

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Actualidad Científica

- 1 EDITORIAL**
SVR: Mirando al futuro
Salas Heredia E

- 3 ORIGINAL**
Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas
Cervantes García E, Senabre Gallego JM, Cano Pérez C, Lorente Betoret M, Salas Heredia E, Barber Valdés X, Santos-Soler G, Sanchis Selfa M, Pascual Gómez E, Rosas J y el Grupo AIRE-MB

- 9 Psoriasis paradójica ante el uso de la terapia biológica. Revisión sistemática de la literatura**

Balaguer Trull I, Campos Fernández C, Rueda Cid A, Calvo Catalá J



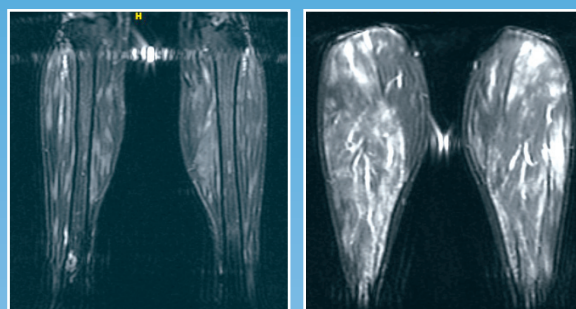
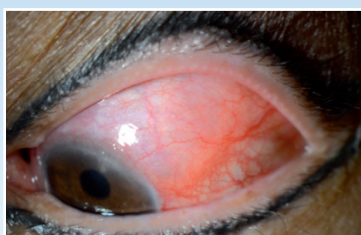
- 15 CASOS CLÍNICOS**
Espondilitis anquilosante y leucemia aguda mieloblástica

Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Tévar Sánchez M



- 17 Escleritis nodular en paciente con sospecha de granulomatosis con poliangeitis**

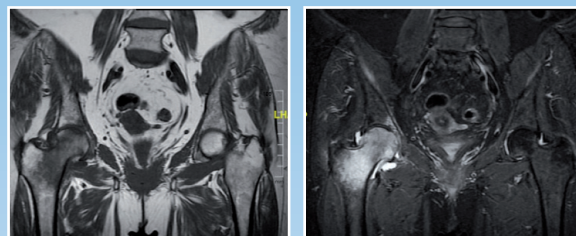
Aguilar Zamora M, Valls Pascual E, Baali W, Martínez-Costa Pérez L, Guixeres Esteve MC, Vergara Dangond C, Martínez-Ferrer, Ybáñez García D, Alegre Sancho JJ



- 21 Miopatía inflamatoria asociada a Enfermedad de Crohn. Revisión de la literatura a propósito de un caso**

Santos Ramírez C, Barbeito Gadea JE, Benavent Madramany G, Giner Galvañ V, López Arlandis JM, Salas Heredia E

24 GALERÍA DE IMÁGENES



- Osteoporosis idiopática transitoria de cadera**

Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Tévar Sánchez M

- 25 CARTA AL EDITOR**
Reuniones de Formación Continuada en Reumatología

Robustillo Villariño M



INSCRIPCIONES GRATUITAS
Hasta el 15 de noviembre

gomez_joa@gva.es
Teléfono: 963.131.800 Ext 437231
Teléfono directo Generalitat: 437231

XXVII SIMPOSIUM REUMATOLOGÍA

Actualizaciones en Osteoporosis

1-2 Diciembre 2016 / 9-14h.

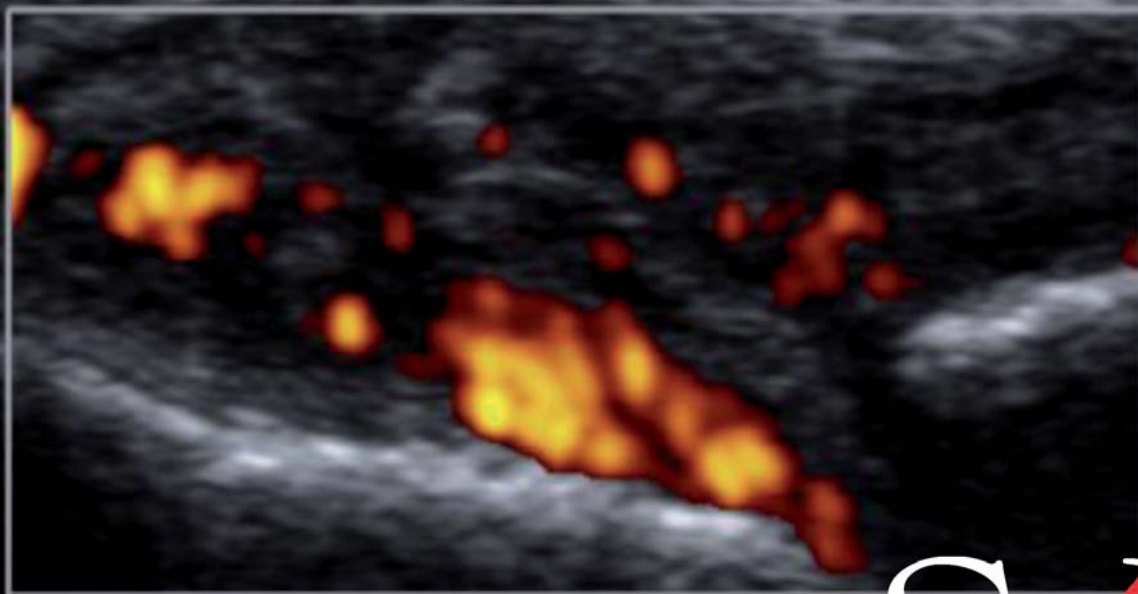
**Salón de Actos del Consorcio Hospital
General Universitario de Valencia
Avda. Tres Cruces 2, Valencia**

Juan José Alegre Sancho
Isabel Balaguer Trull
Javier Calvo Catalá
Cristina Campos Fernández
Juan Antonio Castellano Cuesta
Meritxell Fernández Matilla
Nagore Fernández
Llanio Comella
María Dolores García Armario
José Ivorra Cortés
Vega Jovani Casado
Juan José Lerma Garrido

Isabel Martinez Cordellat
Angels Martínez Ferrer
Mauricio Minguez Vega
Sonia Muñoz Gil
María José Pozuelo López
José Román Ivorra
José Rosas Gómez de Salazar
Amalia Rueda Cid
Esteban Salas Heredia
Maribel Tevar Sánchez
Pilar Trenor Larraz

Declarado de Interés Científico por:
Sociedad Española de Reumatología
Sociedad Valenciana de Reumatología

Declarado de Interés Sanitario por:
C. de Sanitat Universal i Salut Pública



PRIMER TALLER DE ECOGRAFÍA DE LA SVR

Evaluación ecográfica de la Artritis Reumatoide

15 de diciembre de 2016

Duración: 3 - 4 horas • Plazas limitadas

OBJETIVOS

Profundizar en la importancia de los US en la evaluación de la AR

Repasar la técnica US en la AR

Estandarizar los hallazgos en US

Realizar la evaluación de un paciente con AR

Valencia Hospital La Fe

Profesores

- Dr. Juan José Alegre
- Dra. Cristina Campos
- Dr. Carlos Feded
- Dra. Montse Robustillo

Alicante Hospital de Alicante

Profesores

- Dr. Mariano Andrés
- Dr. Enrique Batlle
- Dr. Agustín Martínez
- Alejandro San Martín



Información e inscripciones:

Secretaría SVR - OPC Congress

Teléfono: 902 929 660 - Email: secretaria@svreumatologia.com

**Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología**

EDITOR

José Rosas Gómez de Salazar

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Juan Antonio Castellano Cuesta**Miguel Angel Belmonte Serrano**

COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho**Javier Calvo Catalá****Cristina Campos Fernández****Cristina Fernández Carballido****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

Esteban Salas Heredia

Vicepresidente:

José Ivorra Cortés

Secretario:

José Miguel Senabre Gallego

Tesorera:

María Concepción Julià Mollà

Vocal Alicante:

Carlos Santos Ramirez

Vocal Castellón:

Ana Victoria Carro Martínez

Vocal Valencia:

Isabel Martínez Cordellat

Avda de la Plata, 20

46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

SVR: Mirando al futuro

SALAS HEREDIA E

Presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología



an pasado ya casi seis meses desde nuestro último congreso en Castellón, donde se plantearon toda una serie de actividades para los socios. A punto de terminar este año, parece un buen momento para reflexionar y comentar los proyectos en marcha y las actividades realizadas.

Desde el punto de vista administrativo, tenemos que congratularnos de que, gracias al tesón incansable de nuestra Tesorera, la doctora Julià, con la colaboración de la Secretaría técnica, se ha conseguido culminar todo el trabajo de normalización de la contabilidad de nuestra Sociedad y nuestra Fundación, puesto en marcha por la Junta anterior, tras salvar una interminable lista de exigencias burocráticas. Creo que, a fecha de hoy, estamos “en paz” con la Administración.

El pasado mes de octubre se celebró en Denia la III Reunión de Formación Continuada en Reumatología, con la presentación y discusión de casos, clínicos y radiológicos, de gran interés. Para concluir la sesión, el Dr. Alegre realizó una magnífica revisión del diagnóstico y manejo de las complicaciones pulmonares y digestivas de la escleroderma, difícilmente superable en cuanto a calidad científica, pero sobre todo de una gran utilidad práctica. La comunicación de la experiencia clínica, con la adecuada revisión de la evidencia científica, es una de las bases del aprendizaje, que nunca debe considerarse concluido. Convencidos por tanto de su interés, esperamos que estas reuniones se mantengan a lo largo del próximo año. Animamos a todos los socios a participar activamente, y sugerimos a los ponentes “rematar la faena” presentando su excelente trabajo en nuestra Revista, para que los no asistentes también lo puedan disfrutar.

Una vez más se han convocado las becas de la Fundación Valenciana de Reumatología (FVR), manteniendo las tres Becas de Ayuda a la Investigación, y las dos Becas “Ricardo Moleres” para estancias de formación en Unidades de Reumatología nacionales o extranjeras, de años anteriores. Tras valorar las solicitudes presentadas la Junta ha concedido una más, de estas últimas. En los próximos días se publicitará, por correo electrónico y en la página web, la lista de las becas concedidas. Está en marcha la revisión y actualización de las normas de presentación de las solicitudes que, una vez aprobadas, regirán las próximas convocatorias.

La página web de la SVR no sólo es el escaparate de nuestra Sociedad, sino una herramienta necesaria para la comunicación con los socios, otros profesionales y los pacientes. Para reforzar su gestión, se ha nombrado como Editor de la Página Web al doctor José Miguel Senabre, que ha presentado un proyecto de mantenimiento y modernización, de gran calidad y alcance. El proyecto incluye el alojamiento en un nuevo servidor, su rediseño gráfico, el reordenamiento de contenidos, y el aumento de la conectividad social. Desde aquí le deseamos un gran éxito, y le ofrecemos toda la colaboración necesaria, para consolidar este gran logro de nuestros predecesores.

El tratamiento de las enfermedades reumáticas, especialmente las inflamatorias, ha experimentado un gran avance en los últimos años, lo que ha supuesto a su vez un aumento de su complejidad, y de su impacto socio-sanitario. Como ya se comentó en el último Congreso, parece más que oportuno, con nuevos interlocutores en la Adminis-

tración y nuevas líneas terapéuticas, realizar una actualización del Documento sobre el uso de terapias biológicas en reumatología. El Dr. Román Ivorra, coordinador del documento anterior, será de nuevo el Director Científico del grupo de expertos, que, con la ayuda de una empresa especializada, llevará a cabo este proyecto durante los próximos meses.

La ecografía musculoesquelética es una nueva técnica diagnóstica que se ha abierto camino en la actividad del reumatólogo, hasta convertirse en una herramienta imprescindible tanto en la clínica como en la investigación. Contamos ya con un buen número de expertos, y suficientes ecógrafos en nuestras unidades de Reumatología para ser relativamente optimistas sobre el futuro de la Ecografía reumatológica en nuestra Comunidad. Sin embargo, su curva de aprendizaje es lenta, ya que requiere no sólo estudio y esfuerzo, sino también muchas horas de dedicación. La Sociedad Valenciana de Reumatología quiere colaborar en el necesario proceso de modernización y puesta al día de todos sus socios, poniendo en marcha una serie de talleres, que permitan utilizar cada vez mejor la ecografía en las distintas enfermedades reumáticas.

Pues bien, hace escasos días se realizó la presentación a los socios del Primer Taller de Ecografía de la SVR, que tendrá lugar el próximo 15 de diciembre. Se ha optado por un formato simple, de gran contenido práctico, con un profesor dedicado a un par de alumnos, durante unas horas, con un paciente real. Para facilitar la asistencia se realizará simultáneamente, en Valencia y Alicante, en el Hospital La Fe, y el General de Alicante, respectivamente. Estoy orgulloso de la ilusión y el espíritu de colaboración que han mostrado los expertos convocados para ser nuestros profesores. Creo que va a ser todo un "lujo" para los asistentes disfrutar de su experiencia y sus consejos, para mejorar nuestra atención al paciente con artritis.

Otra gran área de interés clínico del reumatólogo, la osteoporosis, va a tener una atención preferencial, a principios del próximo año 2017. En los últimos meses se ha producido un enorme avance en el conocimiento de la fisiopatología ósea, con prometedoras perspectivas terapéuticas, ya sea por la aparición de nuevos tratamientos, o de combinación de los existentes. Sin embargo, a pesar de este prometedor futuro científico, la realidad sigue siendo desesperanzadora. Son pocos los pacientes con osteoporosis que reciben adecuado tratamiento, mientras que muchos pacientes sanos se tratan innecesariamente. El reumatólogo debe seguir liderando el manejo de la osteoporosis, tanto desde el punto de vista científico, como organizativo.

La SVR quiere potenciar ese papel dando impulso a sus socios a través de la información. Para ello, está ultimándose el programa de la Jornada de Actualización en Osteoporosis, que se celebrará en Calpe, los días 27 y 28 de enero. Se trata de que, en un ambiente distendido, recibamos la información de última hora sobre el remodelado

lado óseo, los grandes grupos terapéuticos, y la estrategia para usarlos adecuadamente, para poder compartir después en el coloquio, nuestras opiniones y experiencias. Se ha invitado a seis ponentes de ámbito nacional, seleccionados tanto por su nivel científico, como su capacidad para la comunicación. También se ha querido contar con un experto en osteoporosis, de la Conselleria de Salud Pública, que muestre la imagen de esta enfermedad, en el momento actual, en la Comunidad Valenciana. En breve, se hará pública la convocatoria para esta Jornada, que esperamos sea fructífera para todos.

Nuestras enfermeras son un valiosísimo pilar sobre el que pivota una gran carga asistencial. Afortunadamente para todos, médicos y pacientes, siguen de manera incansable promocionando el buen hacer en la reumatología. Les deseamos mucho éxito en la III Jornada de Enfermería de Reumatología, que celebrarán el día 23 de febrero, en el Hospital General de Valencia.

El siguiente reto es la organización del XX Congreso de la SVR, que celebraremos en los días 31 de marzo y 1 de abril del 2017, en Valencia. La Junta está ya trabajando en la elección definitiva de la sede del Congreso y el Programa científico y social, que esperamos comunicar cuanto antes a los socios. El nivel de los anteriores ha dejado el listón muy alto, de modo que va a ser arduo superarlos. Baste con darnos a todos la oportunidad, un año más, de compartir nuestros conocimientos, investigaciones, proyectos y experiencias, fruto del trabajo y de nuestro interés en las enfermedades reumáticas. En esta ocasión, de modo excepcional, se convocará a los socios para la elección de un nuevo Presidente electo, cargo vacante desde el Congreso anterior. Dentro de unos días se abrirá el plazo de presentación de candidaturas.

En otro orden de cosas, nuestros socios han estado presentes, ya sea como ponentes o asistentes, en todos los foros reumatológicos nacionales e internacionales. Quiero destacar eventos como el Simposio de Artritis Reumatoide, de la SER, celebrado en Valencia, con una nutrida participación de nuestros mejores reumatólogos, así como recordar la invitación de la Sociedad Murciana de Reumatología a su Congreso, el pasado octubre, que resultó todo un éxito.

En el capítulo de la presencia de SVR en otras instituciones, debo mencionar el inestimable trabajo que nuestro compañero el Dr. Calvo Catalá está llevando a cabo, representando a la SVR en el Instituto Médico Valenciano y la Dirección General de Farmacia, para el Subcomité de Posicionamiento Terapéutico de la Artrosis, y el Comité de Áreas de Capacitación de nuestra especialidad, así como presidiendo el Comité SAISE de la Conselleria de Sanidad. Desde aquí, y en nombre de todos, muchas gracias amigo.

Para terminar este breve repaso de nuestras actividades e inquietudes, quiero expresar mi gratitud a todos aquellos que, con su comprensión, lealtad y cariño, hacen posible día a día la existencia de nuestra Sociedad. ¡Va por ustedes!

Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

CERVANTES GARCÍA E^{1*}, SENABRE GALLEGUO JM², CANO PÉREZ C³, LORENTE BETORET M³, SALAS HEREDIA E², BARBER VALDÉS X⁴, SANTOS-SOLER G², SANCHÍS SELF A M⁴, PASCUAL GÓMEZ E⁵, ROSAS J² Y EL GRUPO AIRE-MB^{**}

¹Licenciada en Medicina y Cirugía. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

²Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

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

⁴CIO Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

⁵Profesor Emérito de Reumatología. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

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

✉ josemisenabre@gmail.com

**Parte de los resultados de este original ha sido presentado como trabajo de fin de Grado en la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante), en el mes de mayo de 2016.*

***Grupo AIRE-MB (Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa): 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 Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante); Carlos Santos Ramírez (Sección Reumatología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante); Francisca Llinares-Tello, Mariana Marco Mingot, Juan Molina García (Servicio de Laboratorio. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante); Xavier Barber Vallés, Marina Sánchez Selfa (CIO-Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante); Mario García Carrasco (Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. México).*

RESUMEN

Objetivos: Cuantificar la variación de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con osteoporosis (OP), tras un año de tratamiento con denosumab.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Población: mujeres con OP postmenopáusica que hubieran recibido denosumab durante más de un año. La variable principal fue el porcentaje de cambio en DMO, mediante absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Las variables secundarias fueron: tratamientos previos para la OP, menopausia precoz, fractura osteoporótica previa, patología osteopeni-

zante, índice de masa corporal (IMC), edad al inicio de denosumab y tabaquismo.

Resultados: Se incluyeron 71 mujeres con OP. Se observó un aumento significativo de la DMO de 5,58% CL, 2,63% CF y 3,37% CT. El porcentaje de mujeres que aumentaron >2% la DMO fue de 73,2% en CL, 46,5% en CF y 62% en CT. La presencia de fractura osteoporótica previa, tratamiento previo y patología osteopenizante resultó en un menor aumento de la DMO.

Conclusiones: Tras un año de tratamiento con denosumab se observó un aumento significativo de la DMO en CL, CF y CT.

Palabras clave: Osteoporosis, denosumab, densitometría ósea.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética caracterizada por la reducción de la resistencia y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, incrementando el riesgo de fractura. Su prevalencia estimada es de 200 millones de personas en el mundo¹ y, en España, la cifra absoluta puede alcanzar los 3 millones², llegando a estar afectadas hasta una tercera parte de las mujeres mayores de 65 años³. La OP ocasiona un incremento tanto de la morbilidad (dolor, discapacidad física, peor calidad de vida), como de la mortalidad⁴, así como un riesgo elevado de padecer una nueva fractura en un corto período de tiempo⁵. Las fracturas más comunes ocurren en el cuerpo vertebral, fémur proximal y antebrazo distal. La fractura de cadera es la que se ha asociado a una mayor mortalidad, puesto que entre el 8-36% fallecen durante el primer año tras el evento⁶ y solo un 25% recupera plenamente su nivel de actividad previo a la fractura⁷. Las fracturas vertebrales pueden ser silentes, pero frecuentemente son causa de dolor, discapacidad y deformidad, aumentando también la mortalidad⁸. El objetivo fundamental en el tratamiento de la OP es el de aumentar la consistencia ósea para evitar las fracturas y sus consecuencias. Cuando el riesgo de fractura es elevado, por DMO, presencia de factores de riesgo, o presencia de fracturas osteoporóticas previas, se debe considerar el inicio de tratamiento farmacológico. Los fármacos actualmente disponibles son los bifosfonatos, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, la teriparatida, análogo de la hormona paratiroidea, y el denosumab. Todos ellos han demostrado, en mayor o menor medida, una disminución en la incidencia de fracturas. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo, la calcitonina y el ranelato de estroncio, actualmente se ha restringido por riesgo de acontecimientos adversos.

Denosumab, primer fármaco biológico antirresortivo, es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se une con gran afinidad y especificidad a RANKL e impide la unión a su receptor

RANK, disminuyendo la acción de los osteoclastos, responsables de la resorción ósea⁹. RANK, RANKL y osteoprotegerina forman parte de una familia de proteínas relacionadas con el factor de necrosis tumoral (TNF), que modulan de manera coordinada la resorción ósea. Denosumab ha demostrado su eficacia en la reducción de fracturas y en el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con OP postmenopáusica en varios ensayos clínicos aleatorizados¹⁰⁻¹³.

El objetivo del presente estudio fue analizar, en condiciones de práctica clínica habitual, el cambio registrado en la DMO tras la administración de denosumab para la OP postmenopáusica. Como objetivo secundario se valoraron algunas variables que podrían influir en la eficacia del fármaco.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo retrospectivo, incluyendo a mujeres con OP postmenopáusica que hubiesen recibido tratamiento con denosumab, a la posología estándar de 60 mg subcutáneos cada 6 meses, durante al menos un año (equivalente a las 3 primeras dosis). Los datos se extrajeron de la base de datos de DMO, de la Unidad de densitometría ósea de la Sección de Reumatología (UDO-REU), del Hospital Marina Baixa, desde febrero de 2010 hasta febrero de 2016. Para valorar el incremento, los pacientes debían tener una DMO en los 24 meses previos al inicio de DNS y una segunda medición entre los 12 y los 18 meses siguientes (antes de la cuarta dosis).

De la misma base de datos, se extrajeron las variables secundarias: tratamientos previos para OP, hábito tabáquico, índice de masa corporal (IMC), fractura osteoporótica previa, edad de menopausia, edad al inicio de denosumab y patologías osteopenizantes. A todas las mujeres se les recomendó suplementos orales de calcio y vitamina D, así como la realización de ejercicio y el abandono de hábitos tóxicos. Se consideró bajo peso a los pacientes con IMC <18,5 kg/m²; normopeso entre

18,5 a 24,9 kg/m²; sobrepeso entre 25 a 29,9 kg/m² y obesidad si >30 kg/m².

Medida de la densidad mineral ósea (DMO)

Las mediciones de DMO fueron realizadas por el personal de enfermería de reumatología de la UDO-REU, mediante un equipo (GE Lunar[®]) de absorciometría con rayos X de doble energía (DXA). Se realizaron las mediciones en las 3 localizaciones anatómicas estándar: columna lumbar L1-L4 (CL) cuello femoral (CF) y cadera total (CT) en g/cm². Se calcularon los *T-score* (número de desviaciones estándar (DE) de DMO con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo), utilizando las categorías de la OMS que define OP como un igual o inferior a -2,5 DE, osteopenia desde -1 a -2,5 DE y valor normal entre +1 y -1 DE.

Análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de datos se utilizó el programa R versión 3.2.3. Se emplearon medidas de estadística descriptiva para el análisis de las características basales. Se calculó el porcentaje de cambio entre la primera y la segunda medición con los valores de DMO (en g/cm²), así como el porcentaje de mujeres que aumentaban la DMO. Se estableció un aumento mayor del 2%, el cambio mínimo significativo asumiendo el margen de error de la máquina. Para comparar los promedios de *T-score* entre la primera y la segunda medición, así como para el porcentaje de cambio y la relación con cada una de las variables secundarias se realizó el test de Shapiro-Wilk para variables que no siguen una distribución normal. Para la descripción de las variables se utilizó la mediana, y el primer y tercer cuartil. Los test empleados para las variables categóricas han sido el test de U de Mann Whitney en el caso de las variables de dos categorías, y el test de Kruskal Wallis, para variables con más de dos categorías. Se consideró diferencia significativa a la probabilidad menor de 0,05.

RESULTADOS

De un total de 6.185 pacientes recogidos en la base de datos de DMO, 337 habían recibido tratamiento con denosumab y 71 de ellos cumplían con los criterios descritos. En la tabla 1, se detallan las características basales de la muestra. En el 43,6%, existía fractura previa documentada (fracturas de Colles 42,9%, vertebrales 38,1%, cadera 9,5% y húmero proximal 9,5%), en el 32,4% existía patología osteopenizante (hipotiroidismo 43,5%, artritis reumatoide 21,7%, hepatitis autoinmune 8,7%, cáncer de mama 8,7%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica 8,7%, hipertiroidismo 4,3% y celíaquía 4,3%) y el 57,7%, había recibido tratamiento previamente para la OP (bifosfonato 65,9% y ranelato de estroncio 17,1%). El *T-score* al inicio (DE) fue -2,70 (1,15) en CL, -2,07 (0,78) en CF y -1,86 (0,92) en CT.

Cambio en la densidad mineral ósea (DMO)

En las tres localizaciones óseas estudiadas se encontraron cambios significativos tras las 3 dosis de denosumab ($p < 0,05$): CL 5,32% (DE 5,32), CT 3,37% (DE 4,06) y CF 2,36% (DE 5,04) (figura 1). Un 73,2% de las mujeres aumentaron $>2\%$ su DMO en CL, 62% en CT y 46,5% en CF (figura 2). Los promedios de *T-score* y su representación gráfica quedan reflejados en la tabla 2 y figura 3.

Variables secundarias

Los cambios porcentuales en cada una de las localizaciones anatómicas analizadas se muestran en las tablas 3, 4 y 5. En las pacientes con fractura osteoporótica previa o enfermedad osteopenizante se obtuvo menor incremento en la DMO de CL ($p < 0,001$ y $p = 0,014$ respectivamente) (figuras 4 y 6), y aquellas que habían recibido tratamiento previo para la OP, obtuvieron menor incremento de la DMO en CT ($p = 0,045$) (figura 5). En el resto de variables estudiadas no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos aleatorizados, "gold standard" de la evidencia científica,

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

Característica	n (%)	Media (DE)
Edad al inicio (años)		68,40 ($\pm 9,25$)
50-60	17 (23,9)	
61-70	23 (32,4)	
71-80	23 (32,4)	
≥ 81	8 (11,3)	
Edad menopausia (años)		48,23 ($\pm 5,21$)
≤ 45	19 (26,8)	
> 45	52 (73,2)	
IMC (kg/m^2)		27,12 ($\pm 5,28$)
$< 18,5$ (bajo peso)	3 (4,2)	
18,5-24,9 (normopeso)	24 (33,8)	
25-29,9 (sobrepeso)	27 (38,0)	
≥ 30 (obesidad)	17 (24,0)	
Fractura previa documentada	31 (43,6)	
1 fractura	20 (28,2)	
2 fracturas	10 (13,7)	
3 fracturas	1 (1,4)	
Patología osteopenizante	23 (32,4)	
Tratamiento previo	41 (57,7)	
T-Score al inicio		
CL		-2,70 ($\pm 1,15$)
Normal	6 (8,4)	
Osteopenia	19 (26,8)	
Osteoporosis	46 (64,8)	
CF		-2,07 ($\pm 0,78$)
Normal	5 (7,0)	
Osteopenia	46 (64,8)	
Osteoporosis	20 (28,2)	
CT		-1,86 ($\pm 0,92$)
Normal	14 (19,7)	
Osteopenia	41 (57,7)	
Osteoporosis	16 (22,5)	
Hábitos tóxicos		
Tabaco	9 (12,7)	
Alcohol	2 (2,8)	

N = 71; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

ca, están diseñados para minimizar los factores de confusión y maximizar el efecto terapéutico, pero tienen ciertas deficiencias que limitan su validez externa. Frecuentemente excluyen a pacientes con comorbilidades, que podrían influir en la respuesta terapéutica, o con tratamientos previos. Sin embargo, en nuestro estudio, el 32,4% de los pacientes presentaban comorbili-

dades y el 57,7% habían recibido previamente tratamiento.

Nuestros resultados muestran un aumento significativo de la DMO en las tres localizaciones anatómicas tras un año de tratamiento con denosumab (5,6% CL y 3,4% CT), similar a los resultados al año del ensayo FREEDOM (6% CL y 3,5% CT)¹⁰. La CL fue la localización ósea en la que mayor

TABLA 2

PROMEDIO DE *T-SCORE* (DE) EN LAS TRES LOCALIZACIONES ÓSEAS ESTUDIADAS. VALORES EN LA MEDICIÓN INICIAL (DMO 1) Y TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO (DMO 2)

	DMO 1	DMO 2	Diferencia	P valor
CL , <i>T-Score</i> (DE)	-2,70 (±1,15)	-2,33 (±1,05)	0,37	< 0,05
CF , <i>T-Score</i> (DE)	-2,07 (±0,78)	-1,94 (±0,81)	0,13	< 0,05
CT , <i>T-Score</i> (DE)	-1,86 (±0,92)	-1,65 (±0,94)	0,21	< 0,05

TABLA 3

COLUMNA LUMBAR: CAMBIO PORCENTUAL DE DMO PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS ESTUDIADAS. SE CONSIDERA SIGNIFICATIVO UN P VALOR <0,05. LOS RESULTADOS SE EXPRESAN COMO MEDIANA (1º Y 3º CUARTIL)

	Si	No			p-valor
Tratamiento previo	4,89 (2,27-9,29)	5,76 (4,09-9,62)			0,316
Tabaco	5,21 (2,68-8,61)	7,87 (4,65-11,29)			0,095
Menopausia ≤ 45	5,21 (3,96-8,017)	5,50 (2,59-9,83)			0,885
Fractura previa	3,84 (2,19-5,17)	8,15 (5,12-10,87)			0,001
P. osteopenizante	3,29 (1,91-6,42)	6,87 (3,81-10,04)			0,014
	Bajo peso	Normopeso	Obesidad	Sobrepeso	p-valor
IMC	4,86 (4,85-6,42)	7,67 (2,61-11,21)	4,70 (2,73-8,16)	5,05 (2,93-8,55)	0,562
	50 - 60	61 - 70	71 - 80	≥ 81	p-valor
Edad al inicio del tratamiento	4,89 (4,02-9,77)	7,13 (2,52-9,86)	5,48 (3,48-8,43)	3,14 (2,20-5,39)	0,447

FIGURA 1

CAMBIO PORCENTUAL EN LA DMO DE LAS TRES LOCALIZACIONES ÓSEAS ESTUDIADAS RESPECTO AL VALOR BASAL

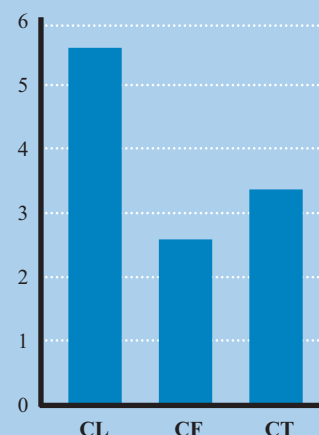
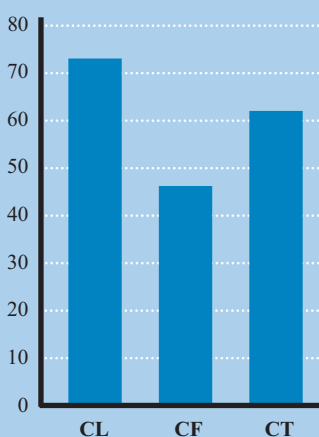


FIGURA 2

PORCENTAJE DE MUJERES CON UN AUMENTO DE LA DMO MAYOR A UN 2% EN CADA UNA DE LAS LOCALIZACIONES ÓSEAS ESTUDIADAS



cambio se produjo, probablemente por ser la que parte de un nivel más bajo de DMO al diagnóstico, por ser el hueso trabecular predominante, más sensible a la pérdida ósea.

Estudios de extensión con denosumab, han demostrado un aumento continuado de la DMO a los 5 años y una reducción en la incidencia de fracturas, manteniendo un perfil de riesgo/beneficio favorable¹¹. Otros estudios en fase 3 han comparado la eficacia y seguridad de denosumab frente a alendronato, en

mujeres con o sin exposición previa a bifosfonatos obteniendo un aumento significativo de la DMO en columna lumbar y cuello femoral, independiente de la duración del tratamiento previo con bifosfonatos¹²⁻¹³.

Existen otros estudios observacionales que han estudiado la eficacia de denosumab en práctica clínica real. En un estudio realizado en Eslovaquia¹⁴ en el que se incluyeron 144 mujeres postmenopáusicas, los datos obtenidos del cambio porcentual de la DMO (5,7% en CL,

2,7% en CF y 2,0% en CT; $p < 0,05$), fueron muy próximos a los obtenidos en nuestra muestra.

En cuanto a las variables secundarias, la presencia de fractura osteoporótica previa, tratamiento previo o patología osteopenizante se asoció a un menor aumento en la DMO. La menopausia precoz y el bajo peso han sido descritos como factores predictores de baja masa ósea¹⁵⁻¹⁶, sin embargo, en nuestro análisis no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a estas

características, probablemente debido al reducido tamaño muestral.

Para confirmar los resultados obtenidos, convendría realizar otros estudios observacionales, con mayor tamaño muestral y de mayor duración, e incluso valorando la reducción en la incidencia de fracturas, que es el objetivo final del tratamiento para la OP.

En conclusión, denosumab ha demostrado ser efectivo en el aumento de la masa ósea, en las 3 localizaciones anatómicas estándar, con sólo 3 dosis de tratamiento, lo que coincide con los resultados obtenidos en los principales ensayos clínicos. Las pacientes con fractura osteoporótica previa, alguna condición osteopenizante o tratamiento previo para la OP, aumentaron en menor medida la DMO.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido apoyado con una beca de la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone 2006;38:S4-S9.
- 2.- Nogués X, Guerri R, Solé E, Díez-Pérez A. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2 (Supl 3): S8-S11.
- 3.- Valero JL, Muñoz ML, Chalmers I, et al. Osteoporosis. En: enfermedades reumáticas, actualización SVR. Valencia; 2013;795-20.
- 4.- Bluc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-21.
- 5.- Grupo de trabajo de la sociedad Española de investigaciones óseas y metabolismo mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica: Guía de Práctica Clínica. Rev Clin Esp. 2003;203:496-506.
- 6.- Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporosis International 2009;20:1633-50.
- 7.- Davison S, Ioannidis G, Adachi J. The impact of fragility fracture on health-related quality of life: the importance of antifracture therapy. Drugs Aging 2004;21:711-30.
- 8.- Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4215-42.
- 9.- Neyro JL, Cano A, Palacios S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. Rev Osteoporos Metab Miner. 2011;3;2:105-12.

TABLA 4

CUELLO FEMORAL: CAMBIO PORCENTUAL DE DMO PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS ESTUDIADAS. SE CONSIDERA SIGNIFICATIVO UN P VALOR <0,05. LOS RESULTADOS SE EXPRESAN COMO MEDIANA (1º Y 3º CUARTIL)

	Si	No			p-valor
Tratamiento previo	2,89 (1,13-5,76)	2,82 (1,23-4,98)			0,949
Tabaco	2,07 (1,02-4,60)	3,01 (1,26-5,84)			0,715
Menopausia ≤ 45	2,83 (0,79-5,27)	2,89 (1,42-5,68)			0,782
Fractura previa	2,63 (0,98-4,43)	3,46 (1,29-5,88)			0,396
P. osteopenizante	2,08 (0,79-4,28)	3,09 (1,29-5,99)			0,445
	Bajo peso	Normopeso	Obesidad	Sobrepeso	p-valor
IMC	4,32 (3,13-7,54)	3,18 (1,33-7,63)	2,06 (1,61-5,05)	2,95 (0,76-5,27)	0,695
	50 - 60	61 - 70	71 - 80	≥ 81	p-valor
Edad al inicio del tratamiento	1,93 (1,03-5,92)	3,48 (1,88-5,83)	2,89 (1,67-5,40)	1,27 (0,48-3,64)	0,373

TABLA 5

COLUMNA LUMBAR: CAMBIO PORCENTUAL DE DMO PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS ESTUDIADAS. SE CONSIDERA SIGNIFICATIVO UN P VALOR <0,05. LOS RESULTADOS SE EXPRESAN COMO MEDIANA (1º Y 3º CUARTIL)

	Si	No			p-valor
Tratamiento previo	2,69 (1,38-4,05)	4,18 (2,33-7,39)			0,045
Tabaco	2,84 (0,99-4,21)	3,46 (1,95-5,51)			0,375
Menopausia ≤ 45	4,28 (2,02-5,36)	3,11 (1,95-4,75)			0,526
Fractura previa	2,50 (1,96-4,17)	3,91 (1,80-5,97)			0,280
P. osteopenizante	2,99 (1,85-4,54)	3,33 (1,95-5,35)			0,579
	Bajo peso	Normopeso	Obesidad	Sobrepeso	p-valor
IMC	11,37 (8,13-11,64)	3,65 (1,95-8,91)	2,38 (1,38-3,96)	3,16 (1,94-4,67)	0,695
	50 - 60	61 - 70	71 - 80	≥ 81	p-valor
Edad al inicio del tratamiento	3,65	3,86	2,23	3,88	0,373

- 10.- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
- 11.- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.* 2015;26:2773-83.
- 12.- Brown J, Prince R, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:154-61.
- 13.- Kendler D, Roux C, Benhamou C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.
- 14.- Vanuga P, Pavai D, Pura M. Result of BMD turnover markers after one year treatment of postmenopausal osteoporosis with denosumab (clinical practice). Conference: European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis. ESCEO 13-IOF Roma - Italy. April 2013.
- 15.- Van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int.* 2001; 12:630-8.
- 16.- Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int.* 2000; 11:881-8.

Psoriasis paradójica ante el uso de la terapia biológica. Revisión sistemática de la literatura

BALAGUER TRULL I, CAMPOS FERNÁNDEZ C, RUEDA CID A, CALVO CATALÁ J

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

Correspondencia: Dr. Javier Calvo Catalá - Consorci Hospital General Universitari de València - Avenida Tres Cruces, 2 - 46014 València

✉ calvo_jav@gva.es

RESUMEN

Paradójicamente se han descrito casos de psoriasis inducida por fármacos utilizados para su tratamiento. Los fármacos biológicos muestran su indicación ante enfermedades inflamatorias crónicas de origen autoinmune, entre ellas la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad intestinal inflamatoria crónica. La mayoría de estas reacciones “paradójicas”, han sido descritas con los fármacos anti-TNF, más

comúnmente con los tres fármacos clásicos, Infliximab, Etanercept y Adalimumab, seguramente por su mayor prescripción. Clínica e histológicamente las lesiones de psoriasis paradójica son indistinguibles de las de la psoriasis idiopática, lo que hace necesario descartar cualquier factor externo que pueda desencadenar esta patología y establecer una relación de causalidad entre su aparición y el uso de los fármacos.

Palabras clave: Psoriasis paradójica, terapia biológica, fármacos anti-TNF, enfermedad inflamatoria crónica, efectos adversos, reacciones psoriasiformes.

INTRODUCCIÓN

A finales de la década de los 90, los avances en biología molecular permitieron diseñar tratamientos dirigidos específicamente contra componentes de la cadena inflamatoria, dando lugar a la aparición de la terapia biológica. Estos fármacos que actúan bloqueando moléculas específicas del sistema inmunológico, consiguen controlar los procesos inflamatorios y modificar la historia natural de la enfermedad.

La terapia biológica representa un avance importante en el tratamiento de las patologías inflamatorias crónicas sistémicas en las que las alteraciones del sistema inmunológico forman parte de los mecanismos de la enfermedad, abarcando procesos de diversa etiología como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide (AR) o la psoriasis (Ps), y siendo de esta forma un tratamiento útil en diferentes disciplinas médicas.

La creación de los fármacos biológicos lleva implícito un conocimiento intrínseco de los mecanismos patológicos de las diferentes enfermedades para las que son útiles, ya que el diseño de estos fármacos es específico para interferir, bloquear o anular algún proceso del mecanismo patogénico de la enfermedad¹, ofreciendo una exclusividad terapéutica y un aumento de la eficacia clínica.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define los tratamientos biológicos como los productos elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, que han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad. Se excluyen de esta definición, a modo de excepción, metabolitos microbianos como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono y otras sustancias de bajo peso molecular².

El uso de los fármacos biológicos, al igual que cualquier fármaco, conlleva la aparición de una serie de reacciones adversas de mayor o menor envergadura, y que en algunos casos requieren el cambio del fármaco biológico por otro con distinto mecanismo de acción o la suspensión de la terapia biológica para poder solucionarse. Algunas de estas reacciones adversas se manifiestan como enfermedades inmuno mediadas y se describen como reacciones adversas paradójicas, ya que la terapia biológica resulta eficaz en base a su mecanismo de acción y se emplea habitualmente para su tratamiento.

Los procesos autoinmunes desarrollados tras el uso de la terapia biológica fueron descritos por primera vez con el Infliximab en pacientes con AR, y desde entonces el número y la variedad de enfermedades autoinmunes desencadenadas por los antagonistas del factor de necrosis tumoral ha ido en aumento de forma paralela con el uso de estos fármacos³.

Existe un amplio abanico de enfermedades autoinmunes que aparecen como complicaciones de la terapia biológica, pudiendo ser sistémicas o afectar a un órgano en concreto. Además, estas complicaciones pueden aparecer por primera vez en un paciente sin antecedentes o como exacerbación de la enfermedad de base para la que está recibiendo el tratamiento u otra enfermedad ante la cual el tratamiento también sea beneficioso.

Entre las reacciones adversas paradójicas más frecuentes asociadas a la terapia biológica destacan las erupciones psoriasiformes, el síndrome lupus-like (lupus eritematoso inducido por fármacos), la vasculitis, cuadros de sarcoidosis con afectación pulmonar y cutánea, el síndrome antifosfolípido, las enfermedades oculares inflamatorias (destacan los casos de uveítis) e incluso exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal³.

OBJETIVO

Entre las reacciones paradójicas descritas, destacan claramente las manifestaciones cutáneas, y entre ellas, la psoriasis y la aparición de lesiones psoriasiformes, además de ser la primera reacción paradójica descrita con el uso de estas terapias.

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura es conocer la evidencia disponible acerca de la psoriasis paradójica como efecto adverso tras la terapia biológica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Psoriasis paradójica

Aunque el desarrollo de psoriasis se ha descrito tras el uso de diferentes fármacos (antimaláricos o betabloqueantes), en el caso de los anti-TNF lo que resulta paradójico es que las lesiones psoriasiformes aparecen con un fármaco indicado para su tratamiento y en el transcurso de enfermedades como la Ps, la AR, la enfermedad de Crohn (EC) y la espondiloartritis (SpA).

La aparición de estas lesiones puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, desde días hasta años después

de su inicio, aunque el tiempo medio de latencia es de 10 meses tras la terapia biológica⁴. No se han hallado diferencias en cuanto a edad o sexo de los pacientes, ni tampoco se han descrito factores de riesgo que puedan predisponer a la aparición de estas lesiones, aunque si se ha demostrado que aquellos pacientes con antecedentes familiares de psoriasis son más susceptibles a padecerlas.

Aunque la fisiopatología de esta reacción no se conoce de manera exacta, se han descrito varias hipótesis que intentan esclarecer el mecanismo fisiopatológico de la psoriasis paradójica.

Una de las hipótesis más ampliamente aceptadas proviene de la relación entre TNF- α e interferón tipo 1 α (INF- α), el cuál juega un papel importante en la patogénesis de la psoriasis a través de su síntesis por las células dendríticas dérmicas. En condiciones normales el TNF- α inhibe la maduración y la función de estas células, que son la principal fuente de INF- α , pero tras el tratamiento con fármacos anti-TNF es posible que se produzca un desequilibrio del balance de citocinas, induciendo localmente una producción de INF- α que, en ciertos pacientes, puede ser el causante de desencadenar un brote de psoriasis. En base a esta teoría, se ha demostrado un incremento de la expresión de INF- α en las lesiones cutáneas de estos pacientes en comparación con pacientes afectados de psoriasis idiopática⁵.

Por otra parte, otros autores han observado en estos pacientes un incremento del número de células T periféricas, sobre todo en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF, y se cree que este aumento de linfocitos T periféricos es secundario a una disminución del tráfico de estas células a áreas previamente inflamadas, como las articulaciones. Sin embargo, esta teoría se ha de confirmar con más estudios y en otras enfermedades diferentes a la AR⁴.

En el caso de las lesiones de psoriasis pustular palmoplantar, se ha detectado una menor actividad de TNF- α a nivel de las glándulas sudoríparas palmares de estos pacientes⁶. Por otra parte, también

se han descrito diferentes casos de psoriasis pustular palmoplantar y empeoramiento de lesiones basales de psoriasis inducidas por otros fármacos biológicos no anti-TNF, lo que sugiere que en la patogénesis de la psoriasis, es posible que existan diferencias en los niveles de otras citocinas reguladoras y no se deba solamente a un bloqueo del TNF⁴.

Finalmente algunos autores apoyan la teoría de que debe existir una predisposición genética, puesto que la mayoría de los pacientes tratados con terapia anti-TNF- α debido a diferentes enfermedades inflamatorias, no desarrollan psoriasis. También se postula la influencia de algún factor ambiental en la presencia de estas reacciones, puesto que la latencia entre el inicio del tratamiento y la presencia de las lesiones es muy variable, pudiendo ir desde días a años⁷.

Debido a esta variabilidad, resulta difícil establecer una relación causal en algunos casos, por lo que es importante descartar cualquier otro factor que pueda desencadenar la aparición de estas reacciones, como una infección, traumatismos, situaciones de estrés o nuevos fármacos.

En cuanto a la clínica de este tipo de lesiones, morfológica e histológicamente son idénticas a las típicas lesiones de psoriasis, aunque el patrón más frecuente y característico de erupción psoriasiforme asociado al tratamiento con anti-TNF es la erupción pustular localizada de forma simétrica en las palmas de las manos y las plantas de los pies (figuras 1 y 2). Se caracteriza por el desarrollo de pequeñas ampollas, de contenido estéril, dolorosas, que cursan con sensación de quemazón y picor, se asocian a eritema e hiperqueratosis y suelen acompañarse de lesiones psoriasiformes en otras partes del cuerpo⁸⁻¹⁰.

Respecto a la aparición de este tipo de lesiones, se han descrito dos maneras diferentes de presentación de la psoriasis paradójica:

1. Inducción de psoriasis de novo en pacientes que no han presentado anteriormente esta enfermedad y que reciben el tratamiento por alguna enfermedad inflamatoria autoinmune.

2. Exacerbación de una psoriasis preexistente durante la terapia anti-TNF- α , en la cual, su distribución morfológica puede presentarse distinta a la que había tenido cuando se diagnosticó la enfermedad antes del tratamiento.

El tratamiento de este tipo de lesiones siempre debe llevarse a cabo de forma individualizada y teniendo en cuenta una serie de aspectos que van a determinar las pautas a seguir, como la extensión y la gravedad de la afectación cutánea, la eficacia del fármaco anti-TNF para el tratamiento de la patología de base y la posibilidad de alternativas terapéuticas razonables (tabla 1).

Ante la aparición de lesiones de este tipo, la actuación más lógica sería retirar el fármaco causante de esta reacción adversa, sin embargo, a diferencia de otros fármacos que producen psoriasis, la retirada de los fármacos anti-TNF puede provocar una exacerbación de la enfermedad para la que han sido prescritos, que puede ser más grave que la propia reacción cutánea.

Además de la suspensión del fármaco, el cambio por otro anti-TNF con distinto mecanismo de acción, también es considerada una alternativa terapéutica aceptable ante la aparición de la psoriasis paradójica como reacción adversa. Pero sin ninguna duda, la opción más apropiada es llevar a cabo un tratamiento oportuno de las lesiones cutáneas que permita mantener la terapia biológica para el control de la enfermedad inflamatoria de base⁴.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura es conocer la evidencia disponible acerca de la psoriasis paradójica como efecto adverso tras la terapia biológica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente. Para ello, se ha llevado a cabo un análisis de los trabajos realizados previamente que versan sobre este tipo de reacción realizando una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, SciELO y a través del buscador académico de Google (Google Scholar).

FIGURA 1

PLACAS ERITEMATODESCAMATIVAS CON PÚSTULAS EN SU INTERIOR QUE SE DESARROLLARON EN LAS PALMAS DE UNA PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB POR UNA ARTRITIS REUMATOIDE⁷



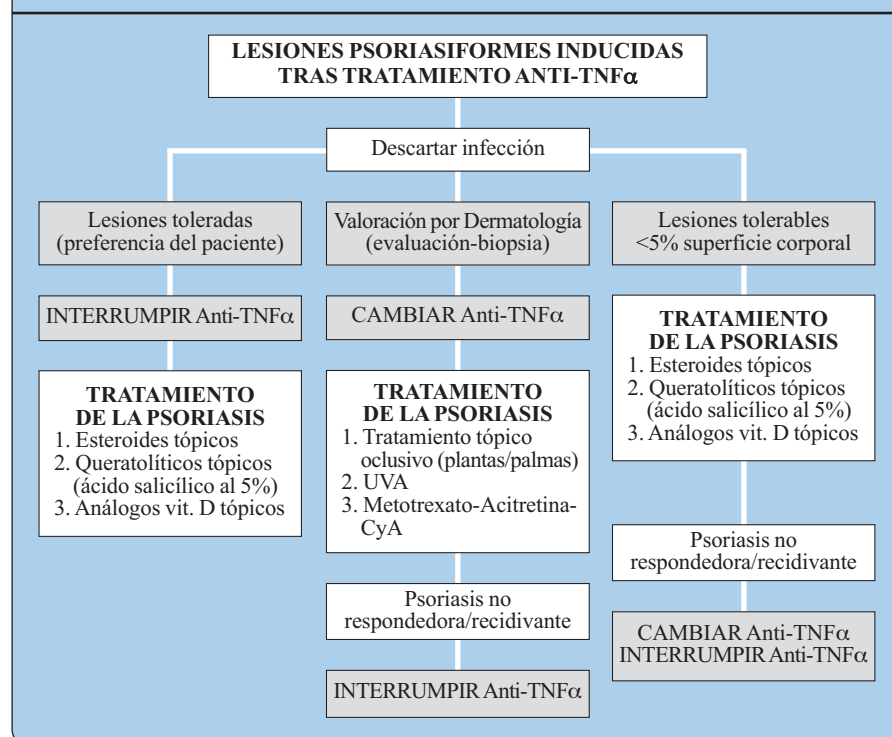
FIGURA 2

PUSTULOSIS PLANTAR CON AFECCIÓN UNGUEAL EN PACIENTE CON EC FISTULIZANTE TRAS INICIO DE TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB⁴



TABLA 1

ALGORITMO DE MANEJO DE LA PSORIASIS INDUCIDA TRAS TRATAMIENTO ANTI-TNF¹¹



recomendación moderada-buena para el uso de este trabajo.

Se analizan un total de 37 publicaciones, de las cuales 4 son revisiones sistemáticas de la literatura, y las 33 restantes abarcan desde series de casos, cartas al editor y estudios retrospectivos, englobando un total de 213 casos.

En todos ellos se describen casos de psoriasis paradójica presentada tras el uso de la terapia biológica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente, que precisan adoptar una medida terapéutica para intentar solucionarla. De todos estos casos, se estudian los aspectos clínicos considerados más relevantes y que abarcan las características de los pacientes, de la enfermedad de base que padecen, del tratamiento que reciben y de la psoriasis paradójica que acontece tras el uso de los fármacos biológicos.

A continuación se detallan los resultados obtenidos en base al estudio de todos los casos analizados:

- **Aspectos demográficos:** el perfil de paciente que presenta este tipo de reacción es el de una mujer de mediana edad con EII y a la que se le aplica la terapia biológica. Hay una clara prevalencia del sexo femenino frente al masculino (68,2% frente a 31,8%), y la edad media se sitúa en los 35,5 años, habiéndose descritos casos de sujetos que su edad comprende desde los 7⁴² hasta los 78 años⁵.
- **Enfermedad de base:** la enfermedad de mayor prevalencia con 118 casos del total de los 213 examinados, es la EC^{10,16,17,20-22,24,25,27-30,38-44} (55,4%). A continuación, se distingue la AR en 44 pacientes^{10,13,14,23,26,31-33,35,36,44} (20,7%). Posteriormente y de manera correlativa aparece la psoriasis y la Artritis Psoriásica (Aps) en un conjunto de 20 pacientes^{13,10,18,36,37,41} (9,4%). Finalmente, se detallan 16 y 3 casos de Colitis Ulcerosa (CU)^{15,24,30,40,42,43} y EA^{33,34} respectivamente (7,5 y 1,4%) (tabla 2).

Por último, se hace referencia a 12 pacientes con otras patologías diferentes a las descritas anteriormente y que comprenden casos de Hidraadenitis Supura-

El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda de los artículos ha sido de 10 años, seleccionándose únicamente los estudios escritos en inglés y en lengua castellana, y aquellos en los que se describe la psoriasis exclusivamente como un efecto adverso ante el uso de los fármacos biológicos.

La ecuación de búsqueda a seguir fue la utilizada por las combinaciones de las siguientes palabras clave basadas en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS):

- “Biological drugs” OR “antiTNF agents” OR “infliximab” OR “etanercept” OR “adalimumab”.
- “Paradoxical psoriasis” OR “psoriasis” OR “pustular” OR “palmoplantar”.
- “Paradoxical” OR “adverse event”.

Y, los resultados obtenidos tras una primera búsqueda con el operador booleano OR, se combinaron posteriormente mediante el uso del operador AND, dando lugar a la búsqueda final.

- En una primera búsqueda fueron identificados un total de 205 artículos mediante la combinación de los términos de búsqueda previamente descritos.

- Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos y, tras la lectura de los títulos, se acotó la búsqueda a 62 artículos.
- Finalmente, tras una lectura más exhaustiva del contenido de los resúmenes y, después de analizar la calidad de los artículos, se obtuvieron un total de 37 publicaciones, que son las que definitivamente fueron consideradas relevantes y han sido analizadas a texto completo para la redacción de este trabajo.

Los artículos seleccionados adoptaron los principios de la estrategia PICO a la hora de ser analizados, del mismo modo que se llevo a cabo un análisis de su calidad científica mediante los criterios SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹², que evalúan la calidad de la evidencia y los grados de recomendación. Debido a la evidencia científica que se extrapola de los estudios utilizados, y clasificados con unos niveles de 2++ y 3, se llega a la conclusión de que a esta revisión sistemática de la literatura se le otorga un grado de recomendación C, que se traduce en una

tiva¹⁹, Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)^{10,13,42}, Enfermedad de Behçet^{10,33} y síndrome de SAPHO (Sinovitis Acné Pustulosis Hiperostosis Osteítis)¹⁰ y que suponen el 5,6% restante.

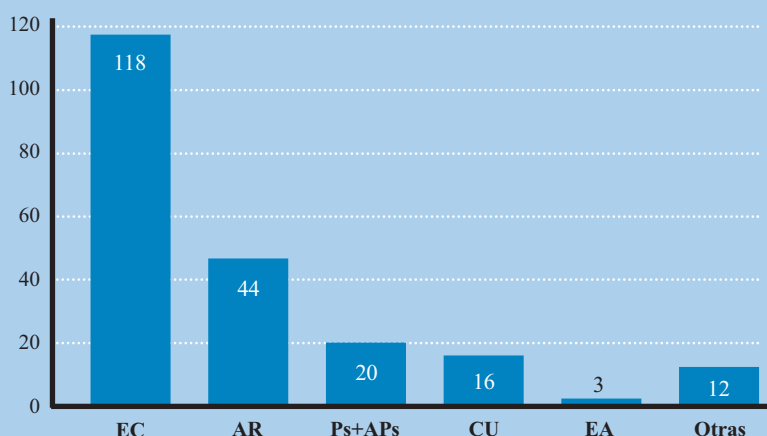
- **Fármacos biológicos:** hay tres fármacos que destacan sobre todos los demás en el momento de desencadenar lesiones psoriasiformes y que se utilizan en 205 casos. Estos fármacos son Infliximab^{10,13,15-17,19,24,25,27-30,33,34,36,38-43,44}, Adalimumab^{10,13,20-23,27-30,32,33,35-37,40,42,43} y Etanercept^{10,13,18,23,26,31,33,44} (62,9, 23,1 y 10,3% respectivamente), y esto es debido a que son los primeros fármacos en aparecer y los más utilizados.

También se han descrito casos con el uso de Certolizumab⁴⁰, Abatacept²³ y Rituximab¹⁴, pero con una incidencia muy poco significativa.

- **Manifestaciones clínicas:** los patrones más característicos son los pertenecientes a la psoriasis en placas^{10,13-15,20-22,24,25,27,29-33,36,38-40,42,43} y la psoriasis pustular palmoplantar^{10,13,16,17,23,24,26,30,36,40-41,43,44} (47,9 y 36,6%). A continuación, se describe la psoriasis en cuero cabelludo^{10,30} en 10 de los pacientes y, la psoriasis en gotas^{23,25,30} en 6 de ellos. Finalmente, la psoriasis invertida o flexural^{10,19,28,30} y la pustular generalizada^{10,18,30} se da en un 2,3 y 1,4% de los casos analizados. Del mismo modo también se describen 9 pacientes en los que se presentan más de una forma clínica de psoriasis al mismo tiempo^{13,33-37}.
- **Afectación ungueal:** en un 98,1% de los pacientes no se describen manifestaciones en la uña, habiendo sólo 4 pacientes con daño ungueal^{32,33}.
- **Antecedentes de psoriasis:** en un 77,9% de los pacientes no existen antecedentes de psoriasis, y en los 47 casos de pacientes en los que sí que se observan antecedentes, 23 de ellos hacen referencia a antecedentes familiares^{10,13,15,23,25,28,39,40,42}, y los 24 restantes presentan una historia previa de psoriasis^{10,13,18,36,37,41,43}.
- **Aparición de la psoriasis:** la mayoría de las lesiones aparecen de novo (88,7%), y sólo en 24 pacientes se han descrito lesiones que hayan apa-

FIGURA 2

ENFERMEDADES DE BASE EN LAS QUE SE DESARROLLA LA PSORIASIS PARADÓJICA



recido como una exacerbación de lesiones anteriores^{10,13,18,36,37,41,43}.

- **Tiempo de latencia:** el tiempo medio de aparición de las lesiones es de 16,34 meses, habiéndose descrito casos que oscilan desde las 7 semanas¹⁴ hasta los 62 meses¹³.
 - **Manejo terapéutico:** la opción más relevante para solucionar este efecto adverso es el mantenimiento de la terapia biológica junto con tratamientos tópicos o fototerapia para combatir las lesiones de psoriasis en un total de 123 pacientes. Por el contrario, también hay casos en los que se opta por suspender el fármaco biológico^{10,13,16,21-23,25,29,30,34,36,40-43} (32,9%). Otra alternativa terapéutica es el cambio de fármaco, bien sea por otro anti-TNF^{10,13,20,28,31,33,34,38,40,42}, o por otro fármaco biológico con distinto mecanismo de acción^{18,27,37}, esta opción se utiliza en 17 y 3 pacientes respectivamente (tabla 3).
- En nuestro Servicio, hemos constatado cuatro casos de psoriasis paradójica. En tres de ellos, mantuvimos el mismo antiTNF y en el cuarto, cambiamos de fármaco antiTNF. Los cuatro se resolvieron completamente.
- **Resolución de la psoriasis:** en 141 pacientes la remisión de las lesiones es completa (66,2%), en 54 de ellos se observa una remisión parcial (25,3%), y sólo en un paciente no se advierte ninguna mejoría⁴² por lo que fue necesario suspender la terapia biológica.

En cuanto a las 4 revisiones encontradas sobre este tema, el análisis de los datos que reflejan es idéntico a los extraídos del estudio de los 213 casos anteriores.

CONCLUSIONES

La psoriasis paradójica es una reacción adversa que aparece tras el uso de fármacos que han demostrado ser eficaces en esta misma patología, los fármacos biológicos. Aunque no es un hecho muy prevalente, es importante tenerlo en cuenta y considerarlo ante el inicio de cualquier terapia biológica.

Sus características tanto clínicas como histológicas son idénticas a las de la psoriasis idiopática, lo que hace necesario descartar cualquier fuente de infección, factor emocional o traumatismo que pueda desencadenarla, y asegurarse de que se trata de una reacción adversa ante el uso de estos fármacos, puesto que tras la realización de esta revisión sistemática se ha demostrado que se establece una clara relación de causalidad entre la aparición de las lesiones y el uso de los fármacos.

Respecto al tratamiento, se aconseja el mantenimiento de la terapia biológica junto con tratamientos tópicos o fototerapia para combatir las lesiones de psoriasis. Algunos autores han optado por suspender el fármaco biológico o el cambio de fármaco: otro anti-TNF o cambio de diana terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sánchez-Carazo JL. Presente y futuro de la terapia biológica en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:89-90.
- 2.- Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010; 6(1):23-36.
- 3.- Ramos-Casals M, Pérez R, Díaz C, Cuadrado MJ, Khamastha MA. Autoimmune diseases induced by biological agents: A double-edged sword? *Autoimmunity Reviews.* 2010;9:188-93.
- 4.- Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral. *Reumatol Clin.* 2013;9(1):53-61.
- 5.- De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143:223-31.
- 6.- Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A, et al. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumor necrosis factor-alpha in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol.* 2005;153:1243-44.
- 7.- Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermosifiliogr.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.05.007>.
- 8.- Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, et al. Efectos adversos observados durante la terapia biológica en la psoriasis. Resultados de una encuesta al Grupo Español de Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:156-63.
- 9.- Collamer AN, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40.
- 10.- Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol.* 2011 [Epub ahead of print].
- 11.- Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008;59:996-1001.
- 12.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50, a guideline developer's handbook, revisited edition 2008. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf> Visitado el 24 de mayo de 2015.
- 13.- De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143:223-31.
- 14.- Feced CM, Ivorra J, Alegre JJ, Roman JA. Development of psoriasis in a patient with rheumatoid arthritis after rituximab. *Med Clin.* 2014;142(1):40-42.
- 15.- García M, González Ruiz E, Tolín M, Sánchez C. Infliximab-induced psoriasis in an adolescent with ulcerative colitis. *An Pediatr.* 2014; 80(1):e18-e19.
- 16.- González MA, Blanco R, Yáñez S, Fernández H. Psoriasis inducida por Infliximab: un hecho paradójico. *Med Clin.* 2006;127(8):316.
- 17.- Monteagudo B, Cabanillas M, Ortiz M, Gallego JC. Infliximab-induced pustular psoriasis in a patient with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(3):175-76.
- 18.- Guinovart RM, Ferrándiz C, Bielsa I, Carrascosa JM. Episode of pustular psoriasis after a tuberculin test in a patient with plaque psoriasis on treatment with Etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:828-30.
- 19.- Nuño-González A, Dehesa L, Ricotti C, Kerdel F. Flexural or inverse psoriasis in a patient with hidradenitis suppurativa receiving treatment with infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:936-37.
- 20.- Korkmaz U, Duman AE, Dindar G et al. Adalimumab-induced psoriasis in a patient with Crohn's disease. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32(2):135-36.
- 21.- Al-Mutairi A, Elakashan M, Al-Fayed HM, Swayed M. TNF- α inhibitor (Adalimumab) induced psoriasis: a case report. *Australasian Journal of Dermatology.* 2012;53:157-60.
- 22.- Shabrawi-Caelen LE, La Placa M, Vincenzi C, Haidn T, Muellegger R, Tosti A. Adalimumab-induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF- α blockers. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):182-83.
- 23.- González-Lucero L, Spindler W, Barbaglia AL, et al. Prevalencia de psoriasis secundaria a agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología.* 2010;3:10-15.
- 24.- Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *JPGN.* 2011;52(2):230-32.
- 25.- Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *JPGN.* 2013;56(5):512-18.
- 26.- Santos-Juanes J, Galache C. Psoriasiform skin reactions during treatment with Etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(Supl. 1):106-10.
- 27.- Sansó A, Rocamora V, Sapiña A, Royo V, Bosque MJ. Ustekinumab in a patient with Crohn's disease and anti-TNF-induced psoriasis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(8):546-50.
- 28.- Ávila A, García L, Solar A, García J. Flexural psoriasis induced by infliximab and Adalimumab in a patient with Crohn's disease. *An Pediatr.* 2009;70(3):278-81.
- 29.- Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and Adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis.* 2011;5(2):157-61.
- 30.- Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(5):518-23.
- 31.- Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006; 33(7):1411-14.
- 32.- Aslanidis S, Pyrpaopoulou A, Leontsini M, Zamboulis C. Anti-TNF-induced psoriasis: Case report of an unusual adverse event. *International Journal of Dermatology.* 2006; 45:982-83.
- 33.- Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis Induced by Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Paradoxical Adverse Reaction. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(8):2513-18.
- 34.- Faillace C, Vieira G, Santos R, Freire J. Severe infliximab-induced psoriasis treated with Adalimumab switching. *International Journal of Dermatology.* 2013; 52:234-38.
- 35.- Werner GR, Souza F, Alves I, Magalhaes SC, Ribeiro G, Fontes A. Resolution of Adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. *Rheumatol Int.* 2012; 32:1313-16.
- 36.- Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, Espinoza LR. Biologic Therapy (TNF-Antagonists)-Induced Psoriasis: A Cytokine Imbalance Between TNF- α and IFN- α ? *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2008;146:353-56.
- 37.- Puig L, Morales-Múnera CE, López-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab Treatment of TNF Antagonist-Induced Paradoxical Psoriasis Flare in a Patient with Psoriatic Arthritis: Case Report and Review. *Dermatology* 2012; 225:14-17.
- 38.- Sharma N, Lindsay J. Anti-TNF-alpha-induced psoriasis: an unusual paradox. *Case Rep Gastroenterol.* 2009; 3:404-7.
- 39.- Bukhari I, Alzoubi N, Al-Quorain AA. Infliximab-induced psoriasis in a patient with Crohn's disease. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences.* 2015;3(1):81-83.
- 40.- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1318-27.
- 41.- Park BC, Lim HJ, Kim BS, Lee WJ, Kim DW, Lee SJ. Repeated Paradoxical Aggravation of Preexisting Psoriasis during Infliximab Treatment for Crohn's Disease. *Ann Dermatol.* 2009;211:60-62.
- 42.- Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA, Farrell MK, Lucky AW. Five Cases of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Psoriasis Presenting with Severe Scalp Involvement in Children. *Pediatric Dermatology.* 2012; 29(4):454-59.
- 43.- Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-a induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:921-27.
- 44.- Cohen JD, Bournierias I, Buffard V, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *The Journal of Rheumatology.* 2007;34(2):380-85.

Espondilitis anquilosante y leucemia aguda mieloblástica

ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ A, TÉVAR SÁNCHEZ M
Sección de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante

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

✉ antonioalvarezdc@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las leucemias mieloides son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la infiltración de la sangre, la médula ósea y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. La leucemia mieloide aguda es un desorden clonal maligno que resulta de cambios genéticos y epigenéticos en las células madre hematopoyéticas¹. Es una enfermedad predominantemente de personas mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años². El curso clínico de la leucemia mieloide aguda es heterogéneo y la respuesta al tratamiento y los resultados dependen: de la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, el estado general y las aberraciones citogenéticas^{3,4}. La aparición de la leucemia mieloide aguda se ha atribuido a diferentes factores como son: la herencia, las radiaciones, al contacto con fármacos y con sustancias químicas y a otros productos del medio laboral⁵. Presentamos el caso de un varón que desarrolló una leucemia mieloide aguda, 25 años después de ser diagnosticado de espondilitis anquilosante.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 65 años hipertenso, diagnosticado hace 25 años de espondilitis anquilosante HLA B 27 positivo (figura 1) que se encontraba en remisión clínica desde el 2011. Acude a consulta por presentar desde hacía 1 mes y medio dolor en raquis de características inflamatorias, sin fiebre, ni otras manifestaciones extraarticulares asociadas. No síndrome constitucional. A la exploración el paciente se encontraba afebril, presentaba dolor a la palpación a nivel de las apófisis espinosas de raquis cervico-dorso-lumbar, con resto de exploración por órganos y aparatos normal. Refería tratamiento en

FIGURA 1

RADIOGRAFÍA DE PELVIS AP: SACROILITIS BILATERAL GRADO IV



esos momentos con Valsartan 160 mg 1 comp. cada 24 h y tramadol 50 mg 1 comp. cada 8 h.

En la analítica presentó, elevación de los reactantes de fase aguda (PCR 8,65 mg/dl, VSG 83), ferritina 383,76, 2.260 leucocitos (1.220 neutrófilos, 580 linfocitos), Hb 10,8, marcadores tumorales (CEA, AFP, PSA, CA 125, CA 19,9, CA 15,3): negativos, beta2 microglobulina negativo, proteinograma: incremento de alfa 1 y alfa 2, sd inflamatorio, IgA, G y M normal, VIH, ANA, ENAS y ANCA negativos. C3 y C4 normal.

Morfología de sangre periférica: Serie roja: ligera anisocitosis y anisocromía. Macroцитos redondos, algún esferocito,

algún hipocromo. Serie blanca: neutropenia, con ausencia de blastos. Plaquetas algún microagregado.

TAC toracoabdominopélvico con contraste: parénquimas pulmonares sin evidencia de nódulos, ni infiltrados, no derrame pleural, ni neumotórax, mediastino sin masas, ni adenopatías, no derrame pericárdico. Hígado esteatósico, con pequeño hemangioma en segmento VI de 8 mm, se observa alguna imagen hipodensa de aspecto benigno en el hígado. Quistes renales. No se observan adenopatías, retroperitoneo sin evidencia de masas. No se observa líquido libre.

Gammagrafía ósea: exploración gammagrafía sin evidencia de metástasis

FIGURA 2

RM CERVICAL (CORTE SAGITAL T1): HIPOINTENSIDAD DE SEÑAL DIFUSA EN LOS CUERPOS VERTEBRALES, SIGNOS DE ESPONDILOUNCARTROSIS GENERALIZADA



óseas, compatible con una poliartropatía degenerativa y/o inflamatoria, en la actualidad de una moderada-notable expresión gammagráfica.

Ecocardiografía: cardiopatía hipertensiva leve, esclerosis aórtica, insuficiencia aórtica leve.

Se realiza interconsulta al servicio de Hematología para valoración de citopenia, los cuales le realizan medulograma, inmunofenotipo y biopsia ósea: diagnosticándole de síndrome mielodisplásico con displasia bilineal y trisomía 8 y exceso de blastos, con posterior progresión a leucemia aguda mieloblástica. Se le administra tratamiento de inducción según protocolo LAM PETHEMA, sin alcanzarse respuesta al mismo. Iniciando posteriormente tratamiento con Vidaza. A los 4 meses, acude de nuevo a consulta por presentar aumento de dolor en raquis sobre todo nocturno, por lo que se decide ingreso hospitalario.

En la analítica presentaba: PCR 7,13 mg/dl, VSG 99, lactato deshidrogenasa 950 U/L, leucocitos 104.400 (84.240 neutrófilos, 10.780 linfocitos, 6.250 monocitos), Hemoglobina 8,2 g/dl, plaquetas 46.000.

Morfología de sangre periférica: Serie roja: ligera anisocitosis, hipocromía y microcitosis. Serie blanca: intensa leucoci-

tosis a expensas de blastos mieloides que constituyen casi el 100% de la población. Plaquetas: trombopenia.

RMN de columna completa (figura 2): hiposeñal difusa de los cuerpos vertebrales en relación con enfermedad linfoproliferativa (leucemia aguda mieloides). Pequeños complejos disco-osteofitarios posteriores en C5-C6 y C6-C7, hemangioma heterogéneo en D7, protrusión pósteromedial de base ancha del disco L3-L4 con disminución moderada de calibre de ambos recessos neuroforaminales. Mínimo abombamiento anular difuso de L4-L5.

Se inicia tratamiento con dexametasona 40 mg/día y quimioterapia intratecal y tratamiento citorreductor con hidroxiurea. Falleciendo a las dos semanas.

DISCUSIÓN

La incidencia de la leucemia mieloides aguda en la población general es cercana a 3,6 casos por 100.000 habitantes y año, la incidencia aumenta con la edad siendo de 16,2 en mayores de 65 años.

Diferentes hemopatías se han asociado con enfermedades autoinmunes, sobre todo con la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren, sin embargo, la asociación con espondilitis anquilosante raramente se ha reportado.

El diagnóstico de la leucemia mieloides aguda se confirma si se encuentran $\geq 20\%$ de mieloblastos en la sangre o la médula ósea conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁵.

El tratamiento de la leucemia mieloides aguda se divide en una fase de inducción, una fase de consolidación y una fase de mantenimiento, el uso de diferentes fármacos suele basarse en la edad del paciente. La intensificación del tratamiento al administrar los agentes quimioterapéuticos tradicionales como la citarabina y las antraciclinas en personas de menos de 60 años parece mejorar el índice de curación.

Consideramos que es interesante resaltar la asociación entre la leucemia aguda mieloblástica y la espondilitis anquilosante, sobre todo en este caso en donde la presentación clínica podía confundirse con un brote de la enfermedad de base.

En conclusión, el diagnóstico de la leucemia aguda mieloblástica asociada a espondilitis anquilosante requiere un alto grado de sospecha, siendo necesario asociar antecedentes familiares, criterios analíticos y resultados de prueba de imagen, así como confirmar un inmunofenotipo característico en la sangre periférica y/o la médula ósea.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368(9550):1894-907. Epub 2006/11/28. doi:10.1016/S0140-6736(06)69780-8 PMID: 17126723.
- 2.- Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009; 113(18):4179-87. Epub 2008/11/15. doi: 10.1182/blood-2008-07-172007 PMID: 19008455.
- 3.- Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Muller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(1):61-9. Epub 2008/12/03. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4245 PMID: 19047294.
- 4.- Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3):453-74. Epub 2009/11/03. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358 PMID: 19880497.
- 5.- M. F. Fey & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi138-vi143, 2013.

Escleritis nodular en paciente con sospecha de granulomatosis con poliangeitis

AGUILAR ZAMORA M¹, VALLS PASCUAL E¹, BAALI W², MARTINEZ-COSTA PEREZ L², GUIXERES ESTEVE MC², VERGARA DANGOND C¹, MARTÍNEZ-FERRER¹, YBÁÑEZ GARCÍA D¹, ALEGRE SANCHO JJ¹

¹Sección de Reumatología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Marta Aguilar Zamora - Sección de Reumatología - Hospital Universitario Doctor Peset - Av. de Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ ????????

INTRODUCCIÓN

La escleritis es una afección ocular grave que se produce por inflamación e ingurgitación del plexo episcleral profundo y cursa con dolor ocular intenso e hipermia. A diferencia de la episcleritis, la hipermia de la escleritis no cede con la aplicación de fenilefrina tópica, pudiendo resultar en los casos más graves en pérdida permanente de la visión. Un 30-40% de las escleritis se asocia a enfermedad sistémica autoinmune como la artritis reumatoide (AR) o las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (vasculitis ANCA)¹. Por este motivo, todos los pacientes con escleritis requieren una evaluación sistémica ya que puede tratarse de la primera manifestación clínica de alguna de estas enfermedades. El diagnóstico precoz y el inicio de tratamiento de forma temprana son fundamentales para reducir el riesgo de complicaciones oculares (fundamentalmente perforación ocular) y de pérdida de visión.

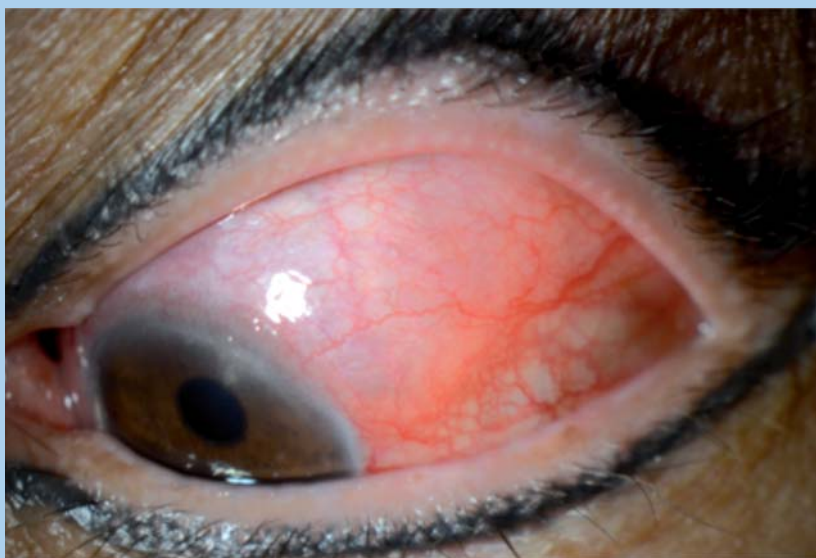
A continuación describimos el caso de una paciente con escleritis asociada a posible granulomatosis con poliangeítis (GPA), portadora crónica de virus de la hepatitis B (VHB), diagnosticada y manejada en la consulta multidisciplinar de inflamación ocular de nuestro hospital.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años natural de Bolivia remitida a la consulta multidisciplinar de inflamación ocular de nuestro hospi-

FIGURA 1

ESCLERITIS EXTENSA CON ADELGAZAMIENTO CORNEAL PERIFÉRICO



tal en enero de 2016 por escleritis de ojo izquierdo.

Entre sus antecedentes personales destacaba ser portadora crónica de VHB (Ag HBs positivo, Ac HBs negativo, Ac HBc positivo, 349 UIADN-VHB/mL) y varias intervenciones quirúrgicas por pterigion recurrente.

La paciente consultó en Urgencias de oftalmología en diciembre de 2015 por un cuadro de enrojecimiento, dolor y pérdida de visión en ojo izquierdo. Previamente había sido atendida por la misma sintomatología, objetivándose celularidad en cámara anterior (Tyndall 2+), siendo diagnosticada de uveítis

anterior unilateral que evolucionó bien tras tratamiento con corticoides tópicos.

La agudeza visual (AV) se encontraba muy reducida (OD: 0,7, OI: 0,05), objetivándose una escleritis extensa de predominio superior y temporal con nódulo a la palpación en ojo izquierdo, asociada a queratitis periférica (figura 1). Ante estos hallazgos, la paciente fue derivada a la consulta multidisciplinar de inflamación ocular para estudio y se pautaron corticoides tópicos.

La paciente no refirió clínica de dolor lumbar, alteraciones deposicionales, lesiones dérmicas, úlceras orales o genitales, clínica respiratoria ni síndrome seco.

FIGURA 2

DEFORMIDAD DEL DORSO NASAL EN SILLA DE MONTAR



Sí explicaba dolor articular en articulaciones de manos y pies de distribución simétrica y ritmo inflamatorio de 6 meses de evolución.

Además, había sido valorada en diciembre de 2014 por el servicio de otorrinolaringología por desviación septal que precisó cirugía (septoplastia), presentando complicación infecciosa (rinorrea purulenta y tumefacción sobre pirámide nasal) que en un principio se relacionó con la intervención. Se solicitaron TAC de senos, cara y cráneo, no objetivándose alteraciones significativas, pero en la exploración física de sucesivas visitas se describe hundimiento del dorso nasal en su porción cartilaginosa.

A la exploración física, no se objetivó artritis y se apreció deformidad nasal en silla de montar (figura 2).

La exploración oftalmológica coincidía con la descrita en Urgencias, no

habiendo habido mejoría tras el tratamiento tópico con corticoides.

Se solicitó analítica para despistaje de enfermedad inflamatoria sistémica con los siguientes resultados: reactivantes de fase aguda en rango normal, sedimento urinario sin alteraciones, factor reumatoide (FR) y anticuerpo anti-péptido citrulinado (ACCP) negativos, HLA B27 negativo, anticuerpos antinucleares (ANA) negativos por inmunofluorescencia y ANCA positivos con un patrón de inmunofluorescencia citoplasmático (c-ANCA), siendo la IgG anti-PR3-ANCA positiva por técnica de enzimoimmunoanálisis (EIA).

La serología de enfermedad de Chagas fue negativa.

Ante estos hallazgos y la gravedad de la afección ocular, la paciente fue diagnosticada de escleritis asociada a posible GPA y se decidió iniciar tratamiento inmunosu-

presor sistémico, por lo que se solicitó valoración por digestología que inició tratamiento con entecavir 0,5 mg al día.

Además, se solicitó despistaje de tuberculosis mediante medición de quantiferón que resultó positivo. No se encontraron hallazgos patológicos en la radiografía de tórax, por lo que se inició tratamiento profiláctico con isoniacida.

Debido a la gravedad de la afección ocular en marzo de 2016 se pautaron tres bolos de metilprednisolona endovenosa con posterior paso de la corticoterapia a vía oral en dosis descendentes.

Dados los buenos resultados en escleritis, su indicación en vasculitis ANCA y el antecedente de infección por VHB (no siendo aconsejable utilizar otros inmunosupresores con potencial hepatotoxicidad) se decidió iniciar rituximab (RTX) como tratamiento ahorrador de corticoides (1.000 mg cada 15 días en ciclos).

En la última revisión en la consulta multidisciplinar de inflamación ocular la paciente presentaba mejoría muy significativa de la clínica ocular (ojo izquierdo sin cambios inflamatorios, ausencia de dolor y recuperación de la agudeza visual) y de la clínica articular, pero refería dolor y limitación funcional en extremidades. Se solicitó una electromiografía y una analítica que incluyó creatinina sérica y TSH sin encontrarse hallazgos patológicos por lo que, ante la sospecha de miopatía corticoidea, se inició un descenso más rápido de prednisona con mejoría de la clínica.

El resto de medicaciones fueron bien toleradas y, a día de hoy, la paciente se mantiene estable con dosis bajas de corticoides. No ha sido necesario repetir la infusión de RTX hasta el momento ni añadir otros inmunosupresores. Como secuela de la afección ocular, la paciente presenta una escleromalacia.

La función hepática permanece inalterada, no habiéndose detectado elevación de transaminasas ni aumento de la carga viral de VHB (<15 UI ADN-VHB/mL). Se prevé mantener el tratamiento con entecavir al menos 12 meses tras finalizar los fármacos inmunosupresores.

DISCUSIÓN

La clasificación clínica de la escleritis es especialmente importante ya que la gravedad y el tipo se correlacionan con la aparición de complicaciones oculares así como de asociación más frecuente con enfermedades sistémicas autoinmunes. La escleritis se clasifica según afecta la parte visible o no visible de la esclera en escleritis anterior o posterior respectivamente. La escleritis anterior se diferencia entre la no necrotizante que puede afectar a la esclera de forma difusa o de forma nodular y la escleritis necrotizante. Esta última es la que se relaciona más frecuentemente con enfermedades sistémicas y consiste en una forma más grave y destructiva con mayor afectación vasculítica pudiendo existir extensión a córnea e incluso perforación^{2,3}.

La enfermedad sistémica más relacionada con escleritis es la AR y ocurre en el 10-33% de los pacientes. Habitualmente presentan una historia larga de enfermedad articular erosiva y grave, y su aparición suele coincidir con la reducción del tratamiento inmunosupresor por estabilidad articular. En algunos casos puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

Las siguientes causas más comunes son las vasculitis ANCA y la policondritis recidivante.

El diagnóstico diferencial debe incluir no solo enfermedades autoinmunes sino también infecciones, neoplasias oculares, causticaciones, fármacos y yatrogenia tras cirugía (tabla 1).

La GPA es una enfermedad sistémica caracterizada por vasculitis necrotizante y granulomatosa de pequeño y mediano vaso que se manifiesta clásicamente por afectación del aparato respiratorio y renal. La afectación ocular en esta enfermedad se ha descrito entre un 30 y un 50% de los casos e incluye múltiples manifestaciones como la afectación orbitaria (proptosis), la alteración en el sistema lacrimal (dacriocistitis), la escleritis y la queratitis ulcerativa periférica (PUK). Los anticuerpos cANCA anti-PR3 facilitan el diagnóstico pero deben ser considerados en el contexto

clínico por sus limitaciones en sensibilidad y especificidad, y en el valor predictivo positivo⁴⁻⁷.

El tratamiento de la escleritis se basa en suprimir la inflamación local para mejorar los síntomas y detener la destrucción tisular, en controlar la enfermedad de base y en corregir los posibles problemas tectónicos.

El tratamiento con inmunosupresores en la escleritis está indicado cuando esta afección está asociada a enfermedad sistémica, en escleritis necrotizantes o en no necrotizantes extensas, o si se trata de un caso corticodependiente o refractario a corticoides. Dentro de los fármacos más usados se encuentran metotrexato, azatioprina, micofenolato y ciclofosfamida.

Se ha estudiado la utilidad de RTX en pacientes con vasculitis ANCA y afectación ocular viéndose que es efectivo tanto para la inducción de la remisión como para mantenimiento⁸⁻¹⁵. En una revisión, se observó que un 60% los pacientes con escleritis necrotizante en tratamiento con RTX pudieron suspender el resto del tratamiento ante la mejoría clínica⁸. En general, RTX es una opción a considerar en pacientes con vasculitis ANCA¹⁶⁻²², siendo tan eficaz como ciclosporina o azatioprina¹⁹ o incluso demostrando diferencias respecto a estos fármacos¹⁷.

Se optó por RTX en este caso teniendo en cuenta el perfil de la paciente, el antecedente conocido de hepatopatía, y la eficacia de RTX en escleritis asociada o no a vasculitis ANCA positivo²³.

Al tratarse de una paciente portadora crónica de VHB, fue necesaria la colaboración de su digestóloga antes de iniciar el tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con fármacos inmunosupresores pueden causar la reactivación de una infección viral subyacente. Por esta razón, en los pacientes que vayan a recibir estos tratamientos se debe investigar el estado de serología para VHB dado que la infección por dicho virus tiene una elevada prevalencia en nuestro medio y muy frecuentemente los pacientes desconocen su estado serológico.

TABLA 1

ASOCIACIONES Y POSIBLES ETIOLOGÍAS DE LA ESCLERITIS. *VASCULITIS: GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS, GRANULOMATOSIS CON EOSINOFILIA, POLIANGEITIS MICROSCÓPICA, POLIARTERITIS NODOSA, POLICONDRITIS RECIDIVANTE, ENFERMEDAD DE BEHÇET

Enfermedades autoinmunes

- Artritis reumatoide
- Vasculitis*
- Espondiloartropatías
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Policondritis recidivante
- Artritis reactiva
- Sarcoidosis

Infección local o sistémica

- Herpes
- Varicela
- Tuberculosis
- Sífilis
- Acanthamoeba
- Borrelia
- Rickettsias
- Aspergilosis

Neoplasias oculares

- Carcinoma epidermoide

Causticaciones

Enfermedades metabólicas

Fármacos

Iatrogenia tras cirugía

gico. Aquellos pacientes con HBsAg positivos deben ser derivados a un hepatólogo e iniciar tratamiento para prevenir la reactivación del virus²⁴. Ya que la lamivudina presenta alta tasa de resistencias y estos pacientes suelen precisar tratamiento inmunosupresor durante periodos prolongados y hasta 6-12 meses después de haber suspendido el inmunosupresor, los antivirales recomendados son tenofovir o entecavir²⁵.

En conclusión, la escleritis es una afección inflamatoria ocular grave que puede comprometer seriamente la agudeza visual y generar complicaciones como la perforación ocular. Está frecuentemente asociada a enfermedades

sistémicas, requiriéndose por tanto realizar un adecuado despistaje de las mismas. La AR es la enfermedad autoinmune que con mayor frecuencia se asocia con la aparición de escleritis pero también puede ocurrir en otras enfermedades sistémicas como en la GPA. El tratamiento se basa en el control de la inflamación local para evitar el dolor y la destrucción tisular, el tratamiento de la enfermedad de base cuando se asocia a enfermedad sistémica, y en la corrección de defectos tectónicos. En cuanto al tratamiento sistémico con inmunosupresores, son varios los fármacos empleados, siendo necesario en todos los casos hacer un despistaje de infección por VHB, VHC y tuberculosis previo al inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sims J. Scleritis: presentations, disease associations and management. *Postgrad Med J*. diciembre de 2012;88(1046):713-8.
- 2.- Diaz JD, Sobol EK, Gritz DC. Treatment and Management of Scleral Disorders. *Surv Ophthalmol*. 15 de junio de 2016;
- 3.- Rothschild P-R, Pagnoux C, Seror R, Brézin AP, Delair E, Guillemin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. abril de 2013;42(5):507-14.
- 4.- Barbosa-Cobos RE, Recillas-Gispert C, Arellanes-García L. [Ocular manifestations of primary systemic vasculitis]. *Reumatol Clin*. diciembre de 2011;7 Suppl 3:S12-17.
- 5.- Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res*. mayo de 2016;5(2):61-9.
- 6.- Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum*. abril de 2006;35(5):284-92.
- 7.- Cocho L, Gonzalez-Gonzalez LA, Molina-Prat N, Doctor P, Sainz-de-la-Maza M, Foster CS. Scleritis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener). *Br J Ophthalmol*. agosto de 2016;100(8):1062-5.
- 8.- de Fidelix TS de A, Vieira LA, de Freitas D, Trevisani VFM. Biologic therapy for refractory scleritis: a new treatment perspective. *Int Ophthalmol*. diciembre de 2015;35(6):903-12.
- 9.- Cao JH, Oray M, Cocho L, Foster CS. Rituximab in the Treatment of Refractory Noninfectious Scleritis. *Am J Ophthalmol*. abril de 2016;164:22-8.
- 10.- Bogdanic-Werner K, Fernandez-Sanz G, Alejandro Alba N, Ferrer Soldevila P, Romero-Bueno FI, Sanchez-Pernate O. Rituximab therapy for refractory idiopathic scleritis. *Ocul Immunol Inflamm*. agosto de 2013;21(4):329-32.
- 11.- Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, Giles TR, Pasadhika S, Lee ST, et al. Rituximab therapy for refractory scleritis: results of a phase I/II dose-ranging, randomized, clinical trial. *Ophthalmology*. octubre de 2014;121(10):1885-91.
- 12.- Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Taylor SRJ, Sandhu G, et al. Long-term Outcomes of Rituximab Therapy in Ocular Granulomatosis with Polyangiitis: Impact on Localized and Nonlocalized Disease. *Ophthalmology*. junio de 2015;122(6):1262-8.
- 13.- Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. mayo de 2009;60(5):1540-7.
- 14.- Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. *Ocul Immunol Inflamm*. octubre de 2008;16(5):230-2.
- 15.- Cheung CMG, Murray PI, Savage COS. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. *Br J Ophthalmol*. noviembre de 2005;89(11):1542.
- 16.- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 23 de junio de 2016; annrheumdis-2016-209133.
- 17.- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. junio de 2016;75(6):1166-9.
- 18.- Rain C, Yáñez T, Rada G. Is rituximab effective for induction of remission in ANCA-associated vasculitis? *Medwave*. 2015;15 Suppl 2:e6209.
- 19.- Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 [citado 8 de septiembre de 2016]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349753/>
- 20.- Niles J. Rituximab in induction therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis. *Clin Exp Immunol*. mayo de 2011;164 Suppl 1:27-30.
- 21.- Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol*. enero de 2012;24(1):15-23.
- 22.- Roccatello D, Vangelista A, Pani A. [The role of rituximab in the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis]. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol*. octubre de 2011;28(5):474-88.
- 23.- Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 5 de julio de 2016.
- 24.- Castellano G, Manzano ML. Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35 (Espec Congr 1):1-19.
- 25.- Felis-Giemza A, Olesińska M, Świerkocka K, Więsik-Szewczyk E, Haładaj E. Treatment of rheumatic diseases and hepatitis B virus coinfection. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):385-92.

Miopatía inflamatoria asociada a Enfermedad de Crohn. Revisión de la literatura a propósito de un caso

SANTOS RAMÍREZ C¹, BARBEITO GADEA JE¹, BENAVENT MADRAMANY G², GINER GALVAÑ V³, LÓPEZ ARLANDIS JM⁴, SALAS HEREDIA E⁵

¹Unidad de Reumatología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)

²Sección de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)

⁴Unidad de Neurología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)

⁵Sección de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

Correspondencia: Dr. Carlos Santos Ramírez - Unidad de Reumatología - Hospital Virgen de los Lirios - Caramantxel s/n - Alcoy (Alicante)

✉ santos_carram@gva.es

INTRODUCCIÓN

La concurrencia de una miopatía inflamatoria en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal es una circunstancia atípica y poco frecuente. La presencia de miositis se ha descrito tanto en pacientes con colitis ulcerosa como en pacientes con enfermedad de Crohn¹. En muchas ocasiones la miositis precede la aparición de clínica intestinal². Se describe un caso infrecuente de polimiositis asociado a enfermedad de Crohn.

CASO

Se presenta el caso de un varón de 30 años, con antecedente de fibroma no osificante tibial desde la infancia y enfermedad de Crohn ileal diagnosticada en 2009 con una evolución fluctuante. Había recibido tratamiento con glucocorticoides en dosis variables junto a 5-ASA a dosis de 3g/día desde 2009-2013, retirándose por ineficacia secundaria; en 2013 se inicia azatioprina con buena respuesta inflamatoria pero con desarrollo de intolerancia digestiva y leve transaminitis que motiva su retirada en 2014; en ese momento se inicia metotrexato a dosis intermedias que no consigue un adecuado control, por lo que en 2015 se inicia adalimumab con una respuesta parcial inicial y pérdida de la misma en 6 meses; tras adalimumab se inicia de nuevo metotrexato en 2016 con aparente buen control de la actividad inflamatoria intestinal.

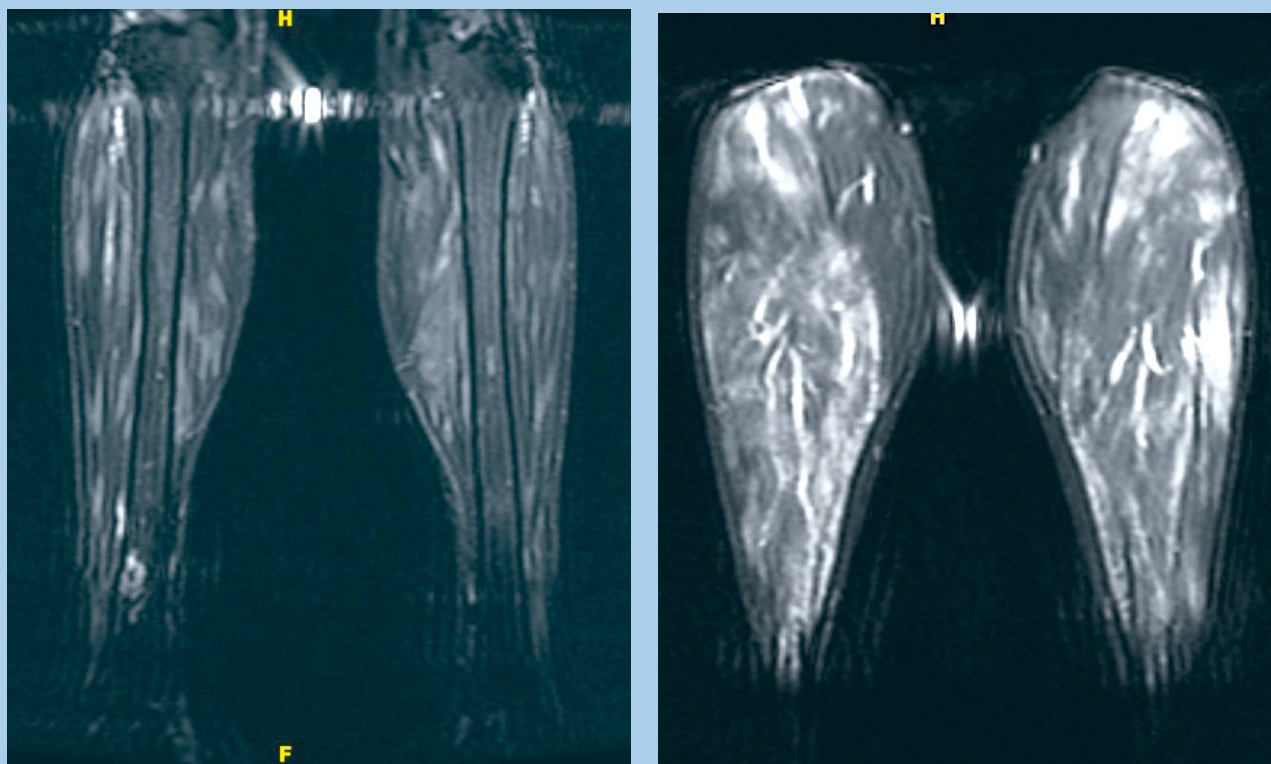
A finales de 2015, es remitido a Reumatología por presentar un cuadro de dolor musculoesquelético difuso 2 años, que afecta a toda la superficie corporal, con patrón nociceptivo, sin tumefacción articular junto a dolor cervicodorsal de ritmo mecánico que mejora parcialmente con tramadol. El dolor aparece al iniciar tratamiento con azatioprina en 2014, mejorando con su retirada y empeorando de nuevo al iniciarse el metotrexato y durante el tratamiento con adalimumab. En la exploración física, no se objetivan signos de inflamación articular, la movilidad articular y raquídea es normal, las maniobras sacroiliacas son normales y la presión en puntos miofasciales no es dolorosa. Se realiza estudio analítico, que muestra un hemograma normal; VSG y PCR normales; bioquímica básica normal; factor reumatoide, anticuerpos anti-CCP y ANAs negativos; proteinograma normal; CK y TSH normales; y HLA-B 27 negativo. Las serologías para lues, VHB, VHC e VIH son negativas. Se realiza una RM de sacroiliacas sin objetivarse signos de sacroilitis. Ante estos resultados se realiza tratamiento con tramadol y pregabalina.

Unos meses más tarde, en septiembre del 2016, ingresa por presentar desde hacía 3 semanas, dolor progresivo en ambas regiones gemelares de ritmo inflamatorio y que llegan a imposibilitar la deambulación junto a dolor abdominal difuso y astenia. A la exploración física,

destaca la hipersensibilidad a la presión de ambas masas gemelares con marcada limitación de la capacidad de contracción y con exploración neurológica sin alteraciones. No presenta fiebre ni lesiones cutáneas. Se realiza analítica que muestra un hemograma normal con elevación de PCR y calprotectina fecal. La CK y aldolasa eran normales. Serologías para lues, VIH, toxoplasma son negativas. Ante estos resultados, se practica RM muscular que objetiva una hiperseñal difusa y simétrica en secuencias STIR que compromete a todos los grupos musculares de la pierna de forma bilateral y simétrica (figuras 1 y 2), sin pérdida de volumen, signos de infiltración grasa ni alteración de señal en fascias; y con indemnidad de masas musculares de extremidad superior y cinturas escapular y pelviana, compatible con una miositis. En este momento se realiza también RM abdominal con datos de actividad inflamatoria en íleon distal sin complicaciones transmurales. Se realiza biopsia gemelar, que aprecia preservación de la arquitectura, con aumento de la variabilidad del tamaño y forma de las fibras, algunas de aspecto regenerativo. Algunas fibras presentan núcleos centrales, sin fibras necróticas. En la periferia de algún fascículo se observa aumento de la celularidad con núcleos densos y polimorfos sugestivos de infiltrado inflamatorio. El estudio histológico y de inmunofluorescencia muestra fundamentalmente la presencia

FIGURA 1 Y 2

SECUENCIAS STIR DE RM MUSCULAR DE AMBAS PIERNAS QUE OBJETIVA UNA HIPERSEÑAL DIFUSA Y SIMÉTRICA QUE COMPROMETE A TODOS LOS GRUPOS MUSCULARES DE LA PIERNA CON PREDOMINIO GEMELAR



de CD8 y CD68 frecuentes en fascia y tejido muscular adyacente, con irrelevancia del resto del estudio. Todo ello compatible con un patrón inflamatorio pero sin signos primarios o específicos de alguna miositis en particular.

Antes estos hallazgos se realizan el diagnóstico de miositis asociada a enfermedad de Crohn, iniciándose tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg con rápida y clara respuesta de la clínica muscular, adicionando azatioprina posteriormente.

DISCUSIÓN

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden concurrir manifestaciones extraintestinales con cierta frecuencia. De éstas, la miositis raramente se asocia¹. Sin embargo, los escasos casos descritos comparten algunas características clínicas.

Dada la descripción que se hace de los casos publicados, parece existir dos grandes patrones de afectación clínica,

con matices diferenciales. Por un lado un patrón polimiosítico más típico, con afectación predominante de la musculatura proximal con debut en forma de debilidad muscular con dolor acompañante pero de menor intensidad y con elevación de enzimas musculares³⁻⁵. Un patrón menos típico, con afectación predominante de la musculatura distal de las extremidades inferiores, en muchos casos circunscrita a región gemelar bilateral. Clínicamente predomina el dolor sobre la debilidad muscular y con normalidad de los enzimas musculares, como el caso que presentamos, que algunos autores han denominado como el síndrome mialgia de gastrocnemios⁶⁻¹⁴. Las características principales de los casos descritos de mialgia de gastrocnemios se describen en la tabla 1. La normalidad de los niveles de CK en sangre ha sido explicada por algunos autores en base a los hallazgos histológicos por la tendencia del proceso inflamatorio a respetar la célula muscular y concentrarse

en el perimysio y endomysio, con una distribución predominantemente perivascular¹⁵. Este patrón de presentación clínica, con la comentada normalidad de los enzimas musculares, puede generar mayor dificultad para la detección de la naturaleza miosítica del proceso, con un mayor retraso diagnóstico.

Se han descrito otras formas de miositis en los pacientes con enfermedad de Crohn, de forma anecdótica en los que predomina un patrón vasculítico subyacente⁸ o incluso casos de miositis de musculatura ocular¹⁶.

La afectación inflamatoria muscular generalmente ocurre años después del diagnóstico de la enfermedad intestinal¹⁶. Sin embargo, en algunos casos ha precedido a la inflamación intestinal^{16,17}. En nuestro caso, la miositis aparece años después del diagnóstico y coincide con un brote actividad intestinal, estando el paciente previamente bien controlado.

En cuanto a la patogenia, algunos autores han propuesto el origen inmuno-

mediado. Se ha descrito la formación de inmunocomplejos y de liberación antigénica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se ha puesto en relación con la miotoxicidad complemento-mediada y por inmunocomplejos que ocurre en la polimiositis¹⁸.

En la mayor parte de los casos publicados existe buena respuesta con la instauración del tratamiento corticoideo^{6,7,9,10,12}. En algunos pacientes fue necesaria la adición de otros inmunosupresores al tratamiento, bien al inicio, o durante la fase de reducción de dosis de los glucocorticoides, fundamentalmente metotrexato¹³, ciclofosfamida y azatioprina¹². En un caso se ha descrito la utilización de fármacos anti-TNF (infliximab) con buena respuesta tras refractariedad con prednisolona y azatioprina¹⁴. Nuestro paciente presentó buena y rápida respuesta muscular con la instauración de la prednisolona, a la cual añadimos azatioprina para un mejor control tanto muscular como intestinal.

Es importante, por tanto, incluir la afectación inflamatoria muscular en el diagnóstico diferencial de las miopatías en nuestros enfermos con enfermedad inflamatoria intestinal y conocer la atipicidad de presentación en muchos casos para evitar el retraso diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal manifestation of Crohn's disease and ulcerative colitis in a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401-12.
- Braun-Moscovici Y, Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM (1999). Inflammatory bowel disease and myositis. *Clin Rheumatol* 18:261-63.
- Szabo N, Lukaes Sz, Kulesar I, Gunasekera W et al. Association of idiopathic inflammatory myopathy and Crohn's disease. *Clin Rheumatol* 2009;28:99-101.
- Bataduwaarachchi V, Fenandopulle N, Liyanage U, Jayasundara C. The concurrent association of inflammatory polymyositis and Crohn's ileo-colitis in a Sri Lankan man: a case report of a rare association and literature review. *BMC Gastroenterology* 2014;14:35.
- Shimoyama T, Tamura Y, Sakamoto T, Inoue K. Immune-mediated myositis in Crohn's disease. *Muscle Nerve* 2009;39:101-05.
- Christopoulos C, Savva S, Pylarinou S, Diakakis A, Papavassiliou, Economopoulos P. Localized gastrocnemius myositis in Crohn's

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS PUBLICADOS CON SÍNDROME MIALGIA DE GASTROCNEMIOS EN ENFERMEDAD DE CROHN

Autores	Edad	Sexo	Enfermedad de Crohn conocida	CK	Respuesta al tratamiento
Menard ⁷	44	M	Sí	Normal	Sí. Prednisolona 80 mg/día
Gilliam ⁸	19	M	No	Normal	Sí. Prednisolona 60 mg/día
Hall ⁹	32	F	Sí	Normal	Sí. Prednisolona 60 mg/día
Drabble ¹⁰	50	M	No	Normal	Sí. Prednisolona 30 mg/día
Dioszeghy ¹¹	41	M	No	Normal	No
Disdier ¹²	26	F	No	Normal	Sí. Prednisolona + ciclofosfamida
Disdier ¹²	21	F	No	Normal	Sí. Prednisolona + azatioprina
Christopoulos ⁶	19	F	No	Normal	Sí. Prednisolona 0,5 mg/kg/día
Mogul ¹³	15	M	Sí	Normal	Sí. Metilprednisolona + metotrexato
Ullrich ¹⁴	25	F	Sí	Desconocido	Sí. Infliximab (refractariedad a prednisolona + azatioprina)
Nuestro caso	30	M	Sí	Normal	Sí. Prednisolona 1 mg/kg/día

disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:143-45.

7.- Menard DB, Haddad H, Blain JG, Beaudry R, Devroede G et al. Granulomatous myositis and myopathy associated with Crohn's colitis. *N Engl J Med* 1976;295:818-19.

8.- Gilliam III GH, Challa VR, Agudelo CA, Albertson DA, Huntley CC. Vasculitis involving muscle associated with Crohn's colitis. *Gastroenterology* 1981;81:787-90.

9.- Hall MJ, Thomas WE, Cooper BT. Gastrocnemius myositis in a patient with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1985;32:296-300.

10.- Drabble EM, Gani JS. Acute gastrocnemius myositis. Another extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Med J Aust* 1992;157: 318-20.

11.- Dioszeghy P, Molnar M, Mechler F. Muscle involvement in Crohn disease. *Orv Hetil* 1994;135:1259-61.

12.- Disdier P, Swiader L, Harle Jr et al. Crohn's disease and gastrocnemius vasculitis: two new cases. *Am J Gastroenterol* 1997;92:880-82.

13.- Mogul Z, Katz S, Bachman TR, Urmacher C. Isolated gastrocnemius myositis related to Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:453-5.

14.- Ullrich S, Schinke S, Both M, Knop KC, Kirkiles-Smith NC, et al. Refractory central nervous system vasculitis and gastrocnemius myalgia syndrome in Crohn's disease successfully treated with anti-TNF antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:337-47.

15.- Druschky A, Heckmann J, Engelhardt A, Neundörfer B. Myositis complication of Crohn's disease. *Fortschr Neurol Psychiatrie* 1996;64:422-24.

16.- Paoluzi OA, Crispino P, Rivera M, et al. Skeletal muscle disorders associated with IBD: occurrence of myositis in a patient with ulcerative colitis and Hashimoto's thyroiditis, case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:473-77.

17.- Goldshmid O, Dovorish Z, Zehavi T, Eisen A, Bar-Dayana Y, Amital H. Coexistent pyoderma gangrenosum and tibialis anterior myositis as presenting manifestations of Crohn's disease: case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2011;31:525-27.

18.- Hodgson HJ, Potter BJ, Jewell DP. Immune complexes in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1977;29:187-96.

GALERÍA DE IMÁGENES

Osteoporosis idiopática transitoria de cadera

Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Tévar Sánchez M

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

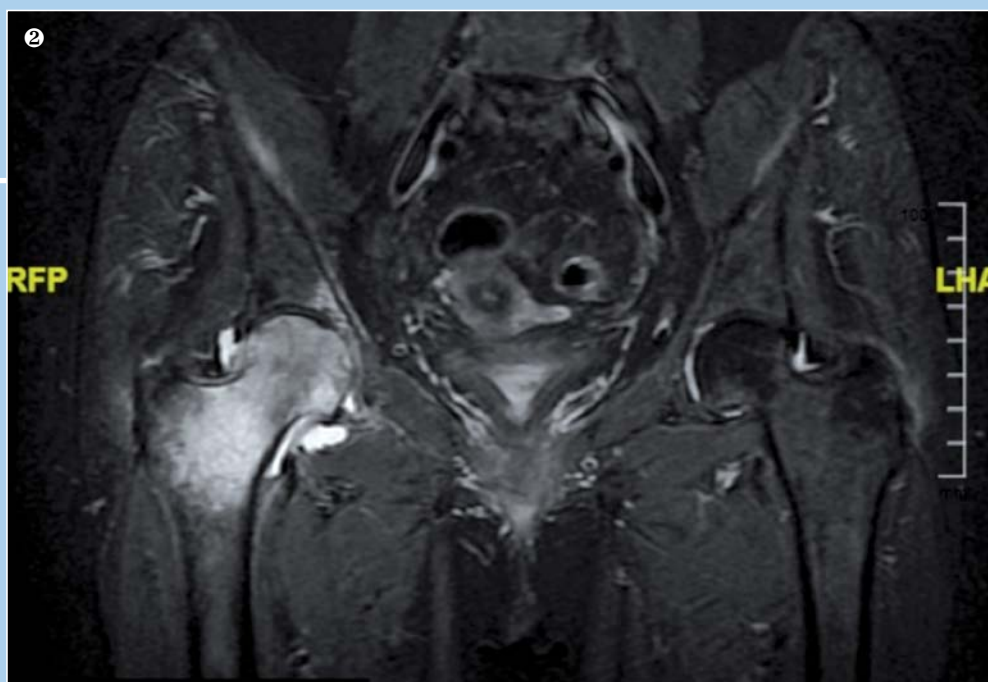
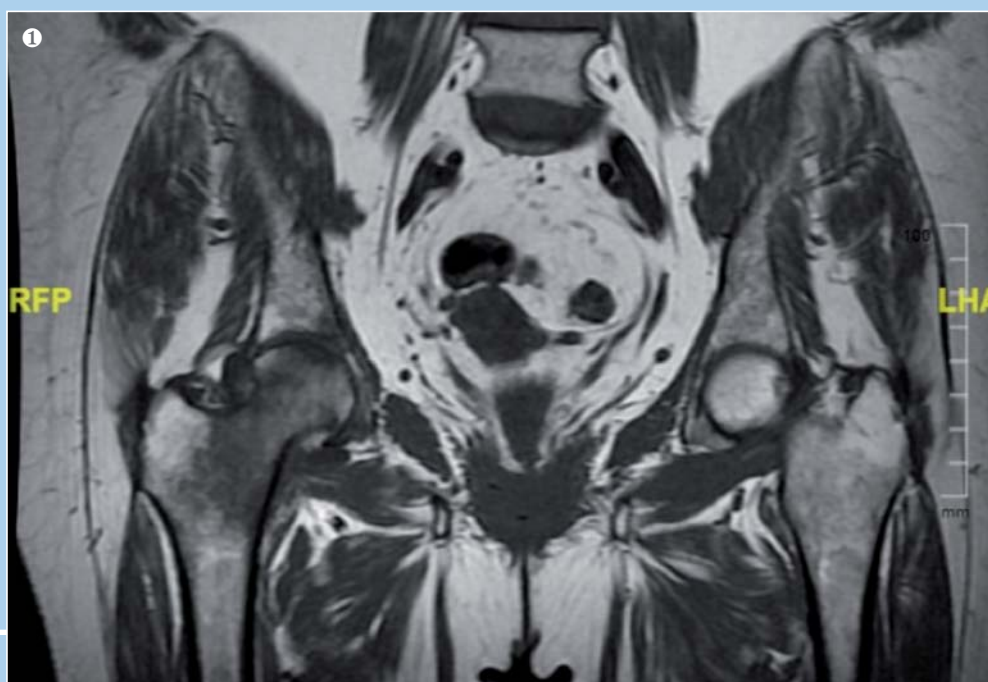
Correspondencia: Dr. Antonio Álvarez de Cienfuegos Rodríguez - Sección de Reumatología - Hospital Vega Baja - Almoradi, s/n 03314 San Bartolomé - Orihuela (Alicante)

✉ antonioalvarezdc@gmail.com

Se presentan imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) de pelvis (imagen 1 y 2) de paciente con coxalgia derecha de inicio súbito: en donde se aprecia edema intraóseo en la cabeza femoral derecha y región intertrocanterea, acompañado de la presencia de derrame en la articulación coxo-femoral derecha que sugiere por imagen osteoporosis idiopática transitoria de cadera.

Imagen 1. RMN de pelvis (Corte coronal T1): hiposeñal parcheada en cabeza femoral derecha y región intertrocanterea .

Imagen 2. RMN de pelvis (Corte coronal FSE IR): hiperseñal heterogénea en cabeza femoral derecha y región intertrocanterea.



Reuniones de Formación Continuada en Reumatología

ROBUSTILLO VILLARIÑO M

Coordinadora de la Comisión de Residentes y Formación Continuada de la SVR

En la Comunidad Valenciana más de 100 reumatólogos prestan labor asistencial al conjunto de pacientes con patologías reumatológicas. Sin embargo, alrededor de un 30% lo comprenden médicos reumatólogos de no más de 10 años desde el final de su formación como especialistas. En conjunto, el grupo de jóvenes reumatólogos tiene una representación elevada dentro de la comunidad autónoma.

Es común que durante nuestra práctica asistencial surjan dudas sobre un caso clínico por la complejidad que presente, por lo que es importante poder revisar de la historia clínica, buscar bibliografía específica, o incluso la consultar a un reumatólogo con más experiencia. Teniendo en cuenta la dedicación a la asistencia y que en muchas ocasiones no contamos con el amparo de un reumatólogo experto, esta situación puede provocar inseguridad y en ocasiones la toma de decisiones médicas erróneas, que puede conducir hacia la frustración del especialista. Con el fin de mejorar la situación expuesta, para favorecer la comunicación y el apoyo entre compañeros especialistas en la Comunidad Valenciana, resolver y consultar dudas diagnósticas o terapéuticas de casos clínicos complejos, surge una iniciativa promovida por reumatólogos de la Comunidad Valenciana, puesta en marcha a mediados del año 2015, para la realización de reuniones periódicas formativas. Estas reuniones tienen como objetivo fomentar una formación continuada que resulte práctica, orientada al manejo de escenarios clínicos controvertidos que surjan en la práctica profesional, y a resolver problemas clínicos. La reunión va dirigida a todos los reumatólogos en general, y en especial a aquellos con una trayectoria más corta como especialistas y a residentes.



LA SVR HA REALIZADO YA TRES REUNIONES EN LAS QUE HAN PARTICIPADO ALREDEDOR DE 20 REUMATÓLOGOS PROCEDENTES DE LAS TRES PROVINCIAS

Las reuniones se componen de dos partes: En la primera se exponen una o varias viñetas radiográficas que sean de interés por su particularidad e interés clínico. Posteriormente se expone un caso clínico, generalmente por un médico residente, acerca de cualquier área dentro de la reumatología, que haya generado retos diagnósticos, para que posteriormente un médico residente de otro hospital defienda y realice el diagnóstico diferencial, y finalmente se pueda discutir el caso. La segunda parte de las reuniones se dedica a trabajar

algunas de las áreas dentro de la reumatología (como ejemplo: osteoporosis, embarazo de riesgo en conectivopatías, etc), desde un punto de vista práctico. Para llevarlo a cabo, se invita a un médico reumatólogo, generalmente senior, que destaque científicamente en el área a tratar. Finalmente, se exponen por parte de los asistentes casos clínicos que resulten interesantes o generen dudas diagnósticas.

Hasta el momento se han realizado tres reuniones con el aval de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR), en las que hemos asistido alrededor de 20 reumatólogos procedentes de las tres provincias valencianas. La experiencia hasta el momento ha sido valorada de forma positiva entre los participantes, por lo que nuestra intención es seguir llevando a cabo estos encuentros regularmente para complementar nuestra formación.

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN OSTEOPOROSIS 2017



Programa preliminar

Viernes, 27 de enero

- 18:30 Entrega de documentación
- 18:45 **Inauguración**
Dr. Esteban Salas Heredia
Presidente de la SVR
- Sesión 1**
19:00–19:40 **Moderador: Dr. Jose Andrés Román Ivorra**
La Osteoporosis en la Comunidad Valenciana: pasado, presente y futuro
Dr. Joan Quiles Izquierdo. Conselleria de Salut Pública
- 19:40–19:45 **Coloquio**
- 19:45–20:25 **Proyecto "Capture the Fracture": Creación de las FLS en la Comunidad Valenciana**
Dr. Jose Rosas Gómez de Salazar. Hospital "Marina Baixa". Villajoyosa
- 20:25–20:30 **Coloquio**
- 21:00 **Cena de trabajo**

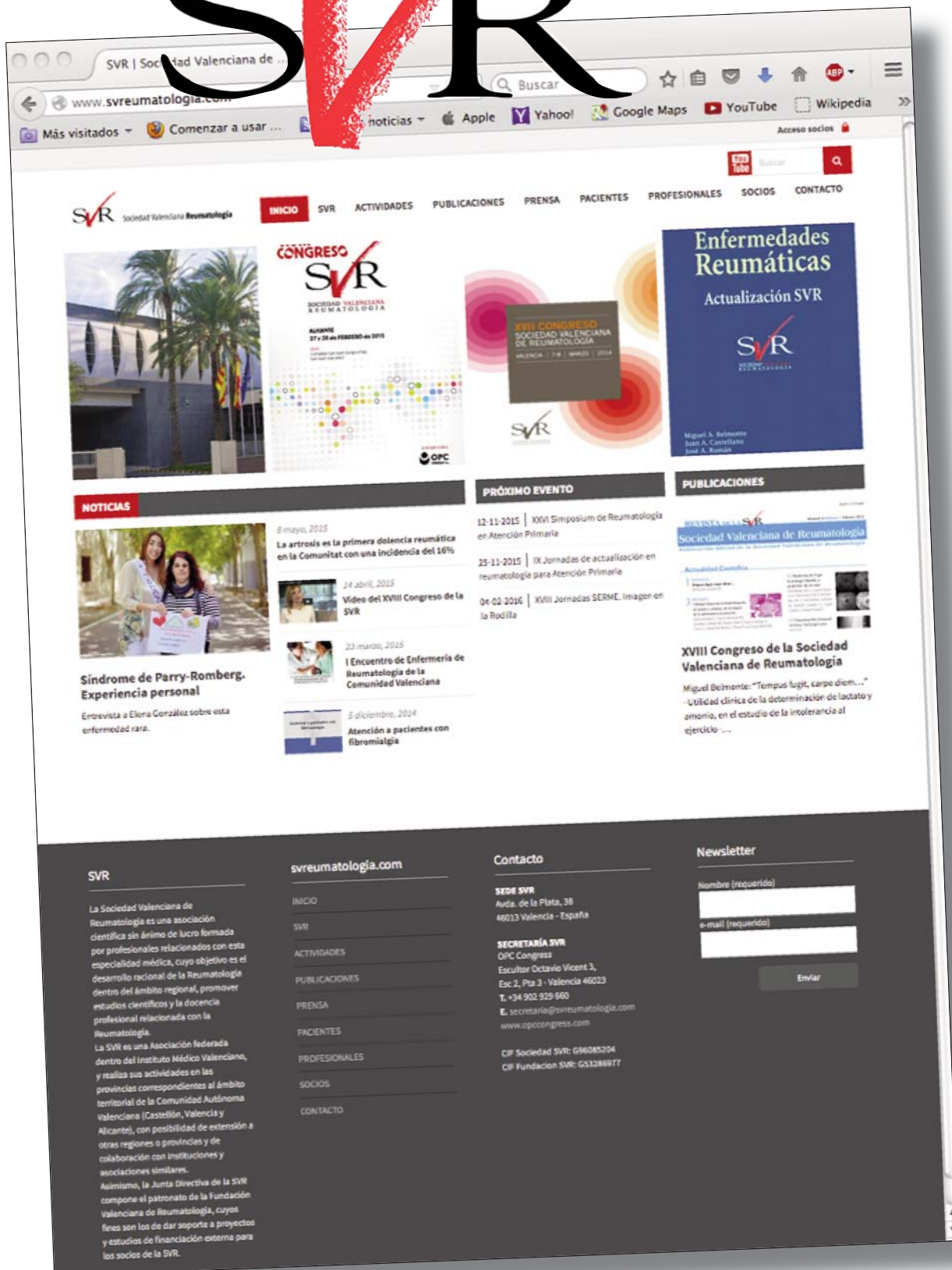
Sábado, 28 de enero

- Sesión 2**
9:30–10:10 **Moderador: Dr. Esteban Salas Heredia**
Avances en la fisiopatología del remodelado y modelado óseos
Dr. Jesús González Maciás HU Marqués de Valdecilla. Santander
- 10:10–10:15 **Coloquio**
- 10:15–10:55 **Antirresortivos: ¿demasiados o demasiado pocos?**
Dr. Joan Miquel Nolla Solé. H U Bellvitge. Barcelona
- 10:55–11:00 **Coloquio**
- 11:00–11:15 **Café**
- Sesión 3**
11:15–11:55 **Moderador: Dr. Javier Calvo Catalá**
Tratamiento con osteoformadores. Mito o realidad
Dr. Fernando Marín. Lab. Lilly. Madrid
- 11:55–12:00 **Coloquio**
- 12:00–12:40 **Estrategias terapéuticas: ¿Qué, cuándo y cómo?**
Dr. Adolfo Díez Pérez. Hospital del Mar. Barcelona
- 12:40–12:45 **Coloquio**
- 12:45–13:00 **Resumen y clausura**
- 13:30 **Comida - Buffet**



Organiza: Sociedad Valenciana de Reumatología/Fundación de la Sociedad Valenciana de Reumatología
Comité científico: Dr. Javier Calvo Catalá, Dr. Esteban Salas Heredia
Empresas colaboradoras: Amgen y Lilly
Secretaría: OPC Congress secretaria@svreumatologia.com

SVR



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

¡Entra y consúltala!