

Enfermedades Reumáticas

Actualización SVR



SOCIEDAD VALENCIANA
REUMATOLOGÍA

Miguel A. Belmonte
Juan A. Castellano
José A. Román
José C. Rosas

Policondritis recidivante

A. Rueda Cid, C. Campos Fernández, E. Beltrán Catalán, M.I. González-Cruz Cervellera, J. Calvo Catalá.
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad multisistémica, infrecuente, de etiología desconocida y naturaleza autoinmune⁽¹⁾. Desde que fue descrita por primera vez por Jaksch-Wartenhorst⁽²⁾ en 1923 como “policondropatía”, ha recibido distintos nombres como “condromalacia sistémica” o “policondritis crónica atrófica”. Se caracteriza por episodios recidivantes de inflamación de estructuras cartilaginosas (especialmente afecta al cartílago auricular, nasal, árbol laríngeo-traqueo-bronquial y articular) y otras estructuras ricas en proteoglicanos y colágena, como el sistema cardiovascular, los órganos de los sentidos (el oído interno y los ojos) y en menor frecuencia la piel y los riñones, dando lugar en ocasiones a destrucción y a fibrosis. Aproximadamente en un 30% de los casos coexisten otras enfermedades subyacentes, por lo general algún tipo de vasculitis sistémica o conectivopatías. También se ha descrito como un cuadro paraneoplásico asociado a síndrome mielodisplásico, mielomas y linfomas^(1,3).

La presentación clínica y el curso de la enfermedad son muy variables. El diagnóstico a veces se retrasa hasta la aparición de las manifestaciones clínicas clásicas. No hay pruebas de laboratorio específicas y el diagnóstico es clínico. En general, se desconocen las manifestaciones clínicas y los parámetros de laboratorio que predicen la gravedad o la evolución de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos son escasos. El inicio de la enfermedad es más probable en la edad media adulta, entre los 40 y 60 años, aunque puede aparecer en la infancia⁽⁴⁾ y en ancianos. Se ha descrito en todas las razas, aunque es más común en la raza caucásica. Afecta tanto a hombres como a mujeres (en algunas series se describe un ligero predominio en la mujer)⁽⁵⁾. No presenta una clara tendencia familiar. La incidencia en algunas series se estima en 3,5 casos por millón de habitantes al año⁽⁶⁾.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la PR sigue siendo desconocida. Se ha sugerido que el sistema inmunitario juega un papel importante en su desarrollo, debido a que en los lugares inflamados existe un infiltrado linfocitario, depósitos de inmunoglobulinas y de complemento, además de la participación de la inmunidad humoral y celular contra diversos componentes del cartílago y a la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

En el suero de algunos pacientes se han descrito anticuerpos circulantes contra el colágeno tipo II, IX y XI y se ha evidenciado una respuesta inmunológica a proteínas como la matrilina-1 (proteína no colagenosa que existe en la matriz extracelular del cartílago) y a algunos proteoglicanos. En modelos animales, se ha inducido la inflamación por la inmunización con colágeno tipo II y la matrilina-1, estos resultados sugieren la importancia de la inmunidad en la patogenia de esta enfermedad⁽¹⁾.

Se ha detectado la presencia con más frecuencia del HLA-DR4^(2,7) en pacientes con PR que en la población normal, pero sin encontrar un subtipo predominante⁽⁸⁾. Por otra parte, se ha observado una relación significativa entre el HLA-DR6^(9,10) y características clínicas de la PR, aunque la importancia de esta relación no está clara y sigue siendo especulativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la PR son muy variables, ya que pueden afectar a numerosos órganos. Si bien muestra una especial predilección por el cartílago auricular, también se afecta el cartílago nasal, el costal, el articular y las vías respiratorias y otras zonas anatómicas y órganos como los ojos, el sistema cardiovascular, el oído, la piel, los riñones y el sistema nervioso. El inicio de la enfermedad suele ser agudo y asociar síntomas inespecíficos como cansancio, malestar general, fiebre y pérdida de peso. La gravedad, frecuencia de los episodios y duración de las manifestaciones clínicas es variable tanto en la presentación inicial como en el transcurso de la enfermedad. Este trastorno puede pasar inadvertido durante meses o incluso años

Tabla 1: **Frecuencia de las manifestaciones clínicas (Modificado de Izaak et al^(15,36))**

Manifestaciones clínicas	Frecuencia inicial (%)	Frecuencia total (%)
• Condritis auricular	39	85
• Silla de montar	18	29
• Pérdida de audición	9	30
• Artritis	36	52
• Condritis costal	2	2
• Condritis nasal	24	54
• Ocular	19	51
• Escleritis/epiescleritis	19	47
• Larigotraqueo-bronquial	26	48
• Laringotraqueoconstricción	15	23
• Vasculitis sistémica	3	10
• Disfunción valvular	0	6
• Lesiones cutáneas	7	28

cuando las manifestaciones clínicas son inespecíficas, intermitentes o afectan a órganos de forma aislada (Tabla 1).

Condritis

Condritis auricular

Es la manifestación más característica y común de la enfermedad. En el 40% de los casos es la afectación inicial y aparece en el curso de la enfermedad en el 83% de los pacientes según las series⁽¹⁾. Puede ser aguda o subaguda, localizada o difusa y unilateral o bilateral de forma sucesiva o simultánea. Aparece dolor agudo, hipersensibilidad local, calor y tumefacción en el pabellón auricular y la piel de la zona se torna roja oscura o violácea (figura 1). Se respeta el lóbulo de la oreja, que carece de cartílago. Los ataques puede durar días o semanas, se resuelven espontáneamente y los síntomas se atenúan con esteroides. Los episodios prolongados o recurrentes acaban alterando la estructura del cartílago dando como resultado una oreja caída y flácida (“oreja de cocker”⁽¹¹⁾ o “coliflor”). A veces hay estenosis del conducto auditivo externo por inflamación y condritis de la tropa de Eustaquio produciendo otitis media con hipoacusia.

Condritis nasal

La inflamación del cartílago de la nariz puede aparecer al inicio de la enfermedad o durante la misma, al final está presente en el 55% de los casos. Los episodios agudos son menos intensos que los del pabellón auricular (a veces pueden aparecer sin la presencia de ataques agudos), se manifiestan con dolor nasal, dolor al contacto o a la presión, ligera tumefacción y raramente enrojecimiento. En ocasiones puede asociar congestión nasal, rinorrea,

costras nasales y epistaxis. Los episodios repetidos o mantenidos producen una deformidad característica en “silla de montar”. Esta se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, en particular en mujeres^(2,12).

Condritis del árbol laríngeo-traqueo-bronquial

Aparece en cerca del 50% de los pacientes. La afectación laríngea produce disfonía o afonía, tos irritativa, hipersensibilidad local en laringe, cartílago tiroideo y tráquea proximal. El edema de la mucosa puede producir estrechamiento e incluso obstrucción de las vías respiratorias produciendo estridor y colapso, provocando así la amenaza de la vida y la necesidad de traqueotomía inmediata. La estenosis subglótica aparece predominantemente en mujeres⁽¹²⁾.

Si la afectación es a nivel del tracto respiratorio inferior puede provocar neumonía e insuficiencia respiratoria. Puede ser subclínica y retrasar el diagnóstico. Es imprescindible el diagnóstico y el tratamiento precoz de la afectación de las vías respiratorias ya que puede convertirse en potencialmente mortal debido a la posible aparición de traqueo-broncomalacia. Los pacientes jóvenes con afectación temprana de las vías respiratorias tienen peor pronóstico^(11,13). La afectación de las vías respiratorias aislada puede ser una forma de PR frustrada en ausencia de otras manifestaciones clínicas⁽¹³⁾.

Condritis costal

Provoca dolor y tumefacción en las articulaciones paraesternales (esternoclavicular y costocondral). Menos frecuente y poco relevante. Rara vez puede producir deformidad de la pared torácica (pectus excavatum).

Esclerosis sistémica

J.J. Alegre Sancho, M. Fernández Matilla, C. Feced Olmos, E. Valls Pascual, A. Martínez Ferrer, D. Ybáñez García, M. Robustillo Villarino, I. De la Morena Barrio.
Hospital Universitario Dr Peset. Valencia.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo crónica, generalizada y progresiva, caracterizada por disfunción vascular y alteraciones microvasculares que conducen a fenómenos de isquemia y fibrosis de diversos tejidos y órganos: vasos sanguíneos, piel, articulaciones, músculos y órganos internos (tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón, principalmente). Se trata de una enfermedad autoinmune en cuya patogénesis se implican tanto la inmunidad celular como la humoral. Su curso clínico es muy heterogéneo, con diferentes grados de afectación de la piel y del resto de órganos, y su pronóstico depende del compromiso visceral, en especial de la afectación renal, pulmonar y cardíaca.

La esclerodermia (engrosamiento y endurecimiento de la piel) es la manifestación más característica de la enfermedad. La afectación cutánea proximal a las articulaciones metacarpofalángicas constituye, de hecho y como bien es sabido, el criterio mayor para la clasificación de la ES⁽¹⁾. Este criterio es muy específico, de forma que lo podemos hallar en un 91% de casos de ES definitiva, en un 51% de casos probables, y sólo en un 0,2% en caso de otras conectivopatías. La existencia de esclerodactilia, lesiones isquémicas digitales y/o de fibrosis pulmonar bibasal constituyen el resto de criterios menores (Tabla 1). Para la clasificación de un paciente como ES se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores. La sensibilidad de estos criterios es del 97%, y su especificidad del 98%. El valor de estos criterios está muy discutido porque se establecieron a partir de un estudio en el que se incluyeron fundamentalmente pacientes con afectación difusa y alrededor de 2 años de evolución y, en la práctica clínica, deja fuera a gran parte de pacientes con afectación cutánea limitada, formas precoces y presentaciones sin escleroderma. Tampoco permite diferenciar pacientes con otros cuadros esclerodermiformes y no resulta útil para establecer un pronóstico.

Es también en base a la extensión de la afectación cutánea que se han clasificado los pacientes en dos formas clínicas principales⁽²⁾: esclerosis sistémica difusa (ESD) y esclerosis sistémica limitada (ESL). En este último grupo se incluye el síndrome de CREST y la ES "sine scleroderma", forma clínica esta última

Tabla 1: **Criterios para la clasificación de la esclerosis sistémica (ARA*, 1980)⁽¹⁾**

Criterio mayor:

- Esclerodermia proximal: engrosamiento, tensión e induración de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas

Criterios menores:

- Esclerodactilia: cambios limitados a dedos.
- Lesiones digitales isquémicas: cicatrices puntiformes o pérdida de sustancia en los pulpejos
- Fibrosis pulmonar bibasal. Estos cambios no pueden ser atribuidos a alguna enfermedad pulmonar primaria

* ARA: American Rheumatology Association (EE UU)

Para la clasificación de un paciente como esclerosis sistémica se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores (sensibilidad: 97%; especificidad: 98%).

que cursa como la ESL pero en ausencia de afectación cutánea (Tabla 2). Ambas formas clínicas se asocian a autoanticuerpos específicos. La ESL se caracteriza por una afectación cutánea de la cara y distal a rodillas y codos, el compromiso visceral es menos frecuente y tardío, y la progresión más lenta. En la ESD la afectación de la piel es precoz y se extiende proximalmente (extremidades y tronco), la progresión es rápida y se asocia a compromiso visceral precoz, en los 5 primeros años de evolución. En algunos casos, los pacientes pueden presentar un síndrome de solapamiento, es decir, reúnen simultáneamente criterios de ESD o ESL y de otra conectivopatía.

En las circunstancias actuales, en las que se ha conseguido mejorar la supervivencia de los pacientes y existen tratamientos eficaces para diversas manifestaciones previamente letales de la enfermedad, resulta necesario la existencia de unos criterios que permitan un diagnóstico precoz e incluyan tantos los autoanticuerpos como los hallazgos capilaroscópicos. En este sentido, se ha llegado a proponer, incluso, una clasificación basada únicamente en el perfil de autoanticuerpos⁽³⁾. LeRoy y Medsger modificaron en 2001 su clasificación inicial para incluir la ES sin esclerosis cutánea y el término Preesclerodermia, en el que se incluirían aquellos pacientes con fenómeno

Tabla 2. **Clasificación de la esclerosis sistémica (ES)**(2)

Esclerosis Sistémica Difusa (ESD)	Esclerosis Sistémica limitada (ESL)
Progresión rápida	Progresión lenta
Afección cutánea proximal (extremidades, tronco y cara)	Afección cutánea distal (a rodillas y codos) y perioral
Compromiso visceral precoz (5 años)	Compromiso visceral menos frecuente y tardío
Capilaroscopia: predominio de áreas avasculares sobre megaasas	Capilaroscopia: predominio de megaasas sobre áreas avasculares
Anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70): 30-40%. Anticuerpos anticentrómero <5%	Anticuerpos anticentrómero hasta en el 80% de pacientes
	<i>Síndrome de CREST</i>
	<i>ES sine scleroderma</i>

+ Síndromes de solapamiento (pacientes que reúnen, simultáneamente, criterios de ESD o ESL y de otra conectivopatía).

de Raynaud asociado a alteraciones capilaroscópicas típicas y/o anticuerpos antinucleares (ANA) positivos(4). En 2008 se demostró que más de un 70% de pacientes con patrón capilaroscópico y perfil de autoanticuerpos específico desarrollaban una ES definida en un plazo de 10 años, y se acuñó el término de ES precoz para estos pacientes(5). Estudios posteriores han podido demostrar la existencia de afección orgánica subclínica ya en estos pacientes con formas precoces de la enfermedad(6). Actualmente, el grupo EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials And Research group) está desarrollando un estudio prospectivo que permita la validación de unos criterios para la clasificación de los pacientes en un estadio precoz de la enfermedad (“Very Early Systemic Sclerosis” - VEDOSS Project-)(7).

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad afecta con más frecuencia al sexo femenino (3-5:1), en la cuarta y quinta década de la vida (30-50 años)(8). Su incidencia y prevalencia presenta una alta variabilidad según la raza y la distribución geográfica, así como según los criterios utilizados para la clasificación de los pacientes. Se ha detectado una elevada prevalencia, muy superior a la detectada entre otros grupos étnicos, entre los indios Choctaw de Norteamérica (4.690/1.000.000). Las formas de afección limitada son más frecuentes que las formas difusas en la raza caucásica. En la raza negra, en cambio, predomina la ESD siendo, además, más grave y de inicio más precoz que en la población caucásica. En cuanto a la distribución geográfica, parece

ser una enfermedad más frecuente en el continente americano que en el europeo. En EEUU se ha descrito una incidencia de 19 casos/1.000.000 habitantes/año y una prevalencia global de 240 casos/1.000.000; mientras que en Europa se ha estimado que su incidencia es de 4-12 casos/1.000.000 de habitantes/año, y su prevalencia de 70-150 casos/1.000.000. Las tasas de prevalencia actuales se han visto modificadas por dos factores fundamentales: un diagnóstico más precoz y una mejora clara en la supervivencia. En una serie española, se ha descrito una incidencia entre 12 y 23/1.000.000 habitantes/año, y una prevalencia entre 149 y 277/1.000.000 (según se utilizaran criterios ACR o criterios de Le Roy, respectivamente, para la clasificación de los pacientes), en el noroeste de España(9).

ETIOPATOGENIA

Su etiología es desconocida, pero cada vez se dispone de más conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que conducen a las diferentes alteraciones características de la enfermedad, como son las alteraciones de la microcirculación, la fibrosis y las alteraciones de la inmunidad celular y humoral.

La ES se engloba en el grupo de enfermedades genéticamente complejas en las que se cree que la interacción entre factores ambientales y determinados factores genéticos del individuo dan lugar al desarrollo de la enfermedad. A día de hoy, el conocimiento de los factores genéticos implicados en la predisposición a la ES es todavía limitado. Cabe destacar, como hallazgos más recientes, la implicación de los genes

Síndrome de Sjögren primario

J. Rosas⁽¹⁾, M. Ramos-Casals⁽²⁾, C. Fernández-Carballido⁽³⁾, G. Santos-Soler⁽¹⁾, J.M. Senabre-Gallego⁽¹⁾, C. Cano⁽⁴⁾, N. LLahí⁽⁴⁾, E. Salas⁽¹⁾, C. Santos-Ramírez⁽⁵⁾, X. Barber⁽⁶⁾, M. Sánchez-Barrioluengo⁽⁷⁾.

⁽¹⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante).

⁽²⁾Servicio Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona.

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

⁽⁴⁾Enfermería de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante).

⁽⁵⁾Sección Reumatología, Hospital Marina Alta. Denia (Alicante).

⁽⁶⁾Centro de Operaciones e Investigación de la Universidad Miguel Hernández (Elche).

⁽⁷⁾INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València.

CONCEPTOS GENERALES

El síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía crónica autoinmune, de progresión lenta y etiología desconocida. Se caracteriza por la sequedad de mucosas, principalmente bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmia), aunque con frecuencia puede producir síntomas por sequedad nasal, cutánea o vaginal⁽¹⁾. También se denomina epitelitis autoinmune, por ser las células del epitelio de las glándulas exocrinas diana de la respuesta inflamatoria provocada por la infiltración linfoplasmocitaria, presencia de autoanticuerpos y mediadores de la inflamación.

Aunque en la mayoría de los pacientes la enfermedad suele quedar localizada en las glándulas exocrinas (manifestaciones glandulares), por su carácter sistémico, puede afectar diversos órganos o sistemas (manifestaciones extraglandulares o no-exocrinas)⁽¹⁻²⁾, ya sea articulaciones, riñón, pulmón, sistema nervioso u otros, así como glándulas no-exocrinas (por ejemplo, tiroides).

Se considera SS primario (SSP) si éste aparece de forma aislada y secundario si se presenta asociado a otra enfermedad autoinmune, como el LES o la artritis reumatoide. En este capítulo, describiremos las manifestaciones del SSP.

EPIDEMIOLOGÍA

El SS es de distribución universal, aparece más frecuentemente entre los 40 y 60 años, con un claro predominio femenino (9:1). La frecuencia de la enfermedad en la población general no se conoce con exactitud. La prevalencia varía entre 0,5-4% de la población adulta, según los criterios de clasificación diagnóstica utilizados⁽³⁻⁴⁾. La incidencia anual se estima en 4 casos por cada 100.000, aunque aumenta con la edad, hasta 20 casos por 100.000 en población mayor de 65 años.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce su causa, aunque se acepta que es multifactorial. Es probable que la interacción de diversos factores (genéticos, hormonales, inmunológicos), que condicionan una determinada susceptibilidad individual, junto con factores externos, posiblemente infecciones virales, influyan en su aparición y mantenimiento.

Infecciones virales

La infección viral podría producir una alteración inicial de la regulación de la respuesta inmune que, en un individuo predispuesto, podría dar lugar al desarrollo y cronificación de las alteraciones inmunes propias del SS.

Los virus implicados en la etiopatogenia del SS son: Herpesvirus (VEB, CMV, VHH-6, VHH-8), Retrovirus (HTLV-I, VIH), Flavivirus (VHC, VHG), parvovirus B19 y Adenovirus. Tienen en común un marcado tropismo por las glándulas exocrinas, la capacidad para infectar diversas líneas celulares, tanto epiteliales como linfoides y presentan mecanismos que eluden constantemente el sistema inmunitario, provocando así un estado de cronicidad de la infección viral⁽⁵⁾.

Se han acumulado evidencias serológicas, moleculares y experimentales que apuntan a los virus como los principales factores etiopatogénicos en enfermedades autoinmunes. En el caso del SS, hallazgos histopatológicos e inmunológicos apoyarían esta hipótesis. Por un lado, la latencia de numerosos virus sialotropos en las glándulas salivales. Por otro, se han detectado anticuerpos contra antígenos virales (VEB, CMV, HTLV-I, VIH, VHC y Parvovirus B19) en pacientes con SS así como genoma de algunos virus en el tejido salival (VEB, HTLV-I, VHC). Algunos virus (HTLV-I, VIH, VHC) pueden producir un síndrome seco e incluso infiltrado linfocitario de las glándulas salivares y lesiones similares a las que produce el SS⁽⁶⁻⁸⁾. Se

han encontrado lesiones similares al SS en glándulas salivares y lagrimales de ratones transgénicos y se han desarrollado modelos murinos experimentales de SS inducidos por infección por CMV murinos.

Asimismo, la existencia de una inapropiada expresión de HLA-D/DR en las células epiteliales de las glándulas en ausencia de células T infiltrantes o de IFN-gamma, hace suponer la participación de un agente exógeno, como los virus, que module la expresión genética en esas células. La activación policlonal de los linfocitos B y su capacidad para la secreción de citoquinas y proliferación in vitro, es consistente con la activación inducida por virus de estas células⁽⁹⁾.

Finalmente, uno de los principales autoantígenos en el SS (La/SSB) muestra importante similitud molecular con diversos retrovirus y se sabe que la infección viral induce la expresión y migración de dicho antígeno del núcleo a la superficie celular⁽¹⁰⁾. Además, se ha demostrado la expresión del oncogén *m-myc* en las glándulas salivares.

Factores predisponentes

Factores hormonales

El SSP es más frecuente en mujeres, especialmente durante la edad fértil. Existen datos que indican que niveles elevados de estrógenos podrían participar en el inicio de enfermedades autoinmunes tanto en hombres como en mujeres. En el LES, existen hallazgos que apoyan esta hipótesis: un aumento en la hidroxilación de los estrógenos; un aumento de la oxidación de los andrógenos en las mujeres y casos de hiperprolactinemia asociados con estos estados hiperestrogénicos, en los que el tratamiento de la hiperprolactinemia mejora las manifestaciones clínicas⁽¹¹⁾. Se ha demostrado también la capacidad de los metabolitos estrogénicos para aumentar la diferenciación de las células B y activar las células T.

En mujeres con SSP los hallazgos indican una deficiencia central de los ejes neuroendocrinos adrenal y gonadal. Todo ello, junto con niveles elevados de prolactina, podría facilitar la inmunidad celular en los pacientes con SS.

Factores inmunológicos

La infiltración de las glándulas exocrinas característica de la enfermedad está constituida fundamentalmente por linfocitos T CD4. Sin embargo, es la expansión policlonal de los linfocitos B la responsable de las características serológicas del SSP: hipergammaglobulinemia y detección de anticuerpos. La expansión oligoclonal es proba-

blemente la causa del aumento de riesgo de aparición de linfomas.

La existencia de linfocitos B que expresan el marcador T CD5, tanto en sangre periférica como en glándulas salivares en estos pacientes⁽¹²⁾, células con capacidad de secretar una gran cantidad de auto-anticuerpos y con capacidad de expansión oligoclonal en algunas leucemias linfáticas crónicas, hace pensar que éstas células podrían estar implicadas en la predisposición al desarrollo de linfomas que presentan estos enfermos. La hipergammaglobulinemia se detecta con frecuencia en el SSP. Dichas inmunoglobulinas incluyen un número elevado de autoanticuerpos: FR; ANA, que generalmente presentan un patrón moteado en la inmunofluorescencia; anticuerpos frente a antígenos extraíbles (ENA), como los anti-Ro y anti-La, y anticuerpos órgano-específicos, como los anti-tiroideos y anti-mitocondriales.

La mayoría de los linfocitos T CD4 que infiltran las glándulas salivares liberan citoquinas⁽¹³⁾. Se ha descrito expresión de m-RNA de determinadas citoquinas en las células mononucleares de las glándulas salivares, ya sea proinflamatorias como el TNF- α o la IL-1 β u otras implicadas en la regulación linfocitaria como la IL-2 e IL-6, así como expresión disminuida de citoquinas inhibitorias como IFN o TGF β ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Además, los pacientes con SSP presentan tendencia a la inversión del cociente CD4/CD8 en sangre periférica⁽¹⁶⁾, una producción disminuida de IL-1 e IL-2 y una expresión aumentada de los marcadores de activación, el receptor de la transferrina, el receptor de la IL-2 y antígenos de clase II, lo que sugiere una activación previa de éstas células, posiblemente desencadenada por infecciones virales.

Por otra parte, hay datos recientes que indican que los niveles en saliva del anticuerpo anti-MR3P (polipéptido del receptor muscarínico de acetilcolina tipo 3), puede ser de valor diagnóstico incluso en los pacientes con SSP y ausencia de anti-Ro o anti-La y se relacionan con la afectación glandular en los pacientes con SSP y el flujo salival⁽¹⁷⁾.

Factores genéticos

El hecho de que los pacientes con SS, primario o secundario, muestren tendencia a presentar agregación familiar y que sus familiares presenten mayor incidencia de otras conectivopatías y auto-anticuerpos, sugiere que factores genéticos pueden tener importancia en la etiopatogenia de la enfermedad⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Se ha descrito asociación de la enfermedad con diferentes antígenos del HLA, la mayoría con DR3,

Miopatías inflamatorias idiopáticas

J. Ivorra-Cortés, E. Quecedo-Estébanez (*), J.A. Román Ivorra, I. Chalmeta Verdejo, I. Martínez Cordellat, M.D. Garcia Armario, C. Molina Almela, C. Nuñez-Cornejo Piquer, C.P. Alcañiz Escandell, L. González, J.L. Valero, M. Muñoz.

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

(*) Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

CONCEPTO

Con el término miopatía inflamatoria idiopática se denomina a un conjunto de procesos de etiología desconocida que se caracterizan por una inflamación generalizada, no supurativa, del músculo estriado. A nivel clínico, el hallazgo más frecuente es la debilidad muscular simétrica de predominio proximal.

Las entidades más representativas del grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas son la polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM) del adulto, la PM y DM de la infancia, la miositis asociada a otras enfermedades del colágeno, miositis asociada a neoplasias y la miopatía por cuerpos de inclusión^(1,2,3)(tabla 1). Recientemente se ha reconocido un subgrupo de DM en el que las manifestaciones cutáneas se presentan durante períodos prolongados en ausencia de enfermedad muscular, denominándose *DM sine miositis o DM amiopática*⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo de enfermedades relativamente infrecuentes, con una incidencia anual de 0,8-8 casos/millón de habitantes/año⁽⁵⁾ y una prevalencia de 5-8 casos/100.000 habitantes. Es más frecuente en mujeres (2:1). Pueden presentarse a cualquier edad, con dos picos de mayor incidencia: uno en la infancia (10-15 años) que corresponde a la DMS juvenil, y otro en la edad adulta (45-60 años). En este último se incluyen los casos asociados a patología maligna⁽⁶⁾.

ETIOPATOGENIA

La etiología de estas enfermedades es desconocida, aunque se ha sugerido la implicación de diferentes fármacos, bacterias, parásitos, virus o determinantes genéticos en su patogenia.

Se observa una alteración de la inmunidad tanto celular como humoral. Prueba de ello es el

Tabla 1: **Clasificación de las enfermedades inflamatorias del músculo***

Miopatías inflamatorias idiopáticas

- Polimiositis
- Dermatomiositis
- Dermatomiositis juvenil (infantil)
- Miositis asociadas a enfermedades del colágeno
- Miositis asociada a cáncer
- Miositis por cuerpos de inclusión

Otras formas de miopatía inflamatoria

- Miositis asociada a eosinofilia
- Miositis osificante
- Miositis localizada o focal
- Miositis por células gigantes

Miopatías causadas por infección

- Bacterias: Estafilococo, clostridium, borrelia, otros...
- Virus: ECHO, coxsackie, influenza, hepatitis B, VIH, HTLV-1...
- Parásitos: Toxoplasma, tripanosoma, triquinosis, microsporidium...
- Hongos: cándida, criptococo

Miopatías asociadas a fármacos y toxinas

* Modificado de Wortmann RL. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. En: Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB (Eds). Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 2001; 1273-1296.

acúmulo de linfocitos en el tejido muscular, la presencia de autoanticuerpos específicos dirigidos contra moléculas citoplasmáticas implicadas en la síntesis de proteínas y la respuesta a agentes inmunosupresores. En la DM predominan los acúmulos de linfocitos T CD4 +, linfocitos B CD20 +, macrófagos, células plasmocitoides dendríticas y depósitos de las últimas fracciones del complemento en las áreas perivasculares y del perimisio. En la PM y en la miopatía por cuerpos de inclusión se detectan linfocitos T CD8 + y macrófagos, invadiendo los miocitos no necróticos. Estos hallazgos

parecen indicar la distinta inmunopatogénesis de la DM y PM.

Las citocinas que se producen en las células inflamatorias, en las células endoteliales o en las propias fibras musculares podrían ser responsables de la alteración de la función muscular. También se ha observado una sobreexpresión de moléculas HLA de clase I tanto en los miocitos regenerados como en las fibras no necróticas⁽⁷⁾.

MANIFESTACIONES CLINICAS

En términos generales debemos pensar en estas enfermedades cuando un paciente presenta debilidad muscular simétrica, de predominio proximal, con o sin manifestaciones cutáneas típicas.

Manifestaciones Musculares

El compromiso muscular característico de la PM y DMS se presenta como *debilidad simétrica de la musculatura proximal de las extremidades y de los músculos flexores anteriores del cuello*. La debilidad en la cintura pelviana suele ser referida inicialmente como incapacidad para realizar actividades rutinarias, como levantarse de una silla sin apoyo o subir escaleras. La afección de la cintura escapular se manifiesta con incapacidad para peinarse o elevar los brazos por encima de la cabeza. Aunque la evolución suele producirse a lo largo de semanas o meses (subaguda o crónica), en algunos casos se evidencia una rápida progresión ocasionando de forma precoz una debilidad incapacitante. Puede existir, además, dolor y sensibilidad a la presión en los músculos afectados, en el 25-50% de los casos. La alteración del músculo estriado del tercio superior del esófago puede ocasionar dificultad en la deglución y en la respiración. Estas disfunciones se acompañan de aspiración o regurgitación y aumento de la incidencia de neumonías, especialmente en ancianos⁽⁸⁾.

Manifestaciones Cutáneas

Por lo general, el compromiso cutáneo precede en unos 6 meses a la enfermedad muscular. No hay correlación entre el curso clínico de las lesiones cutáneas y la severidad de la miositis o de las manifestaciones sistémicas extramusculares de la DMS⁽⁹⁾.

Podemos distinguir: lesiones patognomónicas, lesiones características y lesiones compatibles con la DMS, lesiones más comunes en DM juvenil y lesiones raras en la DM⁽¹⁰⁾.



Figura 1. **Pápulas de Gottron**

Lesiones patognomónicas

- Pápulas de Gottron (figura 1). Pápulas violáceas localizadas sobre las caras laterales y dorsales de las articulaciones interfalángicas y/o metacarpofalángicas. Cuando están completamente desarrolladas, comienzan a deprimirse en el centro y adquieren un aspecto blanquecino, atrófico. Se observan en el 80% de los pacientes con DM.

Lesiones muy características

- Eritema en heliotropo. Se observa hasta en el 60% de los pacientes con DM. A diferencia del lupus, tiene una coloración violácea. Afecta a la región periorbitaria y párpados, con marcada fotosensibilidad. Puede asociarse a edema palpebral, especialmente en las DMS paraneoplásicas. Para algunos autores debe ser considerado como una lesión patognomónica de la DMS⁽¹¹⁾.

Lesiones características

- Signo de Gottron. Máculas violáceas poiquilodérmicas, simétricas y confluentes, con o sin edema, en dorso de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas, olécranon, patela y maleolo medial del tobillo.

Eritema nudoso y otras paniculitis

J.A. Castellano Cuesta⁽¹⁾, M. Velasco Pastor⁽²⁾, N. Fernández-Llanio Comella⁽¹⁾, A. Alfaro Rubio⁽²⁾.

⁽¹⁾Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

⁽²⁾Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

INTRODUCCIÓN

Las paniculitis son un grupo de enfermedades de etiología y pronóstico muy variados, que ponen a prueba la pericia del médico más avezado (tabla 1). No en vano, la distinción clínica entre ellas muchas veces no es posible, aun para el médico experto. Incluso el diagnóstico diferencial histopatológico constituye una tarea ardua para el anatomopatólogo interesado en esta patología, ya que procesos de enorme trascendencia, como son los linfomas del tejido celular subcutáneo, podrían confundirse con otros más banales. Teniendo en cuenta estos hechos, se puede considerar a las paniculitis como una de las entidades imitadoras y, generalmente, se requerirá un equipo multidisciplinar para su correcto diagnóstico y tratamiento.

ERITEMA NUDOSO

Concepto

El eritema nudoso (EN) es la variante clínico-patológica más frecuente de paniculitis. Consiste en una reacción cutánea que puede asociarse con una amplia variedad de enfermedades o situaciones clínicas (infecciosas, sarcoidosis, enfermedades autoinmunes sistémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, uso de determinados fármacos, embarazo y neoplasias, entre otras).

Característicamente, se manifiesta por la aparición de nódulos y placas sobreelevadas, eritematosas, calientes y dolorosas, localizadas en la zona pretibial y con una distribución simétrica. Inicialmente, los nódulos son de color rojo brillante, pero en pocos días se vuelven de color rojo claro o púrpura y, finalmente, toman una apariencia amarillenta, azulada o verdosa, simulando el aspecto de una equimosis profunda. Los nódulos no se ulceran y curan sin dejar atrofia ni cicatriz. Habitualmente, regresan de forma espontánea en unas pocas semanas. Desde el punto de vista histológico el EN es el prototipo de una paniculitis de predominio septal, sin vasculitis. Los septos de la grasa subcutánea están engrosados e infiltrados por células inflamatorias que se extienden a las áreas periseptales de los lobulillos grasos. La com-

posición de dicho infiltrado inflamatorio varía con el tiempo de evolución de la lesión. Un hallazgo histopatológico característico son los granulomas radiales de Miescher, los cuales consisten en pequeños agregados nodulares de histiocitos dispuestos radialmente alrededor de una hendidura central con forma variable. El tratamiento del EN debe ir dirigido a la enfermedad causal, si ésta puede identificarse y el reposo en cama suele ser el único tratamiento necesario^(1,2,3,4).

Epidemiología

El EN tiene una incidencia muy variable (de 5 a 25 casos por 100.000 habitantes/año), de unas regiones a otras. En los adultos es más frecuente en las mujeres (ratio 5:1), sin embargo, en los niños la incidencia es similar en ambos sexos. Aunque puede aparecer a cualquier edad, su máxima incidencia ocurre entre los 30 y 50 años. La etiología y características epidemiológicas pueden ser variables de unas zonas geográficas a otras, dependiendo de la prevalencia de las diferentes enfermedades causales, sobre todo las de origen infeccioso y la sarcoidosis. Se ha descrito una mayor incidencia en invierno y primavera, quizá en relación con la aparición de infecciones de vías respiratorias altas.

Etiología

Entre el 30% y el 50% de los casos de EN son idiópatícos. Requena y Sánchez Yus han recogido recientemente más de 150 causas diferentes de eritema nudoso secundario⁽⁴⁾. Aunque la etiología es pues muy variada (tabla 2), en nuestro medio, la mayoría de las veces se debe a infecciones faríngeas por *Streptococcus β-hemolítico* del grupo A, infecciones intestinales por diferentes microorganismos (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* o *Campylobacter*), tuberculosis, fármacos (sobre todo los antibióticos betalactámicos, sulfamidas y anticonceptivos orales), sarcoidosis y embarazo. No obstante, teniendo en cuenta la diversidad etiológica y la potencial gravedad de algunas de las enfermedades que lo provocan, es preciso realizar una valoración adecuada de todos los pacientes que permita diagnosticar o descartar los casos más graves precozmente⁽¹⁻¹⁵⁾.

Tabla 1: **Clasificación de las paniculitis**

Septales con vasculitis

- Vasculitis leucocitoclástica
- Panarteritis nodosa sistémica
- Panarteritis nodosa cutánea
- Tromboflebitis superficial migratoria
- Calcifilaxis

Septales sin vasculitis

- Eritema nudoso
- Paniculitis migratoria nodular subaguda
- Necrobiosis lipoídica diabetorum
- Paniculitis esclerodérmica
- Morfea profunda
- Fascitis eosinofílica
- Síndrome eosinofilia-mialgia
- Nódulo reumatoideo
- Granuloma anular subcutáneo
- Xantogranuloma necrobiótico
- Enfermedad de Whipple

Lobulillares con vasculitis

- Vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin)
- Enfermedad de Behçet
- Eritema nodoso leproso
- Fenómeno de Lucio
- Enfermedad de Crohn

Lobulillares sin vasculitis

- *Físicas*: A frigore, traumática, facticia y química
- *Infecciosas*: Bacterias piógenas, tuberculosis, micobacterias atípicas, sífilis, lepra, micosis subcutáneas y profundas
- *Enzimáticas*: Asociada a enfermedad pancreática, déficit de α 1-antitripsina
- *Inmunológicas*: Lúpica, dermatomiositis, artritis reumatoide, hipocomplementemia, sarcoidosis subcutánea, síndrome de Sweet subcutáneo, paniculitis lipoatrófica
- *Neoplásicas*: Linfomas, leucemias, paniculitis histiocítica citofágica
- *Asociadas a depósitos*:
 - De grasa (propias de los niños): Esclerema neonatorum, necrosis grasa del recién nacido, paniculitis postcorticoidea.
 - De calcio: Paniculitis calcificada en la insuficiencia renal (calcifilaxis)
 - De ácido úrico: Paniculitis gotosa
 - De medicamentos: Meperidina, pentazocina, otros
 - De colesterol: Paniculitis hemorrágica por émbolos de colesterol
- *Otras*: Paniculitis lobular idiopática (enfermedad de Weber-Christian), paniculitis eosinofílica, enfermedad de Rothman-Makai, lipogranulomatosis subcutánea, lipodermatoesclerosis, paniculitis esclerosante postirradiación.

Infecciones

Las infecciones faríngeas o de otra localización producidas por *Streptococcus β -hemolítico* del grupo A son una de las causas detectables más frecuentes de EN. Las lesiones cutáneas suelen aparecer dos o tres semanas después del episodio de faringitis.

Las infecciones del tracto intestinal (*Salmonella enteritidis* y *typhimurium*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica* o *Campylobacter jejuni*) se han convertido en los últimos años en una de las principales etiologías del EN, tanto en nuestro medio⁽¹¹⁾ como en otros países europeos (por ejemplo, Francia y Suecia), en detrimento de la tuberculosis. Las infecciones por *Yersinia enterocolitica* pueden producir enterocolitis, síndrome pseudoapendicular, sepsis, linfadenopatías, artritis reactivas, alteración de la función hepática y EN. En la brucelosis puede aparecer EN o una paniculitis lobular con o sin vasculitis. El diagnóstico puede establecerse mediante aglutinaciones, prueba de Rosa de Bengala, hemocultivos, cultivo de la lesión cutánea o de la punción aspirativa de la médula ósea.

La tuberculosis primaria es otra causa importante de EN, sobre todo en los países en vías de desarrollo. En nuestro país aún constituye un grupo etiológico destacable. Los nódulos cutáneos pueden aparecer incluso antes de hacerse positiva la reacción de Mantoux. También se han descrito casos de EN inducidos por la realización de la propia prueba de Mantoux o por la vacunación con el bacilo Calmette-Guérin (BCG). Además, el EN puede ocurrir en personas con una reacción de Mantoux positiva pero en las que no se detecta foco de infección tuberculosa. Estos casos también precisan tratamiento tuberculostático estandarizado. El eritema indurado de Bazin se observa más raramente que el EN tuberculoso⁽¹²⁾; es una paniculitis lobulillar, con vasculitis, reactiva a una infección tuberculosa a distancia (se describe más adelante en el apartado de otras paniculitis). Las micobacterias atípicas (*Mycobacterium marinum*, *M. chelonae*, *M. terrae*, *M. gordonae*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. fortuitum*, *M. xenopi* y *M. simiae*) pueden producir también diferentes tipos de paniculitis, además de infecciones de partes blandas, artritis, tenosinovitis y abscesos fistulizados.

Las micosis profundas producidas por *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis* son propias del oeste y suroeste de Estados Unidos, pero podrían aparecer en nuestro país en personas que hayan viajado a zonas endémicas.

La infección por parvovirus B19 también puede inducir la aparición de EN, pero son más frecuentes

Opioides en el manejo del dolor músculo-esquelético

G. Santos-Soler⁽¹⁾, J. Rosas⁽¹⁾, J.M. Senabre⁽¹⁾, C. Santos-Ramírez⁽²⁾, E. Salas⁽¹⁾, X. Barber⁽³⁾, M. Sánchez-Barrioluengo⁽⁴⁾.

⁽¹⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante).

⁽²⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marina Alta, Denia (Alicante).

⁽³⁾COI de la Universidad Miguel Hernández (Elche).

⁽⁴⁾INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València.

CONCEPTOS GENERALES

Los opioides en la fisiología y neuroquímica del dolor

Denominamos *Opiáceo*, a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio (*Papaver somniferum*), y a los productos químicamente derivados de la morfina. Sin embargo, se denomina *Opioide*, a cualquier sustancia endógena o exógena con afinidad por el receptor específico que interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona.

El sistema opioide está compuesto por péptidos endógenos y receptores opioides. Los opioides actúan sobre los componentes nociceptivos y emocionales o afectivos que conforman la sensación dolorosa. Esta acción se desarrolla sobre receptores celulares específicos localizados a lo largo del sistema nervioso central y periférico. A partir de esta acción, ejercen su efecto analgésico, y potencialmente desencadenan sus efectos adversos.

Los *receptores opioides* se clasifican dentro de los receptores de ligandos endógenos, siendo los mejor caracterizados: μ (MOR en la nomenclatura molecular, o bien OP-3 (μ) según la nomenclatura de la Unión Internacional de Farmacología, kappa (KOR, OP-2 (κ), y delta (DOR, OP-1 (δ) (tabla 1).

A nivel periférico, los opioides bloquean la formación del estímulo doloroso, y modulan la sensación dolorosa a nivel de las astas posteriores de la médula espinal; mientras que a nivel central elevan el umbral del dolor y modifican las respuestas orgánicas que éste origina. El efecto analgésico es más intenso para los agonistas μ , porque este receptor es el más numeroso. No existen agonistas δ , para su administración clínica. Los κ presentan un techo analgésico bajo y efectos indeseables, que los descartan^(1,2).

Clasificación funcional de los opioides

Los fármacos opioides se pueden clasificar utilizando el criterio de su origen: naturales (morfina, codeína), sintéticos (fentanilo, tramadol), semisintéticos (oxicodona, buprenorfina); estructura química; intensidad de dolor que pueden suprimir: débiles o potentes. Sin embargo, las que más nos interesan en la clínica se refieren al tipo de interacción con el receptor μ . Así según su afinidad a los receptores y eficacia: agonistas, antagonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas); y según la duración de acción: corta, ultracorta, retardada, prolongada ó modificada (tabla 2).

Tabla 1: **Clasificación de los receptores de opioides**

Receptor Opiode	μ (OP-3)	δ (OP-1)	κ (OP-2)
Acción	Activado por morfina. Ocasiona la analgesia supraespinal y los efectos agonistas	Activado por met y leu-enkefalinas (péptidos opioides endógenos)	Activado por la ketaciclazocina. Media la analgesia espinal, sedación, miosis depresión reflejos flexores
Efecto farmacológico	Analgesia, miosis, depresión respiratoria, euforia, dependencia física,	Incierto	Analgesia espinal

Receptor Sigma (σ), responsable de acciones como: disforia, alucinación, estimulación respiratoria y vasomotora.

Tabla 2: **Clasificación funcional de los opioides**

Receptor Opiode		μ (OP-3)	δ (OP-1)	κ (OP-2)
Agonistas Puros				
Potentes	Morfina	+++		
	Fentanilo	+++		+
Debiles	Codeína	++		
	Tramadol	+		
Antagonistas Puros				
Naloxona		---	-	--
Naltrexona				
Agonistas Parciales: agonistas μ; con actividad intrínseca inferior a la máxima				
Buprenorfina			+	--
Agonistas-Antagonistas Mixtos: acción agonista sobre receptores κ y acción antagonista o agonista parcial sobre receptores μ.				
Pentazocina		+ ó --		++

+, ++, +++ potencia agonista; -, --, --- potencia antagonista.

- Agonistas Puros, afinidad total sobre el receptor μ. Muestran la máxima actividad intrínseca (el efecto desencadenado por la unión de un agonista con su receptor). Ejemplo: morfina, metadona, fentanilo, oxicodona, hidromorfona.
- Fármacos con mecanismo de acción dual, por ser agonista μ y tener efecto sobre neurotransmisores. Ejemplo: tramadol, tapentadol.
- Antagonistas Puros: poseen afinidad por el receptor μ, pero carecen de efecto analgésico intrínseco. Se usan para prevenir y revertir los efectos secundarios de los Opioides. Ejemplo: naloxona, naltrexona. Las formulaciones que no pasan la barrera hematoencefálica, consiguen bloquear los efectos secundarios periféricos de los opioides, ejemplo: la naloxona sobre el estreñimiento.
- Agonistas Parciales: se comportan como agonistas μ; pero presentan actividad intrínseca inferior a la máxima, por ello tienen un efecto menos intenso y con un límite (techo terapéutico). Si se administran en presencia de un agonista puro, y consiguen desplazarlo (la afinidad de los opioides por los receptores es relativa, de tal forma que un opioide puede desplazar a otro del receptor al que se ha unido), reducirá la acción de este y manifestará cierto antagonismo. Ejemplo: buprenorfina.
- Agonistas-Antagonistas Mixtos: acción agonista sobre receptores κ y acción antagonista ó agonista parcial sobre receptores μ. Antes se usó este término para aquellos opioides que actuaban como agonista sobre un tipo de receptor opioide y como antagonista ó agonista parcial sobre otro. Por ejemplo, la nalorfina, en presencia de morfina se comporta como antagonista de la misma, pero administrada sola produce analgesia y depresión respiratoria. No los consideramos de utilidad en nuestro trabajo⁽¹⁾.

Variabilidad interindividual frente al opioide

Existe una variabilidad genética, que influye en la eficacia analgésica y tolerabilidad del opioide, como es el caso de la codeína. La codeína sufre la conversión a morfina por vía enzimática (isoenzima CYP2D6 del sistema hepático P450). Entre el 5 y 10% de las personas presentan un fenotipo metabolizador lento, que limita la eficacia analgésica de la misma. Los metabolizadores rápidos, alcanzan niveles más altos, con posible efecto de sobredosis con dosis teóricamente más bajas, y además presentan más frecuentemente efectos adversos. Esta variabilidad, aunque probablemente ocurre también con otros opioides, ha llevado a desaconsejar el uso, al menos inicial de la codeína^(1,3,4).

Embarazo y Fármacos en las Enfermedades Reumáticas

N. Fernández-Llanio Comella⁽¹⁾, C. Chalmeta Verdejo⁽²⁾, R. Hortal Alonso⁽³⁾, J.J. Alegre Sancho⁽⁴⁾, J. Ivorra Cortés⁽²⁾, J. Román Ivorra⁽²⁾, E. Beltrán Catalán⁽⁵⁾.

⁽¹⁾Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

⁽²⁾Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

⁽³⁾Sección de Reumatología. Hospital Francesc de Borja. Gandía.

⁽⁴⁾Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

⁽⁵⁾Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario. Valencia.

CONCEPTO

Hasta hace 20 años el consejo general que se daba a las mujeres con enfermedades reumáticas era evitar el embarazo dada la elevada morbi-mortalidad tanto materna como fetal. Sin embargo, planificando el embarazo y con una supervisión estrecha, los riesgos disminuyen en gran medida. Como norma general se desaconseja la gestación durante un brote de la enfermedad. Son deseables al menos 6 meses de remisión clínica antes de planificar un embarazo, especialmente en enfermedades de reciente comienzo. Igualmente es importante el seguimiento de la gestación, manteniendo la medicación apropiada para disminuir la posibilidad de brotes durante la misma.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La mayoría de los datos proceden de análisis retrospectivos, hay algunos estudios prospectivos y muy pocos metaanálisis o ensayos clínicos randomizados.

Fertilidad

La esclerosis sistémica (ES) no se asocia a una disminución de la fertilidad⁽¹⁾. Aunque la sequedad vaginal, la dispareunia y las alteraciones menstruales son bastante comunes, no se han identificado anomalías anatómicas y únicamente en los casos más graves puede haber amenorrea. El principal factor de riesgo para infertilidad es la exposición a fármacos.

Efectos del embarazo en la enfermedad materna

El embarazo no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de ES⁽²⁾. La ES puede aparecer por primera vez durante el embarazo o postparto, pero no suele empeorar durante el mismo si la enfermedad está estable en el momento de la concepción⁽³⁾.

Los síntomas musculoesqueléticos como el túnel carpiano, calambres en las piernas, artralgias,

meralgia parestésica y lumbalgia, así como la astenia y los edemas pueden exacerbarse de la misma manera que en cualquier mujer embarazada sana.

Los síntomas que más empeoran durante el embarazo, son el reflujo gastroesofágico y los síntomas cardiopulmonares como la disnea de esfuerzo, particularmente durante el tercer trimestre. El síndrome de Mallory-Weiss se ha descrito en casos con afección esofágica y vómitos al principio o final del embarazo, puede asociarse con sangrado grave, por lo que los vómitos recurrentes necesitan tratamiento precoz hospitalario. Las pacientes con afección miocárdica podrían empeorar por los cambios cardiovasculares fisiológicos del embarazo.

Se desaconseja el embarazo en mujeres con hipertensión pulmonar ya que existe un riesgo demasiado elevado de mortalidad para la paciente.

El fenómeno de Raynaud generalmente mejora, sobre todo en la segunda mitad del embarazo, por el aumento del gasto cardíaco que ocurre en este periodo. Puede empeorar después del embarazo o en el parto.

Las lesiones cutáneas de esclerodermia pueden aparecer durante el embarazo o empeorar en el postparto en las formas difusas, aunque es poco frecuente.

El riesgo importante en el embarazo para la madre y el feto es la crisis renal con hipertensión severa aguda, si bien el embarazo no parece aumentar su incidencia. Debe diferenciarse de la preeclampsia y del síndrome HELLP porque el manejo es diferente. La trombocitopenia puede ocurrir en ambas. El incremento de creatinina y la ausencia de proteinuria en los estadios precoces orientan hacia una crisis renal, mientras que la alteración de la bioquímica hepática y la proteinuria con edemas son más comunes en la preeclampsia y síndrome HELLP. La crisis renal es más frecuente en pacientes con forma difusa precoz (menos de 5 años desde el comienzo de los síntomas)⁽⁴⁾, inde-

pendientemente del embarazo. Puede presentarse antes que los cambios cutáneos, si bien es raro⁽⁵⁾. Aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) no se aconsejan normalmente en el embarazo por su asociación con anomalías congénitas fetales (sobre todo renales), son esenciales para controlar la hipertensión y la crisis renal en pacientes embarazadas con ES^(4,6). En contraste con la preeclampsia, el parto no afecta a la hipertensión o a la disfunción renal. En pacientes con enfermedad estable e historia de crisis renal previa, la hipertensión puede tratarse con nifedipino, pero si la tensión arterial comienza a subir, debe instaurarse de forma precoz el tratamiento con IECAs, tras informar adecuadamente a la madre de los riesgos/beneficios. Con un manejo cuidadoso, la historia previa de crisis renal no es una contraindicación para futuros embarazos si la enfermedad ha permanecido estable durante varios años.

Efectos de la enfermedad materna en el feto

El principal determinante del resultado fetal es el grado de actividad de la enfermedad en la concepción, y los principales problemas que podemos encontrar son el parto prematuro y la pérdida fetal. No hay evidencia de ES neonatal hereditaria.

Manejo del embarazo

Las pacientes con ES difusa de menos de 4 años de evolución, y las que tienen anticuerpos antitopoisomerasa, presentan mayor riesgo que las pacientes con más tiempo de evolución y anticuerpos anticentrómero positivos⁽³⁾. Cuando hay afección grave, como miocardiopatía (fracción de eyección <30%), afección pulmonar severa (capacidad vital forzada <50%), malabsorción o insuficiencia renal, la decisión de continuar el embarazo debe basarse en los riesgos para la madre y el feto. El manejo durante el embarazo incluye⁽³⁾:

- Evaluación inicial de la extensión de la afección visceral y análisis de autoanticuerpos.
- Cuidados obstétricos habituales de alto riesgo.
- Monitorización más frecuente del tamaño fetal con ultrasonidos y de la actividad uterina. Puede ser útil la monitorización ambulatoria domiciliaria en los partos pretérmino.
- Monitorización frecuente de la tensión arterial y urinoanálisis.
- Tratamiento agresivo de la hipertensión arterial, si fuera necesario con IECAs, sobre todo en pacientes con formas difusas.
- Observación estrecha y tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. La medida del flujo de la arte-

ria fetal umbilical puede ayudar a identificar los partos pretérmino. Los agonistas betaadrenérgicos son los fármacos más utilizados normalmente, sin embargo deben evitarse en ES por los potenciales efectos secundarios a nivel miocárdico y pulmonar. Si fuera necesario, pueden utilizarse los antagonistas del calcio para retrasar el parto.

Complicaciones durante el embarazo

Aunque la preeclampsia no está específicamente aumentada en la ES, debe monitorizarse la TA de forma exhaustiva, al menos de 3 a 5 veces a la semana. La elevación de la TA respecto a cifras previas, aunque sea leve, debe considerarse potencialmente grave y habrá que descartar elevación de creatinina sérica, proteinuria y anemia hemolítica microangiopática. Si sospechamos que la hipertensión es por crisis renal, iniciaremos inmediatamente un IECA como ya se ha explicado previamente.

Consideraciones del tratamiento farmacológico durante el embarazo

- Se desaconsejan los corticoides, a menos que sean absolutamente necesarios, por su potencial papel desencadenante de crisis renal, a cualquier dosis.
- Tratamiento de la hipertensión: El antihipertensivo más utilizado es el nifedipino. Los IECAs se usan en pacientes con la forma difusa de ES para prevenir o tratar la crisis renal hipertensiva.
- Tratamiento del reflujo gastroesofágico y la dispepsia con ranitidina. Los antiácidos son frecuentemente utilizados pero resultan ineficaces para gastroproteger a las pacientes que reciben aspirina o esteroides.
- Tratamiento del fenómeno de Raynaud: protección del frío y en caso de necesidad se usará nifedipino

Manejo del parto

Algunas características físicas de estas pacientes pueden complicar el parto, como el engrosamiento cutáneo y las contracturas en flexo de las extremidades (dificultan la toma de la TA, los accesos venosos periféricos y la posición durante el parto), la constricción vaginal y la tirantez de la piel abdominal. El manejo del parto incluye⁽³⁾:

- Preferencia de la anestesia epidural. Se recomiendan dosis de anestesia menores de lo normal porque estos pacientes presentan bloqueo motor y sensitivo prolongado después del parto. No se recomienda la anestesia general por la dificultad de intubación debido a la microstomía y al riesgo de aspiración.
- Disponer siempre de un acceso venoso. En caso de problemas cardiopulmonares, HTA o disfunción

Terapias biológicas de uso subcutáneo en Reumatología

R. Negueroles Albuxet, L. González Puig, I. Chalmeta Verdejo, M.D. Garcia Armario, I. Martínez Cordellat, C. Molina Almela, C.P. Alcañiz Escandell, M.L. Muñoz Guillem, J.L. Valero Sanz, J. Ivorra-Cortés, C. Nuñez-Cornejo Piquer, J.A. Román Ivorra. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia).

INTRODUCCIÓN

El tratamiento adecuado de las enfermedades reumáticas inflamatorias, debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de las lesiones articulares y prevenir la discapacidad y la invalidez. Para conseguir los objetivos anteriores, disponemos de la terapia biológica.

El descubrimiento de estos fármacos ha permitido disponer de moléculas muy eficaces para conseguir el control de los procesos inflamatorios articulares ya que modifican la historia natural de la enfermedad y frenan la progresión del daño estructural.

En el presente capítulo recordaremos el manejo de los fármacos biológicos de uso subcutáneo, aprobados en patología reumática inflamatoria. Dichos fármacos son: etanercept, adalimumab, certolimumab pegol y golimumab.

Al final del capítulo comentaremos el uso de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis.

ETANERCEPT

(Enbrel 25 mg, 50 mg)

Estructura química y mecanismo de acción

Proteína recombinante completamente humana y dimérica, obtenida mediante la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del TNF y la fracción constante (Fc) de una IgG1 humana, que incluye las regiones CH2 y CH3 de la inmunoglobulina⁽¹⁾.

Producida por ingeniería genética con una tecnología recombinante del ADN en un sistema de células de ovario de hámster chino.

Se une a TNF α y a linfotóxina circulante, inhibiendo su capacidad biológica.

Como es una molécula dimerica y dispone de dos receptores solubles tiene más unión por el TNF (50 a 100 veces mas) que los receptores solubles fisiológicos, monoméricos presentes en el organismo y la porción Fc de la molécula incrementa la vida media en plasma hasta 5 veces.

No lisa células que expresan TNF α en su membrana ni se une al complemento a diferencia de otros inhibidores del factor de necrosis tumoral(TNF) como infliximab y adalimumab y su capacidad para evitar la formación de granulomas es menor también que la de los anticuerpos monoclonales anti-TNF α .

Etanercept y sistema inmune

- No altera la respuesta proliferativa de las células T.
- No produce lisis de las células del sistema inmune incluidas las células productoras de TNF.
- No deprime la inmunidad celular.
- No disminuye los niveles de inmunoglobulinas.
- No modifica la función de neutrófilo.

Metabolismo y farmacocinética

Se absorbe lentamente tras inyección subcutánea, logrando la concentración máxima aproximadamente a las 48 horas después de una dosis única⁽²⁾. La biodisponibilidad es del 60-76%, se distribuye predominantemente intravascular aunque también se ha detectado en hígado, hueso, bazo, riñón. En líquido sinovial alcanza concentraciones similares a las séricas.

Se elimina lentamente del organismo con una vida aproximada de 70 horas presumiéndose que la vía es el sistema reticuloendotelial.

No hay diferencias farmacocinéticas entre sexos y los perfiles de concentraciones séricas en pacientes ancianos y niños/adolescentes (4-17 años) son similares a los adultos, hay que realizar un ajuste en los niños menores de 4 años por una reducción del aclaramiento del fármaco. No necesita modificación y ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática⁽³⁾.

La farmacocinética es similar tanto cuando se administra una dosis de 50 mg una vez a la semana que 25 mg dos veces por semana⁽⁴⁾.

Indicaciones terapéuticas y posología

- Artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos ha

sido insuficiente, puede administrarse como monoterapia. También está indicado para la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexate.

- Artritis idiopática juvenil poliarticular activa en niños a partir de 4 años.
- Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta con fármacos ha sido insuficiente.
- Espondilitis anquilosante activa grave en adultos.
- Psoriasis en placa en adultos (“adultos con psoriasis en placa de moderada a grave, que no han respondido o que tiene contraindicada o no toleran, otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexate o PUVA”).
- Psoriasis pediátrica en placa crónica grave a partir de los 8 años.

Indicaciones fuera de ficha técnica

Se ha utilizado en enfermedades inflamatorias o autoinmunes refractaria a terapia convencional, como LES, vasculitis sistémicas, miopatías. Por su escasa actividad anti-granuloma es menos eficaz en procesos inflamatorios crónicos granulomatosos como la sarcoidosis o la granulomatosis de Wegener.

Dosificación

Una inyección subcutánea 25 mg dos veces a la semana con intervalo de 72 a 96 horas, o 50 mg una vez a la semana⁽⁵⁾, puede utilizarse en monoterapia o combinado con metotrexato. En caso de psoriasis se suele emplear una dosis mayor (50 mg dos veces por semana) en los primeros tres meses.

En caso de ausencia de respuesta terapéutica no está indicado aumentar la dosis a 50 mg dos veces por semana en las indicaciones reumatológicas.

Efectos adversos

Los efectos más frecuentes son reacción en el lugar de inyección (eritema, prurito, tumefacción) en un 37%⁽⁶⁾, infecciones respiratorias altas y rinitis, infección urinaria y infecciones cutáneas.

Poco frecuentes son las infecciones graves, trombopenia y psoriasis y casos aislados de insuficiencia cardíaca⁽⁷⁾, enfermedad desmielinizante⁽⁸⁾, fibrosis pulmonar, uveítis, pancitopenia.

Contraindicaciones

Alergia al principio activo, sepsis o riesgo de

sepsis, infecciones activas. Se desaconseja su uso en: antecedentes de linfoma u otros tipos de cáncer en los 5 años previos. Antecedentes de procesos desmielinizantes y de fibrosis pulmonar.

Embarazo y lactancia

En los estudios observacionales no se ha demostrado toxicidad sobre el feto, probablemente es seguro durante el embarazo pertenece a la clase B de la FDA, atraviesa la placenta. Las mujeres en edad fértil debe utilizar anticonceptivos, recomendándose esperar 5 vidas medias (2 semanas) antes de intentar concebir.

No se debe dar lactancia durante el tratamiento con etanercept.

Cirugía

No administrar etanercept dos semanas antes de la fecha de la intervención y reanudar la administración una vez se haya completado el proceso de cicatrización y descartado complicaciones infecciosas post-quirúrgicas.

Ensayos clínicos etanercept

- Moreland L. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumour necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 337:141-147, 1997.
- Moreland L. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130:478-486, 1999.
- Wenblatt ME. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253-259, 1999.
- Etanercept (ERA, early RA). Genovese MC. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 46:1443-1450, 2002.
- Etanercept (TEMPO)=Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes. Klareskog L, *Lancet* 363:675-681, 2004.
- Mease PJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomized trial. *Lancet* 356:385-390, 2000.
- Davis JC. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 48:3230-3236, 2003.

Edema óseo y osteonecrosis

J.V. Tovar Beltrán, J.R. Noguera Pons, J.A. González Fernández, F. Navarro Blasco.
Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Elche.

INTRODUCCIÓN

El *edema óseo* es un patrón de imagen en resonancia magnética (RM) caracterizado por una señal, en la zona medular del hueso, de contorno habitualmente impreciso e irregular, relativamente homogénea, hipointensa en T1 e hiperintensa en STIR o en saturación grasa T2⁽¹⁾. Este patrón de edema, así definido, es característico de cualquier proceso inflamatorio que afecte a la médula ósea y puede observarse en varias enfermedades: infecciones, artritis no infecciosas, espondiloartritis, neoplasias, trastornos mieloproliferativos, traumatismos y microtraumatismos, contusiones óseas, lesiones osteocondrales por estrés o insuficiencia, artrosis, síndromes de edema óseo transitorio (SEOT), osteonecrosis y distrofia simpática refleja, denominada actualmente síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipo I. Los hallazgos histológicos, las pruebas de imagen y la fisiopatología ayudan a distinguir la enfermedad responsable del edema^(2,3,4,5).

Aunque la mayoría de los casos de edema óseo pueden atribuirse a lesiones traumáticas o alteraciones cartilaginosas, en muchos pacientes la etiopatogenia del proceso no queda clara. Sin embargo, los hallazgos histológicos son orientativos, ya que suelen ser distintos según la enfermedad subyacente⁽⁴⁾.

El hallazgo de un patrón de edema óseo en RM obliga a distinguir entre lesiones reversibles (SEOT) e irreversibles (p. ej. osteonecrosis) (Cuadro 1).

SÍNDROME DEL EDEMA ÓSEO TRANSITORIO

1. Concepto

La primera descripción del síndrome de edema óseo transitorio (SEOT) la hizo Curtis en 1959⁽⁶⁾ y la completó Lequesne en 1968⁽⁷⁾, denominándola osteoporosis transitoria de la cadera. En 1969 Duncan acuñó el término de osteoporosis migratoria regional (OMR) para referirse a la variedad poliarticular de esta enfermedad⁽⁸⁾. La osteoporosis transitoria se caracteriza por ser un proceso autolimitado que se manifiesta como dolor articular y osteopenia. Radiológicamente se hace visible semanas después del inicio de los síntomas.

El primero en usar el término de edema óseo transitorio fue Wilson en 1988. Describió un grupo de 10

pacientes con dolor en rodilla, presencia o ausencia de osteopenia radiológica y una imagen anormal de RM, resolviéndose las manifestaciones espontáneamente en todos ellos⁽⁹⁾. Hoy se reconoce que osteoporosis transitoria y SEOT son términos equivalentes y que se trata de entidades distintas a la osteonecrosis⁽²⁾. Se tiende a hablar de osteoporosis transitoria o de OMR en presencia de osteopenia radiológica, y de SEOT en su ausencia.

2. Etiopatogenia

La etiopatogenia, de forma precisa, es desconocida. Existen varios mecanismos que, actuando solos o de forma conjunta, se postulan como responsables^(2,3,10). Entre ellos están los procesos biomecánicos, microtraumatismos, isquemia tisular por daño microvascular, compresión neurogénica, obstrucción del retorno venoso y respuesta vasomotora anómala. Aunque es controvertido, algunos autores identifican el SEOT con el SDRC tipo I.

3. Histopatología

En el SEOT y en el SDRC tipo I existe un remodelado óseo acelerado con adelgazamiento trabecular por un lado y, por otro, un aumento de la matriz ósea no mineralizada que indica neoformación y reparación ósea. La médula ósea presenta un edema intersticial, fibrosis moderada y, frecuentemente, congestión vascular y/o hemorragia intersticial⁽⁴⁾. También hay signos de necrosis grasa pero nunca de necrosis ósea⁽²⁾. La disminución de la densidad ósea se debe a una pérdida de la mineralización y a un aumento de osteoide no mineralizado, lo que ha llevado a proponer el término de desmineralización transitoria⁽¹¹⁾.

4. Manifestaciones clínicas

El SEOT es un proceso autolimitado en semanas o meses. El edema óseo suele acompañarse de derrame articular y edema de partes blandas. El paciente refiere habitualmente dolor articular que se inicia de forma espontánea sin evidencia de traumatismo previo. Puede ser agudo o de instauración progresiva. Afecta típicamente a caderas, rodillas, tobillos ó pies. Los síntomas principales son inespecíficos: dolor que aumenta al cargar la articulación, inflamación e impotencia funcional. El edema puede migrar hacia otra zona articular o a otras articulaciones entre el 5 y 41%, con un intervalo de tiempo variable e imprede-

Cuadro 1: **Recomendaciones para evaluar el patrón de edema óseo en las imágenes de RM: Lesión reversible vs irreversible** (2,12,30)

Primero: Confirmar el patrón típico de edema óseo con las imágenes en T1 e intentar diferenciar entre el verdadero “Síndrome de edema óseo” y otras entidades en las que este edema es un hallazgo asociado a otra entidad, como en algunos tumores, infecciones, osteonecrosis o artrosis.

Aspectos a tener en cuenta para diferenciar ON y SEOT:

- a)** Las alteraciones focales transitorias en RM, incluyendo zonas hipointensas (edema óseo) no evolucionan a osteonecrosis, pero cuando la zona tiene cambios similares al anillo de baja señal el valor predictivo para ON es de casi del 70%.
- b)** La fase precoz de la ON dura pocos días (en 5 días la necrosis es completa) por lo que el signo del anillo es precoz. Por esto, la presencia de edema óseo aislado, sin signos de anillo ni doble línea, en una RM realizada varias semanas después del inicio de los síntomas, descartaría ON o, al menos, sería un indicador de buen pronóstico.

En segundo lugar, con las imágenes en T2, evaluaremos el cartílago articular, la superficie ósea subcondral y la médula ósea subcondral. Si el cartílago está alterado significa que la lesión es irreversible (artrosis, ON). Si la superficie ósea subcondral está interrumpida o la epífisis ha perdido esfericidad la lesión también es irreversible. Cuando se observa una imagen lineal con señal de líquido debajo del contorno epifisario, es compatible con fractura, y la lesión sería irreversible (ON, artrosis).

Finalmente, tras descartar lesión cartilaginosa y fractura subcondral, es útil detectar y cuantificar los posibles cambios focales subcondrales (áreas hipointensas en T2 o hiperintensas en T1). El pronóstico es favorable si no hay cambios focales subcondrales adicionales (lesión reversible, SEOT, fractura por insuficiencia). En cambio, la presencia de un área subcondral con señal hipointensa en T2 de espesor igual o superior a 4 mm, es decir mayor que el espacio articular, sugiere una lesión irreversible: ON o artrosis, con una especificidad en torno al 92%. Cuando la señal hipointensa es menor de 4 mm el pronóstico es incierto (fractura por insuficiencia u ON). En aquellos casos en los que el pronóstico no se puede establecer, la reevaluación con una nueva RM a los 3 meses es una opción adecuada.

cible. La articulación más cercana a la zona afecta suele ser la siguiente en afectarse. Es una patología que aparece sobre todo en hombres de mediana edad, raramente en mujeres. En ellas lo típico es que ocurra en el tercer trimestre del embarazo o en el post-parto inmediato con afección no migratoria de cadera(2,3,4,10).

5. Diagnóstico

El diagnóstico es de exclusión. Se debe descartar infección, traumatismo proporcionado al grado de edema, osteonecrosis, artrosis y enfermedades inflamatorias o sistémicas.

Las pruebas de imagen, especialmente la RM, son la base para el diagnóstico diferencial:

5.a. Radiología convencional (RX)

Es útil para demostrar la desmineralización que puede acompañar a este síndrome. Inicialmente la RX es normal. La osteopenia, con espacio articular conservado y sin lesiones subcondrales, se hace evidente entre 3 y 8 semanas después del inicio de los sín-

tomas. En ocasiones la resorción ósea es tan intensa que desaparece la arquitectura ósea dando una imagen “fantasma”. La remineralización completa es la norma, pero puede retrasarse desde unas cuantas semanas hasta dos años después de que el paciente queda asintomático(2,3,10,12).

5.b. Gammagrafía ósea

Es una prueba en desuso debido a su escasa información que aporta para la detección y el diagnóstico diferencial frente a otras pruebas como la RM(2). Durante el periodo sintomático pero sin alteraciones radiográficas, la gammagrafía es sensible para detectar el edema óseo. Pero su inespecificidad obliga a realizar otras pruebas de imagen complementarias para llegar al diagnóstico definitivo(3).

5.c. Tomografía computarizada (TC)

No tiene utilidad para detectar el SEOT. En aquellos casos en que la RM está contraindicada por razones técnicas, puede ser útil para mostrar la desmineralización inicial cuando las RX son normales(3).

Metástasis óseas

A. Martínez Ferrer, E. Valls Pascual, C. Feced Olmos, M. Fernández Matilla, J.J. Alegre Sancho, D. Ybáñez García, M. Robustillo Villarino, I. De la Morena Barrio.
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La metástasis se define como la propagación de un foco canceroso en un órgano distinto de aquel en que se inició. Cualquier neoplasia sólida posee la capacidad de producir metástasis a distancia por vía hematógena.

Se calcula que en nuestro país, el número de nuevos casos de cáncer es de 162.000 por año. Unos 52.000 corresponden a localizaciones primarias con una gran predisposición a metastatizar en hueso, por orden de frecuencia: pulmón, mama, próstata, riñón y tiroides. Hasta un 75% de estos presentará alguna metástasis ósea a lo largo de su evolución⁽¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

El esqueleto es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis de un tumor. Los mecanismos biológicos que predisponen a la aparición de metástasis óseas son múltiples. Incluyen desde la liberación de células cancerosas al torrente sanguíneo, a una serie de mecanismos que ayudan a la nidación de estas células en el tejido óseo⁽²⁾.

Canales de propagación del tumor al hueso

Extensión directa

Las neoplasias malignas localizadas en los tejidos adyacentes al hueso pueden penetrar en éste por extensión directa. Algunos ejemplos incluyen el carcinoma de vértice de pulmón (tumor de Pancoast), que invade las costillas o las vértebras cervicales, o el carcinoma de vejiga que involucra a los huesos de la pelvis.

Propagación linfática

Generalmente los tumores carecen de red linfática, de modo que la extensión de células neoplásicas en los canales linfáticos se produce sólo en el margen del tumor. Los depósitos metastásicos en los ganglios linfáticos regionales de drenaje pueden invadir de forma secundaria a las estructuras óseas adyacentes. Un

ejemplo de este fenómeno es el compromiso vertebral en los casos de carcinoma pélvico procedente de tumores de próstata, vejiga y útero.

Diseminación hematógena

El torrente sanguíneo es la principal vía de diseminación de las neoplasias malignas al esqueleto.

Propagación intraespinal

El líquido cefalorraquídeo representa una vía adicional para la diseminación del tumor, ya que permite que se desarrollen depósitos secundarios en el canal vertebral en pacientes con neoplasias intracraneales. La diseminación subaracnoidea se relaciona con diversos mecanismos específicos, incluyendo la fragmentación del tumor que está en contacto con el líquido cefalorraquídeo, la ruptura epndimaria de un tumor intracraneal primario o una fisura secundaria a hidrocefalia⁽³⁾.

Tipos de metástasis óseas

Atendiendo a su imagen radiológica, las metástasis óseas pueden dividirse en osteolíticas, osteoblásticas y mixtas. Las neoplasias osteolíticas están relacionadas con la activación de factores osteoclastogénicos por las células tumorales en el microambiente óseo, *parathyroid hormone-related peptide* (PTHrp), *transforming growth factor-β* (TGF-β), interleucina 6, interleucina 18, interleucina 11 y *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) entre otros^(4,5). Mientras que las metástasis osteoblásticas son el resultado de la activación de factores que estimulan la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos y en consecuencia la formación ósea incontrolada por las células metastásicas.

Las neoplasias de tiroides, riñón, melanoma y área ORL son habitualmente osteolíticas. Las neoplasias de mama, pulmón, bronquio, esófago, estómago, colon y páncreas habitualmente son osteolíticas, y ocasionalmente de tipo mixto. Las neoplasias de próstata y el tumor carcinoide, por lo general, son osteoblásticas⁽⁶⁾.

Tabla 1: **Localización de las metástasis óseas**

Foco primario	Tipo de lesión	Porcentaje de metástasis óseas
Mama	Lítica; también mixta; frecuentemente blástica	57-73%
Próstata	Generalmente blástica; en ocasiones lítica	57-84%
Pulmón	Lítica; también mixta; en ocasiones blástica	19-32%
Riñón	Invariablemente lítica	23-45%
Tiroides	Invariablemente lítica	19-50%
Cérvix uterino	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	9-15%
Vejiga urinaria	Lítica; raramente blástica	13-26%
Recto	Lítica o mixta; raramente blástica	13%
Páncreas	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	13%
Gástrico	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	11%
Colon	Lítica o mixta; raramente blástica	9-11%
Ovario	Lítica; raramente blástica	9%

INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas representan el tipo más común de tumor óseo maligno. La incidencia varía dependiendo de los medios utilizados para el diagnóstico. Así, cuando empleamos datos clínicos y radiológicos el 15% de los pacientes con carcinoma presenta metástasis en el hueso, cifra que aumenta hasta el 30% si los datos provienen de autopsias.

La enfermedad metastásica ósea puede aparecer en pacientes jóvenes, pero es más habitual a partir de los 40 años.

El esqueleto es una localización frecuente de metástasis en muchos tipos de tumores primarios malignos (Tabla 1). Las causas típicas de metástasis óseas en niños son el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma y los tumores malignos de partes blandas. En los adultos los carcinomas de próstata, mama,

riñón y pulmón suponen el 75% de casos de metástasis ósea. El carcinoma de próstata es el responsable, aproximadamente, del 60% de éstas metástasis en los hombres, y el carcinoma de mama supone cerca del 70% de las metástasis óseas en mujeres.

Las metástasis óseas tienen especial predilección por el esqueleto axial debido a su rica vascularización. La columna vertebral, especialmente la columna dorsolumbar y sacra, los huesos de la pelvis, las costillas, el esternón, las diáfisis femorales y humerales y el cráneo son las localizaciones más habituales de las metástasis óseas. Otros lugares de asentamiento de metástasis óseas menos frecuentes son la mandíbula, la rótula y los huesos distales de las extremidades. Es poco frecuente que las metástasis óseas se desarrollen en localizaciones afectas por otra patología (osteomielitis, osteonecrosis, traumatismo o enfermedad ósea de Paget).