

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

1 EDITORIAL

Microbiota intestinal y hueso
Del Pino Montes J

5 ORIGINAL

Actividad de la consulta de enfermería en un Servicio de Reumatología

Balaguer Trull I, Martín de la Leona Miñana R, Campos Fernández C, Rueda Cid A, de la Morena Barrio I, Pastor Cubillo MD, Lerma Garrido JJ, Calvo Català J

9 REVISIONES

Osteonecrosis múltiple:

Revisión a propósito de 3 casos

Rueda Cid A, Campos Fernández C, Pastor Cubillo MD, de la Morena I, Balaguer Trull I, Lerma JJ, Calvo Català J



13 Actualización en vasculitis sistémicas
Ortiz Sanjuán F

17 Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide

Martínez-Ferrer A, Aguilar Zamora M, Montolio Chiva L, Valls Pascual E, Ybáñez García D, Alegre Sancho JJ

23 ALGORITMOS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICOS

Nódulos reumatoides pulmonares

Castellano Cuesta JA, Alegre Sancho JJ, Fernández Matilla M, Fernández-Llanio Comella N, Belda Ramirez J, Simó Esteve L

26 Taponamiento cardiaco en la artritis reumatoide

Castellano Cuesta JA, Fernández Matilla M, Fernández-Llanio Comella N, Pérez Torres A, Kot Baixauli P

29 Valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

Robustillo Villarino M, Alegre Sancho JJ

32 CASOS CLÍNICOS

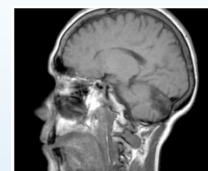
Urticaria vasculitis normocomplementica: a propósito de un caso

Miñarro García R, Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Tevar Sánchez M, Galicia Puyol S



34 Afectación vascular del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren: a propósito de un caso

Martínez Vidal MP, Molina Jaime JA, Martín Doméneq R, Fernández Carballido C



37 The rough walking: an interesting symptom of myositis ossificans traumatica in a patient with Missouri syndrome; succinct review

Fernández Matilla M, Alonso Manjarres A, Fernández-Llanio Comella N, Castellano Cuesta JA

40 Hidradenitis suppurativa, otra manifestación paradójica de las terapias biológicas

De la Morena I, Campos C, Rueda A, Pastor D, Lerma J, Balaguer I, Tomas G, Gali M, Guinot J, Calvo J

42 GALERÍA DE IMÁGENES

Úlcera oral por metotrexato

Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Tevar Sanchez M, Galicia Puyol S

42 Osteopetrosis

Montolio Chiva L, Aguilar Zamora M, Orenes Vera AV, Valls Pascual E, Ybáñez García D, Martínez Ferrer A, Alegre Sancho JJ



43 ENFERMERÍA REUMATOLÓGICA

Recomendaciones de cuidado del pie en artritis reumatoide

Padrós Flores N, Alonso Montero C

45 Mi experiencia en una consulta de Enfermería de Reumatología

Gutiérrez Jiménez L

47 III Jornada de Enfermería Reumatológica de la Comunidad Valenciana

Cano Pérez C, Balaguer Trull I

49 PRÓXIMAS REUNIONES Y ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

- 16-17 Noviembre 2017/ XXVIII Symposium de Reumatología
- 14 y 21 Noviembre 2017/ II Taller de Ecografía
- 24 Noviembre 2017/ Jornada de Avances en Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas para atención primaria y especialidades
- Diciembre 2017/ Jornada de puesta al día en LES
- Becas de Ayuda a la Publicación Científica de la FVR

PROGRAMA COMPLETO
EN PÁGINA 49

XXVIII Simposium de Reumatología

RELEVANCIA DE LA PATOLOGÍA REUMATOLÓGICA
EN ASISTENCIA PRIMARIA

Juan José Alegre Sancho
Mariano Andrés Collado
Isabel Balaguer Trull
Miguel Angel Belmonte Serrano
Javier Calvo Catalá
Cristina Campos Fernández
Amparo Casado Poveda
Juan Antonio Castellano Cuesta
Arantxa Conesa Mateos
Isabel de la Morena Barrio
Carlos Feded Olmos
Nagore Fernández-Llanio Comella
María Dolores García Armario
José Ivorra Cortés

INSCRIPCIONES GRATUITAS
hasta el 16 de octubre
gomez_joa@gva.es
Teléfono: 963.131.800 Ext. 437231
Teléfono directo Generalitat: 437231

16 y 17 de noviembre

Salón de Actos del Consorcio Hospital General
Universitario de Valencia (Avda. Tres Cruces 2, Valencia)
Jueves 16 y viernes 17 de noviembre de 9 a 14h.

Declarado de INTERÉS CIENTÍFICO por:
Sociedad Valenciana de Reumatología
Sociedad Española de Reumatología

Declarado de INTERÉS SANITARIO por:
Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Juan José Lerma Garrido
Sonia Muñoz Gil
Adriana Mabel Prina López
María José Pozuelo López
Montserrat Robustillo Villarino
José Román Ivorra
José Rosas Gómez de Salazar
Amalia Rueda Cid
Carlos Santos Ramírez
José Miguel Senabre Gallego
Francisca Sivera Mascaró
Maribel Tevar Sánchez
Pilar Trenor Larraz
Elia Valls Pascual
Vicente Vila Fayos

organiza

SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA Y
METABOLISMO ÓSEO



CONSORCIO
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALENCIA

colabora



FUNDACIÓN
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALENCIA

Sociedad Española de
Reumatología



Revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología

EDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta
jucascu60@gmail.com

COEDITOR

Juan José Alegre Sancho

SECRETARIO DE REDACCIÓN

**Antonio Álvarez de Cienfuegos
Rodríguez**

COMITÉ EDITORIAL

Alejandra Begazo Cruz

Cristina Campos Fernández

Arantxa Conesa Mateos

Carlos Manuel Feced Olmos

Cristina Fernández Carballido

Meritxell Fernández Matilla

Ana Martínez Cristóbal

Angels Martínez Ferrer

Mari Paz Martínez Vidal

Mauricio Mínguez Vega

Sonia Muñoz Gil

Francisco Miguel Ortiz Sanjuán

Juan Alberto Paz Solarte

Montserrat Robustillo Villarino

Amalia Rueda Cid

Francisca Sivera Mascaró

María Isabel Tévar Sánchez

Elia Valls Pascual

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 Mollá

Vocal Alicante

Carlos Santos Ramirez

Vocal Castellón

Ana Victoria Carro Martínez

Vocal Valencia

Isabel Martínez Cordellat

Avda de la Plata, 20

46013 Valencia

www.svreumatologia.com

Microbiota intestinal y hueso

DEL PINO MONTES J

Profesor Titular de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca

E

n las últimas décadas hemos sido testigos de una progresiva complejidad del metabolismo óseo, pero esta nueva perspectiva resulta sorprendente. Sus conexiones alcanzan al entorno microbiano y ante esta situación surgen algunas preguntas. ¿Puede influir realmente la microbiota intestinal en la salud ósea? ¿Cómo se produce esta relación? ¿Estamos ante una nueva diana terapéutica para osteoporosis postmenopáusia?

Estamos en un cambio de paradigma en el campo de la biomedicina al descubrirse las interacciones del organismo humano con su entorno y su repercusión en órganos y sistemas distantes. Microbioma y microbiota son términos cada vez más relacionados con la regulación de numerosas funciones fisiológicas¹. El hueso es un tejido que no escapa a esta relación y los datos confirman la influencia de la microbiota en su regulación metabólica. La microbiota, hasta no hace mucho tiempo llamada flora bacteriana, y su genoma, el microbioma, establecen relaciones de simbiosis a través de las barreras epiteliales de piel y mucosas. La visión del organismo humano desde el punto de vista biológico se ha ampliado considerando que el microbioma es un segundo genoma humano. Como es fácil de entender, el estudio de estas relaciones es enormemente complejo y ha sido posible por el desarrollo y potenciación de técnicas de estudio genético como la secuenciación del gen 16S rRNA que permite analizar grandes masas de bacterias.

El gran número de especies bacterianas de la microbiota fluctúa día a día en base a los cambios de la dieta, pero en general retiene su estado constitutivo basal a pesar de posibles disrupciones transitorias. Por ello se considera que la composición de microbioma en cada individuo es única, de un modo semejante a las diferencias individuales de las huellas dactilares. Factores como la nutrición, la genética, el grado de obesidad y la inmunidad contribuyen a esa diversidad. La microbiota de cada una de las superficies corporales es diferente. La mayor diversidad microbiana se encuentra en el tracto intestinal y en la boca. La microbiota intestinal² es la más abundante y la más aislada del exterior. Existe una relación simbiótica importante con el huésped conocida desde hace tiempo: la ayuda para la digestión, producción de vitaminas y control de las bacterias patógenas. Algunos autores consideran la microbiota intestinal como un órgano endocrino.

La relación entre bacterias intestinales y huésped va mucho más allá de esas acciones. En el intestino estimula la proliferación y supervivencia celular, y refuerza su función de barrera. Esta ingente cantidad de bacterias y su genoma supone una enorme producción de estímulos antigénicos que modulan el sistema inmunológico, local y sistémico, del huésped. Es de sobra conocido que las disbiosis o alteraciones de la flora intestinal agravan las enfermedades inflamatorias intestinales y promueven el desarrollo de tumores intestinales, como el cáncer de colon. Pero su influencia también se siente en otros órganos distantes como el pulmón, el sistema nervioso central, el aparato cardiovascular, el aparato locomotor y el tejido adiposo, o en el control de la diabetes³. El reumatólogo ya está familiarizado con la relación entre modificaciones de la microbiota intestinal y las enfermedades reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide, la artritis crónica juvenil, la artritis psoriásica o las espondiloartritis^{4,5}. Sin embargo, no es tan conocida su relación

con las enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis. Ya se dispone de numerosos datos que avalan la teoría de una modulación de la masa ósea por la microbiota intestinal⁶. El mecanismo de esta modulación es poco conocido y complejo. Al menos, se ve influido por acciones sobre el sistema inmunológico, el sistema endocrinológico, el eje intestino-cerebral y la absorción de calcio, o por la translocación de contenidos bacterianos a través de la barrera intestinal.

Influencias de la microbiota sobre el hueso

En numerosos modelos experimentales murinos se ha demostrado que la microbiota intestinal es imprescindible para la maduración del sistema inmunológico desde el nacimiento. La mucosa intestinal es un lugar de intercambio de moléculas con la luz intestinal. Hay una comunicación entre la luz intestinal y la submucosa que se hace a través del espacio paracelular. El intestino controla el tráfico molecular e impide el paso de moléculas con un tamaño superior a 3.5 kDa. Las células inmunes, entre ellas linfocitos T y células dendríticas interactúan con la flora microbiana intestinal que emigran a los ganglios linfáticos e inducen respuestas inmunes pro o anti-inflamatorias⁷. La inmunidad innata, a través de la activación de los receptores similares al “toll” (TLR) tiene un destacado papel en el mantenimiento de la barrera intestinal y el control de las bacterias patógenas⁸. Las bacterias intestinales producen una extraordinaria cantidad de metabolitos y antígenos. Entre esos metabolitos destacan cadenas cortas de ácidos grasos (SCFA) y el polisacárido A que activan la inmunidad innata y esta, a su vez, promueve la diferenciación de linfocitos T⁹. Algunos metabolitos son absorbidos y llegan hasta los receptores de las células óseas, concretamente al TLR2, que responde a peptidoglicanos, el TLR4, que responde a lipopolisacáridos, y el TLR5, que responde a flagelina. Aunque el paso a través de la mucosa está restringido, sí permite que algunos antígenos bacterianos alcancen la submucosa y puedan activar directamente el linfocito T⁸. El resultado es el aumento de células CD4⁺ naïve que son promocionadas hacia líneas de respuesta Th17, Th1 y T-reg¹⁰. Como resultado, hay una elevación de IL6, IL23 e IL1. Durante la última década se ha desarrollado la osteoimmunología, que nos ha permitido conocer que la regulación del metabolismo óseo está estrechamente relacionada con el sistema inmunológico. La activación de la inmunidad innata y adaptativa por la microbiota explica en gran medida su influencia sobre el hueso. La expansión de células Th17 tiene como resultado final la activación del sistema RANK-RANKL-OPG. Al incremento de la expresión de IL17, le acompañan el de otras citocinas proinflamatorias, TNF, IL1, IL6, y también RANKL, así como niveles bajos de IFN gamma. Este patrón de citocinas promueve una intensa actividad osteoclastogénica y un aumento de la resorción ósea, no solo por el incremento de la producción de RANKL por los linfocitos, sino por el estímulo de TNF, IL1 e IL6 sobre la expresión de RANKL por otras células óseas¹¹.

A pesar de que la relación intestino-hueso es predominantemente inmunológica, se conocen otros mecanismos implicados. Uno de ellos es la activación de las vías de señalización de

RUNX y OPG de las células óseas por los metabolitos bacterianos SCFA, que modulan directamente la formación y mineralización ósea. La OPG bloquea la acción del RANKL y, por tanto, la osteoclastogénesis. Esto conlleva una reducción de la resorción ósea y el desarrollo de una neta acción anabólica ósea. Por otro lado, el aumento de la producción de serotonina activa el eje intestino-cerebro, y se acompaña también de efectos óseos, como se ha podido comprobar al observar un aumento de la masa ósea tras el bloqueo de la producción de serotonina¹². Otras influencias endocrinas se producen a través del aumento en la producción de IGF-I intestinal¹³, cuya acción anabólica ósea es bien conocida.

Microbiota y hueso in vivo

En los últimos 5 años se han publicado numerosas evidencias de la influencia de la microbiota en el hueso en situaciones “in vivo”. Varios estudios han explorado el comportamiento del tejido óseo en ausencia de microbiota. Cuando los ratones son aislados de contacto con gérmenes desde el nacimiento, desarrollan más hueso cortical y trabecular que los controles con microbiota convencional. Estos ratones tienen menos linfocitos T CD24⁺, menos citocinas osteoclastogénicas y menos osteoclastos en su médula ósea. A las 9 semanas de vida su masa ósea es casi 40% mayor que la de los controles. Este crecimiento se revierte acercándose a los valores controles cuando se restituye la flora intestinal¹⁴. Este tipo de estudios tiene un sesgo en relación con la microbiota “normal” de los animales controles, ya que hay que contar con las diferencias entre los centros de investigación debidas a la situación ambiental y la alimentación de cada animalario. Otro modelo que ha sido muy estudiado es la modificación de la flora bacteria con antibióticos. Administrados a dosis infraterapéuticas aumentan la masa ósea y previene la pérdida ósea que se observa tras la ovariectomía. Estos cambios se han observado con penicilina y tetraciclina, y pueden considerarse un dato más de la relación entre microbiota y hueso¹⁵. En una reciente revisión, se señala la posible relación de este fenómeno con la industria alimentaria, en la que se utilizan antibióticos para conseguir un aumento de peso de distintos animales, y se pregunta si este aumento de peso puede ser en parte debido al aumento de su masa ósea⁶.

Microbiota y hueso en la deficiencia estrogénica

La base etiopatogénica de la osteoporosis postmenopáusica y experimental por ovariectomía es la deficiencia estrogénica. Este déficit explica la pérdida ósea que se observa en ambas situaciones y se acompaña de un incremento de los niveles de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la potenciación de la osteoclastogénesis. También se aumenta la expresión de RANKL que procede de varios tipos de células: hematopoyéticas, linfocitos T y B, osteoblastos y osteocitos. La mayor parte del RANKL se produce habitualmente en el osteocito, pero en la mujer postmenopáusica se observa además una expansión de células T y B que expresan RANKL, TNF e IL1. Esta sobreexpresión de citocinas es, en parte, responsable de la mayor pér-

dida ósea relacionada con la falta de estrógenos. De hecho, el bloqueo de estas citocinas con anticuerpos monoclonales se acompaña de una reducción de la pérdida ósea. Además, se potencia la respuesta celular Th17 en animales ovariectomizados y en la mujer con osteoporosis postmenopáusica, en la que los niveles séricos de IL17 están elevados. En esta acción participan TGF-beta, IL6, IL1 y TNF. Los estrógenos bloquean esta respuesta, a la vez que reducen las células Th17 y previenen la pérdida ósea asociada a la ovariectomía¹⁵.

Pero, ¿cuál es la situación de la microbiota intestinal en esta situación de insuficiencia estrogénica? La disminución de esteroides sexuales aumenta la permeabilidad intestinal por debilitación de la barrera. Esta circunstancia conduce a un aumento de translocación bacteriana y de los niveles de citocinas proinflamatorias. El incremento de la permeabilidad se debe a una reducción de la transcripción de algunas proteínas, como las de la familia Claudin (Claudin 2,3 y 15), necesarias para mantener la integridad estructural y funcional de las uniones "gap" intercelulares en el endotelio de la mucosa intestinal⁶. Este aumento de la permeabilidad permite la llegada a la submucosa de mayor carga antigénica bacteriana, con el consiguiente incremento de la respuesta inmune con expansión de células Th17 y de expresión de citocinas proinflamatorias¹⁶. También aumentan los niveles circulantes de endotoxina. Estos mecanismos son responsables, al menos en parte, del aumento de la resorción ósea que se observa cuando se reducen los niveles de estrógenos.

Manipulación de la microbiota y su repercusión en el hueso: prebióticos y probióticos

Los prebióticos son ingredientes de la alimentación no digeribles que son capaces de cambiar la actividad del microbioma. Muchos son fibras que se encuentran en muchas hortalizas. Son necesarios para el mantenimiento de la biodiversidad de la flora intestinal. Las bacterias disponen de enzimas para la digestión de estas fibras, a la vez que se producen metabolitos como los SCFA que entre otras cosas estimulan la actividad innata y permiten restaurar la integridad y las mejores condiciones de la mucosa intestinal¹⁷. Los probióticos son microorganismos viables que se administran con la alimentación con la intención de modificar la flora intestinal. A la vez, y de ese modo, confieren beneficios en salud, entre ellos en la salud ósea. Son usados desde la antigüedad para la fermentación de productos lácteos. Los más conocidos son microorganismos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Numerosos estudios han proporcionado datos acerca de la influencia de la manipulación de la microbiota sobre el hueso. En diversos modelos animales, la administración de probióticos consigue aumentar la masa ósea y prevenir la pérdida ósea que aparece tras la ovariectomía. Así se ha comprobado con el uso de *Lactobacillus helveticus* y *Lactobacillus reuteri* 6475. Curiosamente esta cepa no consigue los mismos resultados según el sexo en los machos consigue un aumento de la masa ósea, pero en las hembras solo en las ovariectomizadas¹⁸. Algunos

autores han encontrado que la leche de soja fermentada con *Lactobacillus* tiene un efecto óseo similar a los bisfosfonatos. En algunos estudios, la prevención de la pérdida ósea se observa principalmente en el hueso cortical pero no en el trabecular. En estos animales se encontró una reducción de citocinas proinflamatorias, TNF e IL1, así como una reducción de la activación de células T que se observa en la ovariectomía.

El mecanismo por el que los probióticos actúan sobre el metabolismo óseo no es suficientemente conocido y probablemente es diferente con cada uno de las cepas microbianas¹⁹. Se ha comprobado que estas bacterias tienen capacidad para la producción de vitaminas D, C y K, todas ellas fundamentales para el mantenimiento de la salud ósea. Otro mecanismo invocado es la influencia de los SCFA en la reducción de PTH, que se ha observado en algunos estudios y que contribuiría a disminuir la resorción ósea. En presencia de fitoestrógenos procedentes de la dieta, como las isoflavonas de la soja, algunas bacterias producen metabolitos que aumentan su biodisponibilidad y la bioactividad estrogénica. Por otra parte, algunos lactobacilos consiguen un efecto antiinflamatorio intestinal con reducción de citocinas proinflamatorias TNF, IL1, IL6 e IL17. Por último, se ha encontrado que el *Lactobacillus helveticus* aumentaría la absorción intestinal de calcio y podría contribuir de este modo a un aumento de la masa ósea¹⁹.

En conclusión, estamos ante un nuevo paradigma que relaciona nuestra microbiota y microbioma intestinal con el metabolismo óseo. Los mecanismos implicados en esta relación todavía no son muy conocidos, pero parece fundamental la activación de la inmunidad innata y adaptativa, aunque probablemente están implicados otros mecanismos. Existen experiencias terapéuticas de corrección de la microbiota intestinal mediante trasplante bacteriano fecal en algunas disbiosis graves. Otra forma de modificar la composición de la flora intestinal es la administración de prebióticos y probióticos, que se acompaña de un aumento de la masa ósea y pasan a ser una opción barata y segura para mejorar la salud ósea. Sería conveniente continuar los estudios de la microbiota intestinal como diana terapéutica para las enfermedades metabólicas óseas. En un futuro, algunos pacientes podrían beneficiarse del análisis de su microbiota para corregirla y restablecer una composición más sana mediante dieta, prebióticos, probióticos o, incluso, trasplante fecal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44.
- 2.- Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, Akoubi H, Al-Bizri H, Aliu AF, et al. Human Gut Microbiota: Toward an Ecology of Disease. *Front Microbiol.* 2017;8:1265.
- 3.- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148(6):1258-70.
- 4.- Bravo-Blas A, Wessel H, Milling S. Microbiota and arthritis: correlations or cause? *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):161-7.

- 5.- Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol*. 2015;159(2):154-62.
- 6.- Jones RM, Mülle JG, Pacifici R. Osteomicrobiology: The influence of gut microbiota on bone in health and disease. *Bone*. 2017 Apr 27; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328217301485>.
- 7.- Kamada N, Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. *J Immunol*. 2013;190(4):1389-95.
- 8.- Yiu JHC, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(1):13-20.
- 9.- D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int*. 2017 Sep 30; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965190>.
- 10.- Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol*. 2015;6:639.
- 11.- Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover - role of the immune system. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(9):518-32.
- 12.- de Vernejoul M-C, Collet C, Chabbi-Achengli Y. Serotonin: good or bad for bone. *Bonekey Rep*. 2012;1:120.
- 13.- Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2016;113(47):E7554-63.
- 14.- Chen Y-C, Greenbaum J, Shen H, Deng H-W. Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3635-46.
- 15.- Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(2):69-74.
- 16.- Denning T, Walker L, Tyagi A, Adams J, Weitzmann M, Pacifici R, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Immunol*. 2016;187(2):733-47.
- 17.- McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(6):363-71.
- 18.- Li J-Y, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2049-63.
- 19.- Xu X, Jia X, Mo L, Liu C, Zheng L, Yuan Q, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res*. 2017;5:17046.

Actividad de la consulta de enfermería en un Servicio de Reumatología

BALAGUER TRULL I, MARTÍN DE LA LEONA MIÑANA R, CAMPOS FERNÁNDEZ C, RUEDA CIDA, DE LA MORENA BARRIO I, PASTOR CUBILLO MD, LERMA GARRIDO JJ, CALVO CATALÀ J

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

Correspondencia: I Balaguer Trull - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ isabt_86@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Valorar la actividad de la consulta de enfermería en el Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo del Hospital General Universitario de Valencia.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se mide la actividad de la consulta de enfermería durante el año 2016 y se comparan los resultados obtenidos con los del año anterior y con los presentados en un estudio a nivel nacional en el que se evaluaron todas las actividades de enfermería detalladas por el Grupo de Trabajo de Enfermería de la Sociedad Española de Reumatología (GTESER).

Resultados: Se analizan las actividades realizadas en la consulta de enfermería, diferenciándolas según los códigos asistenciales en los que se definen. Se observan un total de 509 (25,8%) actividades incluidas

en la agenda ME47: Intervenciones de Enfermería, 654 (41%) en la agenda ME48: Consulta Telefónica y 809 (33,2%) en la agenda ME49: Consulta presencial, educación y valoración. En comparación con el año 2015 se observó un incremento significativo en todas las agendas, y según los datos del estudio analizado, las actividades coinciden con las que se llevan a cabo por un mayor número de profesionales a nivel nacional.

Conclusiones: Las actividades realizadas por los profesionales de enfermería cobran mayor importancia con el paso de los años, aumentando tanto la cantidad como la calidad de éstas. Además, la consulta del Hospital General Universitario de Valencia cumple con todos los estándares de calidad publicados por la Sociedad Española de Reumatología.

Palabras clave: Enfermería reumatológica, enfermería, consulta de enfermería.

INTRODUCCIÓN

“Enfermería es aquella disciplina cuya función es ayudar al individuo sano o enfermo en la realización de aquellas actividades que contribuyan a su salud o recuperación, y que realizaría sin ayuda si tuviese la fuerza, voluntad o conocimiento necesario, haciéndolo de tal modo que se le facilite su independencia lo más rápido posible”¹.

La base de la práctica enfermera es proporcionar las herramientas necesarias para fortalecer la salud y no centrarse sólo en la enfermedad, por lo que se hace necesario la creación de las consultas de enfermería con el objetivo de facilitar la independencia del paciente y realizar un seguimiento más estrecho de éste.

Con el paso de los años y el avance de la medicina, se exige la especialización

de todos los profesionales de la salud, incluyendo a los de enfermería. Desde hace décadas, la especialización de enfermería reumatológica está reconocida en varios países de Europa, y aunque en nuestro país aún no está reconocida, desde 1980 se comienza a integrar la enfermería en los servicios de reumatología².

La Sociedad Española de Reumatología, en su libro Estándares de tiempos de proceso y calidad asistencial en reumatología, recomienda que en una unidad de reumatología haya una consulta de enfermería³. Las consultas de enfermería en reumatología son modelos organizativos asistenciales centrados en el paciente reumatológico en el ámbito de competencias de enfermería. Las actividades llevadas a cabo por este

colectivo se registran por el GTESER, aunque actualmente la única publicación existente sobre ellas es la realizada por el Grupo de Enfermería de la Sociedad Valenciana de Reumatología en la que se detallan las actividades realizadas en la consulta de enfermería de esta comunidad⁴.

En este trabajo se detallan las actividades de enfermería llevadas a cabo en el Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Valencia durante el año 2016, clasificándolas en diferentes códigos asistenciales según su finalidad y se compara con la actividad del año anterior y con los registros realizados por el GTESER de las actividades de enfermería en reumatología publicadas recientemente en un estudio⁵.

MÉTODOS

El Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Valencia cuenta con la presencia de un profesional de enfermería a tiempo completo y otro a tiempo parcial. La actividad realizada por enfermería se planifica en base a una serie de objetivos en los cuales el paciente es el centro de atención: promoción de la salud a través de la educación sanitaria, mejora de la calidad asistencial, seguimiento más estrecho de determinadas patologías, adiestramiento del paciente en la propia administración de tratamientos, monitorización de los posibles efectos adversos, apoyo y mayor adherencia terapéutica y metrología y cumplimentación de test de valoración funcional.

Las actividades llevadas a cabo en la consulta de enfermería se codifican y clasifican en tres agendas diferentes según su finalidad, permitiendo de esta forma una programación a corto, medio y largo plazo y de forma conjunta o independiente de la consulta médica, de todo el trabajo realizado por los profesionales de enfermería. Las tres agendas agrupan la actividad de enfermería y se definen a través de unos códigos asistenciales: ME47: Intervenciones de Enfermería, ME48: Consulta Telefónica y ME49: Consulta presencial, educación y valoración. En cada una de las agendas se incluyen los procedimientos correspondientes y las técnicas más comunes y de mayor utilidad para los pacientes reumatológicos.

La agenda de intervenciones de enfermería comprende las siguientes actividades: extracciones analíticas, realización de pruebas de detección de tuberculosis (Mantoux/Booster), administración de tratamientos (subcutáneos, intramusculares o intravenosos), colaboración con el reumatólogo en infiltraciones y artrocentesis y participación en ensayos clínicos.

En la agenda de la consulta telefónica se incluyen todas aquellas llamadas realizadas o recibidas tanto de forma programada como urgentes. Todas las llamadas se clasifican según el motivo de la consulta en: dudas respecto al tratamiento, efectos adversos del tratamien-

to, relacionadas con la actividad de la enfermedad, resultado de analíticas, gestión de citas, consulta de osteoporosis, control adhesión terapéutica y otros. En estos registros también se detalla el diagnóstico del paciente, el médico responsable, si la consulta ha sido resuelta, si ha precisado la intervención del reumatólogo y si ha precisado acudir a consulta.

Finalmente, la agenda de la consulta presencial, educación y valoración, abarca todas aquellas actividades realizadas de forma presencial en la consulta de enfermería y destinadas a la educación y valoración del paciente en diferentes situaciones y patologías reumatológicas. Esta consulta se gestiona de forma programada por parte de enfermería o derivada de la consulta médica. En esta agenda se diferencian dos tipos de prestaciones: 1. Valoración integral del paciente, que incluye la determinación de parámetros morfométricos (edad, peso, talla, IMC, perímetro abdominal, tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno), entrevista sobre hábitos de vida (trabajo, ejercicio, hábitos tóxicos...), realización del test de valoración funcional correspondientes a cada una de las patologías (HAQ, EVA, DAS28, BASDAI, BASFI, SLEDAI) e índices metrológicos de las espondiloartropatías (distancia dedos-suelo, mentón-esternón, occipucio-pared, expansión torácica y Schöberg modificado), valores necesarios para poder elaborar un plan de cuidados específicos de enfermería y adaptado a las necesidades de los pacientes; y 2. Educación sanitaria, que comprende la información acerca de las enfermedades y tratamientos, el adiestramiento en la autoadministración de los fármacos subcutáneos (metotrexato, biológicos o PTH), educación sobre higiene postural, ejercicios, terapias para mejorar la movilidad y disminuir el dolor, educación sobre nutrición (osteoartritis, osteoporosis y gota) y recomendaciones y consejos para la osteoporosis.

Asimismo, los profesionales de enfermería también realizan tareas de docencia e investigación. Se participa

en estudios de investigación del área de enfermería, se colabora en estudios del servicio de reumatología, se imparte docencia a pacientes y otros profesionales de enfermería además de participación en charlas y congresos, y se es miembro de diferentes grupos de trabajo de las sociedades de reumatología.

Los datos cuantificados en las agendas de enfermería durante el año 2016 se comparan con los del año 2015 y con los obtenidos en un estudio reciente de Fernández Sánchez SP et al.⁵, en el que se describen a nivel nacional todas las actividades de enfermería recogidas por el GTESER, además de las necesidades y disponibilidad de medios estructurales con los que cuentan las diferentes consultas de enfermería de reumatología de nuestro país.

RESULTADOS

Durante el año 2016 se han registrado un total de 1.972 actividades realizadas por enfermería del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Valencia. La actividad de enfermería se realiza en consultas externas, disponiendo para ello de un despacho propio, agenda propia y consulta telefónica. Disponer de estos medios estructurales facilita la realización de gran parte de las actividades que si no se contara con ellos no se podrían llevar a cabo además de proporcionar una mayor intimidad al paciente y facilitar la gestión del tiempo para cada una de las actividades.

Las intervenciones de enfermería constituyeron el 25,8% (n=509) del total de las actividades, la consulta telefónica el 33,2% (n=654) y la consulta presencial fue la de mayor actividad con el 41% (n=809) del total, todas ellas reflejadas en la tabla 1.

En cuanto a las actividades incluidas en la agenda de intervenciones, las más comunes fueron las extracciones analíticas (48,5%; n=247), seguidas de las actividades de colaboración con el médico, infiltraciones y artrocentesis (21,4%; n=109), la administración de tratamientos subcutáneos, intramusculares e intravenosos (20,1%; n=102) y la participación en ensayos clínicos (10%; n=51).

En la agenda telefónica se realizaron y recibieron un total de 654 llamadas, de ellas 509 fueron programadas (78%) y 145 a demanda por los pacientes (22%). El 100% de las consultas fueron resueltas, ya sea de forma independiente por enfermería o mediante la intervención del reumatólogo, y sólo el 3% precisó acudir a la consulta debido al motivo de su consulta.

Finalmente, las actividades comprendidas en la agenda de la consulta presencial fueron las más numerosas. Se registraron un total de 327 (40,4%) actividades de educación sanitaria, que comprenden todas las descritas anteriormente, y 482 (59,6%) actividades incluidas en el apartado de valoración del paciente.

Comparando todas estas actividades con las descritas en el artículo de Fernández Sánchez et al. se observan un gran número de similitudes. Las actividades más comunes descritas en este trabajo realizadas por un mayor número de profesionales a nivel nacional son la administración, monitorización, coordinación y gestión de fármacos biológicos, el seguimiento de terapias, el entrenamiento en la autoadministración, la colaboración en artrocentesis e infiltraciones y la participación en estudios de investigación. Todas ellas son actividades que se realizan en nuestro servicio de forma común y que aumentan progresivamente con el tiempo.

También se ha realizado una comparación de la actividad realizada por enfermería en los años 2015 y 2016 (Figura 1), observando un aumento significativo en todas y cada una de las agendas de enfermería. De esta manera queda demostrado que la actividad enfermera es fundamental en el Servicio de Reumatología ya que mejora no sólo la asistencia que reciben los pacientes sino también la calidad de ésta. El aumento de la actividad de enfermería supone un avance importante ya que conlleva una mayor implicación en el seguimiento de los pacientes y una mayor satisfacción de éstos.

En 1 año se observa un importante aumento del trabajo realizado por enfer-

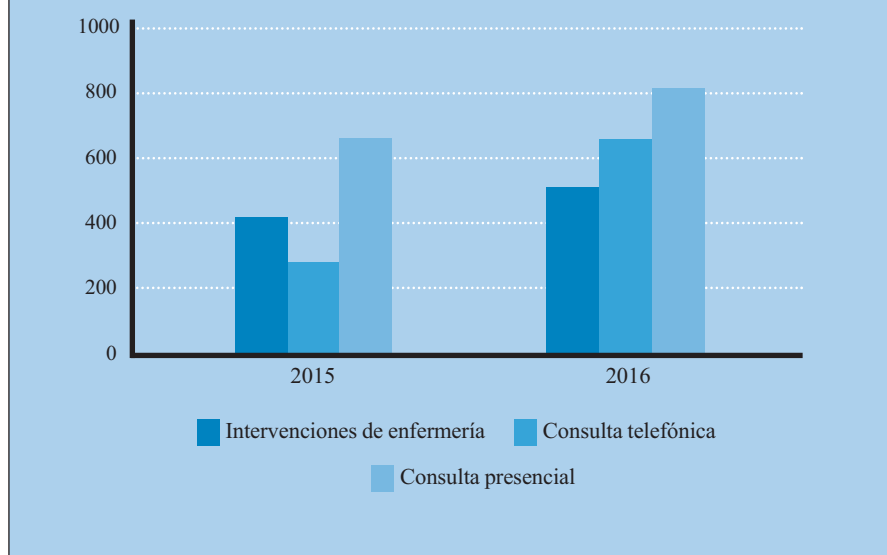
TABLA 1

ACTIVIDADES REALIZADAS POR LOS PROFESIONALES DE ENFERMERÍA

Actividades	Porcentajes
<i>Intervenciones de enfermería</i>	25,8 (509)
Extracciones analíticas	48,5 (247)
Colaboración con el médico	21,4 (109)
Administración de tratamientos	20,1 (102)
Ensayos clínicos	10 (51)
<i>Consulta telefónica</i>	33,2 (654)
Programadas	78 (509)
A demanda	22 (145)
<i>Consulta presencial</i>	41 (809)
Educación sanitaria	40,4 (327)
Valoración del paciente	59,6 (482)

FIGURA 1

COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENFERMERA AÑO 2015 Y 2016 EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA



mería en todas las áreas descritas. Las intervenciones de enfermería aumentaron un 17,8% con respecto al año 2015, la consulta telefónica fue la de mayor crecimiento con un 58,5% más de llamadas que el año anterior, y la consulta presencial sumó un 18,4% en su carga asistencial.

DISCUSIÓN

La presencia de enfermería en reumatología es una pieza clave para el desarrollo de la actividad asistencial, por ello la importancia de crear la consulta de enfermería. Hay que destacar la importancia de contar con un despacho propio, una línea telefónica y una agenda propia con

códigos asistenciales y de la informatización de la actividad desarrollada, ya que de esta forma es enfermería quien gestiona su propio tiempo y las diferentes actividades, permitiendo un mejor control y seguimiento de los pacientes y facilitando el poder documentar numéricamente la actividad del profesional de enfermería especializado.

Los resultados del presente trabajo muestran la importancia de las consultas de enfermería en reumatología. Cada vez existen más profesionales que dedican su actividad a esta disciplina médica y con el paso del tiempo y el aumento de la

esperanza de vida, el número de pacientes atendidos aumenta de forma continua, por lo que la figura de la enfermería en reumatología cobra cada vez más importancia para complementar la atención médica y mejorar la calidad asistencial percibida por nuestros pacientes, proporcionándoles mayor seguridad y autonomía en el control de su enfermedad.

En nuestro hospital se refleja este aumento de forma relevante y se favorece y motiva la participación de enfermería convirtiéndose en la figura de referencia en muchas ocasiones e implicándose en el seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Henderson VA. An overview of nursing research. Nurs Res. 1966;15:10-6.
- 2.- Moyá F, Rusiñol M, Comulada J, Martínez S, Soler R, Granados J. Actividad asistencial realizada por la enfermera de reumatología en un servicio hospitalario. Rev Esp Reumatol. 1999; 26:304-9.
- 3.- Sociedad Española de Reumatología. Estándares de tiempo de proceso y calidad asistencial en reumatología. Madrid: SER; 2006. p. 32-73.
- 4.- Grupo de Enfermería de la Sociedad Valenciana de Reumatología. Propuesta de contenidos de una consulta de enfermería en reumatología. Alicante: Consejo de Enfermería de la Comunidad Valenciana; 2013.
- 5.- Fernández Sánchez SP, et al. Actividad de la enfermera de reumatología en España. Reumatol Clin. 2017;13(1):4-9.

Osteonecrosis múltiple: Revisión a propósito de 3 casos

RUEDA CID A, CAMPOS FERNÁNDEZ C, PASTOR CUBILLO MD, DE LA MORENA I, BALAGUER TRULL I, LERMA JJ, CALVO CATALÁ J
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Correspondencia: Dra. Amalia Rueda Cid - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ ruedacid@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis (ON) es un trastorno que ha sido relacionado con múltiples procesos. Es una complicación importante que puede afectar a un grupo amplio de pacientes y que obliga a valorar diferentes factores de riesgo. Se trata de un proceso de isquemia en el hueso yuxtaarticular y se diferencian dos formas: una forma de ON en la que se produce un infarto en la médula ósea que es silente y otra que afecta a la médula cortical con una clínica florida. La osteonecrosis múltiple (ONM) es una forma inusual pero que produce discapacidad con frecuencia. Se define como ONM aquella que afecta a 3 o más regiones anatómicas separadas. La cabeza femoral es el lugar que se afecta con más frecuencia. Suele estar asociada principalmente a traumatismos, aunque también se observa en pacientes tratados con corticoides de forma prolongada y con otros tratamientos como los antirretrovirales (inhibidores de las proteasas), entre otros factores de riesgo.

Presentamos 3 casos (1 varón y 2 mujeres) de ONM: dos pacientes llevaban tratamiento con corticoides y una paciente, con antecedentes personales de infección por VIH, tratamiento antirretroviral. En dos de los casos se afectaron primero las dos caderas y en un caso ambas rodillas. Las zonas afectadas posteriormente varían en cada paciente: hombros, rodillas y un codo respectivamente.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de 57 años, varón, con ependimoma sellar tratado mediante microcirugía en 1998 y radioterapia posterior con resto tumoral permanente. Diagnosticado poco después de la cirugía de panhipopituitarismo secundario, en tratamiento con

hidrocortisona (20 mg/día), levotiroxina (100 mg/día) y testosterona intramuscular mensual. Sigue revisiones en consulta de Reumatología desde 1996 por osteoporosis secundaria y recibe tratamiento con alendronato, suplementos de calcio y vitamina D a las dosis establecidas. Como otros antecedentes personales destaca dislipemia en tratamiento con estatinas.

En 2002, cuatro años más tarde del inicio del tratamiento corticoideo, el paciente acude a nuestra consulta de forma no programada, por presentar dolor intenso, continuo y de inicio brusco en zona inguinal izquierda de varias semanas de evolución, acompañado de discreta impotencia funcional y que se agravaba con la movilización del miembro inferior izquierdo, sin traumatismo previo.

En la exploración presentaba dolor en zona inguinal izquierda a la movilización en todos los arcos, balance articular activo limitado y posición antálgica.

La analítica realizada no mostró ningún hallazgo relevante. En la radiografía simple coxofemoral se observó esclerosis subcondral, geodas, pérdida de la esfericidad de ambas cabezas femorales y ligera disminución del espacio articular de forma bilateral (Figura 1), signos sugestivos de ON de cabeza femoral bilateral.

En el estudio mediante resonancia magnética (RM) se observó una línea hipodensa en T1 y el signo de la doble línea en T2 en ambas caderas, hallazgos sugestivos de ON bilateral. Se realizó tratamiento conservador.

Cinco años después (2007), el paciente refiere omalgia izquierda de similares características. Se realiza radiografía (Figura 2) y RM de ambos hombros presentando signos de ON

bilateral con geodas subcondrales, hundimiento epifisario con pérdida de la esfericidad de ambas cabezas humerales y disminución del espacio articular.

Se opta por tratamiento conservador (analgesia y reposo). Actualmente presenta dolor mecánico de baja intensidad controlado con tratamiento analgésico y limitación de la movilidad completa de cadera y hombro izquierdo, permaneciendo las articulaciones contralaterales asintomáticas y con buena movilidad.

Durante los últimos años y hasta la última revisión (diciembre de 2016) no se han afectado otras zonas y tampoco ha requerido intervenciones quirúrgicas de las articulaciones afectadas. En el presente mantiene el mismo tratamiento excepto el alendronato que se ha suspendido por "vacaciones terapéuticas".

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 40 años, sin hábitos tóxicos, con enfermedad de Still del adulto diagnosticada a los 27 años de edad y sin otros antecedentes personales de interés. Ha estado en terapia corticoidea crónica a dosis bajas (deflazacort 6 mg) durante 7 años, además de metotrexato oral (12,5 mg/semana) y suplementos de ácido fólico. Tres años después del diagnóstico de la enfermedad de base y de estar en tratamiento con corticoides, la paciente comienza con coxalgia bilateral casi simultánea, más intensa en la cadera izquierda. La RM confirmó el diagnóstico de sospecha de ON de ambas caderas. Se consultó con traumatología que decidió tratamiento conservador en la cadera derecha e intervención quirúrgica en la cadera izquierda. En esta se practicó descompresión y relleno con injerto óseo.

FIGURA 1

RADIOGRAFÍA ANTEROPOSTERIOR DE COXOFEMORALES: SE OBSERVÓ ESCLEROSIS SUBCONDAL, GEODAS, PÉRDIDA DE LA ESFERICIDAD DE AMBAS CABEZAS FEMORALES Y LIGERA DISMINUCIÓN DEL ESPACIO ARTICULAR DE FORMA BILATERAL

**FIGURA 2**

RADIOGRAFÍA ANTEOPOSTERIOR DE HOMBRO: GEODAS SUBCONDRALES, HUNDIMIENTO EPIFISARIO CON PÉRDIDA DE LA ESFERICIDAD DE LA CABEZA HUMERAL Y DISMINUCIÓN DEL ESPACIO ARTICULAR



de rodilla derecha. Tres años más tarde comienza con molestias mecánicas en la rodilla izquierda. En la RM de la rodilla izquierda: se aprecian infartos óseos en diáfisis y metáfisis distal de fémur y región proximal de tibia y focos de osteocondritis en ambos cóndilos femorales (Figura 3). La paciente ha sido tratada de ambas rodillas con tratamiento conservador y está pendiente de infiltraciones de factores de crecimiento de plaquetas. En esta paciente se ha realizado estudio de los factores de riesgo conocidos: no ha tomado tratamiento corticoideo en los últimos 6 años, no tiene hábitos tóxicos, el perfil lipídico es normal y no presenta otras patologías de riesgo. Además, se ha realizado estudio de coagulación, niveles de proteína C y S, anticuerpos antifosfolípido y estudio de resistencia a la insulina, siendo todo ello negativo.

CASO CLÍNICO 3

Mujer de 34 años, con antecedente de infección por VIH C3 (diagnosticada a los 21 años), VHC y sarcoma de Kaposi (2006, con 24 años) que recibió quimioterapia (CAELYX®: clorhidrato de doxorubicina). Un año después comenzó con dolor insidioso en ambas rodillas. Se realiza radiología simple diagnosticándose de ON bilateral de rodillas (alteración de la congruencia articular) (Figura 4). Se consulta con cirugía ortopédica y se optó por la artroplastía total de ambas rodillas, primero la derecha y un año después la izquierda. La paciente recibía triple terapia antirretroviral (TARGA) en el momento del diagnóstico de la ON. Se remite a consulta de reumatología dos años después, por dolor agudo en codo derecho con limitación para la pronación y supinación. Se realiza radiografía simple y RM, confirmando la sospecha de osteonecrosis de codo derecho. Valorada posteriormente por traumatología, se decide tratamiento conservador. Actualmente presenta mínimas molestias en codo, aunque con limitación de movilidad. Hasta el momento no ha aparecido este cuadro en otra localización. Además, a la paciente se le realizó una densitometría ósea y presentaba osteopenia, por lo que se pautó tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D. Actualmente mantiene

Con 34 años se retira el tratamiento por estar la paciente en remisión y comunicarnos deseo gestacional, teniendo un embarazo programado. Después no se reintrodujo el tratamiento porque se mantuvo asintomática. A los 38 años, estando asintomática de su patología de base y sin tra-

tamiento, comienza con dolor mecánico leve en rodilla derecha. Se solicita estudio radiográfico de ambas rodillas que no presenta hallazgos significativos. Debido a la persistencia de la clínica se realiza RM con presencia de signos de ON grado I en cóndilo femoral externo e infartos óseos

terapia antirretroviral (Prezista®, Norvir®, Intelence®, Isentress®) con carga viral indetectable, cifras de CD4 normales y buen control lipídico.

DISCUSIÓN

La osteonecrosis (ON), también conocida como necrosis aséptica, necrosis isquémica o necrosis avascular, es un trastorno que afecta con más frecuencia a individuos jóvenes, entre la tercera y quinta décadas de la vida. La incidencia real es difícil de establecer, se estima que en Estados Unidos se diagnostican de 10.000 a 20.000 nuevos casos al año y motiva el 10% de las prótesis articulares^{1,2}. Se localiza preferentemente en las epífisis. Puede presentarse en cualquier parte del esqueleto, aunque la articulación que con más frecuencia se afecta es la cadera seguido de rodilla, zona proximal de humero y tobillos. La presentación clínica es heterogénea.

Se ha relacionado con múltiples factores, el más frecuente es el antecedente de un traumatismo con fractura de la cabeza femoral que produce la interrupción del aporte vascular normal al hueso. También se ha relacionado con luxaciones, quemaduras, traumatismo menor y embolismo graso. Otras causas no traumáticas son la radioterapia, la enfermedad de Gaucher, la anemia de células falciformes, la necrosis postirradiación, las enfermedades sistémicas autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), el trasplante de órganos, el síndrome por descompresión de los buceadores, la infección por VIH y el tratamiento con glucocorticoides³⁻⁵. Además tiene una probable asociación etiológica con otras afecciones: arteriosclerosis, diabetes, dislipemia, hiperuricemia, alcohol, hipercortisolismo, trastornos de coagulación, etc...⁶

Los glucocorticoides se han relacionado con el riesgo de ON, aunque de forma aislada, sin otros factores de riesgo adicionales, se estima que este riesgo es bajo (<3%). El riesgo es mayor en los pacientes tratados con dosis altas (>20 mg/día de prednisona o equivalente) y durante periodos prolongados de tiempo. Debemos recordar que este tipo de pacientes con frecuencia tienen múltiples factores de riesgo asociados que podrían favorecer el desarrollo de este proceso.

FIGURA 3

RM DE LA RODILLA IZQUIERDA: SE APRECIAN INFARTOS OSEOS EN DIÁFISIS Y METÁFISIS DISTAL DE FÉMUR Y REGIÓN PROXIMAL DE TIBIA Y FOCOS DE OSTEOCONDRIITIS EN AMBOS CÓNDILOS FEMORALES

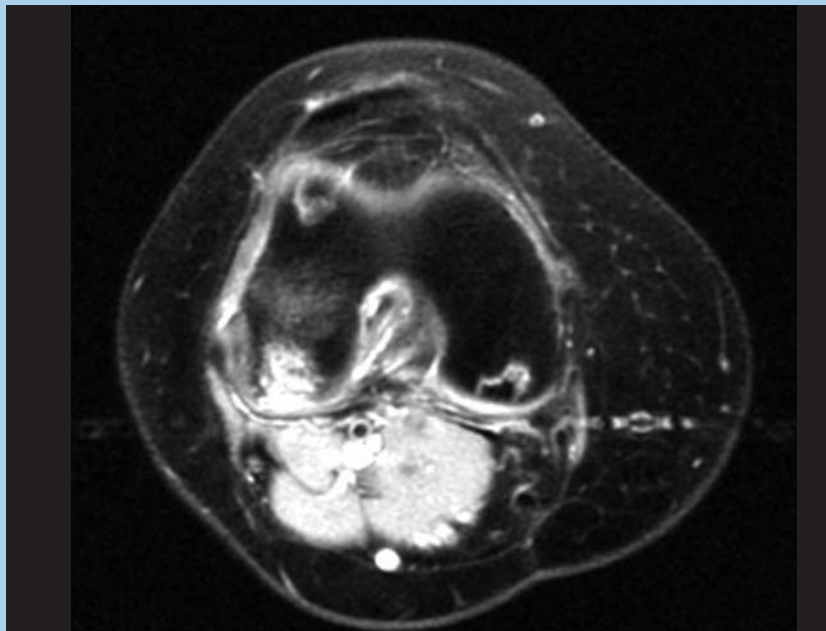


FIGURA 4

RADIOGRAFÍA ANTEROPOSTERIOR DE RODILLAS: LESIONES OSTEOESCLERÓTICAS EN CÓNDILO FEMORAL, CON PINZAMIENTO DE LA INTERLINEA ARTICULAR



La infección por VIH, independientemente del grado de inmunodeficiencia, puede suponer un incremento del riesgo de ON. En estos pacientes se ha descrito una prevalencia de ON de un 4%, y en ocasiones se trata de ONM. Por lo tanto, a medida que los pacientes con VIH han

presentado mayor supervivencia, se han ido describiendo series de casos de ON. Se considera que factores como el tratamiento antirretroviral (inhibidores de la proteasa), la dislipemia secundaria a la terapia con inhibidores de la proteasa, el tratamiento con corticoides, hipolipemiantes o

testosterona pueden estar relacionados con su desarrollo⁷⁻⁹.

En general, si se analizan los casos, es habitual que concurren varios factores de riesgo de forma simultánea, por lo tanto, probablemente se trate de un proceso multifactorial con efecto sumatorio¹⁰.

La ONM es una complicación infrecuente, ya que suele observarse en solo el 3% de los pacientes con ON. Las principales patologías que se asocian a la ONM son las enfermedades sistémicas, en especial el lupus eritematoso sistémico, el tratamiento prolongado con glucocorticoides a dosis altas y los pacientes sometidos a trasplante³. En algunas ocasiones otros factores como la hipercoagulabilidad, también intervienen por lo que se recomienda su estudio^{6,10}.

La clínica dependerá de la articulación afectada. Muchos pacientes permanecen asintomáticos o presentan dolor e impotencia funcional durante semanas o meses. Es importante tener presente que puede haber una afectación contralateral asintomática.

El diagnóstico precoz puede modificar la evolución del proceso. No existen análisis específicos, sino que se realizan para descartar o confirmar procesos asociados. La radiografía simple puede ser normal incluso meses después de iniciarse la clínica o puede presentar una osteopenia difusa. Posteriormente aparece esclerosis, geodas y en tercer lugar el signo de la “media luna” que indica colapso subcondral, seguido de pérdida de esfericidad de la cabeza femoral/humeral. Por último, disminución del espacio articular o colapso y cambios degenerativos. La gammagrafía con Tecnecio-99m es útil cuando la radiografía es normal siendo típica la aparición de un núcleo frío central rodeado de una zona hipercaptante. La tomografía axial computerizada (TAC) también puede ser de utilidad para el diagnóstico precoz, además de para valorar extensión y elegir el procedimiento quirúrgico, siendo típico el signo del asterisco (esclerosis central).

Sin embargo, la RM es la prueba de imagen más eficaz para el diagnóstico precoz (con una sensibilidad del 91%). Lo más frecuente es la aparición de una línea hipodensa en T1 y T2 y lo más característico el signo de la doble línea o doble cuerda en T2.

Se ha clasificado a la osteonecrosis según la ARCO (Association Research Circulation Osseus) en¹¹:

- Estadio 0: Diagnóstico anatomopatológico, con el resto de pruebas complementarias normales.

- Estadio 1: Diagnóstico por RM. Radiografía y TAC normales.

Según la participación de la cabeza femoral/humeral se subdividen en A (<15%), B (15-30%) y C (>30%).

- Estadio 2: Alteraciones en radiografía como esclerosis moteada y geodas.

Según el grado de afectación se subclasifica en A, B o C.

- Estadio 3: En la radiografía aparece el signo de la media luna, pero se mantiene intacta la esfericidad de la cabeza.

- Estadio 4: Disminución del espacio articular y colapso.

- Estadio 5: A lo anterior se añade pinzamiento de la interlínea articular.

- Estadio 6: Similar al estadio 5 pero con más destrucción de la articulación.

La osteonecrosis es una patología progresiva que conduce a la destrucción de la articulación en un promedio de 3 a 5 años. El objetivo del tratamiento es preservar la articulación nativa el mayor tiempo posible. El diagnóstico precoz puede prevenir el colapso y con ello la necesidad de una artroplastia total. Se puede optar por tratamiento conservador (analgesia, férulas de descarga, etc...), preferible en pacientes asintomáticos o estadios iniciales. El único tratamiento definitivo es la sustitución protésica de la articulación. Otras opciones quirúrgicas son cirugía de descompresión y la osteotomía¹².

En nuestros casos se optó por tratamiento conservador excepto en una paciente que precisó intervención quirúrgica (artroplastia completa de ambas rodillas). Por otra parte, el paciente con afectación de la cabeza humeral había presentado previamente afectación bilateral de las cabezas femorales, hecho que concuerda con las series consultadas. También decir que la afectación de la articulación del codo es poco frecuente (9%) según las publicaciones¹³.

Como conclusión, aunque la ONM sea infrecuente, debemos pensar en ella,

fundamentalmente en pacientes con coxalgia u otra afectación articular sin otro mecanismo traumático o inflamatorio que lo explique. Valorar los factores de riesgo como en los casos presentados, ya que para su tratamiento es fundamental la detección precoz de las lesiones mediante pruebas de imagen. El abordaje terapéutico de esta patología no está totalmente establecido, debido a su etiología multifactorial y a las distintas fases de la enfermedad, por lo que en cada caso debe individualizarse¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: ten year later. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88:1117-1132.
- 2.- Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992; 326:1473-1479.
- 3.- José A. Gómez-Puerta, Pilar Peris y Nuria Guañabens. Osteonecrosis Múltiple. Patogénesis, características clínicas y tratamiento. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2007;8:185-192.
- 4.- M. Ángeles Martínez-Ferrer, Pilar Peris y Nuria Guañabens. Osteonecrosis. ¿Qué hay de nuevo? *Reumatol Clin.* 2007;3(2):78-84.
- 5.- Gómez Puerta JA. High prevalence of prothrombotic abnormalities in multifocal osteonecrosis: description of series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2013 Nov; 92(6):295-304.
- 6.- V. Sanguesa Sanchez, et al. Osteonecrosis Multifocal en el trasplante cardíaco. *Rehabilitación (Madr)* 2003;37(4):222-224.
- 7.- J. Palau, G. Gili, M. Larrosa, J. Gratacós y M. Cervantes. Osteonecrosis en pacientes con infección por VIH. *Rev Ortop Traumatol.* 2003;47:343-346.
- 8.- Pablo Roig, et al. Necrosis avascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(4):158-159.
- 9.- Vera Ortiz-Santamaría. Manifestaciones osteomusculares en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2005;6:119-124.
- 10.- Laporte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol.* 1998;25:1968-74.
- 11.- Gardeniers J.W. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO-committee on terminology and classification. *ARCO News.* 1992;4:41-46.
- 12.- Eduardo Ucar Angulo. Manual de Enfermedades Oseas. 2ª Edición. Edición Médica Panamericana 2010. Osteonecrosis. Capítulo 64. Página 461-465.
- 13.- LaPorte DM, Mont MA et al. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol.* 1998;25:1986-1974.
- 14.- Assouline-Dayan, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin arthritis Rheum.* 2002;32(2):94-124.

Actualización en vasculitis sistémicas

ORTIZ SANJUÁN F

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Correspondencia: Dr. Francisco Ortiz Sanjuán - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario y Politécnico La Fe - Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106 - 46026 València

✉ Ortiz_fransan@gva.es

Las vasculitis sistémicas constituyen por su complejidad y potencial morbimortalidad un grupo de enfermedades en constante revisión y estudio. El objetivo del presente resumen es exponer brevemente las principales novedades en el campo de las vasculitis sistémicas.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO (ANCA)

En la actualidad crece cada vez más la tendencia a clasificar las vasculitis asociadas a ANCA de forma práctica según su patrón de autoanticuerpos (MPO-ANCA o PR3-ANCA) más que por su clasificación clínica en Granulomatosis con Poliangeítis (GP) o Poliangeítis microscópica (PAM). Esta tendencia se sustenta en la evidencia mostrada en trabajos que ponen de manifiesto diferentes variantes genéticas entre los dos serotipos de anticuerpos y en diversos hallazgos en estudios clínicos^{1,2}. Desde un punto de vista clínico, los pacientes con MPO-ANCA positivos podrían presentar en general una vasculitis más limitada, menos agresiva y con menor tendencia a la recidiva que aquellos pacientes en los que se detectan anticuerpos PR3-ANCA³⁻⁵.

En el intento de profundizar en la fisiopatología de estas vasculitis, en los últimos meses, se ha puesto el foco en los neutrófilos, cuyo papel preponderante en las primeras fases de la inflamación vascular ha sido objeto de múltiples estudios de ciencia básica.

Varios trabajos han puesto en evidencia la activación de trampas extracelulares de neutrófilos o NETS⁶⁻⁸. Estas NETS contienen mediadores proinflamatorios como histonas, HMGB1, PR3, MPO y elastasas que pueden conllevar la formación de anticuerpos, inflamación de la

pared vascular y daño endotelial. Estas NETS también parecen desempeñar un papel importante en la patogenia de las Vasculitis tipo ANCA mediante la activación del sistema del complemento.

En los últimos años se han redoblado los esfuerzos para intentar encontrar biomarcadores de actividad de la vasculitis o factores pronósticos dirigidos a optimizar el manejo clínico.

La utilidad de mediciones seriadas de títulos de ANCA durante el seguimiento es todavía tema de debate. Fussner et al.⁹, estudiando datos del estudio RAVE¹⁰ han comunicado que niveles elevados de PR3-ANCA durante la remisión completa se asocian con mayor riesgo de recidiva severa sobre todo en pacientes con daño renal o hemorragia alveolar y especialmente si habían sido tratados con rituximab. En este subgrupo de pacientes, monitorizar los ANCA sí puede resultar de interés.

Con el objetivo de buscar nuevos biomarcadores, especialmente para la enfermedad ANCA negativa, Simon et al.¹¹ investigan anticuerpos frente a pentraxina 3 (PTX3). Las pentraxinas son receptores solubles y PTX3 está presente en gránulos de neutrófilos de forma similar a MPO y PR3. De tal forma que la PTX3 se ha sugerido como un nuevo ANCA antígeno. Pacientes ANCA MPO y PR3 negativos, muestran anticuerpos anti-PTX3. Es más, los autores documentaron la presencia de niveles elevados de anticuerpos anti-PTX3 en pacientes con vasculitis ANCA comparados con controles sanos y niveles elevados en pacientes con actividad de la vasculitis en comparación con pacientes en remisión. Todos estos resultados necesitan confirmación, ya que se basan en estudios con un número limitado de pacientes. No

obstante, los anticuerpos frente a PTX3 pudieran tener implicaciones en el futuro como biomarcador interesante.

Los buenos resultados mostrados en los ensayos clínicos RAVE¹² y RITUX-VAS¹³ llevaron a la aprobación de rituximab (RTX) como alternativa a la ciclofosfamida en el tratamiento para la inducción de remisión de GP y PAM severas. En el estudio RAVE, RTX se mostró especialmente útil en pacientes PR3 positivos con enfermedad refractaria.

En cuanto a si RTX es superior o no a azatioprina (AZA) en el tratamiento de mantenimiento, el grupo de Guillevin et al. ha mostrado resultados concluyentes a favor de RTX en el estudio MAINRITSAN¹⁴ tanto en su primer análisis a los 28 meses como en la extensión de seguimiento a 60 meses. De hecho, mantener RTX durante 18 meses después de tratamiento de inducción con ciclofosfamida y glucocorticoides se asoció a mayor supervivencia global comparado con AZA. Si bien, en este estudio, la dosis de AZA no se mantuvo estable a lo largo del seguimiento (se reducía de 2 mg/kg peso y día a 1 mg/kg de peso y día) lo cual podría haber influido en la magnitud del resultado final a favor de RTX.

Por otra parte, Puechal et al.¹⁵, han publicado un interesante estudio observacional tras 10 años de seguimiento sin encontrar diferencias significativas entre el mantenimiento con metotrexato o con AZA en cuanto a tasa de recidivas, seguridad o discontinuación del tratamiento.

Es interesante destacar que el análisis de estos dos trabajos coincide en señalar que es la positividad para PR3 y no el diagnóstico clínico de GP el factor asociado de forma independiente con la mayor frecuencia de recaídas.

Las recomendaciones EULAR recientemente revisadas en 2016¹⁶, equiparan RTX a ciclofosfamida como tratamiento de inducción de remisión y remarcan específicamente la necesidad de mantener el tratamiento de mantenimiento (bien sea RTX, AZA o metotrexato) durante al menos 2 años.

Dada la eficacia de RTX, se han empleado en pequeños ensayos de prueba de concepto otras moléculas dirigidas frente a célula B. Ofatumumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido frente a un epítipo extracelular distinto del CD 20 se ha mostrado útil consiguiendo remisión clínica a los 3 meses y sin presencia de recidivas al mes 24, pudiendo constituir una alternativa emergente¹⁷.

El hecho de conocer cada vez mejor la fisiopatología de estas vasculitis conlleva el desarrollo de terapias novedosas como las dirigidas frente al complemento. En modelos animales, el bloqueo bimodal de C5a y de su receptor en el neutrófilo se ha mostrado como factor protector frente al desarrollo de glomerulonefritis ANCA¹⁸. Un inhibidor del receptor de C5a (CCX168) ha completado recientemente un estudio fase II demostrando no inferioridad frente a prednisona en pacientes que habían recibido previamente inducción estándar con ciclofosfamida o RTX¹⁹.

En los últimos años, de la mano de la investigación en el asma bronquial se ha potenciado la búsqueda de nuevas vías en el tratamiento de la Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis. Mepolizumab es un antagonista IL-5 que ha mostrado esperanzadores resultados en estudios preliminares y está actualmente bajo investigación en pacientes con Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis refractaria²⁰.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

El auge de la terapia antiviral frente a virus hepatotropos ha supuesto grandes avances en el tratamiento tanto de la periarteritis nodosa asociada a virus de la hepatitis B como de la vasculitis crioglobulinémica asociada a virus de la hepatitis C²¹⁻²³. El estudio VASCUVALDIC²⁴ es

el primer estudio abierto dirigido a evaluar la seguridad y eficacia de un régimen antiviral oral libre de interferón (sofosbuvir + ribavirina) en 24 pacientes con vasculitis crioglobulinémica. El 74% de los pacientes mostró respuesta virológica sostenida en las primeras 12 semanas. Aproximadamente el 30% de los pacientes incluidos recibió terapia inmunosupresora, incluyendo RTX. No se hallaron diferencias entre los pacientes que recibieron terapia inmunosupresora y los que no la recibieron. Es importante recalcar que en este estudio RTX no pareció disminuir la actividad antiviral de sofosbuvir y ribavirina.

A pesar del éxito de la terapia antiviral, es necesario no obviar el tratamiento inmunosupresor dada la evidencia a favor de la necesidad del mismo una vez desencadenada la vasculitis. RTX ha demostrado en pequeñas series de enfermos eficacia en la inducción a la remisión de estas vasculitis, así como mejoría de marcadores serológicos como el criocrito o los niveles de complemento. RTX también es capaz de restaurar la homeostasis de célula B, revertir el desajuste Th1-Th2 que se produce en estas vasculitis y conseguir cambiar el patrón de proliferación de célula B desde un patrón oligo-monoclonal a uno policlonal en las vasculitis crioglobulinémicas asociadas a VHC^{25,26}.

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Múltiples agentes microbianos han sido relacionados como posibles agentes desencadenantes de la arteritis de células gigantes (ACG). Últimamente, ha cobrado fuerza el posible papel del virus de la varicela zóster (VVZ) en la patogénesis de la ACG. Jones et al.²⁷ han demostrado recientemente la capacidad del virus para inhibir la expresión de señales pro-apoptóticas conllevando una disminución del aclaramiento del virus y persistencia de la inflamación en la pared vascular. Interesantemente, el VVZ ha sido por primera vez demostrado en la aorta de pacientes con aortitis²⁸.

En cuanto a la fisiopatología de la ACG, Samson et al.²⁹ han confirmado el papel de las células CD8+ en un estudio

prospectivo incluyendo 34 pacientes con ACG. La expresión de CXCR3 en las células CD8+ y sus ligandos CXCL9, CXCL10, CXCL11 se mostró superior en pacientes respecto a los controles y se asoció a infiltración inflamatoria en la pared vascular. Estas quimoquinas y moléculas de adhesión se han relacionado recientemente con el interferón-Gamma, es más, el bloqueo de Interferón-Gamma provoca descenso de las mismas³⁰.

Técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) se han mostrado eficaces en el diagnóstico de vasculitis de gran vaso³¹. Actualmente, los esfuerzos se centran en identificar un sistema de gradación cuantitativa, el uso de nuevos radio-trazadores para PET y la aplicación de sistemas híbridos combinando PET con resonancia magnética nuclear. Se han realizado estudios dirigidos a identificar el valor de la intensidad y extensión de la captación inflamatoria en cuanto a posible factor pronóstico y a tratar de discernir entre inflamación activa y remisión^{32,33}. Si bien estos estudios aportan datos interesantes, por el momento hay escasa evidencia al respecto.

En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides siguen siendo la base del mismo. Respecto a la ACG con afectación oftálmica dos estudios retrospectivos han demostrado que la utilización de aspirina a dosis bajas previene complicaciones isquémicas oculares y cerebrovasculares sin verse aumentado el riesgo de sangrado^{34,35}.

La inhibición de IL-6 en el tratamiento de la Arteritis de Takayasu y de aortitis aislada se ha mostrado en los últimos años como una alternativa eficaz y relativamente segura. Muchos han sido los trabajos mostrando la eficacia de tocilizumab (TCZ) en series de casos con reducido número de pacientes.

Recientemente han sido publicados los resultados de un ensayo clínico fase III llevado a cabo por el grupo GIAC-TA³⁶. TCZ, administrado de forma subcutánea, ha demostrado superioridad frente al tratamiento con glucocorticoides en 250 pacientes con diagnóstico de

ACG. Más del 50% de los pacientes tratados con TCZ presentó remisión sostenida a las 52 semanas con un considerable descenso de la dosis acumulada de corticosteroides empleados.

Estos resultados han traído consigo que TCZ recibiera en mayo de 2017 la aprobación para su uso en ACG por parte de la FDA y recientemente ha recibido también una opinión positiva por parte de la EMA como paso previo a su aprobación.

Por otra parte, el bloqueo de activación de linfocitos T mediante abatacept (ABA) no ha mostrado tan buenos resultados en la ACG ni tampoco en la enfermedad de Takayasu. En un estudio randomizado doble ciego incluyendo 34 pacientes con diagnóstico de Arteritis de Takayasu³⁷, la adición de ABA al tratamiento con glucocorticoides no mostró eficacia. En cuanto a pacientes con ACG, 49 fueron enrolados en otro ensayo clínico³⁸ mostrando cierta superioridad frente a glucocorticoides a las 12 semanas, si bien sus resultados han sido discutidos, en especial la pauta de descenso de tratamiento corticoideo, considerada por otros autores como demasiado acelerada en el grupo control, lo que podría sobreestimar las diferencias a favor de ABA.

Por tanto, parece que el bloqueo de IL-6 con TCZ constituye en la actualidad la baza de tratamiento en pacientes refractarios a tratamiento convencional.

En conclusión, podemos afirmar que se han producido importantes avances en los últimos tiempos en el campo de las vasculitis sistémicas, vislumbrándose un horizonte esperanzador en relación a la mejor caracterización de su fisiopatología y nuevas vías de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J, et al. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;69:1054-66.
- 2.- Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, Schoones JW, Bruijn JA, Dekkers OM, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1687-92.
- 3.- Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nölle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) Is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral center. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2953-63.
- 4.- Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2945-52.
- 5.- Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nölle B, Both M, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:71-9.
- 6.- Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, Kojima T, Tomiyasu T, Yoshikawa N, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:624-9.
- 7.- Sha LL, Wang H, Wang C, Peng HY, Chen M, Zhao MH. Autophagy is induced by antineutrophil cytoplasmic Abs and promotes neutrophil extracellular traps formation. *Innate Immun.* 2016;22:658-65.
- 8.- Ma YH, Ma TT, Wang C, Wang H, Chang DY, Chen M, et al. High-mobility group box 1 potentiates antineutrophil cytoplasmic antibody-inducing neutrophil extracellular traps formation. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:2.
- 9.- Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1700-10.
- 10.- Unizony S, Villareal 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.* 2016 Jun;75:1166-9.
- 11.- Simon A, Subra JF, Guilpain P, Jeannin P, Pignon P, Blanchard S, et al. Detection of anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis. *PLoS One* 2016;11:e0147091.
- 12.- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-220.
- 13.- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- 14.- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-80.
- 15.- Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:690-701.
- 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.* 2016;75:1583-94.
- 17.- McAdoo SP, Bedi R, Tarzi R, Griffith M, Pusey CD, Cairns TD. Ofatumumab for B cell depletion therapy in ANCA-associated vasculitis: a single-centre case series. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1437-42.
- 18.- Koster MJ, Warrington KJ. Recent advances in understanding and treating vasculitis. *F1000Res* 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-1436.
- 19.- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2756-2767.
- 20.- Pagnoux C, Groh M. Optimal therapy and prospects for new medicines in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:1059-67.
- 21.- Teng GG, Chatham WW. Vasculitis related to viral and other microbial agents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:226-43.
- 22.- Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Bombardieri S. How HCV has changed the approach to mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S115-23.
- 23.- Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev.* 2011;10:444-54.
- 24.- Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVAL-DIC study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1777-82.
- 25.- Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, et al. Improved (4 plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-year observational Study. *Am J Nephrol.* 2016;43:251-60.
- 26.- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Isola M, Soldano F, Falletti E, et al. Bone marrow B-cell clonal expansion in type II mixed cryoglobulinemia: association with nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1657-61.
- 27.- Jones D, Blackmon A, Neff CP, Palmer BE, Gilden D, Badani H, et al. Varicella-Zoster virus downregulates programmed death ligand 1 and major histocompatibility complex class I in human brain vascular adventitial fibroblasts, perineurial cells, and lung fibroblasts. *J Virol.* 2016;90:10527-34.
- 28.- Gilden D, White T, Boyer PJ, Galetta KM, Hedley-Whyte ET, Frank M, et al. Varicella Zoster Virus Infection in Granulomatous Arteritis of the Aorta. *J Infect Dis.* 2016;213:1866-71.
- 29.- Samson M, Ly KH, Tournier B, Janikas-hvili N, Trad M, Ciudad M, et al. Involvement and prognosis value of CD8(+) T cells in giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2016;72:73-83.

- 30.- Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Terrades-García N, Alba MA, Prieto-González S, et al. Blocking interferon gamma reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1177-86.
- 31.- Larivière D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4146.
- 32.- Dellavedova L, Carletto M, Faggioli P, Sciascera A, Del Sole A, Mazzone A, et al. The prognostic value of baseline (18)F-FDG PET/CT in steroid-naïve largevessel vasculitis: introduction of volumebased parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:340-8.
- 33.- Castellani M, Vadrucchi M, Florimonte L, Caronni M, Benti R, Bonara P. 18F-FDG uptake in main arterial branches of patients with large vessel vasculitis: visual and semiquantitative analysis. *Ann Nucl Med*. 2016;30:409-20.
- 34.- Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:788-94.
- 35.- Souza AW, Okamoto KY, Abrantes F, Schau B, Bacchiega AB, Shinjo SK. Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:317-22.
- 36.- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-28.
- 37.- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:846-53.
- 38.- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:837-45.

Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide

MARTÍNEZ-FERRER A, AGUILAR ZAMORA M, MONTOLIO CHIVA L, VALLS PASCUAL E, YBÁÑEZ GARCÍA D, ALEGRE SANCHO JJ

S. Reumatología. Hospital Universitari Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Dr. Àngels Martínez-Ferrer - S. Reumatología Hospital U. Dr Peset - Av. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ lesrotesdenia@gmail.com

RESUMEN

Las proteínas cinasas desempeñan un papel fundamental en las vías de señalización intracelular implicadas tanto en la inmunidad, como en la hematopoyesis. El mejor conocimiento de estas vías metabólicas en la patogenia de las artropatías inflamatorias ha facilitado el desarrollo de un nuevo grupo de fármacos en el tratamiento de estas enfermedades y de otros procesos inflamatorios. Los inhibidores de las cinasas, concretamente las Janus cinasas (JAK), representan una

nueva clase de terapias para la artritis reumatoide (AR), los llamados FAME sintéticos dirigidos, que inhiben la señalización intracelular de forma selectiva. Están disponibles como fármacos orales, lo que representa un cambio respecto a los biológicos disponibles actualmente. Los ensayos sugieren que baricitinib, por su rápido inicio de acción y su eficacia en monoterapia, representa una nueva herramienta muy interesante dentro del arsenal terapéutico de la AR.

Palabras clave: Enfermería reumatológica, enfermería, consulta de enfermería.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia biológica en la pasada década supuso un gran avance en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide (AR), ya que permite conseguir respuestas superiores a los tratamientos sistémicos clásicos con una toxicidad menor. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes, entre el 20 y el 40%, no responde o no consigue una respuesta satisfactoria¹, por lo que sigue existiendo un gran interés en desarrollar nuevos fármacos que sean efectivos en un mayor número de pacientes. El mejor conocimiento de la patogénesis y de las vías metabólicas intracelulares, sobre todo relacionadas con la transducción de la señal celular, ha generado nuevas perspectivas en el tratamiento de la AR. Las últimas investigaciones apuntan a que el cambio en el paradigma del tratamiento de la AR no vendrá de la mano de nuevos biológicos con actividad extracelular, sino de compuestos con capacidad de inhibir determinadas proteínas intracelulares involucradas en la respuesta inmunológica. La inhibición de estas proteínas consigue modificar la respuesta inmunológica que se desencadena en la AR sin afectar órganos relevantes.

El rápido avance de estos fármacos en el campo de la oncología ha permitido el desarrollo de múltiples moléculas con capacidad para bloquear proteínas citoplasmáticas involucradas en la respuesta inmunológica tanto de la AR, como de otros procesos inflamatorios como la artritis psoriásica, la psoriasis y la enfermedad de Crohn (Tabla 1). Algunas de ellas ya están disponibles en nuestro arsenal terapéutico, como es el caso de baricitinib, recientemente aprobado por la EMA (European Medicines Agency) y tofacitinib. Estos fármacos son compuestos sintéticos de pequeño tamaño molecular, lo que permite su administración vía oral, factor que puede facilitar una reducción de costes respecto a la terapia biológica actual.

Proteínas cinasas

Entre las moléculas actualmente en desarrollo para el tratamiento de la AR se encuentran básicamente las dirigidas contra algunas proteínas cinasas. Las proteínas cinasas son enzimas intracelulares presentes en todas las células y que, mediante la fosforilación, activan o desactivan otras proteínas, con la consiguiente transmisión y amplificación de información fundamental para el con-

trol de la fisiología celular². Ejercen esta función de fosforilación a través de moléculas de adenosin trifosfato (ATP) y la mayoría de fármacos inhibidores van a actuar a este nivel. Estas proteínas cinasas son necesarias para muchos receptores de membrana, los cuales no tienen actividad cinasa propia y necesitan asociarse a ellas para poder transmitir su señal desde el exterior de la célula hasta el núcleo. El genoma humano codifica más de 500 proteínas cinasas diferentes. Estas proteínas se pueden dividir en 8 grandes grupos, según las semejanzas en la secuencia del dominio catalítico (Tabla 2). La mayor parte de las proteínas cinasas transfieren grupos fosfatos a residuos serina o treonina en un sustrato proteínico. El grupo en el que más se está investigando es el grupo de las tirosina cinasas (TK).

Proteínas tirosina cinasas

Son uno de los principales grupos de proteínas cinasas, pero a diferencia del resto, éstas fosforilan selectivamente residuos de tirosina, por lo que son llamadas proteínas tirosina cinasas. Hay unas 90 proteínas TK que están divididas en 2 grandes familias: proteínas TK tipo receptoras (son receptores de mem-

TABLA 1

INHIBIDORES DE LAS TK EVALUADAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS. ADAPTADO DE HERNÁNDEZ-FLÓREZ ET AL.⁷

Diana Terapéutica	Fármaco/Molécula	Laboratorio	Indicación	Estado
Syk	Fostamatinib disodium/R935788	AstraZeneca- Rigel	AR LES PTI	Suspendido Suspendido Terminado
JAK 1	GSK2586184	Glaxo Smith Kline	CU LES y Pso	Suspendido Terminado
	Filgotinib/GLPG0634	Galapagos NV	AR EA EC CU Uveítis	Reclutando Reclutando Reclutando Reclutando Reclutando
	PF-04965842	Pfizer	Pso	Terminado
JAK 2	AC-430	Ambit Biosciences Co.	AR	Terminado
JAK 3	ASP015K/JNJ-54781532	Astellas Pharma Inc.	AR y Pso CU	Reclutando Terminado
	Decernotinib/VX-509	Vertex Pharma. Inc.	AR	Terminado
JAK 3 y Syk	R-333	Rigel Pharmaceuticals	LES	Terminado
JAK 1/2	Baricitinib /INCB-28050 - LY-3009104 Ruxolitinib/INCB-018424	Incyte and Eli Lilly Co. Incyte Co. Y Novartis	AR y Pso AR y Pso	Terminado Terminado
JAK 1/3	Tofacitinib /CP-690-550	Pfizer	AR EA EC Pso CU	Terminado Terminado Terminado Terminado Reclutando
JAK 2/3	Lestaurtinib/CEP-701	Cephalon	Pso	Terminado
p38	Dilmapimod/SB-681323	Glaxo Smith Kline	AR	Terminado
	Semapimod/CNI-1493	Ferring Pharmaceuticals	EC	Terminado
	Pamapimod/RO4402257	Hoffman- La Roche	AR	Terminado
	PH-797804	Pfizer	AR	Terminado
	VX-702	Vertex Pharma. Inc.	AR	Terminado
	BMS-582949	Bristol-Myers Squibb	AR y Pso	Terminado
	Talmapimod/SCIO-469	Scios Inc.	AR	Terminado
	ARRY-371797	Array BioPharma	AR y EA	Terminado
Btk	Azacitidine /CC-292	Celgene Corporaion	AR	Terminado
	Evobrutinib/M2951	Merck KGaA	AR LES	Reclutando
	HM71224	Hanmi Pharmaceutical Company Limited	AR	Terminado
	Tirabrutinib GS-4059	Galapagos NV	AR Sd Sjögren	Terminado Reclutando

AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, PTI: púrpura trombocitopénica idiopática, CU: colitis ulcerosa, Pso: psoriasis, EA: espondilitis anquilosante, EC: enfermedad de Crohn, Syk: tirosina cinasa esplénica, JAK 1, 2 y 3: proteína cinasa Janus tipos 1, 2 y 3 respectivamente, p38: proteína cinasa activada por mitógeno p38, Btk: tirosina cinasa de Bruton.

brana celular con actividad cinasa intrínseca) y las proteínas TK citoplasmáticas o no receptoras.

Las proteínas TK citoplasmáticas están estrechamente relacionadas con funciones celulares esenciales como la regulación del crecimiento, diferenciación, supervivencia y migración celular, así como la señalización inmunológica celular²⁻⁵. Desempeñan un papel clave en la respuesta celular ante cualquier señal química, como pueden ser las citoquinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa [TNF α]), patógenos como los virus y factores de crecimiento celular. Tienen un papel relevante en la activación de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos, además de regular funciones tan diversas como la actividad hormonal, la división celular y la expresión génica⁶.

Su importancia clínica deriva de la relación de la actividad de las proteínas TK con numerosas enfermedades relacionadas con la inflamación local, tales como la psoriasis y la aterosclerosis, u otros procesos inflamatorios sistémicos, como la sepsis. Además, es conocido, que la expresión de proteínas TK mutantes o aberrantes puede derivar en cáncer por una división celular descontrolada. Por todo ello, el bloqueo o inhibición de la actividad de ciertas proteínas TK representa una interesante diana terapéutica, tanto para procesos neoplásicos como para procesos inflamatorios. El éxito clínico de varias moléculas inhibitoras de las proteínas TK en el tratamiento de tumores y leucemias (cáncer colorrectal, gástrico y mamario, carcinoma hepatocelular, sarcoma, melanoma, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica) ha favorecido el aumento de estudios preclínicos y clínicos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Proteínas cinasas Janus

Las proteínas cinasas Janus (JAK) son un subgrupo de proteínas TK de tipo citoplasmático esenciales en la iniciación de las vías de señalización activadas por citocinas, y que están relacionadas con la fosforilación y activación de

las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT). Las proteínas STAT activadas controlan la expresión de las dianas nucleares en los genes e inducen la transcripción de genes proinflamatorios. Señalizan aproximadamente 40 citocinas y factores de crecimiento diferentes.

Existen 4 tipos de JAK: las Janus cinasa 1, 2 y 3 (JAK 1, JAK 2 y JAK 3) y la TK 2 (TyK 2). Estas JAK actúan en parejas en la porción intracitoplasmática del receptor de la citocina (Figura 1); cada pareja puede ser activada por varias citocinas y a su vez activar a diferentes proteínas STAT (existen hasta 6 tipos). La JAK 1 se asocia a receptores de interferón, interleucina (IL) 6 e IL-10 y a aquellos que contengan la cadena común gamma (γ). La JAK 2 se asocia sobre todo a receptores hematopoyéticos, pero también a las IL-12 y 23, y actúa en forma de dímero. La JAK 3 es la más específica, ya que solo actúa junto con la JAK 1 en receptores que contengan la cadena común γ (IL-2, 4, 7, 9, 15 y 21). La TyK 2 se asocia al receptor del interferón y a la IL-12 y 23, junto con la JAK 2. Por lo tanto, la inhibición de una JAK impedirá la acción de más de una citocina y, por consiguiente, la transcripción de diversos genes responsables de la inflamación y del control de la inmunidad innata y adaptativa⁷.

Baricitinib

El baricitinib (Olumiant[®]) es un inhibidor selectivo y reversible de la JAK 1 y la JAK 2. Es el segundo fármaco de esta categoría, después de tofacitinib, aprobado para el tratamiento de la AR por la Food and Drug Administration (FDA) y el primero aprobado por la EMA en esta indicación^{8,9}. Como resultado de su acción, se inhibe la síntesis de diversas citoquinas (IL-2, 6, 12 y 23), así como del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y del IFN- γ . En modelos animales de artritis inflamatoria, el baricitinib demostró tener efectos antiinflamatorios y, además, consiguió la preservación del cartílago y del hueso sin producir una supresión

FIGURA 1

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LAS JANUS CINASAS (JAK). STAT: PROTEÍNAS TRANSDUCTORAS DE SEÑAL Y ACTIVADORAS DE LA TRANSCRIPCIÓN; STA-P: STAT FOSFORILADA (ACTIVA)²¹

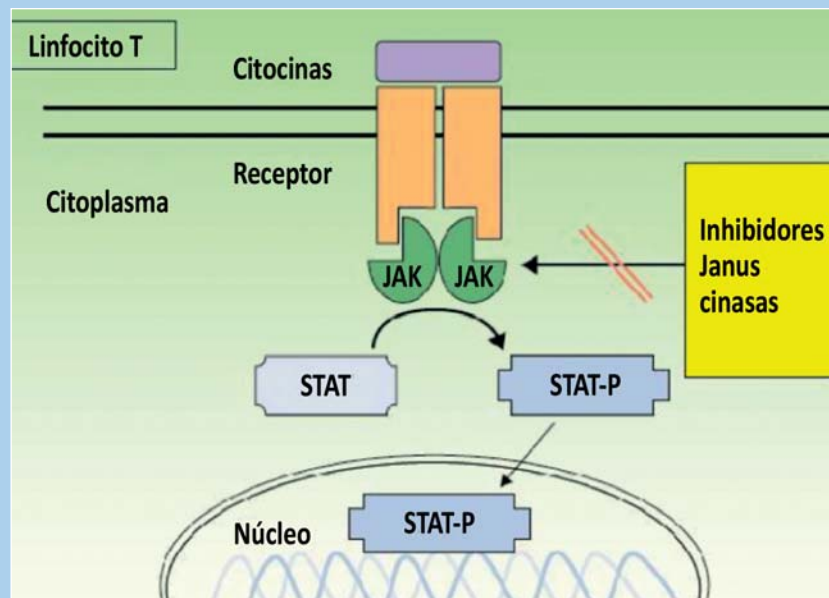


TABLA 2

CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS CINASAS

Grupo	Característica principal
ACG	Enlazadas a proteínas G
CAMK	Cinasas reguladas por calmodulina
CMGC	Cinasas dependientes de ciclinas
CK1	Caseína-cinasas
RGC	Receptores asociados a guanilato-ciclasas
STE	MAP-cinasas
TK	Tirosina-cinasas
TKL	Proteínas de tipo tirosina-cinasas

detectable de la inmunidad humoral o efectos hematológicos adversos¹⁰. La eficacia y seguridad de baricitinib se ha evaluado en 4 ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, en pacientes con AR activa de moderada a grave diagnosticados de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2010.

EFICACIA

El ensayo RA-BEGIN se diseñó para valorar la eficacia y la seguridad de baricitinib (dosis de 4 mg al día) administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX), comparado con MTX en monoterapia, en pacientes con AR de reciente inicio. La duración del

estudio fue de 52 semanas. El 91% de la población era naïve a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Se observó que baricitinib en monoterapia es superior a MTX en monoterapia en la semana 24, con una tasa de respuesta ACR20 superior (77% frente a 62% $p<0.01$). En los 2 grupos de baricitinib se observó una mejoría significativa desde la primera semana, tanto de la actividad de la enfermedad como de la función física, comparado con MTX en monoterapia, y esta mejoría se mantuvo a lo largo de las 52 semanas. La progresión radiográfica, según el índice de Sharp modificado por Van der Heijde (SVH), fue inferior en ambos grupos de tratamiento con baricitinib frente al de MTX en monoterapia, aunque estas diferencias sólo fueron significativas en el grupo de baricitinib asociado a MTX¹¹. A las 52 semanas, los pacientes en el grupo de baricitinib en monoterapia y baricitinib en combinación con MTX mostraron una tasa de respuesta ACR20 (73% vs 56%), ACR50 (57% vs 38%) y ACR70 (42% vs 25%) superior a la de los pacientes con MTX en monoterapia. También se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzó la mínima actividad de la enfermedad o la remisión clínica según el CDAI (Clinical Disease Activity Index), el SDAI (Simplified Disease Activity Index) y el DAS28, así como en aquellos que obtuvieron una reducción igual o superior a 0.22 en el índice de discapacidad HAQ-DI.

Más de 680 pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAME, y que no habían recibido tratamientos biológicos, se aleatorizaron a recibir baricitinib 2 mg o 4 mg al día o placebo en el estudio RA-BUILD. La mayoría de pacientes estaba tomando MTX, sólo o asociado a otro FAME. La tasa de respuesta ACR20 a la semana 12 fue del 62% en el grupo de baricitinib 4 mg, 66% en el de baricitinib 2 mg y de 39% en el grupo placebo ($p<0.001$). Esta tasa de respuesta se mantuvo a las 24 semanas (65%, 61% y 42% respectivamente). La respuesta estuvo asociada con mejorías en la función física y con una

reducción en la actividad de la enfermedad medida a través del DAS28-PCR y el DAS28-VSG, el SDAI, y el CDAI. Además, se observó que, a las 24 semanas la progresión radiográfica fue significativamente inferior con ambas dosis de baricitinib que con placebo¹².

En el estudio RA-BEACON se incluyeron 527 pacientes con respuesta inadecuada o efectos adversos no tolerables a inhibidores de TNF-alfa u otros tratamientos biológicos, que fueron aleatorizados a recibir baricitinib 2 mg o 4 mg diariamente o placebo, además de la medicación con FAME previamente establecida (la mayoría con MTX y glucocorticoides). Se trataba de una población con una AR especialmente refractaria al tratamiento, en la que el 42% de los pacientes había recibido una terapia biológica; el 30% habían recibido dos fármacos y el 27% hasta tres fármacos. La tasa de respuesta ACR20 a las 12 semanas fue de 55% con baricitinib 4 mg, de 49% con baricitinib 2 mg y de 27% con placebo ($p<0.001$). Estas diferencias se mantuvieron a las 24 semanas (46%, 45%, 27% respectivamente). Las diferencias entre el grupo de baricitinib 4 mg y el grupo placebo también fueron significativas para el HAQ-DI (54% vs 35% $p<0.001$). Sorprendentemente, las tasas de respuesta no fueron diferentes entre aquellos pacientes que habían fracasado a una o varias terapias biológicas¹³.

En el estudio RA-BEAM, 1.307 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX fueron aleatorizados en tres brazos de tratamiento: baricitinib 4 mg al día, adalimumab 40 mg cada 14 días o placebo (manteniendo la terapia con previa con MTX). A las 12 semanas, baricitinib mostró una respuesta clínica superior a placebo y a adalimumab según la tasa de respuesta ACR20: baricitinib (70%), adalimumab (61%) ($p<0.014$) o placebo (40%) ($p<0.001$), así como una disminución de la actividad de la enfermedad según DAS28-PCR. Esta superioridad en la respuesta ACR20 se mantuvo durante las 52 semanas de duración del estudio, 71% con baricitinib y 62% con adalimumab ($p<0.01$). Además, baricitinib redujo la

progresión radiográfica comparado con placebo a las 24 semanas, y mejoró la función física a las 52 semanas de forma superior a adalimumab¹⁴.

Los pacientes que completaron RA-BUILD, RA-BEGIN o RA-BEAM se incluyeron en un estudio de extensión llamado RA-BEYOND. En este estudio, los pacientes que recibieron baricitinib 4 mg durante al menos 15 meses y que alcanzaron una baja actividad o remisión de la enfermedad se aleatorizaron a seguir recibiendo la misma dosis de baricitinib (4 mg al día) o a reducir la dosis a la mitad (2 mg al día). A las 12 semanas, la mayoría de los pacientes mantenía un estado de baja actividad o de remisión de la enfermedad en ambos grupos. Sin embargo, en comparación con el grupo de 4 mg al día, el grupo de 2 mg presentó un aumento estadísticamente significativo del recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, de la evaluación global del médico, del DAS28-PCR y de los índices CDAI y SDAI (todas $p<0,05$). Estos datos, en concordancia con el resto de estudios fase III comentados, indican que 4 mg diarios es la dosis más eficaz de baricitinib^{15,16}.

SEGURIDAD

En un análisis conjunto, se revisó la seguridad de baricitinib en todos los estudios desde la fase I a la fase III, incluyendo el estudio de extensión. Un total de 3.464 pacientes estuvieron expuestos a baricitinib (de estos, 2.166 pacientes durante más de un año) sin haber observado un aumento de neoplasias malignas, infecciones graves, eventos cardiovasculares mayores, o efectos adversos que condujeran a la interrupción del fármaco, o a un incremento de la mortalidad. Si se ha notificado una tasa más elevada de herpes zoster en el grupo de baricitinib (4,3% en las primeras 24 semanas) en comparación con el placebo.

En los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes incluyen infección del tracto respiratorio superior (14,7%), aumento del colesterol total (49%) y del colesterol LDL (33,6%), náuseas (2,8% en monoterapia y 9,3%

combinado con MTX), trombocitosis, y elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hepáticas. Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a alteraciones analíticas. Se evidenció un incremento de todas las infecciones con baricitinib comparado con placebo (101 vs 83% pacientes-años de exposición). La mayoría de infecciones fueron de gravedad leve a moderada. La tasa de neutropenia (recuento de neutrófilos $<1 \times 10^9$ células/l) registrada fue del 0,3% de los pacientes tratados con baricitinib en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones graves¹⁷.

Baricitinib está indicado en el tratamiento de la AR activa, de moderada a grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar en combinación con MTX o en monoterapia (en caso de contraindicación o intolerancia a MTX). La dosis recomendada es de 4 mg vía oral, una vez al día. En pacientes con edad ≥ 75 años, en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en pacientes con enfermedad renal crónica (aclaramiento creatinina 30-60 ml/min) la dosis es de 2 mg al día. Si bien no se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, baricitinib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con un recuento de linfocitos absolutos menor de $0,5 \times 10^9$ células /L, un recuento de neutrófilos absolutos menor de 1×10^9 células /L o con un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL¹⁸.

Otros inhibidores de las Janus cinasas

El más conocido de ellos es el tofacitinib. Denominado previamente tasocitinib, el tofacitinib (CP-690550) tiene una actividad inmunosupresora amplia. Inhibe

específicamente la JAK 3, pero también inhibe la JAK 1 y, en menor medida, la JAK 2. En estudios preclínicos, se observó que este inhibidor reducía los niveles de quimiocinas, interleucinas, reactantes de fase aguda y RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand), favoreciendo la reducción de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos y la inflamación. Del mismo modo, se ha observado que inhibe la respuesta proinflamatoria de los linfocitos Th1 y Th17, y previene el daño del cartílago en modelos animales. En estudios más recientes, se ha observado que en pacientes con AR tratados con tofacitinib hay una inhibición de la proliferación de linfocitos T CD4⁺ sin afectar el número absoluto de éstos en la periferia. Además, se ha identificado que la presencia de un bajo número de linfocitos T CD8⁺ antes de iniciar el tratamiento se correlaciona con el desarrollo de efectos secundarios¹⁹. Tofacitinib dispone de un extenso programa de investigación no sólo en AR, sino también en psoriasis y artritis psoriásica, en colitis ulcerosa, en enfermedad de Crohn y en espondilitis anquilosante. Aprobado y comercializado como Xeljanz® desde 2012 en EE.UU. y en otros países, ha sido recientemente aprobado por la EMA para el tratamiento de la AR activa.

Los resultados obtenidos en diversos ensayos clínicos con otras moléculas dirigidas contra las enzimas JAK para el tratamiento de la AR han sido prometedores. En modelos de AR tratados con decernotinib, una molécula dirigida específicamente contra la JAK 3, se observó una reducción de la inflamación articular significativa, aunque resultados preliminares revelaron un incremento del riesgo de infecciones y de los niveles de transaminasas. El filgotinib (GLPG0634/GS-6034) otro fármaco oral que inhibe de forma selectiva la JAK 1, es efectivo en monoterapia en pacientes con AR^{20,21}.

CONCLUSIONES

Los inhibidores de las cinasas son una nueva clase de pequeñas moléculas que inhiben la señalización intracelular y

representan una importante ampliación del arsenal terapéutico para el manejo de la AR. Los resultados de los ensayos de fase III y los datos a largo plazo para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad del baricitinib son muy esperanzadores. De momento, los datos actuales demuestran que baricitinib, con una dosis oral de 4 mg diaria y un rápido inicio de acción representa una opción de tratamiento muy atractiva. Son necesarios estudios a largo plazo para confirmar su efectividad y seguridad en condiciones de práctica clínica real, pero no cabe duda de que la aparición de las pequeñas moléculas supone una revolución que modificará el esquema de tratamiento actual de la AR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrea Rubbert-Roth and Axel Finckh. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(Suppl 1): S1.
2. Ben-Bassat H, Levitzki A. Inhibitors of tyrosine kinases in the treatment of psoriasis. *IMAJ.* 2000; 2 Suppl:69-73.
3. Pawson T. Protein modules and signalling networks. *Nature.* 1995;16:573-80.
4. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat Immunol.* 2009;10:356-60.
5. Ben Bassat H, Klein BY. Inhibitors of tyrosine kinases in the treatment of psoriasis. *Curr Pharm Des.* 2000;6:933-42.
6. Kyriakis JM, Avruch J. Protein kinase cascades activated by stress and inflammatory cytokines. *Bioassays.* 1996;18:567-77.
7. Hernández-Flórez D, Valor L. Los inhibidores de las proteínas-quinasas en enfermedades autoinmunes e inflamatorias: presente y futuro de nuevas dianas terapéuticas. *Reumatol Clin.* 2016;12(2):91-9.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Xeljanz for rheumatoid arthritis, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm> (accessed October 2016).
9. Eli Lilly and Company. Lilly and Incyte announce submission of new drug application to FDA for oral once-daily baricitinib for treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis, <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=950678> (accessed 15 October 2016).
10. Fridman J, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: Preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol.* 2010, 184 (9) 5298-5307.
11. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or

limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Mar; 69(3):506-17.

12. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis. Ann Rheum.* 2017;76:88-95.

13. Genovese M, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374:1243-52.

14. Taylor P, Keystone E, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:652-62.

15. Kuriya B, Cohen M, Keystone E. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2017;9:37-44.

16. Takeuchi T, Genovese M, Xie L, et al. Baricitinib dose stepdown following disease control in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75(Suppl. 2): 144.

17. Smolen J, Genovese M, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active RA: an integrated analysis. *Ann Rheum Dis* 75(Suppl. 2):243-4.

18. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/.../anx_136870_es.pdf.

19. Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, Hirata S, Fukuyo S, Maeshima K, et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis:

Relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53: 914-8.

20. A Kavanaugh, J Kremer, L Ponce, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). [dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210105](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210105).

21. Farmer LJ et al. Discovery of VX-509 (Decernotinib): A Potent and Selective Janus Kinase 3 Inhibitor for the Treatment of Autoimmune Diseases. *J Med Chem.* 2015 Sep 24;58(18):7195-216.

Nódulos reumatoides pulmonares

CASTELLANO CUESTA JA¹, ALEGRE SANCHO JJ², FERNÁNDEZ MATILLA M¹, FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA N¹, BELDA RAMÍREZ J³, SIMÓ ESTEVE L⁴

¹Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

²Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

³Servicio de Neumología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

⁴Servicio de Radiología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Correspondencia: Dr. Juan Antonio Castellano Cuesta - Sección de Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - San Clemente, 12 - 46015 Valencia

✉ jucasu60@gmail.com

El contenido de este algoritmo no supone un posicionamiento oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología, sino la opinión particular de los autores.

Los nódulos reumatoides pulmonares son una manifestación extraarticular rara de la artritis reumatoide (AR). Su prevalencia oscila alrededor del 0,5-1% en las radiografías de tórax de pacientes con AR. En la tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) de tórax se pueden detectar hasta en el 10-20% de los casos, y esta prevalencia aumenta hasta el 30% en las biopsias pulmonares de pacientes con AR y sospecha fundada de enfermedad pulmonar¹.

Son más frecuentes en hombres con larga evolución de la enfermedad, con factor reumatoide positivo, fumadores y con nódulos reumatoides subcutáneos. Más raramente se han descrito casos en los que su aparición precede a la artropatía.

Generalmente son asintomáticos u oligosintomáticos, y no requieren, la mayoría de las veces, un tratamiento específico, salvo el propio que se esté administrando en ese momento para la AR. El pronóstico suele ser bueno, tendiendo a la estabilización o mejoría del cuadro, pero pueden cavitarse en el 50% de las ocasiones, produciendo entonces manifestaciones clínicas. En esta situación, la tos y la hemoptisis son frecuentes; las lesiones necróticas pueden sobreinfectarse por cualquier microorganismo (bacterias, *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Nocardia*, etc.) o abrirse a la pleura, produciendo neumotórax, hidroneumotórax, derrame pleural, pnoneumotórax o fístula broncopleurale.

ALGORITMO DE MANEJO DE LA NODULOSIS REUMATOIDE PULMONAR

- Historia clínica
- Radiografía de tórax
- Pruebas de función respiratoria
- TACAR pulmonar
- Broncoscopia y lavado broncoalveolar
- Cultivos
- Biopsia

- Histopatología característica de nódulo reumatoide
- Exclusión de otras entidades (tabla 1)

Nódulos pequeños, sin progresión y no complicados

- Continuar el mismo tratamiento de la AR
- Repetir el TACAR en 3-6 meses
- Si progresan, cambiar el tratamiento a rituximab
- Si rituximab no resulta eficaz en 6 meses, valorar cambiar a tocilizumab

Nódulos grandes, complicados o en progresión

- Suspender MTX, leflunomida y anti-TNF
- Iniciar rituximab
- Repetir TACAR a los 6 meses y si mejora continuar con rituximab
- Si empeoran a los 6 meses, valorar cambiar a tocilizumab
- Repetir TACAR cada 6 meses hasta la estabilización o mejoría de los nódulos

TABLA 1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS NÓDULOS PULMONARES MÚLTIPLES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Neoplasias	Cáncer de pulmón
	Metástasis
	Carcinomatosis linfangítica
	Linfomas
Infecciones	Hematógenas: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas sp</i> , <i>Francisella tularensis</i>
	Granulomas: micobacterias, nocardias, hongos
	Parasitosis: hidatidosis, paragonomiasis, <i>Echinococcus</i>
Inflamatorias	Nodulosis reumatoide
	Sarcoidosis
	Amiloidosis
	Vasculitis: granulomatosis con poliangéitis, granulomatosis eosinofílica
	Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar
	Neumonía criptogénica organizada
Neumoconiosis	Asbestosis, silicosis, síndrome de Caplan, beriliosis
Fármacos	Antirreumáticos: MTX, leflunomida, anti-TNF
	Amiodarona, bleomicina, carbamazepina, otros
Miscelánea	Embolismo pulmonar
	Malformaciones congénitas de la vía aérea
	Linfangioleiomiomatosis

La evolución de los nódulos es variable e impredecible; pueden evolucionar progresando en número y tamaño, regresar, o permanecer sin cambios, independientemente del tipo de tratamiento empleado para la AR. Se han descrito casos de empeoramiento con metotrexato, leflunomida, azatioprina y anti-TNF² y mejorías con rituximab y tocilizumab.

Desde el punto de vista radiológico los nódulos suelen ser redondeados, bien definidos, múltiples, bilaterales y, más

raramente, solitarios. Se localizan preferentemente en los lóbulos medio y superior, generalmente periféricos y subpleurales, con un tamaño que oscila desde varios milímetros hasta 8 cm. Cuando los nódulos están calcificados habitualmente obedecen a la presencia de neumoconiosis del carbón (síndrome de Caplan).

La TACAR tórax es la técnica complementaria a la radiología simple más útil para identificar y definir las características de los nódulos, como tamaño, densi-

dad, cavitación, morfología, colonización de la caverna y evolución en el tiempo. Habrá que realizarla siempre inicialmente ante la sospecha de nodulosis pulmonar y, periódicamente, cada 3-6 meses, para ver su evolución con tratamiento, al menos hasta que los nódulos disminuyan o permanezcan estables, momento en el que podrá espaciarse su periodicidad a 12 o más meses. El PET-TAC suele mostrar hipercaptación moderada o intensa, pudiendo remedar una neoplasia, por lo que generalmente su interés es relativo³.

Es aconsejable realizar broncoscopia y biopsia (transbronquial, transparietal con aguja o por minitoracotomía abierta) en todos o en la mayoría de los casos, ya que el estudio histológico es el único diagnóstico de certeza. Así, podremos excluir lesiones de otra naturaleza, indistinguibles desde el punto de vista radiológico de los nódulos reumatoideos. Entre dichas patologías se encuentran las neoplasias primarias⁴ o metastásicas, linfomas, sarcoidosis nodular producida por anti-TNF, amiloidosis nodular, granulomas de colesterol, granulomatosis con poliangéitis (Wegener), histiocitosis de células de Langerhans, pioderma gangrenoso con afección pulmonar, infecciones y otras entidades clínicas (tabla 1)⁵.

Los nódulos reumatoideos pulmonares histológicamente presentan las mismas características que los nódulos reumatoideos subcutáneos, con un núcleo central de necrosis fibrinoide envuelto por una capa de histiocitos con disposición típica en empalizada y rodeado periféricamente de tejido de granulación e inflamación crónica.

Es importante descartar siempre la colonización infecciosa de las cavernas con los estudios microbiológicos adecuados, obtenidos por lavado broncoalveolar, punción o biopsia.

Si la evolución de los nódulos en TACAR periódicos es estable en número y tamaño, no se precisa un cambio de tratamiento. Por el contrario, si los nódulos progresan en número, tamaño, cavitación o apareciesen complicaciones, es necesario plantearse un cambio de tratamiento de la AR.

Si se constata un empeoramiento de los nódulos pulmonares mientras el paciente se está tratando con metotrexato, leflunomida, azatioprina o anti-TNF, se aconseja suspenderlos, ya que se han descrito casos de empeoramiento con dichos fármacos. En estos casos la introducción de rituximab ha logrado estabilizar e incluso mejorar la nodulosis en algunos pacientes, aunque generalmente sin llegar a la curación *ad integrum*, por lo cual creemos que es el fármaco a utilizar en primera elección⁶⁻⁸. También se han descrito algunos casos aislados de mejoría con tocilizumab^{9,10}. No existen ensayos clínicos controlados ni grandes series observacionales o retrospectivas, por lo tanto las decisiones han de ser empíricas e individualizadas, teniendo en cuenta los datos anteriores. Prácticamente no

existen casos publicados con tratamiento de abatacept, anakinra ni tofacitinib.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gómez Herrero H, Arraiza Sarasa M, Rubio Marco I, et al. Nódulos pulmonares reumatoides: forma de presentación, métodos diagnósticos y evolución, a propósito de 5 casos. *Reumatol Clin*. 2012;8:212-5.
- 2.- Toussiot E, Berthelot JM, Pertuiset E, et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. *J Rheumatol*. 2009;36:2421-7.
- 3.- Chhakchhuak CL, Khosravi M, Lohr KM. Role of 18F-FDG PET Scan in rheumatoid lung nodule: case report and review of the literature. *Case Reports in Rheumatology*. 2013; article ID 621340.
- 4.- Spina D, Ambrosio MR, Rocca BJ, et al. Rheumatoid nodule and combined pulmonary carcinoma: topographic correlations; a case report and review of the literature. *Histol Histopathol*. 2011;26:351-6.
- 5.- Rozenberg D, Shapera S. What to do with all of these lung nodules? *Can Respir J*. 2014; 21:e52-e54.
- 6.- De Stefano R, Frati E, Nargi F, et al. Efficacy of rituximab on pulmonary nodulosis occurring or increasing in patients with rheumatoid arthritis during anti-TNF-alfa therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:752-3.
- 7.- Glace B, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of pulmonary rheumatoid nodules: findings in 10 patients from the French AutoImmunity and Rituximab/Rheumatoid Arthritis registry (AIR/PR registry). *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1429-31.
- 8.- Braun MG, Wager P. Regression of peripheral and pulmonary rheumatoid nodules under therapy with rituximab. (article in German). *Z Rheumatol*. 2013;72:166-71.
- 9.- Andrés M, Vela P, Romera C. Marked improvement of lung rheumatoid nodules after treatment with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1132-4.
- 10.- Kovacs A, Baksay B, Cserenyecz A, et al. Occurrence of pulmonary rheumatoid nodules following biological therapies. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1639-42.

Taponamiento cardiaco en la artritis reumatoide

CASTELLANO CUESTA JA¹, FERNÁNDEZ MATILLA M¹, FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA N¹, PÉREZ TORRES A¹, KOT BAIXAULI P²

¹Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia

²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia

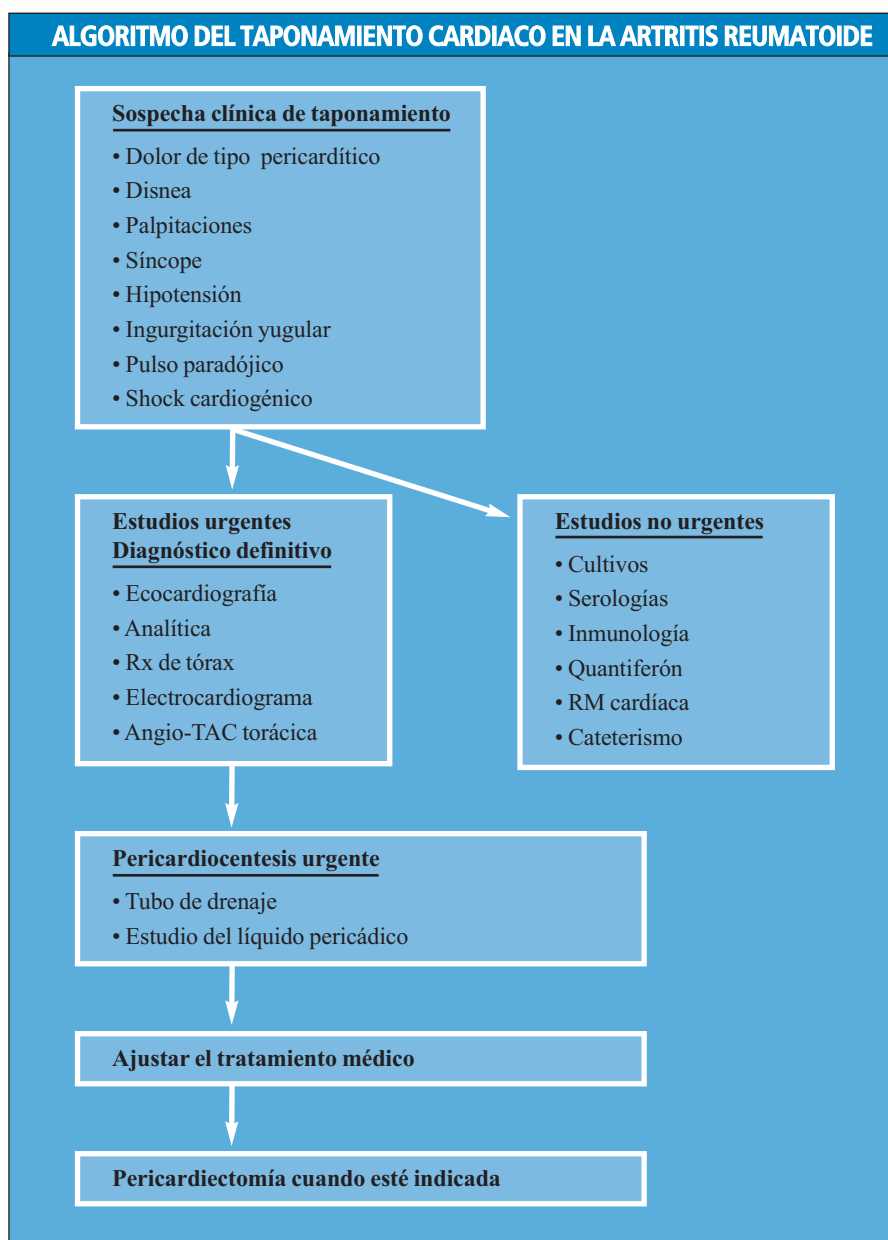
Correspondencia: Dr. Juan Antonio Castellano Cuesta - Sección de Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - San Clemente, 12 - 46015 Valencia

✉ jucasu60@gmail.com

El contenido de este algoritmo no supone un posicionamiento oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología, sino la opinión particular de los autores.

En la artritis reumatoide (AR) puede aparecer con frecuencia pericarditis aguda de origen autoinmune. Ésta puede cursar con derrame pericárdico moderado, aunque muy rara vez con taponamiento cardíaco (TC). Otras formas de afectación pericárdica menos frecuentes son: pericarditis constrictiva crónica, masas intrapericárdicas de origen reumatoideo, pericarditis por colesterol, hemopericardio, pericarditis infecciosa y pericarditis secundaria a fármacos (procainamida, hidralazina, isoniazida, metotrexato y probablemente por anti-TNF). La pericarditis con expresión clínica aparece en el 1-2% de los pacientes con AR; la ecocardiografía detecta alteraciones pericárdicas en 20-30% de los casos y la necropsia en el 20-50%. A pesar de ello, el TC es una manifestación extraarticular extraordinariamente rara, habiéndose descrito aproximadamente un centenar de casos en la literatura médica¹⁻¹⁴.

La pericarditis se suele manifestar por dolor precordial de tipo pericardítico (aumenta con la inspiración profunda y varía con la postura), a veces se irradia hacia el cuello, hombros, zona dorsal o al abdomen. Si existe derrame pericárdico o TC, vendrá acompañado de disnea, palpitaciones, mareo, debilidad, síncope, ingurgitación yugular, edemas, aumento de peso, oliguria, hipotensión, pulso paradójico y/o shock, según el grado de severidad. En pacientes inmu-



nodeprimidos no es raro que curse de forma atípica u oligosintomática.

El TC suele ocurrir en AR de varios años de evolución, con alta actividad inflamatoria, seropositivas, nodulares y erosivas. Con cierta frecuencia se asocia a otras manifestaciones extraarticulares tales como derrame pleural, nodulosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis u otras alteraciones.

Ante la sospecha clínica de un TC en pacientes con AR, se debe realizar de forma urgente pruebas diagnósticas que confirmen la sospecha. La ecocardiografía suele confirmar el diagnóstico; puede mostrar cambios respiratorios recíprocos anormales en las dimensiones ventriculares durante el ciclo respiratorio, derrame pericárdico con colapso de las cavidades derechas, colapso de cavidades izquierdas, dilatación de vena cava inferior y variaciones respiratorias exageradas en los flujos mitral, aórtico y tricuspídeo. Esta prueba debe acompañarse de un estudio analítico (hemograma, bioquímica, TSH, procalcitonina, CPK, troponinas, pro-BNP, coagulación, dímero D, FR, PCC, ANA y Quantiferón), radiografía de tórax y electrocardiograma. Si existiesen dudas diagnósticas, puede realizarse una angio-TAC torácica (la cual ayuda a excluir tromboembolismo pulmonar, disección aórtica y otras patologías graves). En raras ocasiones será necesaria la realización de una RM cardíaca o un cateterismo para llegar a un diagnóstico definitivo, sobre todo en casos de pericarditis constrictiva crónica.

Todos los casos graves de taponamiento cardíaco precisan tratamiento con una pericardiocentesis urgente y la colocación de un drenaje, que se mantendrá durante al menos 3 ó 4 días, mientras persista el drenaje de líquido pericárdico^{1,2}. El volumen de drenaje inicial puede oscilar entre 120 y 1000 ml (media: 500 ± 264 ml)¹. De forma sistemática, el líquido pericárdico debe ser estudiado mediante cultivo, PCR de tuberculosis, niveles de IL-6—si se dispone de su determinación—, celularidad, glucosa, proteínas, LDH, niveles y cristales de colesterol (pericarditis por colesterol) y búsqueda

de células neoplásicas. El líquido habitualmente tiene características de exudado, con una media de concentración de proteínas de 5 gr/dl (rango: 3-50 gr/dl). Rara vez el derrame obedece a un hemopericardio, ya sea en paciente anticoagulado o no anticoagulado. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la anticoagulación podría transformar un derrame pericárdico exudativo en un hemopericardio.

Hay que tener en cuenta que en pacientes con AR se han descrito pericarditis infecciosas originadas por diferentes microorganismos (virus, *Mycobacterium tuberculosis*³, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*⁴ o *Streptococcus pneumoniae*) como origen de un taponamiento cardíaco. En función de la sospecha clínica, además del cultivo del líquido pericárdico, también se podrían realizar hemocultivos, cultivo de líquido sinovial y de otras muestras sospechosas. Así mismo, el estudio serológico podrá ayudar a descartar causas víricas, bacterianas o fúngicas como origen del derrame pericárdico.

Otras causas de taponamiento cardíaco con las cuales hay que establecer el diagnóstico diferencial son: conectivopatías y síndromes de solapamiento (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad de Still), vasculitis, cáncer, insuficiencia renal crónica, trasplante de células madre hematopoyéticas, fármacos y traumatismos torácicos.

En ciertos casos puede estar indicada la pericardiectomía (toroscópica o por cirugía abierta), bien con apertura de una ventana pericárdica⁵ o mediante pericardiectomía amplia. Estos casos son: recidiva del taponamiento, pacientes que no mejoren con pericardiocentesis, pericarditis constrictivas y cuando se observen masas intrapericárdicas en las pruebas de imagen, sobre todo en la RM⁶. En este último caso se aprovechará para realizar un estudio histopatológico de una muestra del pericardio y de la masa pericárdica, que suele poner de manifiesto una pericarditis fibrinosa e infiltrado inflamatorio.

El tratamiento de drenaje (percutáneo o quirúrgico) debe complementarse siempre con tratamiento médico. A falta de ensayos clínicos controlados, las decisiones terapéuticas son empíricas y se basan en la descripción de pequeñas series de pacientes. Se suelen emplear pulsos de metilprednisolona (250-1000 mg/día, durante 3 días consecutivos), seguidos de dosis altas de prednisona por vía oral (1 mg/Kg/día), asociados con FAME tradicionales (hidroxicloroquina, metotrexato o leflunomida) y colchicina (1 mg/día)⁷. En caso de requerir tratamiento biológico, se han descrito mejorías evidentes con tocilizumab^{8,9} (sobre todo si los niveles de IL-6 están elevados en el líquido pericárdico) y anakinra¹⁰.

Se han descrito múltiples casos de derrame pericárdico o de taponamiento cardíaco en pacientes tratados con anti-TNF^{11,12,13}, aunque no queda claro si los causantes del derrame son los propios fármacos o lo es la AR, bajo un tratamiento biológico que resulta ineficaz para dicha manifestación.

Siempre es aconsejable el control a medio y largo plazo, por si se desarrolla en el futuro una pericarditis constrictiva que precise pericardiectomía¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Caduro SA, Moder KG, Luthra HS, Seward JB. Echocardiographically guided pericardiocentesis for treatment of clinically significant pericardial effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2173-7.
- 2.- Kabukcu M, Demircioglu F, Yanik E, et al. Pericardial tamponade and large pericardial effusions: causal factors and efficacy of percutaneous catheter drainage in 50 patients. *Tex Heart Inst J*. 2004;31:398-403.
- 3.- Wee E, Denton E, Daffy J. Tuberculosis pericarditis leading to cardiac tamponade: importance of screening prior to immunosuppression. *Respirol Case Rep*. 2015;3:135-7.
- 4.- Schuett AB, Davis M, Ray T, Granato JE. Pericardial tamponade masquerading as septic shock. *J Gen Intern Med*. 2007;22:269-71.
- 5.- Hakala M, Pettersson T, Tarkka M, et al. Rheumatoid arthritis as a cause of cardiac compression. Favourable long-term outcome of pericardiectomy. *Clin Rheumatol*. 1993;12:199-203.
- 6.- Al-Ani M, Weber M, Winchester D, Kosboth M. Pericardial mass in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2015; Jun 8; 2015. pii: bcr2015209861.

- 7.- Seve P, Stankovic K, Broussolle C. Effectiveness of colchicine in a case of recurrent compressive rheumatoid pericarditis. *Rheumatol Int.* 2005;25:558-61.
- 8.- Yoshida S, Takeuchi T, Sawaki H, et al. Successful treatment with tocilizumab of pericarditis associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24:677-80.
- 9.- Ozaki Y, Tanaka A, Shimamoto K, et al. A case of rheumatoid pericarditis associated with a high IL-6 titer in the pericardial fluid and tocilizumab treatment. *Mod Rheumatol.* 2011;21:302-4.
- 10.- Schatz A, Trankle C, Yassen A et al. Resolution of pericardial constriction with Anakinra in a patient with effusive-constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2016;223:215-216.
- 11.- Soh MC, Hart HH, Corkill M. Pericardial effusions with tamponade and visceral constriction in patients with rheumatoid arthritis on tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor therapy. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:74-7.
- 12.- Lather HD, Kahlenberg JM. Hemorrhagic Pericardial Effusion with Tamponade: A Rare Adverse Effect of Infliximab-Case Report and Literature Review. *Case Rep Rheumatol.* 2016; 2016:2576496.
- 13.- Ozkan H, Cetinkaya AS, Yildiz T, et al. A Rare Side Effect due to TNF-Alpha Blocking Agent: Acute Pleuropericarditis with Adalimumab. *Case Rep Rheumatol.* 2013;2013: 985914. doi: 10.1155/2013/985914.
- 14.- Votano D, Tsang GM, Ashton-Key M, Göbölös L. Recurrent constrictive pericarditis associated with seropositive rheumatoid arthritis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;34:93-95.

Valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

ROBUSTILLO VILLARINO M¹, ALEGRE SANCHO JJ²

¹Sección de Reumatología. Hospital Universitario de La Plana. Villarreal (Castellón)

²Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Montserrat Robustillo Villarino - Sección de Reumatología - Hospital Universitario de la Plana - Carretera de Villarreal a Burriana Km 0,5 - 12540 Villareal (Castellón)

✉ montse.robustillo@gmail.com

El contenido de este algoritmo no supone un posicionamiento oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología, sino la opinión particular de los autores.

Los pacientes con AR presentan un acortamiento de la esperanza de vida^{1,2} entre 3 y 10 años³, fundamentalmente a expensas de complicaciones cardiovasculares (CV)⁴: infarto de miocardio en primer lugar^{7,8}, seguido de los accidentes vasculares cerebrales⁸. Al margen de que, como es conocido, los factores de riesgo CV clásicos son más prevalentes en los pacientes con AR que en la población general^{5,6}, la explicación a este fenómeno es que se produce una aterosclerosis acelerada⁹ debido a la inflamación sistémica crónica, por lo que la enfermedad se comporta como un factor de riesgo CV en sí misma. Entre los factores que han demostrado ser predictores de mortalidad CV se encuentran el "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), el cuestionario de calidad de vida SF-36, la VSG y la PCR^{10,11}.

Se han realizado estudios con diferentes técnicas que determinan el daño vascular desde un punto de vista tanto funcional como estructural. Entre ellas, la técnica más empleada en pacientes con AR ha sido la ecografía carotídea para la determinación de la presencia de placa de ateroma y la medición del grosor de íntima media carotídeo (GIMc). Para aquellos reumatólogos que no dominen la técnica o bien no dispongan de un ecógrafo, puede resultar de ayuda un dispositivo de fácil manejo que determina la rigidez arterial mediante la medición de la velocidad de onda de pulso (VOP) por oscilometría braquial (Mobil-O-Graph®).

FIGURA 1. ALGORITMO SOBRE LA VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

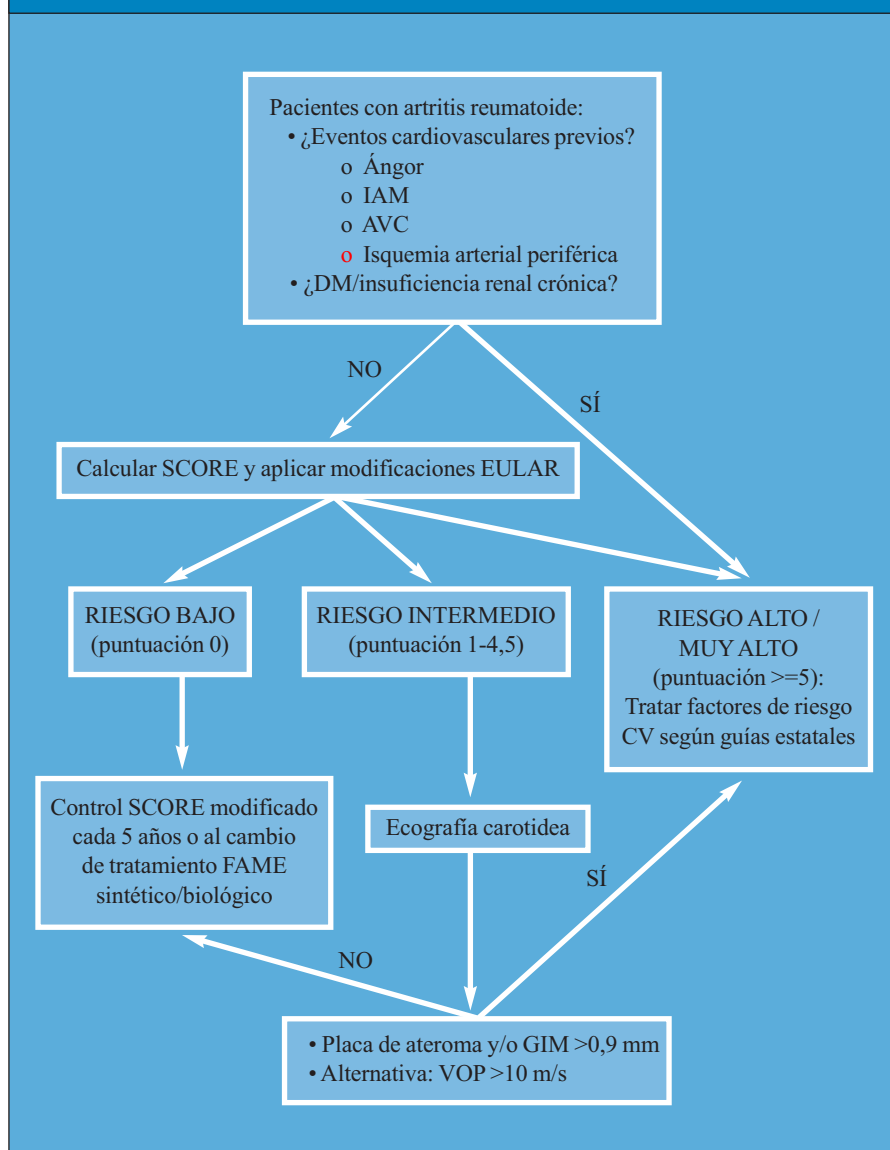
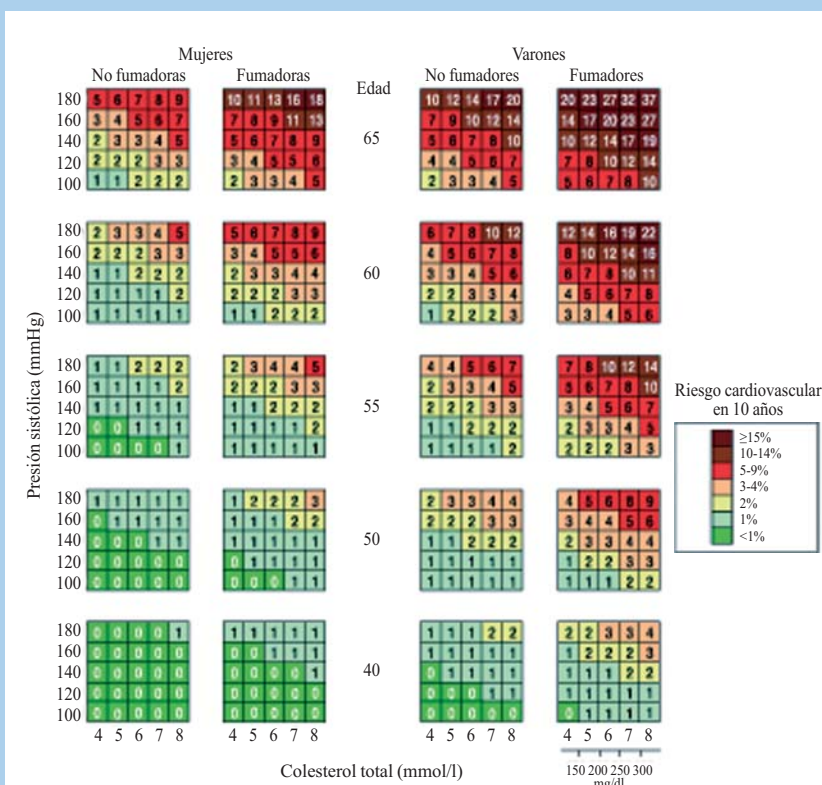


FIGURA 2

TABLA SCORE CALIBRADA PARA ESPAÑA DEL RIESGO ESTIMADO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA EN 10 AÑOS, PARA VALORES ESPECÍFICOS DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y COLESTEROL TOTAL, SEGÚN HÁBITO TABÁQUICO, SEXO Y EDAD



En relación a la valoración del riesgo CV en estos pacientes, se propone un algoritmo (Figura 1) para estandarizar su diagnóstico y seguimiento, así como sugerir la actitud terapéutica a seguir. En todos los pacientes con AR es preciso clasificar el riesgo de padecer un evento CV en 10 años según las tablas SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (Figura 2) para países de bajo riesgo, entre los que se encuentra España. Además, según las recomendaciones EULAR¹⁶ se debe aplicar un factor multiplicador de 1,5 en aquellos pacientes que presenten 2 o más de las siguientes características:

- FR y/o ACPA positivos.
- Más de 10 años de evolución de enfermedad.
- Afectación extra-articular.

Los pacientes con un SCORE modificado (SCOREm) de 0 se consideran de riesgo CV bajo. Se recomienda en ellos adoptar medidas de prevención primaria, así como realizar una estratificación SCORE cada 5 años o ante un cambio de tratamiento, ya sea de FAME sintético o biológico¹⁶.

Los pacientes con un riesgo CV intermedio según el SCOREm (superior a 0 e inferior a 5) pueden presentar placas de ateroma hasta en un 63% de los casos. Por esta razón, en estos pacientes se recomienda realizar una ecografía carotídea. El estudio ecográfico se considera patológico si se objetiva la presencia de placas de ateroma y/o si el GIMc es mayor o igual a 0,9 mm. Estos hallazgos se consideran como lesión de órgano diana vascular. En caso de no disponer de ecógrafo, la medición de la VOP puede resultar útil para clasificar a los pacientes desde el punto de vista de daño vascular: un valor de VOP igual o mayor a 10 m/s se consideraría patológico. El hallazgo de daño vascular por cualquiera de estos métodos reclasifica a estos pacientes a muy alto riesgo CV¹⁷. Los pacientes que han presentado eventos CV previos, tengan antecedentes de diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica, o aquellos con un SCOREm igual o mayor a 5 se consideran de alto riesgo CV. En estos casos, y en aquellos pacientes con SCOREm intermedio y

FIGURA 3

ESTRATIFICACIÓN SEGÚN EL RIESGO VASCULAR TOTAL Y OBJETIVOS DE COLESTEROL LDL SEGÚN LAS GUÍAS EUROPEAS DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR. LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO SE BASA EN LA IDENTIFICACIÓN DIRECTA DE PACIENTES DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO (INDICADOS EN COLOR AZUL). EN EL RESTO DE LOS PACIENTES LA ESTIMACIÓN DE RIESGO SE REALIZA A PARTIR DE LAS TABLAS DEL PROYECTO SCORE

Guías europeas de prevención cardiovascular. 2012			
	Riesgo	Criterios	Objetivo LDL
Score	Muy alto	Enfermedad CV establecida diabetes + FR o LOD IRC FG <30 Score >10%	<70 ó reducción >50%
	Alto	Dislipemias genéticas HTA severa diabetes sin FR IRC FG 30-60 Score 5-10%	<100
	Moderado	Score 1-5%	<115
	Bajo	Score <1%	

CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; FR: factor de riesgo; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; LOD: lesión de órgano diana.

ecografía patológica, se recomienda un control estricto de la actividad inflamatoria además de tratar los factores de riesgo CV clásicos según las indicaciones de las guías estatales (Figura 3).

Estudios recientes avalan que un mejor control de la actividad inflamatoria permite una mejoría del pronóstico desde el punto de vista CV¹². Así, tanto el tratamiento con metotrexato como con terapias biológicas han permitido en las dos últimas décadas que la morbimortalidad CV sea equivalente al de la población general^{13,14}, además de inducir mejoras significativas en diferentes marcadores subrogados como el GIMC¹⁵. Los AINE se deberían prescribir con cautela en pacientes con elevado riesgo CV; mientras que la dosis de glucocorticoides debería ser la mínima efectiva para tratamientos prolongados, y plantear su reducción cuando se alcance la remisión clínica¹⁶.

Estas recomendaciones también pueden ser aplicables al resto de enfermedades inflamatorias articulares, como la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. Mortality Trends in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register: Trends of Mortality Rates in UK Patients With Early RA. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1296-301.
- 2.- Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2013;80:29-33.
- 3.- Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:733-45.
- 4.- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
- 5.- Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011 Mar;78:179-83.
- 6.- Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Mar;32:435-42.
- 7.- Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:399-408.
- 8.- Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:253-61.
- 9.- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:8-17.
- 10.- Michaud K, Vera-Llonch M, Oster G. Mortality risk by functional status and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39:54-9.
- 11.- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70:482-7.
- 12.- Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun;67:1449-55.
- 13.- Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson LT, Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75:2087-2094.
- 14.- Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002 Apr 6;359:1173-7.
- 15.- Kim HJ, Kim MJ, Lee CK, Hong YH. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2015 Nov;30:1589-96.
- 16.- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76:17-28.
- 17.- Corrales A, Parra JA, González-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1764-70.

Urticaria vasculitis normocomplementémica: a propósito de un caso

MIÑARRO GARCÍA R¹, ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ A², TEVAR SÁNCHEZ M², GALICIA PUYOL S³

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

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

³Servicio de Urgencias. Hospital Reina Sofía. Murcia

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

✉ antonioalvarezdc@gmail.com

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente varón de 64 años, caucásico, remitido desde Atención Primaria a consultas externas de Reumatología por sospecha de urticaria vasculitis. Ante la presencia de lesiones

cutáneas eritematoedematosas que duran más de 24 horas, se realiza biopsia cutánea la cual mostró vasculitis leucocitoclástica con un ligero aumento de mucinas.

Palabras clave: Urticaria-vasculitis, complemento, vasculitis leucocitoclástica.

INTRODUCCIÓN

La urticaria vasculitis (UV) se incluye dentro de las vasculitis de pequeño vaso; afecta con mayor frecuencia a mujeres adultas, con un pico de incidencia en la cuarta década de la vida, siendo poco prevalentes los casos que se diagnostican en edad pediátrica^{1,2}. Clínicamente se caracteriza por lesiones cutáneas eritematoedematosas que duran más de 24 horas y pueden ser pruriginosas, dolorosas o causar quemazón¹. Estas lesiones se resuelven, dejando como secuela una mácula púrpura o hiperpigmentación residual. Los brotes duran más de 6 semanas. En algunos casos pueden presentarse en forma de angioedema, púrpura palpable, lesiones bullosas o *livedo reticularis*. La histología es compatible con una vasculitis leucocitoclástica. Si además se objetiva unos niveles bajos de C1q, C3, C4 o CH50 o la presencia de Ac IgG anti C1q, se establecerá el diagnóstico de UV hipocomplementémica³.

La UV puede ser idiopática o estar asociada a enfermedades del tejido

conectivo (lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren), neoplasias (linfoma, gammapatía monoclonal), infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr o *Borrelia burgdorferi*, enfermedad del suero, fármacos (cimetidina, fluoxetina, procainamida, atenolol, sulfametoxazol, paroxetina, valproato sódico, ciprofloxacino) y exposición solar⁴.

Se dividen en normocomplementémica (UVN) o hipocomplementémica (UVH) presentando la primera un curso benigno y limitada casi exclusivamente a la piel, pudiendo la segunda acompañarse de manifestaciones sistémicas⁵.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de un paciente varón de 64 años, derivado a nuestra consulta de Reumatología por su médico de Atención Primaria, debido a la presencia de lesiones eritematoedematosas con un borde purpúrico y pruriginosas, localizadas en miembros inferiores, tórax y espalda, de un año de evolución.

Como antecedentes personales, el paciente sufría cardiopatía isquémica, siendo portador de dos stent coronarios y estaba en tratamiento crónico con omeprazol, bisoprolol, atorvastatina, AAS y ramipril.

El paciente no refería otra sintomatología asociada a la afectación cutánea, tampoco había presentado ningún cuadro de infección con anterioridad a la aparición de las lesiones, ni cambios recientes en la medicación. No manifestaba síndrome constitucional acompañante ni otra sintomatología que sugiriese una neoplasia. La exploración física por órganos y aparatos solo mostró la presencia de lesiones eritematoedematosas a nivel de zona glútea izquierda y miembro inferior izquierdo (figura 1).

Entre las pruebas complementarias que se solicitaron, presentaba una radiografía de tórax sin alteraciones significativas y una analítica para despistaje de enfermedades sistémicas asociadas a urticaria vasculitis con los siguientes resultados: reactantes de fase aguda (PCR y VSG) normales; bioquímica,

hemograma y coagulación normal; aclaramiento de creatinina 67,5 ml/min., proteínas en orina de 24 horas 101,2 mg, sedimento normal; TSH normal; serología de *Borrelia burgdorferi*, VEB, VHB y VHC negativo; IgA, IgG e IgM normal; FR, ANA, ENAs, anti-DNA y ANCA negativos; proteinograma normal; crioglobulina negativo; C3, C4, CH50 y anti C1q normal.

Se solicita biopsia cutánea con el siguiente resultado: piel con signos de vasculitis leucocitoclástica y ligero aumento de mucinas, el cuadro histológico corresponde a una vasculitis y si existe correlación clínica, como es el caso, esta vasculitis podría encuadrarse dentro del contexto de una urticaria vasculitis.

Tras los resultados se inicia tratamiento con bilastina 20 mg cada 24 horas, prednisona a dosis de 10 mg cada 24 horas y calcio y vitamina D, alcanzando así la mejoría y estabilidad clínica en una semana.

DISCUSIÓN

La incidencia de la UV en la población general es escasa. Algunos estudios plantean un infradiagnóstico debido a la variabilidad, duración y características individuales de las lesiones^{1,4}. La UV es una entidad clinicopatológica de curso crónico que puede estar limitada casi exclusivamente a piel o bien puede acompañarse de manifestaciones sistémicas⁶. En este caso, se asocia más frecuentemente a hipocomplementemia y es el Lupus Eritematoso Sistémico la enfermedad sistémica que la acompaña con mayor frecuencia⁷.

Es más prevalente en el sexo femenino, en torno a los 40-50 años. La biopsia de una lesión es el *gold standard* para el diagnóstico de UV; el cuadro histopatológico es compatible con vasculitis leucocitoclástica. Otro dato importante para el estudio de esta entidad son los valores de complemento.

El tratamiento es complejo y requiere la asociación de varios fármacos para el control de la enfermedad. Cuando la afectación es sólo cutánea, los antihistamínicos son el primer escalón farmacológico³.

FIGURA 1

LESIONES ERITEMATOEDEMATOSAS CON BORDE PURPÚRICO



Dado que es una enfermedad autoinmune mediada por inmunocomplejos, los antihistamínicos no controlan la inflamación producida por estos, siendo necesaria la asociación de corticoides orales, indometacina, colchicina, dapsona o hidroxicloroquina, obteniéndose las mayores mejorías clínicas con el uso de corticoides⁸. En los casos que se acompaña de enfermedad sistémica grave será necesaria la asociación de inmunosupresores como la ciclofosfamida y la azatioprina, o fármacos como el rituximab o inmunoglobulina G intravenosa³.

En conclusión, ante pacientes con urticaria crónica, con lesiones que duran más de 24 horas y que no responden al tratamiento con antihistamínicos, hay que sospechar que se trate de un cuadro de UV. En este caso es aconsejable la realización de una biopsia cutánea y la determinación de niveles de complemento para poder llegar al diagnóstico de certeza.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz A, Zulueta T y Conejo-Mir J. Urticaria vasculitis: estudio

retrospectivo de 15 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(7):579-85.

2.- Soyly A, Kavukçu S, Uzun N, Olgaç N, Karaman Ö, Özer E. Systemic lupus erythematosus presenting with normocomplementemic urticarial vasculitis in a 4-year-old girl. *Pediatrics International.* 2001;43(4):420-22.

3.- Soriano I, Orgaz J, Arias S, El-Ahmed H, Ortego N, Callejas JL, et al. Urticarial vasculitis: a retrospective study of 20 cases and diagnostic-therapeutic protocol. *Actual. Med.* 2011;96:19-22.

4.- Tosoni C, Loddì-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2008;34:166-70.

5.- Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):789-94.

6.- Davis MDP, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:183-213.

7.- D'Cruz DP, Wisniewski JJ, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus and urticarial vasculitis. *J Rheumatol.* 1995;22:1669-73.

8.- Mehregan D, Hall M, Gibson L. Urticarial vasculitis: A histopathological and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:441-8.

Afectación vascular del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren: a propósito de un caso

MARTÍNEZ VIDAL MP¹, MOLINA JAIME JA², MARTÍN DOMÉNEQ R³, FERNÁNDEZ CARBALLIDO C³

¹Sección Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante

²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Torrevieja (Alicante)

³Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Elda (Alicante)

Correspondencia: Dra. M^a Paz Martínez Vidal - Hospital General Universitario de Alicante - C/ Pintor Baeza, 11 - 03010 Alicante

✉ Mpmavidal@yahoo.es

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 53 años que debutó con mareo e inestabilidad. Las pruebas evidenciaron una lesión ocupante de espacio en cerebelo y el estudio resultó negativo para causa infecciosa o tumor primario. La biopsia de cerebelo mostró indicios no concluyentes de linfoma y una segunda biopsia confirmó el diagnós-

tico de vasculitis. Se realizó nueva anamnesis en busca de síntomas y signos de vasculitis primarias o secundarias del sistema nervioso central y los hallazgos fueron diagnósticos para el síndrome de Sjögren. Se discute la afectación vascular y neurológica del síndrome de Sjögren.

Palabras clave: Síndrome Sjögren, vasculitis, sistema nervioso.

INTRODUCCIÓN

La etiopatogenia e incidencia de la afectación del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) en el síndrome de Sjögren Primario (SSp) son controvertidas.

Desde el punto de vista etiopatogénico parecen bien demostrados dos mecanismos: la vasculitis y las lesiones inmuno-mediadas por autoanticuerpos. La prevalencia de afectación del sistema nervioso en el SSp es muy variable, pudiendo oscilar entre el 2% y el 25% según las diferentes series publicadas. Esta variabilidad se debe principalmente a la falta de unificación de criterios diagnósticos, al infra-diagnóstico derivado, entre otros motivos, de la ausencia de estándares para clasificar los hallazgos clínicos y de la RM, así como a la escasez de estudios histopatológicos a nivel del SNC¹⁻¹¹.

La manifestación más habitual de vasculitis en el SSp es la vasculitis cutánea localizada, de pequeño vaso, que se presenta como púrpura palpable de predominio en miembros inferiores. Raramente los pacientes pueden presentar una vasculitis necrotizante de arterias de mediano

calibre, simulando una panarteritis nodosa. Del mismo modo se han comunicado algunos casos de vasculitis asociadas a ANCA⁸. La crioglobulinemia secundaria puede presentarse en estos pacientes como una glomerulonefritis membranoproliferativa, polineuropatía sensitivo-motora y vasculitis cutánea.

CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años, diagnosticada de epilepsia desde la juventud sin otros antecedentes de interés. Acudió al Servicio de Urgencias por un cuadro de mareo progresivo con inestabilidad, náuseas y cefalea opresiva holocraneal de un mes de evolución. Estaba afebril y normotensa. La exploración física solo mostró marcha con tándem inestable y seguimiento ocular sacádico. El resto de la exploración sistemática y neurológica era normal. Las pruebas analíticas en el Servicio de Urgencias mostraron resultados de hemograma, bioquímica y orina rigurosamente normales. La paciente fue ingresada para completar el estudio. El TC de cráneo mostró la presencia de una lesión heterogénea en hemisferio derecho, con lige-

ro efecto masa sobre el IV ventrículo, sospechosa de lesión tumoral primaria o metastásica. Se realizó resonancia (RM) craneal que mostró: "Lesión ocupante de espacio en cerebelo de 30 mm de diámetro, en relación con una metástasis vs. neoplasia primaria del SNC, aunque con relativamente poco efecto de masa considerando el tamaño de la lesión (figura 1). Los marcadores tumorales fueron negativos a excepción de CA-153, que estaba ligeramente aumentado a 37 UI/ml (normal <25 UI/ml). Se realizó TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, y también mamografía sin objetivar tumor sólido. Las serologías fueron negativas. El PET-TC mostró captación en vermis cerebeloso con SUV 7.8 (datos de malignidad). También se realizó una espectroscopia con el siguiente informe: "Análisis espectroscópico de lesión localizada en cerebelo cuyos resultados no serían los esperables en la etiología glial de alto grado ni en el gangliocitoma displásico cerebeloso, y podrían corresponderse con un proceso inflamatorio/infeccioso". Ante estos resultados se realizó una biopsia cerebral que se informó compatible con linfoma y

una biopsia de médula ósea que fue normal. Ante la incertidumbre diagnóstica, se procedió a realizar una segunda biopsia cerebelosa que se remitió para estudio al Hospital Marqués de Valdecillas de Santander. El resultado fue: "Lesión inflamatoria consistente en vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre con un infiltrado predominante de linfocitos T con linfocitos B asociados y alguna célula plasmática. Afecta a corteza y sustancia blanca de tejido cerebeloso. No datos de vasculitis leucocitoclástica ni granulomas". Ante los resultados de la segunda biopsia, se hizo de nuevo una anamnesis dirigida. La paciente refería haber tenido aftas orales dolorosas ocasionales, xerostomía, artralgias en manos, algún episodio de tumefacción en nudillos y disestesias ocasionales de los dedos de las manos. De nuevo la exploración no objetivó alteraciones y salvo la marcha inestable no había focalidad neurológica. Los resultados de las pruebas complementarias realizadas se muestran a continuación:

Laboratorio: se encontró aumento de GGT 70 sin otras alteraciones de la bioquímica; leucopenia 3600 (N 1700, L 1100), con resto de hemograma sin alteraciones. PCR: 1.9 mg/l. Coagulación y estudio de hipercoagulabilidad sin alteraciones. Proteinograma e inmunoelectroforesis normales. Autoinmunidad: ANA + 1/320 (citoplasmático), RO52+ (Ro60 y La -; resto ENA-). DNA-. ANCA- (PR3-, MPO-). ECA normal. Anticuerpos anti miositis: banda positiva Ro 52. Complementos C3 y C4 normales. Crioglobulinas negativas.

ENG/EMG: neuropatía crónica del nervio mediano bilateral de grado moderado-severo en lado izquierdo, y leve en el derecho, por compresión a nivel del carpo. No otros datos que oriente a polineuritis ni mononeuritis.

El flujo salivar basal fue de 2.5 ml en 15 minutos y la secreción lagrimal en OD 5 mm, OI 3 mm.

Biopsia de glándula salivar menor: presencia de agregados inflamatorios linfocitarios concordantes con síndrome de Sjögren.

Con estos resultados se estableció el diagnóstico de SSp con vasculitis del

FIGURA 1

RM CRANEAL INICIAL. LESIÓN OCUPANTE DE ESPACIO EN CEREBELO DE 30 MM DE DIÁMETRO, CON RELATIVAMENTE POCO EFECTO DE MASA

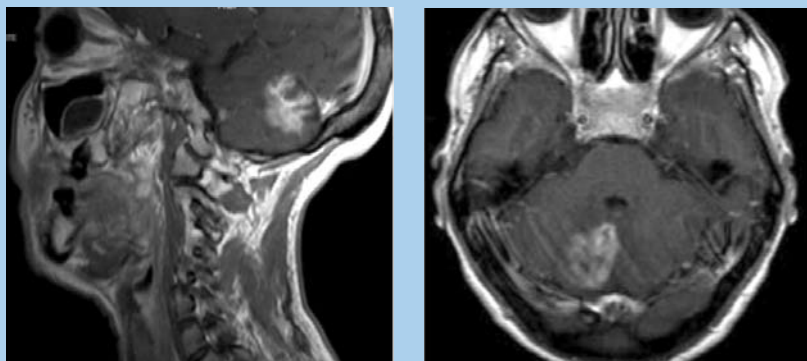
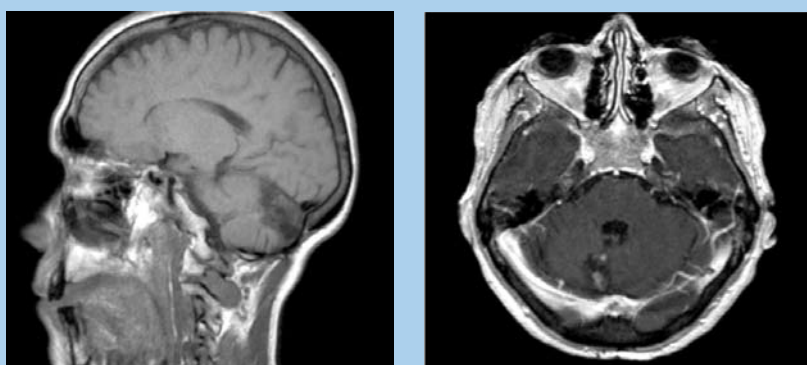


FIGURA 2

RM CRANEAL TRAS 12 MESES DE CICLOFOSFAMIDA IV



SNC. En el momento del diagnóstico se inició Dolquine 200 mg al día, se administró metilprednisolona 1 g iv/día durante 3 días consecutivos y se programó un tratamiento de ciclofosfamida iv mensual durante 12 meses. La paciente quedó asintomática y el tamaño de la lesión se redujo progresivamente, presentando sólo una captación estable de 1 cm y otros dos focos puntiformes (figura 2), sobre un área de malacia, tras finalizar ciclofosfamida. Se decidió emplear azatioprina como terapia de mantenimiento y actualmente sigue asintomática tras varios meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

En las neuropatías periféricas de pacientes con SSp los estudios anatomopatológicos han evidenciado un sustrato claramente vasculítico, sin embargo, existen

escasos estudios tisulares a nivel del SNC, lo cual hace que la etiopatogenia de dichas lesiones aún sea controvertida. En cualquier caso existen fuertes evidencias provenientes de diferentes estudios, de que a nivel del SNC también pueden ocurrir fenómenos de vasculitis necrotizante de arteriolas y vasos de pequeño calibre y, en menor proporción, de mediano calibre, de localización carotídea, cerebral, meníngea, subaracnoidea o espinal. En ellos se ha observado infiltrado inflamatorio, formado en especial por linfocitos T y en menor número por linfocitos B, macrófagos y células plasmáticas, típicamente rodeando al vaso, si bien puede infiltrar su pared, e incluso extenderse hacia el parénquima cerebral circundante¹.

En otro grupo de pacientes no se ha observado vasculitis del SNC, sino escasa

actividad inflamatoria, destacando la gliosis y pérdida neuronal en regiones del tronco del encéfalo, cerebelo, el núcleo dentado y la parte medial del lóbulo temporal. En estos casos, se piensa en un mecanismo inmunomediado humoral, por autoanticuerpos, que justificaría la normalidad o las alteraciones radiológicas inespecíficas encontradas en muchos pacientes¹.

Así pues, se cree que en la etiopatogenia de las lesiones del sistema nervioso en pacientes con SSp intervienen fenómenos vasculíticos y humorales, en los que participan, de forma variable, el sistema del complemento, las crioglobulinas, los anticuerpos anti-Ro/SS-A, ANCA⁸, antifosfolípidos y otros autoanticuerpos anti-células neuronales, menos conocidos¹.

La afectación a nivel del SNC en el SSp puede seguir un curso agudo, progresivo o remitente. La posibilidad de tales episodios neurológicos recurrentes, y el frecuente hallazgo radiológico de lesiones de sustancia blanca, obliga a establecer en especial el diagnóstico diferencial con la forma remitente-recurrente de esclerosis múltiple¹. El significado patogénico de las frecuentes lesiones encontradas en la sustancia blanca, en RM cerebral de pacientes con SSp permanece sin aclarar. Estudios histopatológicos han demostrado que tales lesiones pueden corresponder a pérdida de mielina, gliosis o infartos¹. Estas lesiones, redondeadas u ovoideas, la mayoría superiores a 1 cm, se localizan con preferencia en la sustancia blanca subcortical y periventricular. Sin embargo, las estructuras profundas de sustancia gris y la corteza cerebral, raramente resultan afectadas. Cabe destacar que no se encuentran lesiones a nivel del cuerpo calloso, a diferencia de lo que ocurre en la esclerosis múltiple. En ocasiones, el diagnóstico diferencial entre ambas entidades es muy difícil¹.

En el diagnóstico diferencial de las lesiones del SNC en los pacientes con SSp hemos de tener también en cuenta las vasculitis del SNC primarias o secundarias⁹ y las lesiones ocupantes de espacio (LOE) cerebrales. Las vasculitis del SNC secundarias a una enfermedad autoinmu-

ne sistémica, generalmente se identifican cuando hay afectación vasculítica de órganos extracraniales y se confirma la presencia de vasculitis cerebral, bien por angiografía o por biopsia. La vasculitis secundaria del SNC puede ocurrir en el contexto de vasculitis sistémicas, colagenopatías u otras entidades. En dichos casos, el diagnóstico de vasculitis sistémica suele estar confirmado antes de que ocurra la afectación del SNC.

Se presenta el caso de una paciente de mediana edad con SSp que debutó con una LOE cerebelosa, que resultó finalmente ser una vasculitis. Se han comunicado pocos casos *in vivo* y con estudio histopatológico, de afectación vascular en el SNC en pacientes con SSp. En algunos, las lesiones obedecen a vasculitis y en otros a gliosis y pérdida neuronal, sin inflamación evidente.

En nuestra paciente, hasta que no se realizó una segunda biopsia no se sospechó en ningún momento la etiología vasculítica. En ese momento, una nueva anamnesis dirigida orientó hacia el síndrome de Sjögren y el diagnóstico definitivo pudo establecerse al cumplir criterios tanto clínicos como histológicos de esta enfermedad.

La lesión cerebelosa quedó finalmente definida como una vasculitis de mediano y pequeño vaso, con considerable componente inflamatorio, sin necrosis, circunscrita al cerebelo, con autoanticuerpos negativos y sin otros signos ni síntomas que sugiriesen una actividad vasculítica sistémica. Podría considerarse, por tanto, que se trata de una vasculitis secundaria del SNC, sin datos de vasculitis sistémica, en el contexto del síndrome de Sjögren.

Como resumen, podemos resaltar que el caso presentado se trata del debut de un SSp con una presentación excepcional. Sin embargo es importante tener en cuenta que en el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio del SNC deben incluirse las de origen vascular o autoinmune. Ante la sospecha de vasculitis del SNC, debe realizarse una anamnesis y exploración detalladas en busca de signos y síntomas que orienten a una vasculitis o a una enfermedad autoinmune sistémica.

Las pruebas de imagen y de laboratorio contribuyen al diagnóstico, pero en algunas ocasiones será preciso obtener una biopsia del SNC para la confirmación anatómopatológica definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Blanco Morgado Y, Allende Carrera R, Rodríguez Leyva I, Abud Mendoza C. Afectación del sistema Nervioso Central en el síndrome de Sjögren Primario. Capítulo 23 del libro: "Síndrome de Sjögren". Editores Manuel Ramos-Casals, Mario García-Carrasco, Juan Manuel Anaya, Joaquim Coll, Ricard Cervera, Josep Font y Miguel Ingelmo. Editorial MASSON 2003; páginas 253-277.
- 2.- Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 2005;128(Pt 11): 2518.
- 3.- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:280.
- 4.- Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1540-9.
- 5.- Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1541-6.
- 6.- Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;103:344.
- 7.- Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:103-10.
- 8.- Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M, Hachulla E, Karras A, et al. CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) and the French Vasculitis Study Group. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14:742.
- 9.- Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:149.
- 10.- Alexander EL. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: a mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993;19:869-908.
- 11.- Hasiloglu ZI, Albayram S, Tasmali K, Erer B, Selcuk H, Islak C. A case of primary Sjögren's syndrome presenting primarily with central nervous system vasculitic involvement. *Rheumatol Int*. 2012;32:805-7.

The rough walking: an interesting symptom of myositis ossificans traumatica in a patient with Missouri syndrome; succinct review

FERNÁNDEZ MATILLA M¹, ALONSO MANJARRES A², FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA N¹, CASTELLANO CUESTA JA¹

¹Rheumatology Section. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia (Spain)

²Radiodiagnostic Service. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia (Spain)

Correspondencia: Meritxell Fernández Matilla - Rheumatology Section - Hospital Arnau de Vilanova - C/ San Clemente, 12 - 46015 - Valencia (Spain)

✉ fernandez_mermat@gva.es

ABSTRACT

Heterotopic ossification (HO) is the formation of lamellar bone inside soft-tissue structures where bone normally does not exist. It is not an inflammatory process, but a reactive and benign response to an injury. We can distinguish three different types: myositis ossificans circumscripta, myositis ossificans progressiva and localized myositis ossificans traumatica (MOT).

Key words: Calcifications, osteoarthritis, traumatisms, Missouri syndrome.

MOT, which is more frequent in men than in women, can occur at any site, but most frequently in the hip following total hip arthroplasty. However, this is also the most common site of involvement in patients with a traumatic brain or spinal cord injury, and has also been described after an avulsion fracture, and also has been reported as associated with contact sports or those at risk of repetitive trauma.

INTRODUCTION

Heterotopic ossification (HO) is the formation of lamellar bone inside soft-tissue structures where bone normally does not exist. It is not an inflammatory process, but it is a reactive and benign response to an injury. We can distinguish three different types: myositis ossificans circumscripta, myositis ossificans progressiva and localized myositis ossificans traumatica (MOT).

We report a slightly symptomatic case of MOT with more than 20 years of evolution, accompanied with a brief review of the scientific literature. In addition, our patient was also diagnosed with Missouri syndrome, which makes this case report even more interesting because of its peculiarity.

CASE REPORT

A 56-year old man presented to our outpatient clinic with a story of more than four years of pain in the small joints of his hands (especially at metacarpal location), accompanied sometimes with morning stiffness lasting for less than 30 minutes. He was a healthy individual otherwise and the family history was irrelevant. Now working in a

metallic carpentry for more than 30 years, he used to be a semi-professional soccer goalkeeper player and had suffered a fracture of his left wrist and tibia plus fibula.

During the physical examination the hands showed an aspect of severe osteoarthritis on his second and third metacarpophalangeal joints, but with some synovitis sensation in his wrists; nevertheless the range of movement was complete, and Fabere test was normal and not painful. He did not present pain elsewhere, though the walk was slightly rough; he admitted to have been walking like that since he was young. Blood test and radiological studies were requested. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, antinuclear antibodies (ANA) and HLA-B27 were all normal or negative. By ultrasound it was observed a slight quantity of synovitis affecting metacarpal joints but without Doppler signal; we also found images consistent with osteophytes, which were confirmed in the X-ray (figure 1). However, and in spite of not finding chondrocalcino-

sis images anywhere, the hip X-ray showed gross calcifications affecting the pelvis, mainly surrounding the joints (figure 2).

Reinterrogating the patient, he admitted to have suffered repetitive traumas on his hips, due to his activity as a goalkeeper, but never had asked for medical attention as within some days of rest and anti-inflammatory drugs (NSAIDs) he used to recover promptly. He denied any remaining local pain, and we again confirmed a complete range of motion on his lower limbs (hips and knees). Study of calcium, iron and thyroid metabolism was normal, with which we could exclude hyperparathyroidism and hemochromatosis as a cause of secondary osteoarthritis. No other studies were taken, since the patient was asymptomatic.

Finally the patient was discharged with the diagnosis of Osteoarthritis in his second and third metacarpal joints (Missouri syndrome)¹ and myositis ossificans traumatica (MOT)² secondary to a repetitive soccer player injury on his hips. We just prescribed NSAIDs and pain relievers if needed for the symptoms in his hands.

FIGURE 1

HAND X-RAY: IMAGES CONSISTENT WITH OSTEOPHYTES



FIGURE 2

HIP X-RAY: GROSS CALCIFICATIONS AFFECTING THE PELVIS, MAINLY SURROUNDING THE JOINTS



DISCUSSION

MOT, which is more frequent in men than in women, can occur at any site, but most frequently in the hip following total hip arthroplasty. However, this is also the most common site of involvement in patients with a traumatic brain or spinal cord injury, and has also been described after an avulsion fracture (quite frequent between adolescents, young adults, athletes and ballet dancers), as a consequence

of an isolated contusion or a repeated one³; hence, we should not miss this diagnosis in athletes. The most frequently affected muscles are rectus femoris, the medial head of gastrocnemius, ischiotibial muscles, adductors and, less frequently, arm and forearms muscles⁴. This phenomenon has also been described in people affected with Ankylosing Spondylitis, Forrestier disease, burns and some hereditary illnesses⁵.

The etiology of HO remains still unknown⁶. Nevertheless, plenty of studies have been done, where a genetic predisposition has not yet been established. HO has been described after some usual vaccines (diphtheria tetanus pertussis) in children with fibrodysplasia ossificans progressiva. Local hemorrhage and a history of significant local injury might be some important precipitant factors in the occurrence of HO.

The clinical signs and symptoms can develop from 3 to 12 weeks after a musculoskeletal injury, spinal cord injury or another related factor. As the initial symptoms we can find increased joint stiffness (which may be accompanied by local pain), limited range of motion, warmth, swelling and erythema, which often makes it difficult to distinguish from deep venous thrombosis (DVT); they can even both coexist after some processes. Even rare, some complications have been described, such as DVT, nerve or vascular compression, spasticity and lymphatic obstruction leading to lymphedema⁷.

Histologically HO cannot be differentiated from callus formation of a healing fracture. The onset of the ossification process lies in fibroblastic metaplasia: there is a well-delineated zone of fibroblastic proliferation, followed by chondroblasts and eventually osteoblasts with blood vessels and Haversian canals. The new bone may be contiguous with the skeleton, but does not involve periosteum. Mature HO shows cancellous bone and mature lamellar bone with blood vessels and bone marrow, with only a small amount of hematopoiesis. So, at the beginning, we should not mislead the diagnosis with a highly differentiated sarcoma or osteosarcoma (if there is a lot of osteoid). Using a biopsy we can find what Akerman⁸ described in 1958, the "zonal phenomenon": beginning in the second week to second month, bone is formed surrounding the injured area and then moves inward toward the site of injury giving layers of varying tissue activity; this way, the outside layer is bone, the middle layer is an area of extensive osteoblastic and fibroblastic activity,

and the central layer is an area of highly cellular tissue with a lot of cell differentiation and necrotic cells (not matured bone, which does not exist in the osteosarcoma). Other reasonable differential diagnosis include extraosseous sarcoma, synovial osteosarcoma, osteochondroma, posttraumatic periostitis, osteomyelitis and tumoral calcinosis⁹.

To confirm the diagnosis⁶, at the beginning of the process, the most sensitive imaging technique is the three-phase bone scintigraphy, we can also use ultrasonography (US), computer tomography scan (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Prostaglandin E2 (PGE2) excretion in 24-hour urine⁶, though unspecific, is felt to be a reliable bone marker, both for early detection and to confirm treatment efficacy. Plain X-ray studies are useless initially, since it is after several weeks when we can find some diagnostic images.

The most accurate treatment⁶ is not clear yet, thus prevention has been highly promoted. Kinesiotherapy, manipulation under anesthesia and localized shock waves might help. In addition, it has been highly recommended the protection of the athlete from recurrent injury by restriction of its activity and, as much as possible, using an extra padding over the affected area (from 3 to 6 months). No clinical trials have been taken to prove any specific treatment, just small case series have been published. Here we mention the most frequent tried therapies.

Indomethacin (50-75 mg/day for at least 3 weeks) and COX-2 inhibitors have shown a reduction in both the early and late diagnosis¹⁰; the former has a two-fold action: it directly inhibits the differentiation of mesenchymal cells into osteogenic cells, and indirectly by suppressing the prostaglandin-mediated remodelling in a post-traumatic bone.

Not in use for several years, etidronate¹¹ (300 mg/iv x 3 days + 20 mg/kg/day orally for about 6 months) used early

and maintained at high dose for a prolonged time significantly reduces this situation, since it blocks the aggregation, growth and mineralization of calcium hydroxyapatite crystals in 95% of the cases¹². However, it was just recommended for the inflammatory phase, because of its secondary effects and because the effect disappears when the treatment is stopped⁶.

Warfarin at therapeutic dose (or even to keep the prothrombin time between 1 and 1.5) has been tried in patients with medullar lesions, in which it seems to exist a hypercoagulability state; this situation might be the link with HO in this group of patients. Nevertheless, without definitive results^{13,14}. The reason of having tried warfarin as a preventive treatment for HO is explained with osteocalcin; this protein is essential to build the bone matrix, and during its make up process it suffers a post-translational vitamin K-dependent carboxylation reaction. As an anti-vitamin K, warfarin limits the osteocalcin proper production.

Radiation therapy has also been tried, since irradiation interferes with the differentiation of pluripotential mesenchymal cells into osteoblasts and suppresses the tissue inflammation combined with the ablation of pain receptors¹⁵.

Finally, in case of severe functional impairment or intractable pain, surgical removal⁶ can be considered, but always after at least 6-12 months of evolution, to avoid its reproduction.

In conclusion, myositis ossificans traumatica (MOT) is a relatively common injury associated with contact sports or those at risk of repetitive trauma, though short series of cases are the usual findings when searching in the literature. This process needs to be kept in mind after local injuries, especially when the patient complains of joint stiffness, limited range of motion, warmth, swelling and erythema. However, final calcification lesions would remain for good.

BIBLIOGRAPHY

- 1.- Nolla JM, Valverde J, Rozadilla A, Mateo L. Síndrome metacarpiano de Missouri, ¿una nueva entidad? *Rev Esp Reumatol*. 1989;16:58-59.
- 2.- Mollan RAB. Serum alkaline phosphatase in heterotopic para-articular ossification after total hip replacement. *J Bone Surg Am*. 1979;61B:432-434.
- 3.- Muir B. Myositis ossificans traumatica of the deltoid ligament in a 34 year old recreational ice hockey player with a 15 year post-trauma follow-up: a case report and review of the literature. *J Can Chiropr Assoc*. 2010;54(4).
- 4.- El-Khoury GY, Brandser EA, Kathol MH, Tarse DS, Callahan JJ. Imaging of muscle injuries. *Skeletal Radiol*. 1996;25:3-11.
- 5.- Medina Gálvez N, García Manzanares MD, Pedraz Penalva T, Tornero Jiménez D, Sunyer Catia M, González Martínez R. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento de la osificación heterotópica. *Rehabilitación (Madr)*. 2008;42(1):34-43.
- 6.- Vanden Bossche L, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med*. 2005;37:129-136.
- 7.- Mavrogenis A, Soucacos P, Papagelopoulos P. Heterotopic Ossification Revisited. *ORTHOPE-DICS*. 1; 34: 177. doi: 10.3928/01477447-20110124-08.
- 8.- Ackerman LV. Extra-osseous localized non-neoplastic bone and cartilage formation (so-called myositis ossificans): clinical and pathological confusion with malignant neoplasms. *J Bone Joint Surg Am*. 1958;40:279-298.
- 9.- Le Roux DA. Chondrosarcoma and myositis ossificans. *J Manipulative Physiol Ther*. 1998;21(9):640-648.
- 10.- Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord*. 2001;39:370-374.
- 11.- Van Kuijk AA, Geurts C, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2002;40:313-326.
- 12.- Banovac K, Sherman AL, Estores IM, Banovac F. Prevention and treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2004;27:376-382.
- 13.- Guillemin F, Mainard D, Rolland H, Delagoutte JP. Antivitamin K prevents heterotopic ossification after hip arthroplasty in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A retrospective study of 67 patients. *Acta Orthop Scand*. 1995;66:123-126.
- 14.- Buschbacher R, McKinley W, Buschbacher L, Davaney CW, Coplin B. Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992;71:86-91.
- 15.- Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a metaanalysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:888-895.

Hidradenitis supurativa, otra manifestación paradójica de las terapias biológicas

DE LA MORENA I¹, CAMPOS C¹, RUEDA A¹, PASTOR D¹, LERMA J¹, BALAGUER I¹, TOMAS G², GALI M², GUINOT J², CALVO J¹

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia

²Hospital Universitario de La Plana. Castellón

Correspondencia: Dra. Isabel de la Morena - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consortio Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ delaeme84@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Hidradenitis Supurativa (HS) es una enfermedad inmunitaria crónica, caracterizada por placas inflamadas con lesiones nodulares fístulas y abscesos que aparecen en localizaciones con gran cantidad de glándulas sebáceas y sudoríparas: axilas, región submamaria, nalgas, zona interna de los muslos¹. El folículo piloso juega un papel fundamental en la activación de la cascada inflamatoria en la que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) desempeña un importante papel. El tratamiento dirigido a bloquear el TNF-alfa con adalimumab (ADA) ha demostrado su eficacia en el tratamiento de esta patología². Las reacciones paradójicas (RP) son aquellas manifestaciones clínicas nuevas, o exacerbadas que aparecen durante el tratamiento con fármacos biológicos (más frecuentemente con fármacos anti-TNF), indicados para esta patología. Su incidencia general oscila entre el 1-5%. Se han descrito manifestaciones clínicas paradójicas de índole dermatológico, intestinal y articular, tales como: psoriasis, sarcoidosis, artritis, o enfermedad inflamatoria intestinal^{3,4}.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 45 años diagnosticado de psoriasis cutánea (Ps) a los 30 años de edad. Asocia una artritis psoriásica (APs) con un patrón de afectación poliarticular desde los 42 años. El paciente, estaba estable a nivel cutáneo y articular en tratamiento

con metotrexato (MTX) 17,5 mg semanales subcutáneo y ADA 40 mg cada 15 días desde el año 2011. Desarrolla, en octubre de 2016, un cuadro de dolor, induración y aumento de temperatura local a nivel lateral de flanco derecho, se realiza aspirado de la lesión obteniendo una secreción purulenta que se envía a cultivar, se diagnostica de absceso subcutáneo y se inicia tratamiento antibiótico empírico con Levofloxacino 500 mg al día vía oral, se retira temporalmente el MTX. En el cultivo de la secreción se aísla *Staphylococcus Aureus* meticilín sensible, también sensible a la antibioterapia pautada. A pesar del tratamiento, desarrolla un nuevo absceso subcutáneo de localización más distal, y aparecen pústulas sugestivas de foliculitis. A las 2 semanas, y a pesar del tratamiento antibiótico, acude con extensión de las lesiones cutáneas en forma de placas, abscesos y pústulas en hemiabdomen inferior, ingle y glúteos (Figura 1), momento en que se diagnostica de HS con mala respuesta a antibioterapia. Se retira el ADA y se reintroduce el MTX a la dosis previa, con lo que comienza una lenta mejoría. A las 4 semanas de la retirada de ADA (6 semanas en total sin la administración del fármaco) comienza un empeoramiento cutáneo y articular de la Ps y la APs y se decide iniciar tratamiento con secukinumab. Tras 10 semanas de retirada de ADA y 4 de tratamiento con secukinumab, el paciente presenta mejoría de la HS y mejoría de la clínica cutánea y articular.

DISCUSIÓN

Los casos comunicados en la literatura de HS paradójica son poco numerosos. El mecanismo de acción por el que se producen la HS paradójica es desconocido, no obstante la situación de inmunosupresión y el desbalance de citoquinas secundario al bloqueo del TNF-alfa, puede jugar un papel importante^{3,4} en su desarrollo, como se ha descrito también en el desarrollo de otras reacciones paradójicas como la sarcoidosis^{3,4}. Las RP suelen ocurrir en pacientes estables de su enfermedad de base, que están tiempo prolongado con estos tratamientos^{1,5}. La mayoría de los casos de HS paradójica se han descrito con anti-TNF, mayoritariamente con ADA^{1,3,5,6}, aunque también los hay descritos con Infliximab y Etanercept, este último el de menos frecuencia. En la literatura se comenta en numerosas ocasiones un supuesto “efecto de clase” de los anti-TNF para la inducción de RP^{3,7}, sin embargo hay publicadas reacciones de HS paradójicas no solo con anti-TNF sino además con moléculas con dianas diferentes, como lo son Rituximab y Tocilizumab⁶, aunque son casos aislados. El manejo terapéutico de las RP es variado en la literatura y suele estar condicionado por la gravedad de la manifestación paradójica que presenta el paciente, de forma que en algunos casos se decide interrupción del anti-TNF, en otros la sustitución por otro de la misma familia, en otros casos un cambio de diana terapéutica, y en otros se decide

mantener el tratamiento de fondo y tratar la manifestación paradójica con otros tratamientos^{1,5}. Hasta la fecha, no se han publicado casos de resolución de HS con secukinumab, sin embargo no queremos decir que sea éste una opción terapéutica en el tratamiento de la HS, sino que quizá, un cambio de diana terapéutica podría ser útil para tratar manifestaciones paradójicas, teniendo en cuenta la posible patogenia de estas reacciones. Con este caso además, nos gustaría resaltar la idoneidad de la optimización de tratamientos prolongados en pacientes en remisión, no solo por un compromiso de sostenibilidad económica, sino también con intención de mejorar los balances riesgo/beneficio de los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Harvin G, Kasarala G. Two Cases of Paradoxical Hidradenitis Suppurativa while on Adalimumab. *Case Rep Gastroenterol*. Abril de 2016;10(1):88-94.
- 2.- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 18 de diciembre de 2012;157(12):846-55.
- 3.- Wendling D, Pral C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. Enero de 2014;10(1):159-69.
- 4.- Toussiot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open* [Internet]. 15 de julio de 2016 [citado 6 de febrero de 2017];2(2). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964220/>.
- 5.- Delobbeau M, Abdou A, Puzenat E, Deveza E, Biver-Dalle C, van de Laak A, et al. Observational case series on adalimumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*. 2016;27(3):251-3.
- 6.- Faivre C, Villani AP, Aubin F, Lipsker D, Bouaro M, Cohen J-D, et al. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol*. Junio de 2016;74(6):1153-9.
- 7.- Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb; 39(4): 313-9

FIGURA 1

LESIONES CUTÁNEAS EN FORMA DE PLACAS, ABSCEOS Y PÚSTULAS



Úlcera oral por metotrexato

Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A¹, Tevar Sanchez M¹, Galicia Puyol S²

¹S. de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

²Servicio de Urgencias. Hospital Reina Sofía. Murcia

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

✉ antonioalvarezdc@gmail.com

Paciente mujer de 61 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus no insulín dependiente, que tras ser diagnosticada de artritis reumatoide seronegativa, inicia tratamiento con metotrexato a dosis de 10 mg/semana por vía subcutánea, acompañado de ácido fólico a dosis de 10 mg/semana por vía oral. A las dos semanas de comenzar el tratamiento, aparecen úlceras orales dolorosas (Figura 1), que cedieron tras la suspensión del metotrexato.

Imagen. Úlcera regular, de bordes eritematosos, infiltrada en toda su extensión y cubierta por una membrana blanco-grisácea, de 2 cm de longitud



Osteopetrosis

Montolío Chiva L, Aguilar Zamora M, Orenes Vera AV, Valls Pascual E, Ybáñez García D, Martínez Ferrer A, Alegre Sancho JJ

Servicio de Reumatología. Hospital Doctor Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Lydia Montolío Chiva - Servicio de Reumatología - Hospital Doctor Peset - C/ Juan de Garay, 21 - 46017 Valencia

✉ lydiamontolio@gmail.com

La osteopetrosis es un trastorno genético que provoca un defecto en la diferenciación o función de los osteoclastos con el consiguiente incremento de la masa ósea.

Se pueden diferenciar dos subtipos: la forma infantil autosómica recesiva, con una mortalidad muy elevada a edades tempranas, y la forma benigna del adulto autosómica dominante.

La alteración en la estructura normal del hueso hace que este se vuelva más débil y frágil. Algunas de las complicaciones que pueden aparecer son fracturas frecuentes con osteomielitis secundaria, anemia por el reemplazamiento de la médula ósea y compresión de los nervios craneales. El tratamiento es el trasplante de médula ósea, aunque en la mayoría de casos se opta por medidas conservadoras.



Imagen. Radiografía anteroposterior de abdomen en paciente con osteopetrosis benigna del adulto. Se observa un aumento de densidad generalizado. Se aprecian anillos concéntricos alrededor de ambas palas ilíacas secundario a áreas con incremento de la densidad ósea conocidas como imagen de hueso dentro de hueso. Se observa el mismo efecto a nivel de los cuerpos vertebrales lumbares.

Recomendaciones de cuidado del pie en artritis reumatoide

PADRÓS FLORES N¹, ALONSO MONTERO C²

¹Podólogo y médico. Profesor Colaborador. Departamento Psicología de la Salud. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

²Podólogo. Titular de Universidad. Departamento Psicología de la Salud. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

Correspondencia: Nuria Padrós Flores

✉ nuria.padros@gmail.com

RECOMENDACIONES DE CUIDADO DEL PIE EN ARTRITIS REUMATOIDE

Cada paciente requiere un tratamiento específico, y por tanto es necesario acudir al especialista adecuado. Además, las revisiones periódicas realizadas tanto por el individuo como por un especialista permiten la detección precoz de numerosas patologías del pie, que tratadas en su fase inicial, tienen un buen pronóstico con tratamientos conservadores (ortesis de silicona, plantillas, ortonixias, etc.). El podólogo tiene un papel fundamental en la valoración y tratamiento de los problemas del pie y tobillo¹⁻⁴.

Los objetivos que nos planteamos como podólogos en pacientes con artritis reumatoide (AR) incluyen eliminar el dolor, mantener la funcionalidad y la movilidad, prevenir la aparición de deformidades o minimizar su impacto, reducir el riesgo de ulceración y, en definitiva, mantener o mejorar la independencia y aumentar la calidad de vida⁵⁻⁹.

AFECTACIÓN DEL PIE EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad sistémica crónica que con frecuencia afecta al pie, lo que produce un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. El pie es la localización más frecuente de la AR en estadios iniciales, siendo el tobillo la articulación afectada con mayor frecuencia. En 10 años de evolución de la enfermedad aproximadamente el 80% de los pacientes presentará afectación en el pie, y pese a que remita la sintomatología, la afectación en el pie perdura. Las alteraciones más frecuentes son: hallux valgus, el antepié se ensancha, dedos en garra, subluxaciones

metatarsofalangicas, disfunción del tendón tibial posterior, y en algunos casos la presencia de nódulos reumatoideos (en algunos casos pueden simular la clínica del neuroma de Morton al situarse en el espacio intermetatarsal).

Al inicio de la enfermedad se produce laxitud, y en estadios posteriores rigidez que desencadenan deformidades en el pie. Estas deformidades producen alteraciones en la marcha, con un enlentecimiento de la misma y un paso más corto. Disminuye el tiempo de apoyo unipodal y se acorta la fase oscilante de la marcha. Todo esto provoca un aumento de presión en determinadas zonas del pie, retraso en el despegue de talón, colapso del arco longitudinal interno (ALI) con inversión del antepié, dorsiflexión y abducción (pronación ASA). Con lo que se aumenta el riesgo de sufrir úlceras e infecciones, de especial cuidado en pacientes que toman inmunosupresores⁵⁻⁹.

Estos cambios afectan a la calidad de vida del paciente y a las actividades de la vida diaria. Existen múltiples cuestionarios validados para la valoración de AR en el pie, por citar algunos FFI (foot function index, que se desarrolló para valorar el efecto de las ortesis plantares en la AR), FIS (Foot Impact Scale, diseñado específicamente para pacientes con AR, consta de dos subescalas, una que mide los problemas con el calzado y otra destinada a las habilidades que pueden desarrollar los pacientes), Salford Arthritis Foot Evaluation tool (hace más énfasis en aspectos biopsicosociales) u otros como: Manchester Foot Pain and Disability Questionnaire (MFPDQ) o Foot Health Status Questionnaire (FHSQ).

PAPEL DEL PODÓLOGO

Para mejorar la calidad de vida de los pacientes con estas patologías es necesario un tratamiento ortopodológico y quiropodológico adecuado, así como la necesidad de un tratamiento por un equipo multidisciplinar. En el Reino Unido la "Podiatry Rheumatic Care Association" recomienda que un paciente diagnosticado de AR acuda a una revisión por un podólogo especializado en un plazo inferior a 3 meses desde su diagnóstico, y posteriormente a revisiones anuales⁵⁻⁹.

Está demostrado que un tratamiento podológico precoz al inicio de la enfermedad evitará las deformidades. No obstante, debido a la evolución de cada paciente, el tratamiento podológico irá cambiando, desde ortesis rígidas para el control, a semirrígidas y de contacto total para el reparto de presiones, según disminuya la movilidad articular del pie y/o esté afectada la viabilidad tisular.

Una de las principales quejas de los pacientes con AR es en relación con el calzado. Es fundamental el asesoramiento en este aspecto para lograr un ajuste adecuado y evitar zonas de presión, en el caso de pacientes con grandes deformidades en el pie puede ser necesaria la utilización de un calzado a medida. En ocasiones el mejor tratamiento consistirá en las recomendaciones del calzado y las modificaciones del mismo que permitan una descarga y mejora en la deambulación.

EVOLUCIÓN DE LA AR EN EL PIE. CONSEJOS DE CUIDADO

En estos pacientes con frecuencia se observan hiperqueratosis o helomas asociados a las zonas de hiperpresión y que

podrían desencadenar una úlcera. La mejor forma de tratar estas hiperqueratosis es reducir las zonas de hiperpresión por medio de ortesis plantares y el calzado adecuado. Estando desaconsejado la aplicación de fieltros de descarga, especialmente si preocupa la viabilidad tisular.

En hiperqueratosis gruesas se recomienda desbridar con cuidado y con frecuencia. Cuando se sospeche de infección o úlcera desbridar la hiperqueratosis que lo cubre. Pero en general es preferible recomendar la aplicación diaria de un emoliente sobre las hiperqueratosis secas y limar estas zonas al menos tres veces por semana. La eliminación de la hiperqueratosis superficial sobre una bursa plantar está completamente contraindicada.

Los pacientes con AR son más susceptibles de sufrir infecciones, especialmente si están en tratamiento con inmunosupresores. Una higiene adecuada y un corte correcto de las uñas son el mejor método para prevenir estas lesiones. Si las medidas conservadoras no funcionan podría plantearse el tratamiento quirúrgico, siempre teniendo en cuenta las características de cada paciente.

La educación sanitaria es fundamental, enseñando medidas de autocuidado que dependerán del grado de afectación y de las deformidades del pie en cada paciente⁵⁻⁹:

- Inspeccionar los pies a diario por si hubiera alguna lesión, y ante la sospecha de ello acudir al podólogo.

- Lavar los pies con jabón con pH neutro para no agredir la piel, manteniendo el manto ácido que impide el crecimiento de microorganismos distintos a los propios de la piel.

- Secado cuidadoso con una toalla, especialmente en los espacios interdigitales.

- Mantener una buena hidratación que mejore la elasticidad de la piel confiriéndole mayor resistencia, para ello utilizar una crema hidratante a diario; si la piel está reseca es recomendable utilizar alguno de los diferentes preparados que venden en la farmacia que contengan un 10% de urea.

- Cortar las uñas rectas con alicates, si la agudeza visual o rigidez articular le impide acceder a ellas cómodamente es preferible limarlas y acudir al podólogo.

- Utilizar un calzado adecuado, es decir, con tacón ancho de altura no superior a dos centímetros y medio, y con la suficiente anchura y altura en el antepié para alojar los dedos sin comprimirlos. Se recomienda el uso de calzado acordonado o con velcro, ya que permite una mayor amplitud y adaptación del calzado al pie, sin que este se salga al caminar. Abertura amplia para introducir el pie cómodamente, sin costuras en la pala, con el borde superior almohadillado para evitar roces en la zona de los maléolos. Salvo que el paciente presente una marcha apropulsiva (no realiza el despegue digital) en cuyo caso se utilizaría una suela en balancín para favore-

cer el despegue, se recomiendan las suelas de materiales flexibles y amortiguadores (suelas de caucho y poliuretano).

- Evitar el uso de prendas que puedan comprimir los miembros inferiores, como: ligas, medias cortas, etc...

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Tyrrell W, Carter G. Therapeutic Footwear A Comprehensive Guide. Edinburgh: Elsevier; 2009. p. 115-117.
- 2.- Menz HB. Foot Problems in Older People. Assessment and Management. Edinburgh: Elsevier; 2008. p. 29-60, 66, 195.
- 3.- Yates B. The painful foot. En: Yates B (ed.). Merriman's Assessment of the Lower Limb. 3th. Ed. Edinburgh: Elsevier; 2009. p. 469-98.
- 4.- Williams A, Corkill M. Rheumatic Diseases. En: Rome K, McNair P (eds.). Management of chronic conditions in the foot and lower leg. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 27-51.
- 5.- North West Podiatry Services. Clinical Effectiveness Group-Rheumatology. Guidelines for the management of foot health for people with rheumatoid arthritis. February 2014. www.prcassoc.org.uk/guidelines.
- 6.- Podiatry Rheumatic Care Association. Standards of Care for people with Musculoskeletal Foot Health Problems. April 2008. www.prcassoc.org.uk/standards-project.
- 7.- Williams AE, Davies S, Graham A, Dagg A, Longrigg K, Lyons C, Bowen C. Guidelines for the management of the foot health problems associated with rheumatoid arthritis. Musculoskelet. Care 2011;9:86-92.
- 8.- Turner DE, Woodburn J. Characterising the clinical and biomechanical features of severely deformed feet in rheumatoid arthritis. Gait & Posture 2008;28:574-80.
- 9.- Turner DE, Helliwell PS, Lohmann Siegel K, Woodburn J. Biomechanics of the foot in rheumatoid arthritis: Identifying abnormal function and the factors associated with localised disease 'impact'. Clin. Biomech. 2008; 23:93-100.

Mi experiencia en una consulta de Enfermería de Reumatología

GUTIÉRREZ JIMÉNEZ L

Estudiante de Tercer Grado de Enfermería. Universidad de Alicante

Correspondencia: Laura Gutiérrez Jiménez

✉ laugj12@hotmail.com

Desde mi perspectiva de estudiante de tercero de Enfermería, puedo decir que la experiencia en la Unidad de Reumatología del Hospital De San Juan fue muy enriquecedora. Concretamente, realicé un periodo de prácticas de tres semanas en la consulta de Enfermería de Reumatología.

Al inicio de las prácticas, la labor que se realizaba en esta consulta era un completo enigma para mí. Es fácil imaginar las actividades que se realizan en una planta de hospitalización o en consultas de enfermería de Atención Primaria, sin embargo, cuando se trata de una consulta de Enfermería Reumatológica, es inevitable plantearse la siguiente pregunta: ¿Qué actividades desempeña una enfermera en este tipo de unidad?

Fue una sorpresa descubrir la amplia cartera de servicios que se lleva a cabo en esta consulta, y tras finalizar las prácticas puedo decir que tuve suerte de haber pasado por este servicio.

La consulta de Enfermería en Reumatología, es una consulta centrada principalmente en la educación terapéutica. También se llevan a cabo distintas técnicas como son la aplicación de terapias subcutáneas e intramusculares, la realización de pruebas intradérmicas (p.e. Test de Mantoux y Booster), la realización de valoraciones y cuestionarios específicos para determinar el estado de la enfermedad y la colaboración con los reumatólogos en la realización de ecografías, infiltraciones y artrocentesis.

Una de las cosas más destacables fue la gran cantidad de terapias biológicas parenterales que se pautan para el tratamiento de las enfermedades reumáticas. La enfermera debe realizar una gran labor en relación a estas terapias, desde

un exhaustivo control de riesgos previo y posterior al tratamiento, hasta un seguimiento detallado del paciente, su evolución, comprobación y programación de las dosis correspondientes, etc...

Las enfermedades reumáticas generan un gran cambio a nivel físico, funcional, emocional, familiar y social. Muchas de ellas tienen un carácter deformante e invalidante lo cual influye notablemente en el estado psicológico del paciente. Por ello, parte de la labor de enfermería se basa en proporcionar al paciente el apoyo que necesita, ayudarle a adaptarse al cambio y a buscar alternativas. Mi tutora generaba en los pacientes un clima de confianza en el que ellos pudieran manifestar sus dudas y sentimientos, un lugar donde pudieran desahogarse, porque escuchando al paciente es como realmente se construyen los cuidados. No todas las personas sufren la misma enfermedad, por lo que la intervención terapéutica se debe individualizar.

APOYO Y SEGUIMIENTO

El apoyo y el seguimiento son primordiales. La enfermera les ofrece la posibilidad de realizar una consulta telefónica para resolver sus dudas o filtrar necesidades. Este apartado constituye un gran pilar de la consulta. Todos los días se atienden consultas telefónicas. El mensaje que comprendí tras esta actividad es que el paciente perciba una disponibilidad por parte del equipo de reumatología, que sepa que si tiene alguna duda puede llamar sin ningún problema. Esta actividad requiere de una gran responsabilidad y formación por parte del profesional de enfermería, ya que atender una consulta requiere conocer bien al

paciente, su historia clínica, su personalidad y su entorno.

Por otro lado, cabe destacar que la Unidad de Reumatología, es una unidad muy activa, y se moviliza mucho en pro de la implicación del paciente. Durante el año, se realizan talleres formativos destinados a los pacientes con las enfermedades inflamatorias de mayor prevalencia, así como a pacientes con alteraciones del metabolismo óseo. Son sesiones en las que la enfermera y un médico reumatólogo explican a los asistentes en qué consiste la enfermedad, sus tratamientos y cuidados saludables. El objetivo de ambos talleres es fomentar la comunicación entre profesionales y pacientes y que el paciente vuelva a casa con mayor información sobre su enfermedad, menos dudas y conozca recomendaciones saludables a modificar o adoptar.

Tras un taller de este tipo, hay un intenso trabajo por parte de los profesionales de la unidad, concretamente mi tutora desde su consulta invitaba a los pacientes al taller tanto presencialmente como de forma telefónica; además de preparar presentaciones adecuadas al paciente que más tarde expondrían en el taller. El hecho de que estas actividades sean impartidas por los mismos profesionales que les atienden en las consultas, favorece la cercanía entre el profesional y el paciente, y también favorece la participación. Personalmente me pareció una experiencia muy positiva.

En mi periodo de prácticas pude asistir al taller de Osteoporosis y al de Espondilitis Anquilosante, ambos con elevada asistencia y participación por parte de los pacientes, los cuales se animaron a manifestar sus dudas y opiniones, lo cual resultó muy enriquecedor para el grupo.

Como reflexión final me gustaría resaltar que se trata de una consulta que ofrece muchas posibilidades y oportunidades para aprender. El profesional de enfermería que se dedique a este servicio debe estar muy bien preparado, conocer detalladamente los diferentes tipos de enfermedades reumáticas, tener

conocimientos actualizados sobre las mismas y lograr que el paciente participe en sus propios cuidados, ya que esto favorece en gran parte el control de la enfermedad y de sus síntomas. El buen trato, amable y cercano es fundamental, y fue maravilloso poder formar parte de esta relación ejemplar con el paciente.

Por último me gustaría hacer hincapié en la importancia y la necesidad de este tipo de Consultas de Enfermería y más aún en la sugerencia de que otros profesionales de la salud y estudiantes tuvieran la ocasión de conocer estos servicios, ya que suponen un campo de trabajo muy amplio e interesante.

III Jornada de Enfermería Reumatológica de la Comunidad Valenciana

CANO PÉREZ C¹, BALAGUER TRULL I²

¹Enfermera Centro de Especialidades de Benidorm (Alicante)

²Enfermera Hospital General Universitario de Valencia

Coordinadoras de la III Jornada de Enfermería Reumatológica de la Comunidad Valenciana

Correspondencia: Carolina Cano Pérez

✉ linetacape@hotmail.com

El Grupo de Enfermería de la Sociedad Valenciana de Reumatología (GESVR) organizó la III Jornada de Enfermería Reumatológica de la Comunidad Valenciana, que tuvo lugar el día 23 de febrero del 2017 en el salón de actos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

El programa de esta jornada se basó en dos de las patologías más prevalentes de la Reumatología, la artritis reumatoide y la osteoporosis. En cada una de estas patologías se establecieron cuatro mesas, en las que se abarcaron los aspectos más significativos: diagnóstico, monitorización, manejo del tratamiento farmacológico y educación del paciente. El GESVR quiso mostrar la relevancia de estas afecciones reumáticas mediante la presentación de casos clínicos en los que participaron reumatólogos del CHGUV y enfermeras pertenecientes al GESVR.

La jornada fue inaugurada por D. José Antonio Ávila, Presidente del CECO-VA, Dr. Javier Calvo Catalá, Jefe del Servicio de Reumatología del CHGUV y D. Tomás Aparicio, Director de Enfermería del CHGUV.

ARTRITIS REUMATOIDE

En el primer bloque dedicado al manejo del paciente con artritis reumatoide (AR), tuvimos como moderador al Presidente del Colegio de Enfermería de Valencia, Dr. Juan José Tirado, y al Decano de la Facultad de Enfermería y Podología de la Universidad de Valencia, D. Julio Fernández, los cuales destacaron la importancia que tienen este tipo de reuniones para el futuro de nuestra

profesión y para la puesta al día y la actualización de conocimientos.

El bloque de AR lo inició la Dra. Cristina Campos, Jefe Clínico del Servicio de Reumatología del CHGUV, con su ponencia acerca del diagnóstico y manifestaciones clínicas de esta patología, e introdujo un caso clínico que posteriormente fue completándose con el resto de ponencias. La segunda charla estuvo a cargo de Dña. Jenny de la Torre, enfermera del Hospital Universitario de Alicante, que habló de la importancia de la monitorización del paciente, tanto a nivel de la evolución de la enfermedad, de la eficacia del tratamiento y de la posible aparición de efectos adversos. A continuación, Dña. Nieves Martínez, enfermera del Hospital Universitario de Elda, presentó su ponencia acerca del manejo del tratamiento farmacológico, habló del arsenal terapéutico con que contamos para hacer frente a esta enfermedad y destacó la labor de enfermería en el manejo del tratamiento para conseguir una correcta adherencia terapéutica e intentar lograr la remisión o la mínima actividad inflamatoria posible. Finalmente, para cerrar este bloque, Dña. M^a Dolores Gil, enfermera del Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy y experta en el tema de la educación, nos introdujo los conceptos de mayor relevancia para una correcta educación del paciente con AR en todos los niveles necesarios para el abordaje integral de esta patología, dieta, ejercicio, control del riesgo cardiovascular, etc. Las tres ponencias presentadas por enfermeras del GESVR se aplicaron al caso clínico que la Dra. Campos presentó al inicio de

la mesa, de tal forma que los conceptos se pudieran visualizar en la práctica clínica habitual.

OSTEOPOROSIS

El segundo bloque estuvo dedicado a la osteoporosis (OP), patología mas prevalente del metabolismo óseo. Las moderadoras fueron la Decana de la Facultad de Enfermería de la Universidad Católica de Valencia, la Dra. M^a Teresa Muriello, y Dña. Rosa Ros, Directora de Enfermería de Atención Primaria del CHGUV. Su presencia puso de manifiesto la importancia que tiene Atención Primaria en la continuidad de los cuidados de nuestros pacientes y la necesidad de transmitir a los estudiantes los conocimientos adquiridos durante nuestra etapa profesional.

Esta segunda mesa se inició con un Rol play de la consulta de Enfermería de OP, representado por Dña. Amelia Carbonell, enfermera del Hospital San Juan de Alicante y por Dña. Inés Cánovas, enfermera del Hospital Universitario Politécnico La Fe de Valencia, las cuales representaron una primera visita entre un paciente derivado al Servicio de Reumatología y la enfermera especialista en Reumatología. En esta consulta se identifican todos los factores de riesgo de esta patología, se realiza un programa educativo individualizado y se establece el seguimiento médico del paciente. Ambas desarrollaron una magnífica y práctica presentación en la que introdujeron un hipotético caso clínico que posteriormente se desarrolló en las siguientes ponencias. El Dr. Javier Calvo Catalá, Jefe del Servicio de Reumatología

del CHGUV y reputado experto en Enfermedades Metabólicas Óseas, presentó su comunicación acerca del diagnóstico clínico de la OP, su prevalencia en nuestra población, factores de riesgo, principales manifestaciones y tratamiento. A continuación Dña. Marisa Lorente, enfermera del Centro de Especialidades de Benidorm, nos habló sobre los tratamientos disponibles para la OP, el manejo que Enfermería hace con cada uno de ellos, control y monitorización de los posibles efectos adversos y consideraciones a tener en cuenta para un correcto cumplimiento terapéutico. Finalmente, para cerrar esta mesa, Dña. Carmen Nájera, enfermera del Hospital Universitario Politécnico La Fe de

Valencia, nos presentó su exposición sobre la Educación del paciente osteoporótico, nos habló sobre la dieta, el ejercicio, los hábitos tóxicos y demás componentes fundamentales que forman parte del tratamiento no farmacológico en la OP.

Clausuró la III Jornada de Enfermería Reumatológica de la Comunidad Valenciana. El Dr. Esteban Salas Heredia, Presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología, y Dña. Catalina Cano, coordinadora del GESVR. El Dr. Salas destacó la importancia que tiene Enfermería en el seguimiento, educación y cuidado de los pacientes reumáticos, y por su parte, Catalina Cano ratificó que este Grupo de Enfermería va a

seguir organizando estas jornadas de divulgación y embarcándose en nuevos proyectos en los que Enfermería es esencial para ayudar a nuestros pacientes.

Asistieron a la jornada un centenar de personas, entre ellas estudiantes de Enfermería, enfermeros y enfermeras de Atención Especializada y Atención Primaria, médicos y demás profesionales sanitarios. El objetivo principal de la reunión fue **difundir el trabajo que Enfermería realiza en las consultas de Reumatología de los diferentes centros asistenciales de la Comunidad Valenciana, y la importancia del abordaje multidisciplinar de nuestros pacientes.**

16-17 NOVIEMBRE/2017

XXVIII SIMPOSIUM DE REUMATOLOGÍA

Relevancia de la patología reumatológica en asistencia primaria

Organiza: Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
Consorti Hospital General i Universitari de València
Director del Simposium: Dr. Javier Calvo Catalá

Secretaria del Simposium: Dra. Cristina Campos Fernández
Lugar: Salón de Actos del Consorcio - H. G. Universitario de Valencia
Avda. Tres Cruces 2, Valencia

JUEVES 16

9:00-9:15 Inauguración

9:15-11:15 1ª Mesa Redonda: Espondiloartritis

Moderador: Dr. J. A. Castellano Cuesta
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia
Concepto, diagnóstico, clasificación y criterios de derivación
Dra. Cristina Campos Fernández. HG Universitario. Valencia
Manifestaciones extra articulares de las espondiloartritis
Dra. Elia Valls Pascual. Hospital Dr. Peset. Valencia
Tratamiento de las espondiloartritis
Dra. Sonia Muñoz Gil. Hospital de Manises
Casos clínicos:
Varón joven con lumbalgia inflamatoria
Dra. Mª Dolores García Armario. H. Lluís Alcanyes. Xàtiva
Paciente con oligoartritis y dactilitis
Dra. Mª José Pozuelo López. H. San Fco. de Borja. Gandía

11:15-12:00 Café

12:00-13:15 2ª Mesa Redonda: Artrosis

Moderador: Dr. José Rosas Gómez de Salazar
Hospital Marina Baixa. Villajoyosa
Concepto, clasificación, prevalencia y diagnóstico
Dr. Vicente Vila Fayos. Hospital de Vinaroz
Tratamiento. Cuando derivar y a qué especialista
Dr. José M. Senabre Gallego. H. Marina Baixa. Villajoyosa
Caso clínico: Artrosis erosiva de manos
Dr. Carlos Santos Ramírez. H. Virgen de los Lirios. Alcoy

13:15-14:00 3ª Mesa Redonda: Gota

Moderador: Dr. Juan José Alegre Sancho
Hospital Dr. Peset. Valencia
La gota se cura
Dra. Francisca Sivera Mascaró. Hospital Elda
Caso clínico: Artritis séptica en paciente con artritis de rodilla por cristales de uratos
Dra. Pilar Trenor Larraz Hspital. Clínico Universitario

VIERNES 17

9:00-11-15 4ª Mesa Redonda: Enfermedades autoinmunes

Moderador: Dr. José Román Ivorra
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia
Concepto y clasificación
Dr. José Ivorra Cortés. H.U. i Politècnic La Fe. Valencia
Manifestaciones clínicas y signos de alarma para remitir al reumatólogo
Dr. Carlos Fedec Olmos. H.U. i Politècnic La Fe. Valencia
Datos de laboratorio
Dra. Nagore Fernández-Llanio Comella
Hptal. Arnau de Vilanova. Valencia
Casos clínicos: LES
Dra. Arantxa Conesa Mateos. Hospital General. Castellón
Esclerosis Sistémica con Raynaud
Dra. Montserrat Robustillo Villarino.
H. de la Plana. Castellón
PMR / AT
Dra. Maribel Tevar Sánchez. Hospital de Orihuela. Alicante

11:15-12:00 Café

12:00-13:45 5ª Mesa Redonda: Artritis reumatoide

Moderador: Dr. Miguel Ángel Belmonte Serrano
Hospital General. Castellón
Concepto y criterios de derivación
Dra. Isabel de la Morena Barrio. H. G. Universitario. Valencia
Diagnóstico
Dr. Juan José Lerma Garrido. H. G. Universitario. Valencia
Tratamiento
Dr. Mariano Andrés Collado. Hptal. Gral. Alicante
Casos clínicos:
Poliartitis con FR negativo
Dra. Adriana Mabel Prina López. H. G. Universitario. Valencia
AR típica
Dra. Amparo Casado Poveda. Hospital de la Ribera. Alcira

13:45-14:00 Resumen y clausura

Dr. Javier Calvo Catalá
Hospital General Universitario. Valencia
Dr. Esteban Salas Heredia
Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Presidente SVR

14 Y 21 NOVIEMBRE/2017

Organizado por
SVR

II Taller de Ecografía de la SVR

Exploración de las entesis

14 noviembre. Hospital GU de Alicante

21 noviembre. Hospital UP La Fe, Valencia

16.00h-17.30h Dr. Eugenio de Miguel

- Conocimiento actual de la entesis en ecografía
- Lectura y puntuación de imágenes elementales de las entesis

17:30-20.00h. Práctica con pacientes

Tutores

Alicante:

Dr. Enrique Batlle
Dr. Agustín Martínez
Dr. José Miguel Senabre

Valencia:

Dra. Cristina Campos
Dr. Juanjo Alegre
Dr. Carlos Fedec



24 NOVIEMBRE/2017

Jornada de Avances en Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas para atención primaria y especialidades

Organiza: Sección de Reumatología
Hospital General Universitario de Castellón

Ponentes:

Antonio Lozano Saez, Ana Carro Martínez, Patricia Tejón, Montserrat Robustillo, Miguel Belmonte Serrano, Vicent Fonollosa Plà, Ricard Cervera, Ricardo Banco, Elia Villar, Arantxa Conesa Mateos, Lerna Garrido, Javier Olmedo Garzón, Juan Beltran Fabregat

Acerca del evento:

La Sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Castellón se creó a principios del año 1987. Desde entonces la actividad de nuestra sección ha sido incesante, lo cual se atestigua no solo por los altos índices de actividad asistencial sino también por su actividad docente, especialmente como contribución a la formación de MIR de especialidades afines, así como numerosas publicaciones científicas, nacionales e internacionales.

Para celebrar estos 30 años de vida de nuestra Sección, hemos organizado una Jornada Científica en la que participarán no solo los miembros actuales y anteriores de la Unidad de Reumatología inicial, sino también varios ponentes de alto prestigio nacional.

Esta Jornada está orientada a realizar una visión en perspectiva de la evolución que ha sufrido la especialidad de Reumatología a lo largo de estos años. La Reumatología ha pasado de ser una especialidad minoritaria, con recursos terapéuticos más bien limitados y no infrecuentemente mal tolerados, a ser una especialidad puntera en cuanto a su armamentarium terapéutico. Los nuevos tratamientos de las enfermedades inflamatorias sistémicas y articulares, así como de las enfermedades metabólicas del hueso, son hoy día mucho más eficaces que antaño, y con una excelente tolerancia en



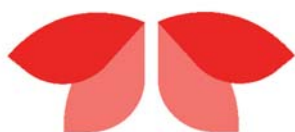
general.

En estas Jornadas revisaremos los avances producidos en nuestra especialidad, y que son de interés en otras afines como Medicina Interna, Medicina de Familia, Nefrología, Traumatología, Rehabilitación, y en general todas las especialidades médicas.

Esperamos contar tu asistencia en estas interesantes Jornadas.

15-16 DICIEMBRE/2017

JORNADA Actualización en LUPUS VALENCIA 15 Y 16 DIC



DIRECTOR

JOSÉ A. ROMÁN IVORRA

SEDE

HOTEL SOL I MAR
Calle Benidorm 3, Calpe



Viernes 15 diciembre
Casos clínicos

Sábado 16 de diciembre:

Actualización en la fisiopatología del Lupus

Evaluación de la actividad, daño orgánico y cronicidad del Lupus

Comorbilidad en el Lupus

Recomendaciones actuales en el tratamiento del Lupus. Manejo de las manifestaciones mayores del Lupus

Aportaciones de la terapia biológica en el tratamiento del Lupus

Nuevas moléculas en investigación en Lupus

Becas de Ayuda a la Publicación Científica (APC) de la Fundación Valenciana de Reumatología

INTRODUCCIÓN

La Fundación Valenciana de Reumatología (FVR) tiene entre sus objetivos fomentar la investigación de excelencia en las unidades de reumatología de la Comunidad Valenciana. Colaborar en que las unidades de reumatología de los hospitales públicos y privados de la Comunidad Valenciana presten una asistencia de calidad, y que ésta pueda complementarse con un alto nivel de investigación tanto clínica como básica, redundará sin duda en una mejor atención a los pacientes con enfermedades reumáticas.

En estos momentos, la investigación médica requiere una gran dedicación, especialización y profesionalización y, por qué no decirlo, una cada vez mayor dedicación de recursos. La publicación de un trabajo científico en una revista de prestigio internacional es un loable objetivo de la mayoría de los investigadores. El proceso de redacción, lento y costoso, seguido de la corrección pertinente, culmina con la aceptación de la editorial, que puede finalmente solicitar una cantidad de dinero al autor¹. La Fundación Valenciana de Reumatología pretende potenciar la competitividad, ayudando a los reumatólogos valencianos que consiguen un alto nivel de excelencia, en la publicación de sus trabajos científicos. Para ello, el patronado de la FVR ha propuesto la creación unas Becas de Ayuda a la Publicación Científica, dirigidas a financiar los gastos de publicación en las revistas con un alto Factor de Impacto².

BECAS DE AYUDA A LA PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA FVR

Importe

El importe de las becas, al cubrir únicamente los gastos exigidos por la editorial, diferente en cada caso, ya que los costes pueden cambiar notablemente según la editorial³, el año de publicación, así como la cotización de las monedas.

Presupuesto

Como el número de solicitudes y la cuantía de cada beca es imprevisible, la partida presupuestaria que la FVR dedicará a estas becas es estimativa. Con los datos ahora disponibles, se calcula un presupuesto global de 10.000 euros, para la primera convocatoria

Convocatoria

La convocatoria de estas becas se realizará en marzo o abril de cada año, coincidiendo con el Congreso de la SVR correspondiente, tras ser aprobada en la reunión del Patronato de la FVR. Se comunicará a los socios a través de la página web de la SVR y en la Revista del Congreso, especificando los recursos económicos de la Fundación Valenciana de Reumatología destinados a estas becas, para el año siguiente, los requisitos exigidos para su concesión, así como el nombre de la compañía o institución patrocinadora, si las hubiera. Durante el Congreso se publicará el nombre de los autores y los estudios becados en el año anterior.

El Patronato de la FVR examinará las solicitudes que se vayan recibiendo, para conceder las becas por orden cronológico. El comité, nombrado por la Fundación Valenciana de Reumatología, tras comprobar el cumplimiento de los requisitos exigidos, aprobará automáticamente

su concesión, e informará al Patronato para ratificar esa decisión. Se denegará la beca en el caso de no cumplir con los requisitos, o si no hay fondos suficientes para cubrir los gastos de publicación. Cada 6 meses, la Fundación Valenciana de Reumatología comunicará a todos los socios de la SVR, por correo electrónico, las becas concedidas y el presupuesto todavía disponible. Si en un ejercicio éste no se agotara, se acumulará el remanente para la siguiente convocatoria.



su concesión, e informará al Patronato para ratificar esa decisión. Se denegará la beca en el caso de no cumplir con los requisitos, o si no hay fondos suficientes para cubrir los gastos de publicación.

Cada 6 meses, la Fundación Valenciana de Reumatología comunicará a todos los socios de la SVR, por correo electrónico, las becas concedidas y el presupuesto todavía disponible. Si en un ejercicio éste no se agotara, se acumulará el remanente para la siguiente convocatoria.

BASES DE LA CONVOCATORIA

Requisitos

Solicitante

- Ser socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y estar al día en el pago de las cuotas.
- Aparecer en la publicación como primer autor, último autor o autor corresponsal

Publicaciones

- Tener la aprobación definitiva de publicación por parte de los editores en una revista.

Solicitudes

Para solicitar la beca se utilizará el modelo de Solicitud disponible en la página web de la SVR.

Para la presente convocatoria ya se pueden presentar las solicitudes y hasta el 31 de marzo de 2018,

La Solicitud se remitirá a la Fundación Valenciana de Reumatología, por correo electrónico dirigido a la Secretaría de la Sociedad Valenciana de Reumatología, junto con:

- una copia del trabajo a publicar
- una copia de los gastos exigidos por los editores
- el modo de pago y la fecha límite para el pago

IMPORTE DE LAS BECAS SEGÚN LA EDITORIAL, AÑO DE PUBLICACIÓN Y COTIZACIÓN DE LAS MONEDAS			
Publisher	Mean	N	SD
De Gruyter	1.356,00	5	309,46
Elsevier	1.950,00	7	485,63
Nature Publishing Group	5.200,00	1	—
Oxford University Press	2.163,33	3	625,81
Springer	1.380,46	13	372,11
Taylor&Francis	1.031,67	3	451,12
Wiley	2.408,00	9	550,63
Total	1.825,20	41	829,68

Pago de la Beca

La Fundación Valenciana de Reumatología realizará directamente el pago a la revista que ha aceptado la publicación.

Condiciones

Los autores se comprometen a citar en la publicación la Beca recibida, y a presentar el trabajo en una sesión del Congreso de la Sociedad Valenciana de Reumatología del año siguiente.

Motivos de denegación de la beca:

- No cumplir con los requisitos
- Haber disfrutado alguno de los autores de una Beca de Ayuda a la Publicación de la Fundación Valenciana de Reumatología el mismo año
- Que el trabajo que se publica disfrute de otra beca o patrocinio que cubra los gastos de publicación
- No haber presentado el trabajo becado en el congreso de la Sociedad

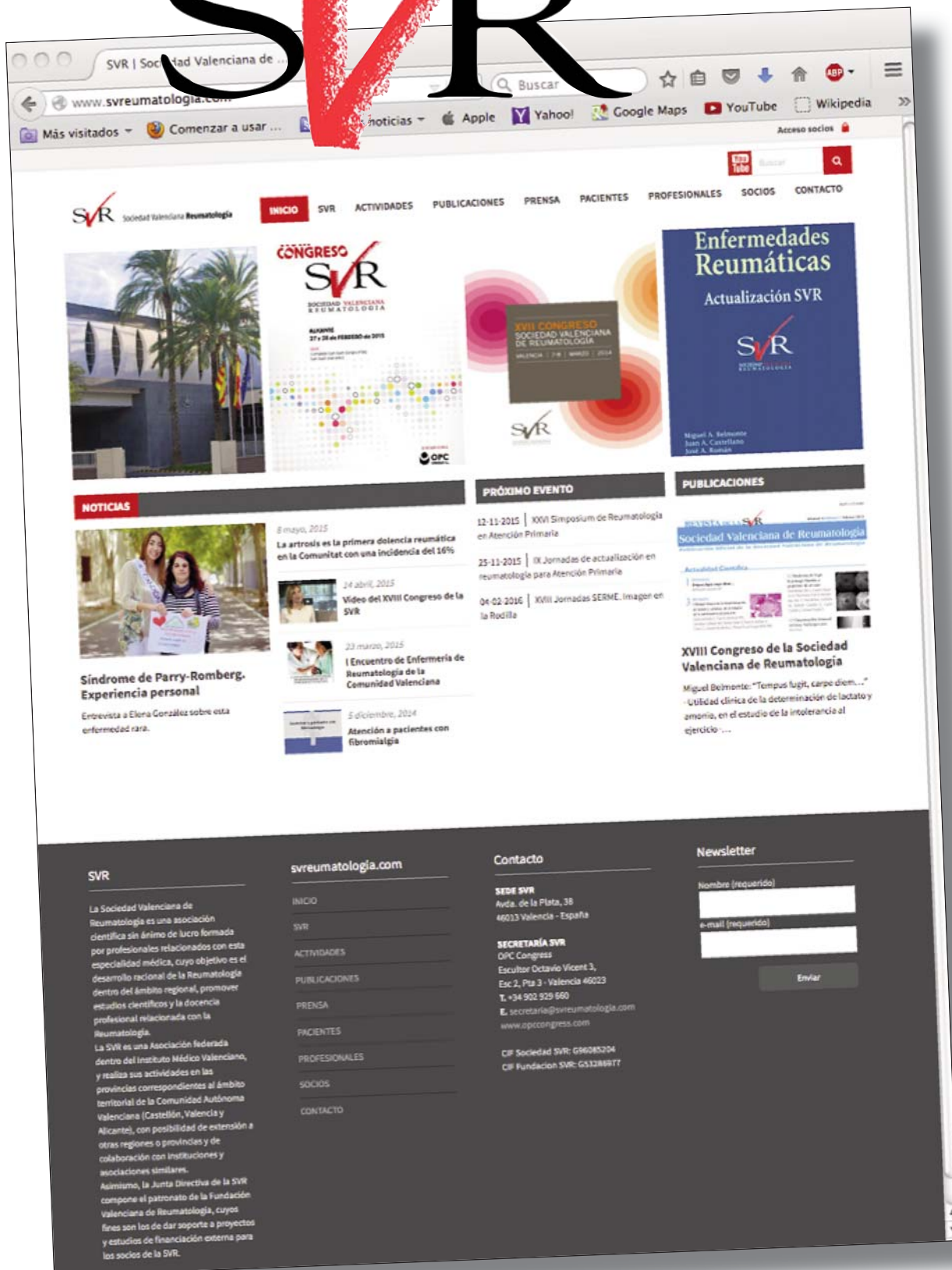
Valenciana de Reumatología, en los tres años siguientes a la concesión de la beca.

- Fraude en las condiciones exigidas, lo que excluirá al solicitante, durante cinco años, para la solicitud de otra beca.

Esteban Salas Heredia

Presidente del Patronato de la Fundación Valenciana de Reumatología

-
1. Torres-Salinas D, Cabezas-Clavijo A. *Cómo publicar en revistas científicas de impacto: consejos y reglas sobre publicación científica*. EC3 Working Papers 2013; 13: 1-16
 2. Web of Science (WOS). *Journal Citation Report (JCR)*
 3. Solomon D, Björk B. *Article processing charges for open access publication - the situation for research intensive universities in the USA and Canada*. Peer PeerJ. 2016; 4: e2264



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

¡Entra y consúltala!