y el 63% la realizaban para monitorizar la actividad de la AR. Un 22% realizaba mediciones del grosor intima-media, pero solo 1 encuestado (4,5%) reconocía realizar ecografía de arterias temporales. Las regiones anatómicas más frecuentemente exploradas fueron las muñecas (68%) y los hombros (27%), y las regiones cuya exploración se percibe más complicada fueron las caderas, los tobillos y los pies, con un 23% en cada articulación. El 59% de los encuestados respondió que el uso que realizaban de la EME era menor del deseable, en la mayor parte de los casos por falta de tiempo (46%), en otros casos por no disponer equipo de ultrasonidos (23%) o porque otro reumatólogo del hospital se encargaba de esa técnica (23%).

Formación en ecografía

Un 92% de los encuestados había realizado algún tipo de formación en EME, la mayoría cursos nacionales (76%) o regionales (56%). Sin embargo un 68% opinaba que su formación era insuficiente aunque la mayoría consideró que el apoyo de las sociedades científicas era adecuado. En este sentido el 68% prefería los cursos locales.

DISCUSIÓN

Esta encuesta presenta la situación actual sobre la disponibilidad, uso y for-

FIGURA 1

¿CUÁNTAS ECOGRAFÍAS SUELE REALIZAR EN UNA SEMANA DE FORMA HABITUAL?

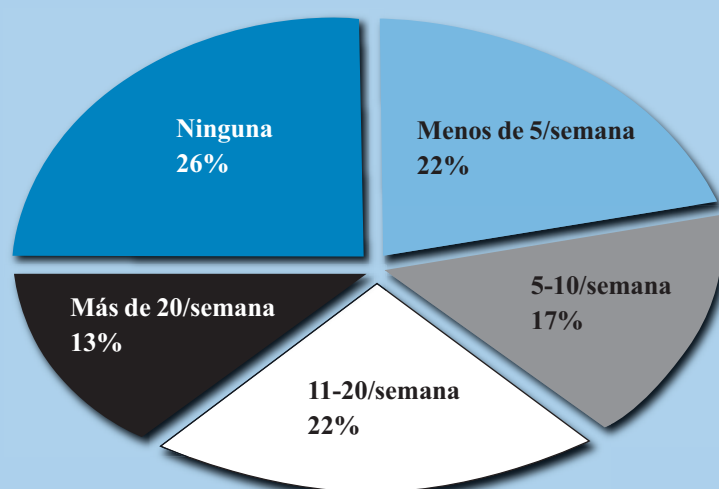


FIGURA 2

¿UTILIZA NORMALMENTE LA ECOGRAFÍA PARA CONFIRMAR/DESCARTAR EL DIAGNÓSTICO DE...?

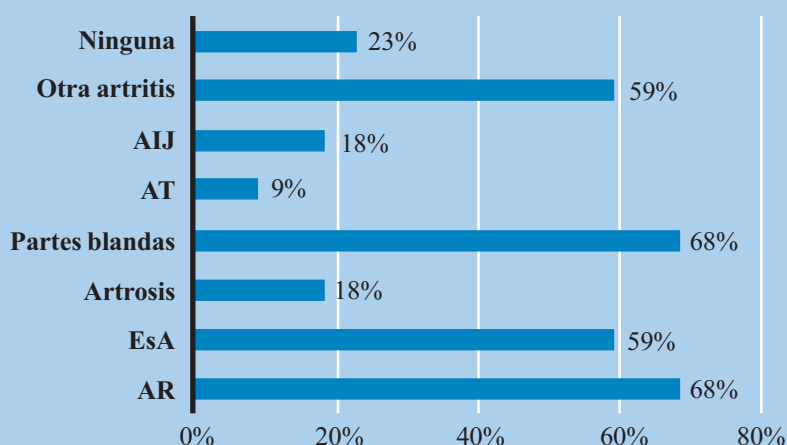
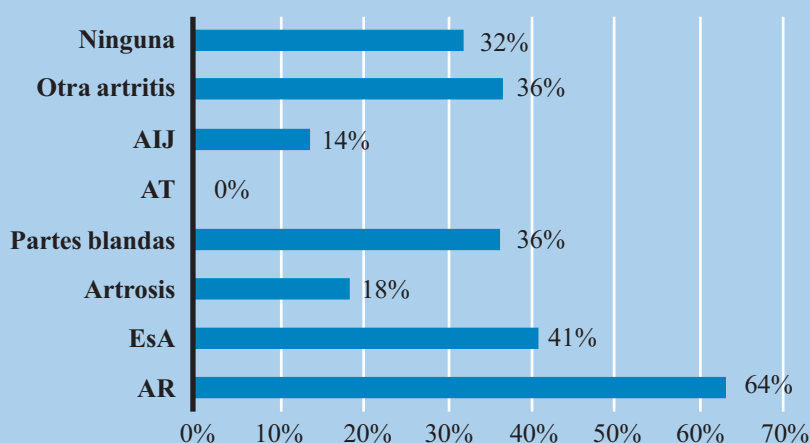


FIGURA 3

¿UTILIZA NORMALMENTE LA ECOGRAFÍA PARA MONITORIZAR LA ACTIVIDAD DE...?



mación en EME entre reumatólogos de la Comunidad Valenciana.

La disponibilidad de equipo de EME reportada en nuestro estudio (83,3%) es alta, similar a la reportada a nivel nacional (90%)⁹ y en Europa¹⁰. En nuestra encuesta más de la mitad de reumatólogos utilizan la EME de forma regular. Este uso es similar al reportado a nivel nacional⁹ superior a la mayoría de países europeos¹¹. Casi la mitad de los encuestados usa con regularidad la EME como guía para realizar punciones (48%), siendo este porcentaje superior al reportado en otra encuesta europea¹² en la que menos del 10% realizaban esta técnica. Se confirma el uso de la EME tanto para el diagnóstico (68%) como para la monitorización (63%) de la AR, tal y como recomiendan las guías EULAR y ACR^{5,6}. También es destacable el uso para la valoración de partes blandas (68%), que engloba las tendinitis y las neuropatías por atrapamiento y que apoya su utilidad como técnica de primera elección en esta patología. Sin embargo, solo dos encuestados reconocen valorar habitualmente las arterias temporales, un número bajo, considerando que la utilidad de la ecografía en esta patología ha sido establecida en varios metaanálisis⁴. Esto probablemente sea debido a la dificultad de adquirir experiencia en este tipo de exploraciones. Las regiones anatómicas exploradas con mayor frecuencia han sido las manos y los hombros, lo que coincide con una encuesta similar realizada recientemente en Italia¹³ y refleja el elevado rendimiento diagnóstico obtenido por los reumatólogos en estas localizaciones¹⁴.

La gran mayoría de los reumatólogos encuestados ha realizado algún tipo de formación en EME. Este dato concuerda con la importante promoción de esta técnica a nivel regional y nacional, que nos sitúa entre los países con mayor formación a nivel europeo¹¹. Sin embargo sigue existiendo una percepción de falta de entrenamiento en un porcentaje elevado de los encuestados, por lo que es necesario continuar con los programas de instrucción por parte de las sociedades científicas.

ANEXO 1

PREGUNTAS DE LA ENCUESTA

A. Datos demográficos

1 - Edad

2 - Género

3 - Año de finalización de la residencia

4 - Lugar de trabajo principal:

-Hospital Universitario

-Hospital no Universitario

-Centro de Especialidades

5 - Actividad principal:

-Privada

-Pública

Educación/investigación

B. Disponibilidad de equipo de ecografía

6- Durante su residencia: ¿Disponía de equipo de ultrasonidos?

Si / No

7- ¿Dispone de equipo de ultrasonidos en su puesto de trabajo habitual?

Si / No

C. Uso clínico de la ecografía

8- ¿Cuántas ecografías suele realizar en una semana normal?

Ninguna

<5 /semana

5-10 / semana

11-20 / semana

>20 /semana

9 - ¿Cuántas artrocentesis/infiltraciones guiadas realiza en una semana normal?

Ninguna

<5 /semana

5-10 / semana

11-20 / semana

>20 /semana

10 - ¿Tiene un tiempo específico reservado en su agenda semanal para la realización de ecografías?

Si / No

11 - ¿Utiliza normalmente la ecografía para confirmar/descartar el diagnóstico de...?

-Artritis reumatoide

-Espondiloartritis (entesitis)

-Artrosis

-Patología de partes blandas (tendinitis, neuropatía por atrapamiento)

-Arteritis de la temporal

-Artritis idiopática juvenil

-Otras artritis

-Ninguna de las anteriores

12 - ¿Utiliza normalmente la ecografía para monitorizar la actividad de...?

-Artritis reumatoide

-Espondiloartritis (entesitis)

-Artrosis

-Patología de partes blandas (tendinitis, neuropatía por atrapamiento)

-Arteritis de la temporal

-Artritis idiopática juvenil

-Otras artritis

-Ninguna de las anteriores

13 - ¿Utiliza regularmente la ecografía con fines de investigación/educación?

Si / No

14 - ¿Realiza en alguna ocasión este tipo de ecografías?

-Sonoelastografía

-Medición del grosor íntima/media

-Ninguna

15 - ¿De qué regiones anatómicas realiza ecografías con mayor frecuencia?

-Hombros

-Codos

-Muñecas/manos

-Caderas

-Rodillas

-Tobillos

-Pies

16 - ¿Qué región anatómica le resulta más complicada de explorar con ecografía?

-Hombros

-Codos

-Muñecas/manos

-Caderas

-Rodillas

-Tobillos

-Pies

17 - ¿Cree que el uso que realiza de la ecografía es menor del deseable?

Si / No

18 - ¿Por qué?

-Otro reumatólogo realiza la mayoría de las ecografías en mi servicio

-No tengo suficiente tiempo

-No tengo equipo de ecografía

-No me pagan las ecografías

19 - ¿Ha recibido alguna formación en ecografía músculo-esquelética?

-Curso local

-Curso nacional

-Curso EULAR

20 - ¿Considera que su formación en ecografía es adecuada a sus necesidades?

Si / No

21 - ¿Considera adecuada la promoción de la formación en ecografía por parte de las sociedades científicas?

Si / No

22 - ¿Que tipo de curso prefiere?

-Curso local

-Curso nacional

-Curso internacional

-Curso online

En conclusión, la disponibilidad de EME entre las unidades de reumatología de la Comunidad Valenciana es alta, así como el uso que realizan los reumatólogos de esta técnica, comparable a la media nacional. Utilizar la EME para confirmar el diagnóstico de la AR y para monitorizar su actividad es habitual para la mayoría de los encuestados.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido realizado con una beca de investigación, por la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha realizado con el aval de la Sociedad Valenciana de Reumatología.

ENLACES EXTERNOS

El resultado completo de la encuesta se puede consultar en <https://es.surveymonkey.net/results/SM-JX7758F2/>

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kang T, Emery P, Wakefield RJ. A brief history of ultrasound in rheumatology: where we are now. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S7-11.
- 2.- Falcao S, De Miguel E, Castillo C, Branco JC, Martin-Mola E. Doppler ultrasound—a valid and reliable tool to assess spondyloarthritis. *Acta Reumatol Port* 2012;37:212-7.
- 3.- Filippucci E, Di Geso L, Girolimetti R, Grassi W. Ultrasound in crystal-related arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S42-7.
- 4.- Ball EL, Walsh SR, Tang TY, Gohil R, Clarke JM. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *Br J Surg* 2010;97:1765-71.
- 5.- McAlindon T, Kissin E, Nazarian L, Ranganath V, Prakash S, Taylor M, et al. American College of Rheumatology report on reasonable use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1625-40.
- 6.- Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:804-14.
- 7.- Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327-39.
- 8.- Lento PH, Primack S. Advances and utility of diagnostic ultrasound in musculoskeletal medicine. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1:24-31.
- 9.- de Miguel E, Andreu JL, Naredo E, Moller I. Situation of Spanish echography in Spanish rheumatology 2012. *Reumatol Clin* 2012;8:310-4.
- 10.- Senabre Gallego J, Rosas J, Santos-Soler G, Salas Heredia E, Barber X, Pons A, et al. Use of Musculoskeletal Ultrasound among Young Rheumatologists in Europe. *Ann Rheum Dis* 2015;74:68-9.
- 11.- Naredo E, D'Agostino MA, Conaghan PG, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Current state of musculoskeletal ultrasound training and implementation in Europe: results of a survey of experts and scientific societies. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2438-43.
- 12.- Mandl P, Naredo E, Conaghan PG, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Bacht A, et al. Practice of ultrasound-guided arthrocentesis and joint injection, including training and implementation, in Europe: results of a survey of experts and scientific societies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:184-90.
- 13.- Iagnocco A, Ceccarelli F, Cuomo G, Delle Sedie A, Filippou G, Filippucci E, et al. Diffusion and applications of musculoskeletal ultrasound in Italian Rheumatology Units. *Reumatismo* 2013;65:46-7.
- 14.- Naranjo A, Jiménez-Núñez FG, Medina-Luezas J, Senabre JM, Rodríguez-García A, Vázquez M, et al. Impact of the use of musculoskeletal ultrasound by rheumatologists in patients with shoulder and hand complaints compared with traditional clinical care. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012;30:768-71.

Revisión de 14 casos de osteonecrosis maxilar diagnosticados en el Hospital G. U. de Valencia. El correcto diagnóstico de osteoporosis e instauración terapéutica, primer paso para su prevención

CALVO CATALÁ J¹, BAGÁN DEBÓN L², PASTOR CUBILLO MD¹, CAMPOS FERNÁNDEZ C¹, RUEDA CID A¹, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI¹, BELTRÁN CATALÁN E¹

¹Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario. Valencia

²Servicio de Estomatología. Hospital General Universitario. Valencia

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

✉ calvo_jav@gva.es

RESUMEN

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

Actualmente, los bifosfonatos son los fármacos más utilizados, generalmente por vía oral, aunque disponemos de tratamientos intravenosos con unas indicaciones precisas. También se utilizan en procesos malignos, siempre por vía intravenosa y con dosis muy superiores a las que se requieren en la osteoporosis.

En el año 2003, se describe la “osteonecrosis mandibular”, (mejor denominarla osteonecrosis maxilar por su afectación), confirmándose posteriormente su relación con el uso de bifosfonatos. La mayoría de casos descritos, son pacientes con proceso maligno de base y con tratamiento intravenoso (entre 3 y 11 casos por cada 100 tratamientos). Son escasos

los descritos en pacientes con osteoporosis, calculándose un riesgo de un caso entre diez mil y cien mil tratamientos.

Objetivo: Tratándose de un efecto secundario de importantes consecuencias, nuestro objetivo es valorar las medidas preventivas que debemos tomar para evitar su presentación.

Material y métodos: Hemos recogido 14 casos controlados en nuestro Servicio, en los que hemos valorado si el diagnóstico de osteoporosis ha sido correcto, los factores de riesgo de fractura, patologías concomitantes y tratamientos y otras circunstancias que puedan contribuir a la aparición de la osteonecrosis maxilar. De esta forma, podremos valorar la toma de medidas preventivas para disminuir su presentación.

Conclusiones: Tras la valoración de este grupo de pacientes, concluimos que el correcto diagnóstico de osteoporosis y el tratamiento por factores de riesgo y no solo por disminución de masa ósea, disminuirá la presentación de osteonecrosis maxilar.

Palabras clave: Osteonecrosis mandibular, bisfosfonatos, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos (Bf), análogos sintéticos de los pirofosfatos actúan como inhibidores de la reabsorción ósea y constituyen el grupo de fármacos más utilizado en el tratamiento de una enfermedad tan prevalente como es la osteoporosis (OP) que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo. Los Bf a dosis muy superiores a las utilizadas en la osteoporosis también se uti-

lizan en el tratamiento de procesos oncológicos.

En la OP, los Bf administrados correctamente producen pocos efectos adversos. Generalmente se administran por vía oral, aunque algunos lo son por vía parenteral (zolendronato e ibandronato). Este grupo de fármacos ha mostrado un buen perfil de seguridad, si bien en los últimos años se han descrito efectos adversos y complicaciones asociadas a su uso¹.

Marx describió en el año 2003, 36 casos de un cuadro de osteomielitis crónica de mandíbula, denominada “osteonecrosis mandibular” (ONM) estando todos los pacientes en tratamiento con Bf. Posteriormente, en el año 2005, se admitió, la relación de dicho cuadro con el uso de Bf, utilizados sobre todo en patología maligna^{3,4,7-11}, fundamentalmente en pacientes que recibían Bf nitrogenados (mayor potencia). La mayoría de los pacientes

estaban en tratamiento intravenoso (ácido zoledrónico y pamidronato), como tratamiento de procesos neoplásicos, sobre todo, mieloma múltiple y cáncer de mama. Se recogen 259 pacientes en 4 años.

Diversos estudios y metaanálisis, demuestran un mínimo riesgo de desarrollar ONM^{15,16}. Mavrokokki publicó 36 casos entre 2,5 millones de pacientes tratados¹⁷. Khosla¹⁸, describe en pacientes con OP, 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 tratados¹⁸⁻²³. Es importante resaltar que en los distintos estudios pivotaes de los Bf orales comercializados, incluyendo más de 50.000 pacientes, no se detectó ningún caso de ONM¹⁹⁻²³.

La ONM por Bf presenta una serie de manifestaciones muy características que la hacen fácilmente reconocible por la clínica². El inicio suele ser con dolor, supuración o bien manifestándose como una falta de cicatrización en el proceso alveolar, con la visión de hueso necrótico, pero en algunos casos, el paciente antes de producirse esa exposición, presenta una supuración por alguna fístula oral, acompañándose o no de dolor^{7,20} (Figuras 1, 2 y 3, cedidas por el Prof. Bagán).

Los criterios actualmente aceptados para establecer el diagnóstico de ONM son⁴:

1. Pacientes que están tomando Bf, tanto intravenosos como orales.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular.
3. El hueso que se observa en el fondo de la ulceración es un hueso de aspecto necrótico.
4. La lesión se ha producido de forma espontánea o, más frecuentemente, tras cirugía o intervención oral (en especial extracciones dentales).
5. Ausencia de cicatrización durante un período de al menos seis semanas.
6. El diagnóstico se realiza con estudio radiológico (ortopantomografía y

TAC) y posterior estudio histopatológico del hueso expuesto, cultivo y antibiograma.

La incidencia real de ONM difiere según el tipo de tratamiento siendo entre 0,8-12% en tratamientos oncológicos intravenosos, mientras que con tratamientos orales para la OP es de 0,01-0,04%.

La prevención en pacientes que estén tomando Bf orales no requiere una protocolización especial, a diferencia de los intravenosos, por lo que se pueden realizar, obturaciones, endodoncias, reconstrucciones y tallados y puentes sin necesidad de aplicar ninguna medida de prevención específica⁴. Se puede realizar tratamiento ortodóncico recomendando minimizar las extracciones, el movimiento dentario y la presión sobre los tejidos durante el tratamiento y la retención.

En los tratamientos quirúrgicos con participación del hueso subyacente, se considera factor de riesgo el tiempo transcurrido en tratamiento con Bf orales, si ha sido mayor de 3 años y el tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores (corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, etc)²⁰.

Ruggiero, describe tres estadios en la evolución de la ONM por Bf que nos van a ser útiles para planificar el tratamiento de los pacientes^{5,12}:

- Estadio 1: Existe una exposición ósea asintomática, sin signos inflamatorios ni infección.
 - Estadio 2: Exposición ósea con infección, que se acompaña de dolor, eritema e inflamación de la mucosa, pudiendo acompañarse de supuración, aunque ésta no sea constante.
 - Estadio 3: Exposición ósea asociada a dolor, inflamación e infección, resistente al tratamiento antibiótico oral o intravenoso. En este estadio es frecuente la aparición de fistulas cutáneas y de fracturas patológicas.
- En 2008, Bagán propone otra clasificación que modifica la de Ruggiero^{13,14}:
- Estadio 1: Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos.
 - Estadio 2a: Exposición ósea con

hueso necrótico o bien una pequeña fístula oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos / hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.

- Estadio 2b: Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos / hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.

- Estadio 3: Exposición ósea con hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteólisis que se extiende al borde inferior.

En función de los estadios descritos, se sugieren una pautas de tratamiento^{5,6,22} para eliminar el dolor, controlar la infección de tejidos blandos y hueso y evitar o disminuir la progresión de la necrosis ósea:

- Estadio 1: Se recomienda solamente enjuagues de clorhexidina 0,12%.
- Estadio 2: Añadir a los enjuagues, analgesia y antibioterapia según antibiograma. Marx, establece la antibioterapia durante 15 días o hasta controlar el dolor, reiniciando el tratamiento si reaparece el dolor. La cirugía solo está indicada para realizar desbridamientos superficiales que mejoren la afectación de los tejidos blandos.
- Estadio 3: Se precisa intervención quirúrgica de la lesión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza revisión de 14 pacientes diagnosticados en el Servicio de Estomatología y que controlamos conjuntamente en el Servicio de Reumatología. Resaltamos que el Servicio de Estomatología es referencia en esta patología, lo que incrementa el número de pacientes.

Revisamos los criterios que justificaron el diagnóstico de osteoporosis y aplicamos el índice FRAX (IF), sin incluir DMO (ya que no tenemos datos iniciales en cinco casos y en seis casos no se habían realizado DMO central). Consideramos la indicación correcta de

tratamiento cuando IF es de 7% en fracturas mayores y de 3% de riesgo en cadera²⁴. Todos ellos habían recibido tratamiento con Bf orales.

RESULTADOS

Se valoraron 13 mujeres y 1 hombre con edad media de 74,6 años (51-90). Once pacientes habían sido tratados con Bf durante más de 3 años y otros 3 pacientes durante 2 años. Dos pacientes estaban diagnosticados de artritis reumatoide y los dos habían sido tratados con corticoides. Un paciente presentaba espondilitis anquilosante y había recibido tratamiento biológico durante ocho años. En ocho de los pacientes (57,1%) el diagnóstico de OP se basa en medidas de densitometría ósea periférica.

Aplicando el IF, solo 6 (43%) de los pacientes tenían una correcta indicación de tratamiento con Bf. En la clínica diaria, constatamos que muchos pacientes son tratados basándose exclusivamente en una masa ósea disminuida, sin valorar factores de riesgo, e incluso el diagnóstico se basa en una medición de masa ósea mediante métodos de dudosa eficacia. En la serie que presentamos, vemos que coincidían estos dos puntos. De hecho, una correcta indicación del tratamiento con Bf hubiera evitado la ONM en 8 de los 14 casos (57,1%).

DISCUSIÓN

En el año 2003 Marx describió 36 pacientes con ONM estando todos los pacientes en tratamiento con Bf², admitiéndose en 2005 su relación con el uso de Bf, refiriéndose los autores al uso de los Bf más utilizados en pacientes con patología maligna: ácido zolendrónico y pamidronato. Con posterioridad varios autores han confirmado esta asociación^{4,7-11}, pero generalmente en pacientes que recibían Bf nitrogenados (mayor potencia) y la mayoría en tratamiento intravenoso (ácido zoledrónico y pamidronato) como tratamiento de procesos neoplásicos. En las series mencionadas se recoge un total de 259 casos en 4 años, correspondientes preferentemente a pacientes con mieloma múltiple y cáncer de mama en tratamiento con ácido zole-

FIGURA 1

EXPOSICIÓN ÓSEA CON HUESO NECRÓTICO. FASE 3 DE ONM



Fotografías cedidas por el Prof. Bagán

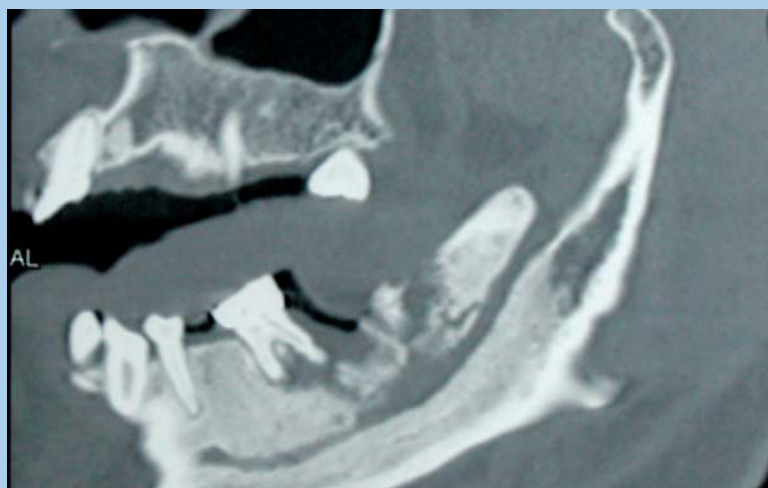
FIGURA 2

OSTEOLISIS EN PACIENTE CON FÍSTULA ORAL



FIGURA 3

TAC EN EL QUE SE EVIDENCIA NECROSIS MAXILAR



drónico y pamidronato, con una mínima incidencia en pacientes sometidos a tratamiento oral con Bf.

Diversos estudios y metaanálisis han intentado aportar datos sobre la incidencia de ONM en pacientes con Bf orales^{15,16}, existiendo un mínimo riesgo de ONM en estos casos. En Australia, Mavrokokki confirma el mínimo riesgo con el uso de Bf orales pues describe 36 casos entre 2,5 millones de pacientes tratados¹⁷. Pazianas recoge 26 casos en 11 artículos. Khosla revisa 14 artículos y recoge 57 casos¹⁸, 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 tratados¹⁰⁻²³.

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. Además, la severidad con que se presenta en muchas ocasiones, nos obliga a ser cautos ante esta posible complicación.

Aunque coincidimos con distintos autores⁴ en que los pacientes con OP tratados con Bf orales pueden ser sometidos a las terapias habituales en estomatología, es recomendable que antes de iniciar el tratamiento, el paciente se revise por el estomatólogo y si se ha de realizar alguna terapéutica, la realice antes del tratamiento. Posteriormente, los pacientes deben someterse a las revisiones habituales por su estomatólogo y si tuvieran que realizar alguna extracción o tratamiento, no procede suspender el tratamiento durante unos meses, pues el Bf se adhiere al hueso, actuando durante varios años.

El punto fundamental en la prevención es el diagnóstico correcto de OP, así como tratar a los pacientes valorando factores de riesgo y no solo por una masa ósea patológica, lo que disminuiría la incidencia de la ONM. En la serie que presentamos, con un diagnóstico correcto y una buena indicación terapéutica, se

habrían evitado ocho de los catorce casos de ONM, es decir, un 57,1%.

La aplicación de factores de riesgo es indispensable en la correcta indicación terapéutica de la OP. El IF, a pesar de sus "debilidades" y de no estar validado en España, parece el método de valoración más aceptado en la actualidad para instaurar el tratamiento valorando los factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos e los bisfosfonatos. *Reumatol Clin* 2011;7:189-97.
- 2.- Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemia. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-18.
- 3.- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, stating and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
- 4.- Bagan JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM, et al. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En Calvo Catalá J. Osteoporosis. Eds- Aguilar 2008, pag 203-213.
- 5.- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, stating and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
- 6.- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws, American association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:389-76.
- 7.- Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-29.
- 8.- Takeyama S, Ito M, Shinoda H. A novel bisphosphonate, TRK-530, for periodontitis. *Bone* 2006;42: 38:31.
- 9.- 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 operations. *Bone* 2006;38:84-85.
- 10.- Rodriguez E, Durán MC, Rodriguez LM, Ros R, Almán MR, Rodriguez-Gaspar M, López AM, Garcia Valdecasas E, Santolaria F. Intravenous bisphosphonates for osteopenic cancer survivor women; an alternative treatment. *Bone* 2006;38:72-73.
- 11.- Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced a vascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report 11 cases. *Int Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:588-93.
- 11.- Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;86:1013-21.
- 12.- Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, Carbonell E, Gavalda C, Scully C Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2008;18 (Epub ahead of print).
- 13.- Bagán JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM, et al. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En Osteoporosis, Calvo Catalá y Campos Fernández, Ed Aguilar, Valencia 2008, 203-214
- 14.- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR, Narrative review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
- 15.- Dannemanna C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Osteonecrosis mandibular asociada a tratamiento con bifosfonatos. Un trastorno secundario grave. *Bone (Ed Esp)* 2008; 2:33-39.
- 16.- 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;65:415-23.
- 17.- 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;22:1479-91.
- 18.- 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;34:120-23.
- 19.- Jiménez Soriano Y, Poveda R. Prevención de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. En Bagan, ed. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Valencia: Medicina Oral SL; 2008.p.91-100.
- 20.- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac surg* 2007;65: 369-76.
- 21.- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz M, Díez Pérez A, Jodar Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso de la sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;86:1835-6.
- 22.- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. a review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *ClinTher* 2007; 29:1548-58.
- 23.- Tosteson AN, Melton LJ III, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008;19:437-47.

Polimialgia reumática en el anciano, como forma de presentación de un cáncer metastásico

PEÑALVER PASTOR B¹, ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ A², TÉVAR SÁNCHEZ MI²

¹MIR MFyC. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

²Servicio de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

Correspondencia: Dr. Antonio Álvarez de Cienfuegos Rodríguez - Servicio de Reumatología - Hospital Vega Baja - Almoradí, s/n - 03314 San Bartolomé. Orihuela (Alicante)

✉ antonioalvarezdecienfuegos@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La polimialgia reumática (PMR) es la enfermedad inflamatoria reumática más frecuente en la población anciana. Es una entidad de origen inflamatorio que se caracteriza por dolor óseo y muscular proximal (cintura pélvica, escapular, cuello y región lumbar baja) y elevación de la VSG.

Es típico que este proceso aparezca después de los 50 años, con una prevalencia que aumenta progresivamente con la edad. El pico de incidencia ocurre con edades entre 70 y 80 años^{1,2}. Es también más frecuente en personas de raza blanca y ocurre de dos a tres veces más en mujeres que en hombres. La incidencia anual varía geográficamente y es más alta en países escandinavos y en las personas del norte de Europa^{1,3,4}. Su incidencia anual en mayores de 50 años es de 52,5 por cada 100.000 habitantes con una prevalencia en este grupo de edad de 6 por cada 1.000 personas²⁰.

Su etiología es desconocida, pero su aparición en personas mayores hace pensar en algún factor asociado al envejecimiento que, junto a factores genéticos y anomalías del sistema inmunológico del individuo, desencadenarían la enfermedad⁶. Existe mayor tendencia a la agregación familiar y a la asociación con el antígeno HLA-DR4^{1,20}.

La PMR con frecuencia representa un reto diagnóstico debido al amplio diagnóstico diferencial, a la falta de criterios diagnósticos definidos y a los hallazgos clínicos "atípicos" relativamente fre-

cuentes. Las manifestaciones de PMR pueden ocurrir en pacientes con infecciones, neoplasias y otras enfermedades reumáticas o músculoesqueléticas^{1,20}.

Algunas de las neoplasias malignas o sus metástasis como es el caso clínico que nos ocupa (adenocarcinoma de próstata metastásico), pueden debutar con manifestaciones osteoarticulares que simulen enfermedades reumáticas en el anciano como la PMR, de ahí que los resultados de laboratorio y otras pruebas complementarias suelen ser más útiles para descartar otras enfermedades que para confirmar el diagnóstico de PMR.

CASO CLÍNICO

Varón de 81 años, de nacionalidad española, remitido desde atención primaria a consultas externas de reumatología por sospecha de polimialgia reumática. El paciente presentaba dolor generalizado (hombros, codos, muñecas, caderas, rodillas y tobillos), y artralgias sobre todo en cintura escapular y pelviana de forma simétrica con rigidez matutina de más de 30 minutos, de unos dos meses de evolución. Los síntomas fueron aumentando de intensidad de forma progresiva hasta llegar a ser invalidantes, no respondían a tratamiento analgésico habitual, y presentaba escasa respuesta a prednisona 10 mg/día vía oral. Se acompañaba de un síndrome constitucional, con pérdida de unos 12 kg en los últimos dos meses, sin fiebre ni clínica relacionada con arteritis de la arteria temporal. Ante la clínica invalidante, se decide ingreso hospitala-

rio programado en reumatología para estudio.

El paciente no presenta antecedentes personales de interés, salvo una insuficiencia mitral reumática leve y una intervención quirúrgica por hernia discal lumbar.

A la exploración física, el paciente presentaba buen estado general, molestias a la palpación de musculatura proximal de miembros superiores e inferiores y Patrick positivo izquierdo, con fuerza muscular y sensibilidad conservada. No se evidenció tumefacción ni edema en ninguna localización y el resto de la exploración física estaba dentro de la normalidad.

En las pruebas de laboratorio se encontró, una PCR de 1.77, VSG 54, FR negativo, FA 428, LDH 1074, CK 230, PSA 72.60. El hemograma y coagulación dentro de los límites de la normalidad. Proteinograma con hipoalbuminemia. Autoinmunidad negativa (ANA y ENAS). Serología VHB, VHC, VIH, CMV, VEB y Sífilis negativas.

Se realizaron pruebas de imagen, la radiología simple de tórax, abdomen y pelvis ósea no presentaron hallazgos de relevancia.

Ante la presencia de síndrome constitucional y PSA elevado se realiza estudio de proceso neoplásico oculto de origen prostático, y se realiza una ecografía urológica (Figura 1) donde aparece una próstata aumentada de tamaño con formaciones vegetantes lobuladas en región superior compatibles con neoplasia prostática,

FIGURA 1

ECOGRAFÍA UROLÓGICA

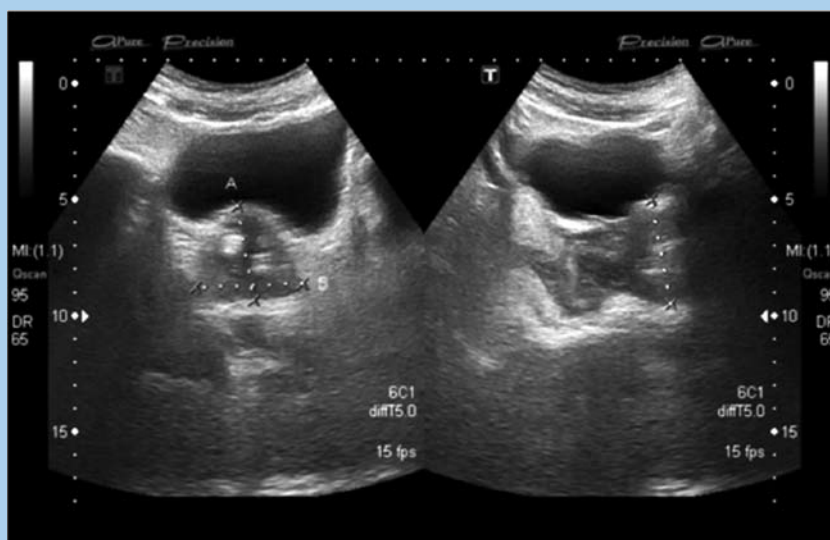


FIGURA 2

TC DE CRÁNEO Y UN TC TORACO-ABDOMINO-PÉLVICO



pital y pocos días después comenzó con deterioro clínico probablemente secundario a sepsis de origen urinario y el paciente falleció.

DISCUSIÓN

La polimialgia reumática es una enfermedad del aparato locomotor que cursa con dolor de carácter simétrico y rigidez intensa en ambos hombros, caderas y, menos frecuentemente, en el cuello y zona baja de la espalda. El dolor y la rigidez son mayores después de períodos prolongados de reposo, como es la primera hora de la mañana tras el despertar. Algunas veces existen síntomas sistémicos inespecíficos como fiebre de bajo grado, anorexia, pérdida de peso junto con síntomas depresivos^{1,13-20}.

En la exploración física no se suele detectar alteraciones musculares. En algunas personas afectadas por esta enfermedad aparecen además inflamaciones articulares en otras localizaciones como rodillas, muñecas o tobillos¹.

En lo referente a la pruebas de laboratorio, en la mayoría de casos se acompaña de elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), pero ésta puede ser normal. La PCR también suele estar elevada^{1,7-9}.

Otros hallazgos de laboratorio son inespecíficos¹:

- Una anemia normocítica puede estar presente, y los recuentos de glóbulos blancos o de plaquetas suelen ser normales. En algunos pacientes, sin embargo, el recuento de plaquetas se incrementa como parte de una respuesta inflamatoria general.

- Las pruebas serológicas como ANA, FR, CPK y anticuerpos antipeptidos citrulinados son típicamente negativos.

- Algunos pacientes experimentan aumento de las enzimas hepáticas especialmente la FA, aunque estas alteraciones son más frecuentes en los pacientes con ACG que los que presentan solo PMR.

Especial interés presenta la relación entre PMR y arteritis de células gigantes (ACG), dado que hay veces que coexisten. Más del 50% de los pacientes con biopsia compatible con arteritis de la temporal presentaban manifestaciones

confirmándose después con una biopsia un adenocarcinoma de próstata Gleason 4+4 que invadía vesícula seminal.

Se realizó un TC de cráneo y un TC toraco-abdomino-pélvico (Figura 2) con contraste, sin hallazgos relevantes salvo hipertrofia de próstata.

Para completar el estudio se realizó una gammagrafía ósea de cuerpo entero (Figura 3) que reveló múltiples focos de hipercaptación intensa en escapula izquierda, arcos costales, esternón, columna vertebral, pelvis ósea y ambos fémures, con

zonas de hipocaptación de distribución irregular indicativos de metástasis óseas mixtas (osteoblásticas y líticas). Hipercaptación simétrica en hombros, articulaciones esternoclaviculares y rodillas sugestivas de artropatía degenerativa. Se intentó realizar una RM pero dado la agitación del paciente y su deterioro clínico no se llevó a cabo.

Una vez realizado el diagnóstico de metástasis óseas múltiples por neoplasia maligna de próstata, el paciente paso a cargo del servicio de Oncología del hos-

de PMR según una revisión de casos clínicos. El porcentaje de pacientes con PMR que experimentan ACG en algún momento es muy variable en las series publicadas, que van desde aproximadamente 5 a 30 por ciento^{1,2,4,5}.

El diagnóstico de PMR es clínico porque no existen pruebas diagnósticas para confirmarlo. El diagnóstico se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, pruebas analíticas y la respuesta terapéutica a los corticosteroides.

Existen varios criterios de clasificación de PMR²¹, entre los que se encuentran los de Chuang y Hunder, en donde se precisan cumplir los siguientes criterios para el diagnóstico de PMR:

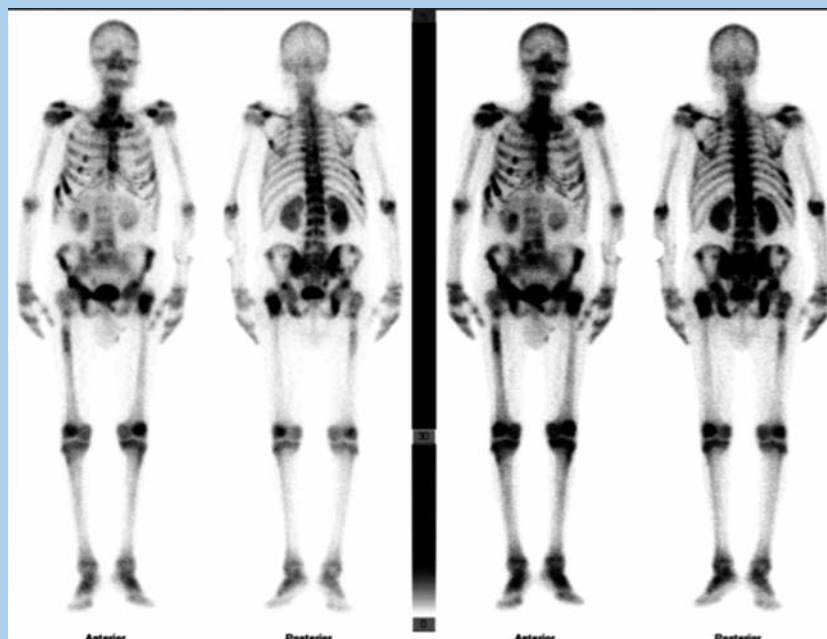
1. Pacientes mayores de 50 años.
2. Dolor y rigidez de más de 1 mes de evolución que afecta a 2 de las 3 siguientes áreas: región cervical, hombros o región proximal de brazos, caderas o muslos.
3. VSG >40 mm/h.
4. Exclusión de otros diagnósticos excepto ACG.

Cuando los pacientes se presentan con síntomas típicos de PMR, el diagnóstico es claro. Sin embargo, la PMR sigue siendo un desafío diagnóstico. Por un lado, por los múltiples diagnósticos diferenciales, ninguno de los hallazgos clínicos ni de laboratorio son específicos de la afección (manifestaciones de PMR pueden ocurrir en pacientes con infecciones, neoplasias y otras enfermedades reumáticas). Por otro lado, existe una relativa frecuencia de hallazgos "atípicos" (sinovitis periférica, dolor en extremidades distales, VSG normal o menor de 40, síntomas asimétricos o presentación entre los 40 y 50 años)^{1, 8-11}.

Existen enfermedades que pueden causar dolor y confundirse con PMR, como la AR de comienzo en ancianos, miositis inflamatoria, espondiloartropatías de inicio tardío, vasculitis, polimiositis y fibromialgia. Los síndromes virales pueden ocasionar síntomas similares, pero generalmente tienen una duración más corta. Las infecciones crónicas, como la hepatitis C, la tuberculosis, la brucelosis, el virus de la inmunodeficiencia humana y la endocarditis bacte-

FIGURA 3

GAMMAGRAFÍA ÓSEA DE CUERPO ENTERO



riana subaguda, además de los síndromes paraneoplásicos y las enfermedades endocrinas, como el hipotiroidismo e hipoparatiroidismo, pueden producir cansancio y mialgias^{10,13}.

González-Gay *et al.*^{10,11} fueron los primeros en describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes con manifestaciones que simulan PMR, que fueron diagnosticados de otra enfermedad, en una población bien definida de pacientes PMR, con o sin ACG. En su trabajo, encontraron 23/208 (11%) pacientes que presentaron síntomas polimiálgicos sin evidencia de otra enfermedad, que desarrollaron neoplasias dentro de los 3 meses del comienzo de los síntomas (10/23 pacientes, 5 sólidas y 5 hematológicas) y enfermedades reumáticas, con una media de demora para el diagnóstico de 13 meses (10/23 pacientes, 5 artritis seronegativa, 2 LES, 2 miopatías inflamatorias y 1 espondilitis anquilosante, además de endocarditis, hipotiroidismo y enfermedad de Parkinson). En esta serie, 16/200 (8%) pacientes desarrollaron otras afecciones, en un tiempo medio de 4,5 meses de seguimiento y de manera similar al estudio de González-Gay *et al.*, las

neoplasias y las enfermedades reumáticas fueron las enfermedades más frecuentemente encontradas^{10,13,18}.

El síndrome que simula PMR y/o ACG puede ser la forma de presentación de una neoplasia¹⁹. Las neoplasias hematológicas, tales como mielodisplasia, leucemia, linfoma, mieloma o amiloidosis, pueden simular PMR. Por lo tanto, es importante detectar la presencia de citopenias, adenopatías, proteinuria o picos monoclonales en la electroforesis de proteínas. De igual manera, las neoplasias sólidas (riñón, estómago, colon, páncreas, pulmón, próstata, ovario, útero) y metástasis óseas generalizadas pueden presentarse como PMR y deben sospecharse por los antecedentes, síntomas atípicos (dolores difusos, pérdida de peso inexplicable, hematuria) y la falta de respuesta a esteroides. En general, las mialgias asociadas a tumores sólidos no responden a la terapia esteroidea, en cambio las asociadas a neoplasias hematológicas pueden responder a dosis bajas de aquélla. La mejoría con corticoides no es específica para el diagnóstico de PMR, pero su ausencia siempre requiere otra evaluación diagnóstica¹⁰.

La VSG se utiliza no sólo para el diagnóstico, sino también para monitorizar la actividad de la enfermedad. Debe prestarse una atención especial en los pacientes en que la VSG empieza a aumentar o se mantiene persistentemente elevada durante el tratamiento; esto podría significar que estamos en presencia de otra afección¹⁰.

Las características clínicas del cuadro que presentaba nuestro paciente hacían pensar en un principio en PMR como diagnóstico principal, por la clínica, y las pruebas realizadas se descartaron otras enfermedades infecciosas y reumáticas, entre ellas la AR seronegativa. Fue, el síndrome constitucional tan importante que presentaba el paciente, junto con el hallazgo de un PSA elevado y la escasa mejoría con corticoides, lo que nos hizo pensar en una neoplasia oculta y comenzar a buscarla.

En este trabajo remarcamos la importancia de reconocer los signos y síntomas clínicos sugestivos de malignidad, la falta de respuesta al tratamiento esteroideo, así como la presencia de síntomas "atípicos", como sospecha diagnóstica de neoplasia oculta en pacientes con manifestaciones que simulan PMR, para poder establecer un diagnóstico y tratamiento precoz y mejorar así el pronóstico siempre que sea posible.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dock WP, Hunder GG, Ramirez Curtis M. Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatic. Up to date literature review current through: Jun 2015. This topic last updated: Sep 04, 2014.
- 2.- Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995;38:369-4.
- 3.- Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63:633-9.
- 4.- Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009;61:1454-61.
- 5.- Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1238-42.
- 6.- Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372:234-45.
- 7.- Samson M, Audia S, Fraszczak J, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3788-98.
- 8.- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:17-24.
- 9.- Proven A, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica with low erythrocyte sedimentation rate at diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26:1333-6.
- 10.- F. Ceccato, Uña C, Regidor M, Rillo O, Babin S, Pairs S. Conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Reumatol Clin* 2011;7:156-160.
- 11.- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Salvarani C, Olivieri I, Hunder GG. The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain. *J Rheumatol* 2000;27:2179-84.
- 12.- Brooks RC, McGee SR. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1997;157:162-8.
- 13.- Evans JM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:493-15.
- 14.- Yazici Y, Paget SA. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:517-26.
- 15.- Bahlas S, Ramos-Remus C, Davis P. Clinical outcome of 149 patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1998;25:99-104.
- 16.- Ceccato F, Roverano S, Barrionuevo A, Rillo O, Pairs S. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly onset rheumatoid arthritis and polymyalgia reumática. *Clin Rheumatol* 2006;25:854-57.
- 17.- Healey LA. Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis maybe the same entity. *J Rheumatol* 1992;19:270-2.
- 18.- Caporali R, Montecucco O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1021-4.
- 19.- Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:1335-9.
- 20.- Guía clínica de Polimialgia reumática. Fecha de la última revisión: 24/06/2011.
- 21.- Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, Misiuniene N, Nesher G, Pai S, et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2005;64:626-9.
- 22.- Hunder GG. Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica [Internet]. En: Walthman MA: UpToDate; 2011, version 19.1.
- 23.- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica. *Best Pract Res Clin. Rheumatol* 2004;18:705-22.

Aortitis no infecciosa, un cuadro clínico a tener presente

MARTÍN GUILLÉN S¹, ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ A², HURTADO GARCÍA R³

¹Residente MFyC. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

²Servicio de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

Correspondencia: Dr. Antonio Álvarez de Cienfuegos Rodríguez - Servicio de Reumatología - Hospital Vega Baja - Almoradí, s/n - 03314 San Bartolomé. Orihuela (Alicante)

✉ antonioalvarezdecienfuegos@gmail.com

INTRODUCCIÓN

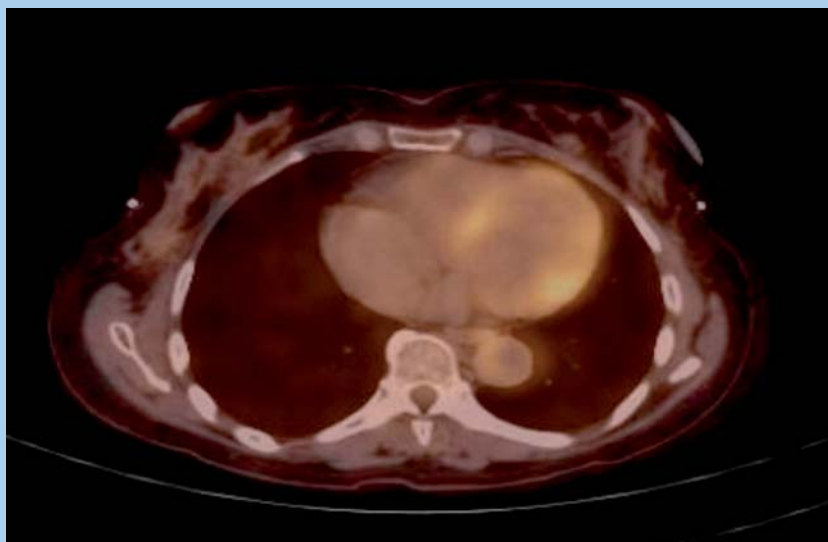
Cuando se habla de aortitis no infecciosa, su presentación clínica es inespecífica¹, puesto que puede presentarse como dolor abdominal, de espalda, fiebre, insuficiencia vascular, insuficiencia valvular aórtica o un síndrome aórtico agudo². Retrasándose, de este modo, su diagnóstico, ya que requiere un alto índice de sospecha clínica³, sin embargo, no quiere decir que sea infrecuente³.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 63 años de edad, sin más antecedentes personales que dislipemia mixta, que sufrió un cuadro de 3 meses de duración, de dolor continuo en raquis lumbar, cintura pelviana y cintura escapular, así como, rigidez matutina de más de una hora de duración y febrícula. Fue ingresada para estudio, siendo diagnosticada de probable polimialgia reumática, en base a la sintomatología y a los resultados del laboratorio: PCR: 11,5 mg/dl, FR: 10 U/ml, VSG: 65 mm, ANA negativo, Ac anti ag muscular indetectable, VHB y VHC negativos, c-ANCA <1/40 U/ml, p-ANCA <1/40 U/ml, anti CCP negativo, HLA B 27 negativo. La prueba de Mantoux y la serología de lúes, fueron negativos. Se trató inicialmente con 15 mg de metilprednisolona cada 12 horas, hasta alcanzar estabilidad y ausencia de clínica, indicándose al alta 30 mg de prednisona cada 24 horas. Paralelamente, la paciente presentaba un cuadro de gastritis, que fue estudiado por parte del ser-

FIGURA 1

CORTE PET-TAC: INCREMENTO DE CAPTACIÓN DEL RADIOTRAZADOR FDG A NIVEL DE LA AORTA



vicio de digestivo y diagnosticado como dispepsia.

Pasados 1 año y 4 meses del ingreso y tras disminuir la dosis de prednisona a 10 mg diarios, la paciente comenzó con aumento de la rigidez y del dolor a nivel de cintura escapular y pelviana y persistencia de elevación de la VSG, por lo que se solicitó PET-TAC (Figura 1), que indicaba captación en aorta con extensión a subclavias y territorio femoral bilateral, compatible con vasculitis. La paciente conservaba los pulsos de las arterias temporales presentes y simétricos. Se completó el estudio con angio-resonancia magnética de troncos supra-aórticos,

aorta torácica y aorta abdominal, que no mostraron hallazgos significativos. La biopsia de arteria temporal mostró la pared de arteria muscular sin cambios inflamatorios. Por lo tanto, el diagnóstico fue de aortitis no infecciosa. Actualmente se encuentra asintomática y estable con 10 mg de prednisona diarias.

DISCUSIÓN

El término aortitis se define como la inflamación de las paredes de la aorta, abarcando, desde el punto de vista etiológico, numerosas enfermedades infecciosas y no infecciosas³. No obstante, las causas infecciosas son raras. Por otro

lado, también puede estar asociada a procesos paraneoplásicos o idiopáticos³. Se trata de un término histopatológico, pero en la práctica clínica se establece mediante pruebas de imagen¹ (angio-TAC, angio-RM, PET)², mientras que la biopsia no es concluyente para establecer la etiología³.

La aortitis no infecciosa presentan un amplio abanico de signos y síntomas: fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, y clínica de polimialgia reumática, insuficiencia aórtica severa, aneurisma de aorta, disección de aorta¹, muchos de los cuales son inespecíficos. En la mayoría de los casos, se presentará con la clínica inespecífica anteriormente citada, por tanto, para

su diagnóstico se precisa de alta sospecha clínica. En lo referente al tratamiento, se suele administrar glucocorticoides, con o sin otro inmunosupresor, en función de la etiopatogenia de base³.

En conclusión, nos encontramos ante una patología que, a pesar de presentar una sintomatología muy inespecífica, es más frecuente de lo apreciable. Sin embargo, tendremos que sospecharla con mucha agudeza para poder llegar hasta su diagnóstico, el cual estará facilitado con los métodos radiodiagnósticos actuales. Por lo tanto, ante un paciente con sintomatología inespecífica, en numerosas ocasiones asociada a polimialgia reumática, no debemos olvidarnos de las aorti-

tis no infecciosas, cuya evolución además, presentará una buena respuesta a la corticoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Carril JM, Martínez-Rodríguez I, Canga A, et al. Non-infectious aortitis: a report of 32 cases from a single tertiary centre in a 4-year period and literature review. Clin Exp Rheumatol 2015;33(2 Suppl 89):19-31.
- 2.- J Cabero Moyano, M Andreu Magarolas, E Castañer González, X Gallardo Cistaré, E Belmonte Castan. Patología aórtica no urgente: diagnóstico clínico-radiológico de la aortitis. Radiología 2013;55:469-82.
- 3.- P Wurmman, F Sabugo, J Cruz, G Díaz, F Sánchez, S Pino, et al. Aortitis: causas infrecuentes en Reumatología: presentación de casos. Rev Med Chile 2014;142:924-29.

Rabdomiolisis inducida por ejercicio y agravada por suplementos de creatina

SALAS HEREDIA E, SENABRE GALLEGO JN, SANTOS SOLER G, ROSAS J, GRUPO AIRE-MB*
Sección de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

Correspondencia: Dr. Esteban Salas Heredia - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ esalasheredia@gmail.com

*Grupo AIRE-MB (Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa):

-Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante): José Rosas Gómez de Salazar, José Miguel Senabre Gallego, Gregorio Santos Soler, Esteban Salas Heredia, Catalina Cano Pérez, Ana Pons Bas, Marisa Lorente Betoret.

-Sección Reumatología. Hospital Virgen de Los Lirios. Alcoy (Alicante): Carlos Santos-Ramírez.

-Servicio de Laboratorio. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante): Francisca Llinares-Tello, Juan Molina García.

-CIO-Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante): Xavier Barber Vallés.

-Universidad Autónoma de Puebla. México: Mario García Carrasco.

INTRODUCCIÓN

La rotura del tejido muscular, rabdomiolisis (RM), con aparición en sangre del contenido de las miofibrillas, puede ser subaguda y asintomática, o dar lugar a un síndrome abrupto de mialgias, mioglobinuria, y gran elevación de la creatinquinasa (CK), de consecuencias potencialmente graves. Puede deberse a numerosas causas, que el clínico debe conocer para orientar de forma rápida el diagnóstico y tratamiento.

El ejercicio físico, que había disminuido de forma paralela a la industrialización, ha ido aumentado notablemente en la sociedad moderna, ante el enorme éxito y difusión del deporte como espectáculo, o con fines recreativos. Más recientemente han cobrado un gran auge diferentes modalidades de ejercicio practicado en gimnasio, bien por motivos de salud, o de mejora de la imagen corporal.

No es de extrañar por tanto que, hoy en día, la causa más frecuente de RM sea la práctica de un ejercicio físico inapropiado en las horas previas, lo que se ha denominado "rabdomiolisis inducida por ejercicio" (RMIE).

A continuación, se comenta el caso de un joven que presentó un episodio de RM severa, con una tremenda elevación de la CKemia, tras reiniciar su entrenamiento

habitual, y que tomaba dosis elevadas de creatina, como potenciador muscular.

CASO CLÍNICO

Varón de 31 años, atendido en Urgencias por dolor intenso en brazos y cara anterior de tórax, horas después, de realizar ejercicios de entrenamiento físico. Militar de profesión, aunque licenciado del ejército desde hacía un año, trabajaba actualmente como especialista de trabajos "en altura". Desde hacía años entrenaba regularmente en gimnasio, hasta hacía dos meses, en que había sido intervenido de una luxación antigua en la acromio-clavicular izquierda. El día antes del ingreso había reanudado su entrenamiento físico, realizando 60 flexiones de brazos y antebrazos, en decúbito prono (marines), que estaba habituado a realizar anteriormente. Horas después, comenzó a notar malestar general, con dolor progresivo en ambos brazos y en el pecho, observando eliminación de orinas de color oscuro. Al empeorar las mialgias, decidió acudir a urgencias, donde se detectó una CK de 219.000 U/L. La tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, y saturación de O₂ eran normales. Estaba consciente y orientado, con rigidez intensa de la cintura escapular. Se observaba tumefacción de brazos, muy dolorosos a la pal-

pación, con edema franco de todo el miembro superior derecho. La palpación de musculatura pectoral era muy dolorosa. Los pulsos radiales estaban presentes. No había palidez o cianosis en manos. El resto del examen por aparatos era normal. La analítica practicada mostraba una CK de 219.000 U/L, con una creatinina sérica de 1,0 mg/dL, calcio de 8,4 mg/d. El hemograma, la bioquímica urgente, la radiografía de tórax y el ECG fueron normales.

No refería antecedentes familiares de enfermedades musculares. Su desarrollo motor en la infancia había sido normal. No había sufrido intolerancia al ejercicio, mialgias, calambres, síntomas de miastenia o debilidad muscular. No había observado miofasciculaciones, miotonías, ni alteraciones cognitivas ni neurovegetativas. No refería adicciones, ni había consumido cocaína recientemente. Estaba tomando, durante las últimas ocho semanas, unos 20 g al día de Creatina en polvo.

Se administró tratamiento con abundante suero fisiológico, bicarbonato 1/6 M, y furosemida, para mantener diuresis, con control analítico de iones y del filtrado glomerular. No se encontraron en la orina metabolitos de drogas de abuso más frecuentes. En la orina se detectó, con las tiras reactivas de ortotoluidina, reacción muy

TABLA 1

CAUSAS DE RABDOMIOLISIS

- Daño muscular directo: traumatismo, inmovilización, compresión prolongada, electroshock.
- Contracción muscular excesiva: ejercicio extenuante, convulsiones, delirium tremens, tetania.
- Isquemia: infarto muscular, torniquete prolongado durante cirugía.
- Hipertermia: hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno.
- Tóxicos: alcohol, opiáceos, cocaína, anfetaminas.
- Fármacos: feniciclidina, neurolépticos, barbitúricos, teofilinas, antihistamínicos, fibratos, estatinas, antibióticos, azatioprina, anfotericina B, ácido épsilon-aminocaproico.
- Toxinas: veneno de serpiente, monóxido de carbono, tolueno.
- Trastornos metabólicos: cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, hipotirodismo, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalemia.
- Infecciones: bacterianas (legionella, estreptococo, salmonella) o víricas (influenza, varicela zoster, VIH, Coxackie).
- Enfermedades autoinmunes: polimiositis y dermatomiositis.
- Déficits enzimáticos hereditarios: enfermedad de McArdle y otras.
- Otras: síndrome anticolinérgico, retirada de L-Dopa.

positiva para “sangre”, sin presencia de eritrocitos al MO. La CK descendió progresivamente, siendo a los 6 días del ingreso, y al alta, 12 días, de 33.421 U/L y 7.504 U/L, respectivamente. El resto de enzimas musculares también descendieron, de forma paralela (Figuras 1 y 2).

DISCUSIÓN

Se denomina RM a la desintegración aguda o subaguda de fibras del músculo estriado, que se acompaña de una elevación exagerada de las cifras de CK, superior a 5 veces el rango superior de la normalidad (± 1.000 U/L)¹, en ausencia de infarto de miocardio o cerebral, con aumento de la mioglobina sérica y mioglobinuria.

La RM puede ser asintomática y pasar desapercibida en el 50% de los casos², en los que, si tras reducir la intensidad del ejercicio la CK se mantiene elevada (>500 U/L) se debería iniciar el protocolo de investigación de una hiperCKemia asintomática³.

En otras ocasiones, como en este paciente, aparece un gran malestar general, con mialgias, rigidez, calambres y debilidad muscular de los músculos afectados. A las dos o tres horas, se puede observar las

orinas oscuras, características de la eliminación excesiva de mioglobina. Debido al secuestro de fluidos en los músculos dañados, si el paciente no recibe el aporte adecuado de líquidos, se presenta una oliguria severa, que puede progresar hacia una insuficiencia renal aguda (IRA). Otros síntomas son la fiebre, taquicardia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, agitación, confusión, y alteración del nivel de conciencia, que puede llegar hasta el coma. En los casos más graves se pueden producir taquiarritmias y trastornos de la coagulación, a veces fatales.

Tras ser hospitalizado, se inició rápidamente, una hidratación energética con suero salino, así como la diuresis forzada con furosemida, para evitar el fallo renal. Se administró temporalmente bicarbonato pero no manitol, que algunos recomiendan, aunque en algún estudio no parece aportar ningún beneficio adicional⁴. No se alteraron significativamente las cifras de potasio y calcio séricos, que siempre deben monitorizarse estrechamente, ni de la coagulación. En Urgencias se detectó en la orina, con la tira reactiva, “sangre” sin presencia de eritrocitos, un “falso positivo” debido a la mioglobina. Sin embargo, ésta no se encontró en la orina 48 h después, ya

que tras una RM la mioglobina se eleva en sangre en las 3 primeras horas, antes que la CK, y se elimina rápidamente, en 24 horas.

El buen estado físico general del paciente, la ausencia de comorbilidades, su rápida hospitalización y adecuado tratamiento, evitaron, sin duda, la aparición de esos síntomas tan graves, que suelen asociarse a una cifra elevada de CK⁵, como la que presentaba a su ingreso (219.000 U/L).

¿Qué podía haber causado una RM tan intensa? De las numerosas causas de RM descritas (Tabla 1), una de las más frecuentes hoy en día es la que aparece tras la realización de un ejercicio físico, conocida en la literatura médica como RMIE.

Este paciente gozaba de una buena salud general, y de una excelente condición física, como resultado del entrenamiento regular propio de un militar profesional en activo. Es común a muchos casos de RMIE que el ejercicio físico se ha realizado con una intensidad desproporcionada al grado de entrenamiento del paciente. El ejército americano registró, entre los años 2010 a 2014, una incidencia media de 29,3 por 10⁵ pacientes/año, mayor entre los reclutas, del ejército de tierra y de los marines⁶. Este joven había sido licenciado hacía un año, y no había practicado ejercicio físico en los últimos dos meses antes de la aparición del cuadro. Sorprendentemente, los casos más severos de rabdomiolisis ocurren en deportistas de alto nivel, que han reanudado su ritmo de entrenamiento, habitualmente intenso, tras una etapa de inactividad, sin haber realizado una readaptación gradual. También es frecuente la descripción de una escasa hidratación, o un excesivo calor o frío ambiental⁷. El inicio del entrenamiento, con la realización de 60 flexo-extensiones de brazos, supuso un excesivo consumo energético y una lesión muscular que, a pesar de esa CKemia tan elevada, no era generalizada sino limitada, al tríceps braquial y músculos pectorales, de manera bilateral, como evidenció RMN practicada (Figuras 3 y 4).

En general, son propensos a dañarse los músculos de las piernas y antebrazos, que se encuentran dentro de las láminas fibrosas, estrechas y poco extensibles^{8,9}. En algunos casos la evolución a un síndrome compartimental severo, con hipoestesia,

paresia, palidez, frialdad y ausencia de pulsos, ha requerido la fasciotomía urgente¹⁰.

La RM se produce más frecuentemente tras ejercicios de tipo excéntrico, como los que realizó este joven¹¹. La afectación muscular también depende de la intensidad del entrenamiento y el estado físico basal.

Hay que recordar que la RM producida por la cocaína es una causa común de consulta a los servicios de Urgencias¹², y puede causar un severo daño renal¹³. No se hallaron en la orina del paciente restos de drogas de abuso. Los análisis generales y de autoinmunidad fueron normales. Se investigó la presencia de una posible miopatía metabólica subyacente¹⁴, mediante la historia clínica dirigida a ese fin, un test de la gota seca, para descartar una enfermedad de Pompe de comienzo tardío, la curva de lactato y el test de bicicleta de Vising, para descartar una enfermedad de McArdle, que fueron normales. El estudio neurofisiológico muscular también fue normal. No se le realizó biopsia muscular, al considerarla innecesaria.

Al insistir con el paciente en la búsqueda de otros factores causales o precipitantes, se encontró un dato de posible relevancia: la ingesta, durante las semanas previas, de dosis altas de creatina en polvo.

Desde hace décadas, se ha popularizado el consumo de diversos suplementos nutricionales entre los deportistas, bien sea para mejorar su rendimiento físico, o para favorecer el aumento de masa muscular. Uno de los más usados es la creatina en polvo, sola o asociada a otros productos. Al no tratarse, en sentido estricto, de un medicamento no se han requerido estudios científicos para su comercialización. Los productores y expendedores de las distintas marcas comerciales disponibles aseguran su total inocuidad, a pesar de la ausencia de estudios a largo plazo, aconsejando unas dosis de carga de hasta 25 g al día, durante 5 a 7 días, y 3 a 5 g al día, como dosis de mantenimiento.

Sin embargo, en los últimos años se han comunicado algunos casos de RM tras consumo de dosis elevadas de creatina¹⁵⁻¹⁸, lo que ha puesto en duda la seguridad de estos suplementos deportivos¹⁹.

Parece ser que el aumento de la concentración de calcio en el interior de la fibra

FIGURA 1

EVOLUCIÓN DE LAS CIFRAS DE CK

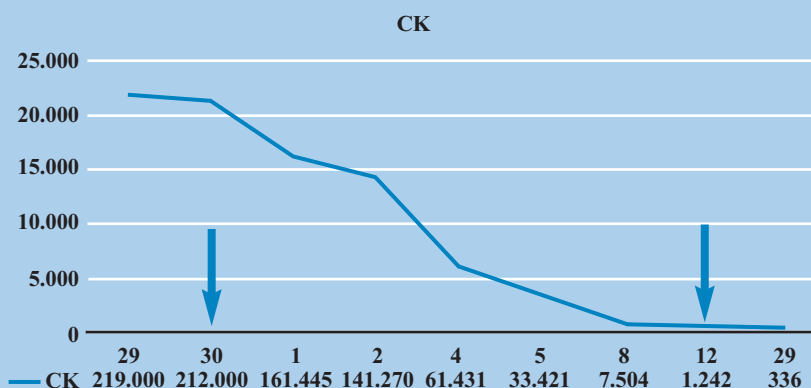
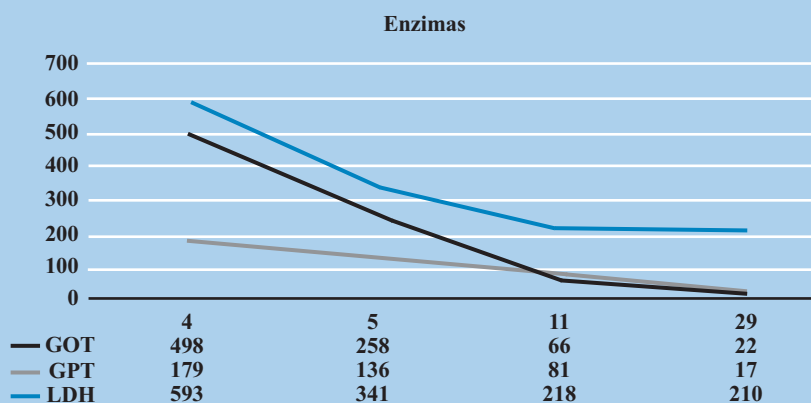


FIGURA 2

EVOLUCIÓN DE LAS CIFRAS DE GOT, GPT Y LDH



muscular, debido al intenso ejercicio produciría un flujo de líquido extracelular con alto contenido en creatina, crea una presión intracelular extraordinaria, que hace estallar el sarcolema. Esto podría haber acontecido en este caso, dada la rapidez con que aparecieron los síntomas, la violencia de los mismos, y la elevación de las enzimas musculares hasta un nivel excepcional, raramente reportado en la literatura

En general, la RMIE parece presentar una baja tasa de complicaciones y recurrencias, muy inferior a otras causas de RM²⁰. Este paciente tuvo una evolución excelente, sin ninguna complicación, con una recuperación rápida y completa de la función muscular, con cifras de CK inferiores a 195 U/L en los meses posteriores. No existen guías clínicas que sobre cómo

reanudar el ejercicio tras presentar una RM, aunque se han publicado algunas recomendaciones²¹. Parece lógico ser muy cautelosos, con los pacientes que han tenido una CK mayor de 100.000 U/L, con fallo renal y recuperación lenta, o con una historia personal de daño muscular, de calambres, o antecedentes familiares. En aquellos en los que la CK se normaliza rápidamente tras restringir el ejercicio, que tienen un buen nivel de entrenamiento previo, que han tomado alguna medicación o suplemento que explicara la rabdomiolisis, o con una enfermedad viral concomitante, podemos esperar un bajo riesgo de recaída.

CONCLUSIÓN

La rabdomiolisis inducida por el ejercicio (RMIE) es cada vez más frecuente en nuestro medio ante la popularización

FIGURA 3

EDEMA EN TRÍCEPS BRAQUIAL, BILATERAL

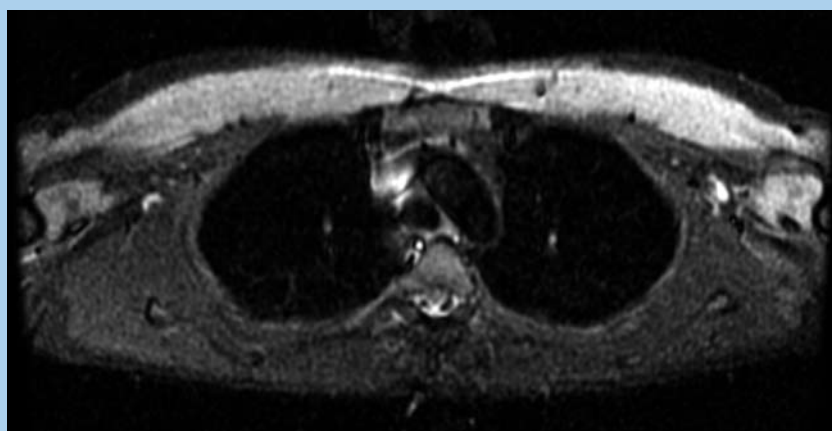
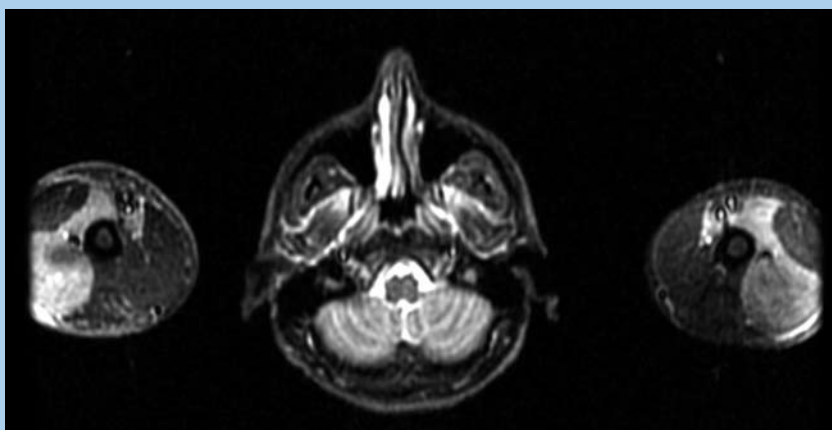


FIGURA 4

EDEMA EN PECTORAL MAYOR, BILATERAL



del ejercicio físico, y el aumento del entrenamiento en gimnasios, a veces no bien monitorizado. Ante un cuadro sintomático, se debe proceder a la hospitalización, para realizar el tratamiento con una hidratación enérgica, que mantenga un nivel adecuado de diuresis, y la vigilancia de las posibles complicaciones. En estos pacientes, el clínico debe buscar cuidadosamente todos los factores causales conocidos, poniendo especial atención en el uso de drogas, como la cocaína, la ingesta de fármacos con posible efecto miotóxico, y en la posible existencia de una miopatía metabólica subyacente. Los entrenadores deportivos deberían recomendar el inicio del entrenamiento, con incrementos paulatinos de ejercicio submáximo, y ser muy cuidadosos con los de rápida, corta y

alta intensidad, en condiciones adecuadas de hidratación, nutrición y temperatura ambiente, para reducir la incidencia de RMIE. Los deportistas deben ser alertados sobre el uso adecuado de los suplementos nutricionales evitando la ingesta continuada de dosis elevadas que pueden causar, paradójicamente, un grave daño muscular.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Russell TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. *Nephrol Nurs J* 2005;32 (4):409-17.
- 2.- Gabow P, Kaehny W, Kelleher S. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982;62:141-52.
- 3.- Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010;17: 767-73.
- 4.- Brown C, Rhee P, Chan J, Evans K, Demetriades D, Velmahos G. Preventing renal failure in

patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004; 56:1191-96.

5.- Shunji K, Masaki T, Tadashi K. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 2010;25:601-4.

6.- Update: Exertional Rhabdomyolysis, active component, U.S. Armed Forces, 2010-2014. *Medical Surveillance Monthly Report* 2105; 22:22-5

7.- Kahanov L, Eberman LE, Wasik M, Alvey T. Exertional rhabdomyolysis in a collegiate American football player after preventive cold-water immersion: a case report. *J Athletic Training* 2012;47:228-32.

8.- Have L, Drouet A. Isolated exercise-induced rhabdomyolysis of brachialis and brachioradialis muscles: an atypical clinical case. *Ann Physical Rehabilitation Med* 2011;54:525-29.

9.- Goubier JN, Silbermann Hoffman O, Oberlin C. Exertion induced rhabdomyolysis of the long head of the triceps. *Br J Sports Med* 2002; 36:150-51.

10.- Whitesides H, Haney T, Morimoto K, Hara-da H. Tissue pressure measurements as a determinant for the need of fasciotomy. *Clin Orthop* 1975;113:43-51.

11.- Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:623-27.

12.- Roth D, Alarcón FJ, Fernandez JA, Preston RA, Bourgoignie JJ. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 1988;319: 673-77.

13.- Crowe AV, Howse M, Bell GM, Henry JA. Substance abuse and the kidney. *QJM* 2000; 93:147-52.

14.- Quinlivan R, Jungbluth H. Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:886-91.

15.- Robinson S. Acute quadriceps compartment syndrome and rhabdomyolysis in a weight lifter using high-dose creatine supplementation. *J Am Board Fam Pract* 2000;13:134-37.

16.- Kuklo TR, Tis JE, Moores LK, Schaefer RA. Fatal rhabdomyolysis with bilateral gluteal, thigh, and leg compartment syndrome after the Army Physical Fitness Test. A case report. *Am J Sports Med* 2000;28:112-16.

17.- Sandhu RS, Como JJ, Scalea TS, Betts JM. Renal failure and exercise-induced rhabdomyolysis in patients taking performance-enhancing compounds. *J Trauma* 2001;53:761-63.

18.- Sheth NP, Sennet B, Berns JS. Rhabdomyolysis and acute renal failure following arthroscopy knee surgery in a college football player taking creatine supplements. *Clin Nephrol* 2006; 65:134-37.

19.- Juhn MS. Does creatine supplementation increase the risk of rhabdomyolysis? 2000; *J Am Board Fam Prac* 13:150-55.

20.- Alpers JP, Jones LK Jr. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. *Muscle Nerve* 2010;42:487-49.

21.- O'Connor PG, Brennan FH, Campbell W, Heled Y, Duster P. Return to physical activity after exertional rhabdomyolysis. *Cur Sports Med Rep* 2008; 7:332- 41.

III Jornada de Actualización en Miopatías

28 Octubre
2015

12.00 h

Casos Clínicos

Aula de Docencia
Hospital Marina Baixa

13.30 h

Conferencia Magistral

Dr. JJ Vílchez

*Jefe de Servicio de Neurología
y Unidad de Patología
Neuromuscular,
Hospital Universitario La Fe
(Valencia)*

"Miopatías por estatinas"

Salón de Actos
Hospital Marina Baixa

ORGANIZA:

Sección de Reumatología
Hospital Marina Baixa
Villajoyosa (Alicante)

AIRE MB

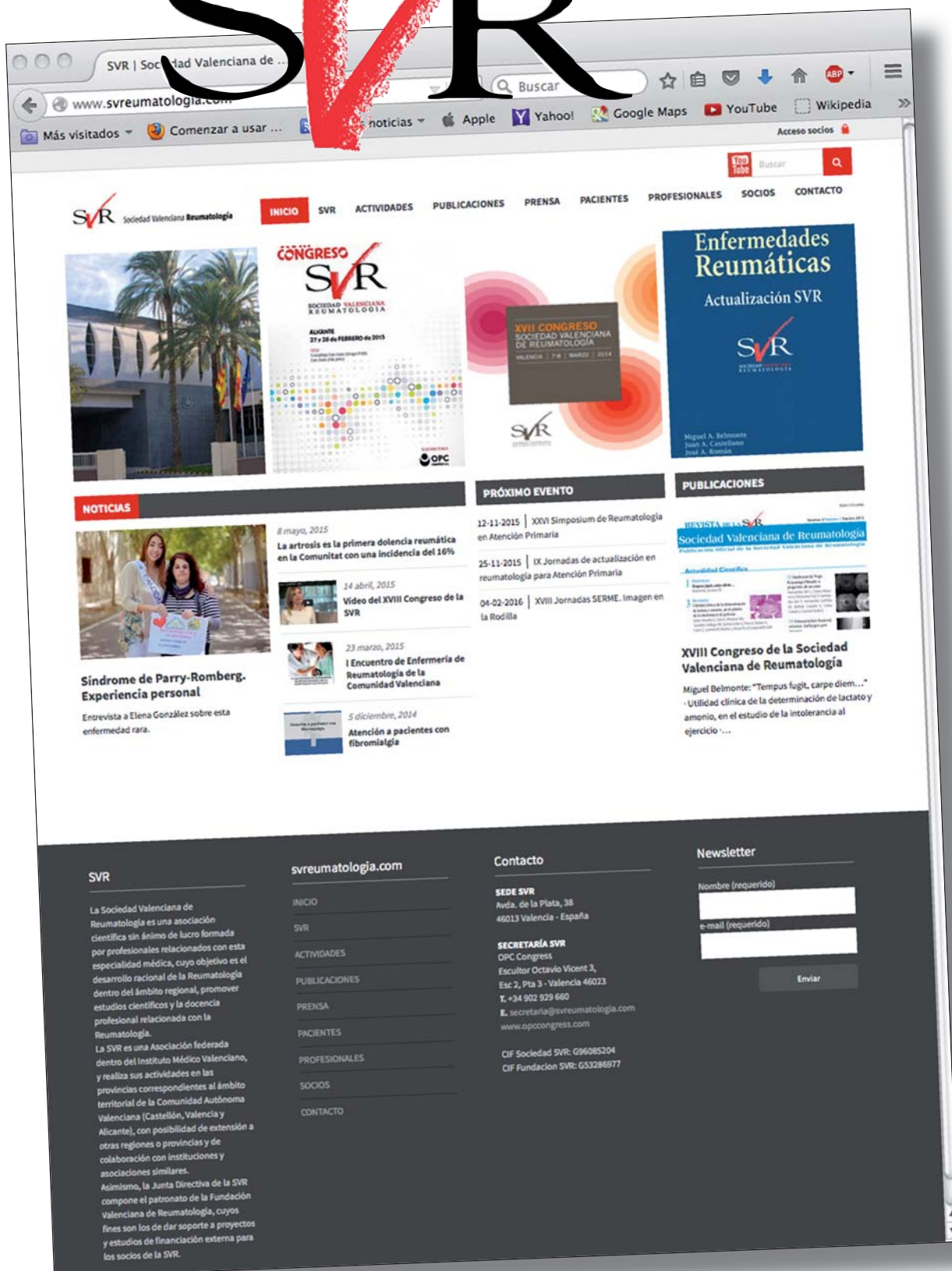
COORDINADOR:

Dr. Esteban Salas Heredia

*Sección Reumatología
Hospital Marina Baixa.
Villajoyosa (Alicante)*

Contacto:

estebansalas@airemb.es



Nuestra web, tu web, para profesionales y pacientes.
Incluye la revista SVR, congresos, novedades y mucho más...

¡Entra y consúltala!