

## Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

## Actualidad Científica

**1** EDITORIAL: Primer aniversario  
J. Rosas

**6** ORIGINALES

Rituximab en el manejo de la artritis reumatoide refractaria a varios anti-TNF

García-Manzanares A, Mayor M, Vela P, Sánchez-Payá J, Pascual E

Lupus eritematoso sistémico y eventos trombóticos en un hospital terciario

Oropesa R, Calvo J, Campos-Fernández C, González-Cruz M, Pérez-Silvestre J, Baixauli A, Herrera

Utilidad de la lupa de contacto en el estudio de la capilaroscopia periungueal de pacientes con Fenómeno de Raynaud



Santos G, Martín R, Rosas J, Barber X

**23** REVISIONES

Síndrome de Sjögren

Fernández-Carballido C, Rosas J, Santos G, Jovaní V, Martín-Domenech R, Ibero I, Román J, Ramos-Casals M

Presente y futuro de las terapias biológicas en el Síndrome de Sjögren primario



Muñoz S, Brito-Zerón P, Castellanos JA, Belenguer R, Rosas J, Ramos-Casals M

Las enfermedades reumáticas en Medicina del Trabajo

Vicente-Herrero MT, Capdevila-García L, López-González AA, Aguilar-Jiménez E

**53** CASOS CLÍNICOS

Lumbalgia como síntoma inicial de carcinoma pulmonar de células grandes

Rojas R, Manzur P, García-Borrás JJ, Valero JL, Muñoz ML, Negueroles

**Poliartritis crónica por VIH**

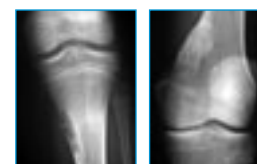
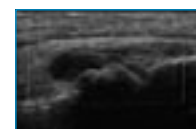
Senabre JM, Ivorra J, Román JA, Martínez I, Valls E, Muñoz S y cols.



## GALERÍA DE IMÁGENES

**59** Artritis reumatoide activa

Alegre JJ, Senabre JM, Muñoz S  
Fibroma no osificante y fractura  
Martín R, Rosas J, Santos G  
Lipoma intraóseo femoral  
Rosas J, Martín R, Santos G



## BUZÓN DE LA EVIDENCIA

**61** ¿Es segura la terapia anti-TNF- $\alpha$  durante el embarazo?

Jovaní V, Fernández-Carballido C, Ibero I, Contreras A

¿Cuándo está indicada la cirugía en la epicondilitis y cuáles son sus resultados?

Mínguez M, Panadero G, Bernabéu P

Evidencia de la eficacia del *forage* en el tratamiento de la osteonecrosis aséptica de cadera

González Ferrández JA, Tovar Beltrán JV

Glomerulonefritis lúpica mesangial. ¿Es útil el tratamiento inmunosupresor?

Chalmeta C, Ivorra J, Román JA

## Actualidad Profesional

**70**

## Entrevista

Eliseo Pascual:  
28 años formando residentes en Reumatología

Reunión de antiguos residentes de Reumatología del HGU de Alicante

**72** Noticias de la SVR

Actividades 2007-2008:  
Desarrollo de la ecografía musculoesquelética

XVIII Curso de Reumatología



## In memoriam

Dr. José María Mulet Pascual

Revista de la Sociedad  
Valenciana de Reumatología

**EDITOR**

**José Rosas Gómez de Salazar**

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

**José Ivorra Cortés**

**COMITÉ EDITORIAL**

José Román Ivorra  
Juan Alegre Sancho  
Mauricio Mínguez Vega  
Francisco Pérez Torres  
Miguel Belmonte Serrano

**E-mail: revista@svreumatologia.com**

**DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL**

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.  
ediciones@ibanezyplaza.com  
www.ibanezyplaza.com

**IMPRESIÓN**

Tintas y Papel, S.L.

**DEPÓSITO LEGAL**

V-1350-1993

**SOPORTE VÁLIDO**

SV02/92

ISSN 1133-4800

**SOCIEDAD VALENCIANA  
DE REUMATOLOGÍA**

**Presidente:** José Andrés Román Ivorra

**Secretaria:** Nagore Fernández-Llanio  
Comella

**Tesorero:** Inmaculada Chalmeta Verdejo

**Vice-presidente:** Carmen Paloma Vela  
Casasempere

**Vocal Valencia:** Javier Calvo Catalá

**Vocal Alicante:** M<sup>a</sup> Isabel Ibero Díaz

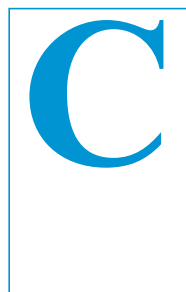
**Vocal Castellón:** Ana Victoria Carro  
Martínez

**Presidente electo:** José Carlos Rosas  
Gómez de Salazar

Avda de la Plata, n° 20  
46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

# Primer aniversario



Con la publicación de este número, se cumple el primer aniversario de la revista de la SVR, en su nueva etapa.

En gran medida se han cumplido los objetivos que se marcaron en la Junta Directiva de nuestra Sociedad hace un año: La participación ha sido importante. De hecho, hasta la fecha ya han intervenido, en alguno de los apartados de la revista el 50% de los centros de la Comunidad Valenciana. Por otra parte, se ha ido afianzando la estructura actual de la secciones en la revista: Científica y Profesional. Se ha mantenido la sana competencia entre las dos unidades docentes, consiguiéndose que los residentes de reumatología de cuarto año terminen la especialidad habiendo publicado un original como primer autor y los de tercer año un caso clínico; ha ido aumentando el número de originales y casos clínicos recibidos; el apartado de buzón de la evidencia está plenamente consolidado en la revista, con gran aceptación por los socios.

Debemos aprovechar este impulso para conseguir que sea habitual el desarrollo de trabajos científicos y comunicarlos. Estamos convencidos que esto va a ser así en poco tiempo y recogeremos los frutos, posicionando a la SVR en el lugar que le corresponda.

Todo esto debe animar al conjunto de la SVR a continuar en esta línea, teniendo en cuenta que ilusiona pensar que el futuro, solo depende de nosotros. En los últimos años ha aumentado la presencia de nuevos reumatólogos en nuestra Comunidad, incluso formados en otras regiones, que sin duda nos han enriquecido profesionalmente, aportando otros puntos de vista. Desde aquí animarles a que participen en las actividades de la SVR y en la comunicación de sus proyectos científicos.

**José Rosas**

*Editor de la Revista de la SVR*

# Normas de publicación de trabajos

La Revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología (Rev. Sociedad Val. Reuma.), es una publicación semestral, orientada para la formación, información y expresión de los socios de la SVR.

La Rev. Sociedad Val. Reuma., puede incluir las siguientes secciones:

## 1. SECCIÓN DE CONTENIDO CIENTÍFICO:

- Editorial
- Original
- Revisión y puesta al día de la SVR
- Presentación de casos y dificultades
- Cartas al Director
- Galería de imágenes
- Buzón de la evidencia
- Bibliografía comentada
- Herramientas y utilidades para la práctica clínica

## 2. SECCIÓN DE AGENDA/NOTICIAS:

- Entrevista
- Noticias/Agenda SVR
- Grupos de trabajo. Estudios en marcha
- Buzón del socio
- Biografía. Datos históricos de la SVR
- Consulta jurídica
- Ocio/Cultura/Viajar y Conocer la Comunidad

## NORMAS DE PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA DE LA SVR:

**1.-** Los trabajos serán mecanografiados en español, a doble espacio en hojas DIN-A4 numeradas correlativamente, empleando una sola cara. Se remitirán en soporte informático a la dirección de correo electrónico: [revista@svreumatologia.com](mailto:revista@svreumatologia.com) y copia en papel a la sede de la SVR (Avda de la Plata, nº 20. 46013 Valencia).

**2.-** En la primera página figurará el título del trabajo, nombre y apellidos del autor o autores, seguido por el nombre del Centro de Trabajo. En la esquina inferior derecha figurará el nombre, la dirección postal y de correo electrónico del autor con quien debe mantenerse correspondencia.

**3.- Originales:** Se refiere a trabajos sobre cualquier campo de la patología reumática. En la segunda hoja figurará un resumen, con un máximo de 200 palabras en español, describiendo los objetivos, metodología, resulta-

dos y conclusiones del trabajo. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. Los apartados que debe incluir son: introducción; pacientes, material y método; resultados; discusión; y bibliografía. La extensión máxima será de 12 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 6 figuras y 6 tablas.

**4.- Presentación de Casos Clínicos:** En la segunda hoja figurará un resumen del caso, con un máximo de 100 palabras en español. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. A continuación el esquema a seguir incluirá; introducción, descripción del caso y discusión. La bibliografía incluirá un máximo de 15 citas. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. Una vez presentado el caso, se incluirá en formato de tabla o caja, a juicio del autor, las dificultades del caso y tras la discusión del mismo, las llamadas de atención o aprendizaje del mismo.

**5.- Cartas al Director:** En esta sección se publicarán objeciones o comentarios relativos a artículos o casos clínicos publicados recientemente en la Revista. La extensión máxima será de 2 folios como máximo y se admitirá una figura o una tabla. La bibliografía será de 10 citas como máximo.

**6.- Revisión y puesta al día:** En este apartado se incluirán en formato de resumen, las charlas de los ponentes invitados, presentadas en las reuniones, Simposium y/o Congresos de la SVR. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. El autor incluirá un máximo de 5 aspectos relevantes de su revisión, que podrán ser incluidas en el apartado de Conclusiones.

**7.- Galería de Imágenes:** Se admitirán imágenes sobre cualquier campo de la Reumatología. Se deberá aportar la interpretación de la misma, con una extensión máxima de 100 palabras.

**8.- Buzón de la Evidencia:** En esta sección se intentará contestar, según la mejor evidencia posible, a preguntas surgidas en la práctica clínica cotidiana. En la estructura de presentación, quedará al inicio de forma

clara la formulación de la pregunta. Posteriormente la contestación, en un máximo de 3 folios, describirá la ruta de búsqueda realizada, los comentarios y conclusiones. Se admitirán un máximo de 20 citas y hasta 2 tablas. Se podrán remitir preguntas con su contestación realizado por alguno de los socios de la SVR, o preguntas a contestar en esta sección mediante el apartado de buzón de socio y ser contestadas por alguno de los socios de la SVR, designado por el Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma.

**9.- Herramientas útiles en la asistencia:** En este apartado se aceptarán aportaciones de los socios de la SVR, en forma de tablas, formulaciones, árboles de decisión, frases o axiomas clínicos contrastados, etc, que puedan ser de utilidad para la práctica clínica cotidiana. La extensión máxima será de 1 folio.

**10.- Bibliografía comentada:** A petición del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. y por ser considerados de interés, se publicarán por encargo, comentarios o análisis de trabajos publicados a nivel nacional o internacional. La extensión máxima será de 2 folios.

**11.- Grupos de trabajo y Estudios en marcha:** Se incluye la publicación de información acerca de los grupos de trabajo, dentro de la SVR, en cualquier aspecto de la patología reumática y de los estudios en fase de realización o en fase de diseño, con el ánimo de aumentar la participación en los mismos.

**12.- Buzón del socio:** En esta sección se podrán recibir comentarios, ideas y sugerencias de los socios de la SVR, en aspectos referidos a la propia SVR o a la Revista, en cualquiera de sus apartados.

**13.-** Resto de secciones, quedará a criterio del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. para su publicación en cada número: entrevista, noticias/agenda, biografía y/o datos históricos de la SVR, consulta jurídica, ocio, conocer la Comunidad Valenciana.

El Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. acusará recibo de los trabajos enviados e informará de su aceptación por correo electrónico. Este mismo comité se reserva el derecho a rechazar los trabajos enviados, así como proponer modificaciones en ellos, cuando lo considere necesario.

**Las fechas límite para remitir para valorar su publicación en cada número (trabajos, consultas, imágenes, etc), serán: 15 de Junio y 15 de diciembre, de cada año.**

# Rituximab en el manejo de la artritis reumatoide refractaria a varios anti-TNF

GARCIA-MANZANARES A\*, MAYOR M\*, VELA P\*, SÁNCHEZ-PAYÁ J\*\*, PASCUAL E\*

\*Sección de Reumatología. \*\*Sección de Medicina Preventiva.

Hospital General Universitario de Alicante

Dr. Ángel García Manzanares - Sección de Reumatología - Hospital de Torrevieja - Ctra. CV-95, Partida La Ceñuela - 03186 Torrevieja - Alicante

✉ agmanzanares@torrevieja-salud.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la experiencia clínica, respuesta terapéutica y efectos adversos del tratamiento con Rituximab en un grupo de pacientes con artritis reumatoide (AR), refractarios a fármacos anti-TNF.

**Material y métodos:** Se estudió un grupo de 7 pacientes con AR y enfermedad activa a pesar de tratamiento con al menos dos fármacos anti-TNF, a los cuales se administró rituximab como uso compasivo. Se evaluó el DAS28, VSG, PCR, índice articular y la capacidad funcional (HAQ), antes del tratamiento con rituximab y a lo largo de los diferentes ciclos.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes mostraron buena respuesta tras el tratamiento, consiguiendo un descenso significativo del DAS28

respecto al basal. Dos de los pacientes no presentaron cambios clínicamente relevantes. Se demostró una diferencia estadísticamente significativa en la media del DAS28 tras el primer ciclo ( $5.1 \pm 1.2$ ) respecto al basal ( $6.7 \pm 1.4$ ). Del mismo modo se objetiva un descenso mantenido de todos índices de actividad a lo largo de los diferentes ciclos. Tan sólo se observó como evento adverso significativo un caso de neumonía por Legionella.

**Conclusión:** El tratamiento con Rituximab se plantea como una alternativa terapéutica eficaz y segura en la AR refractaria que no responde al tratamiento previo con varios anti-TNF.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, Rituximab

## INTRODUCCIÓN

El empleo de tratamientos biológicos, concretamente los fármacos inhibidores del TNF- $\alpha$ , ha supuesto un cambio radical en el manejo de pacientes con AR refractaria a FAMES clásicos, tanto en su eficacia clínica superior, como en la rapidez de acción para el control de la actividad inflamatoria.

En la actualidad, el reto se plantea en aquellos pacientes que no responden, han presentado reacciones adversas graves o contraindicación a estos fármacos anti-TNF. En este sentido, existen ya disponibles para su uso clínico diferentes tratamientos biológicos, como rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) y Abatacept (proteína recombinante CTLA4Ig, bloqueante de la co-estimulación del linfocito T con la célula presentadora de antígeno-CPA). Además, están surgiendo otros como Toci-

lizumab (anticuerpo humanizado anti receptor de IL-6)<sup>5,6</sup> o Belimumab (anticuerpo monoclonal anti-proteína estimuladora del linfocito B)<sup>7</sup>, que en breve ampliarán aún más el campo de posibilidades.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido selectivamente contra los linfocitos B CD20 positivos, produciendo una depleción duradera de éstos a través de varios mecanismos. No afecta, por lo tanto, a las células pluripotenciales, células pro-B o células plasmáticas. De esta manera, rituximab puede interrumpir una serie de importantes acontecimientos en la patogenia del proceso inflamatorio debido a las múltiples acciones en las que están implicados los linfocitos B, como la función de célula presentadora de antígeno (CPA) o la producción de anticuerpos y citoquinas.

Actualmente disponemos de evidencia en ensayos clínicos controlados de que

rituximab es un tratamiento efectivo en pacientes con AR frente a metotrexato<sup>1,4</sup>. Recientemente ha sido aprobada en España la indicación para su uso en el tratamiento de pacientes refractarios a FAMES en los que se haya ensayado sin éxito al menos un fármaco anti-TNF. Queda por conocer cuál es la experiencia clínica real en las unidades de reumatología, especialmente con aquellos pacientes refractarios a varios anti-TNF. Por otra parte, se desconoce si rituximab puede ser un tratamiento de primera elección más eficaz que el uso de otro anti-TNF en pacientes refractarios.

## OBJETIVO

En este trabajo se analiza cuál ha sido la experiencia clínica en el Hospital General de Alicante con el uso de este fármaco en un grupo de 7 pacientes con AR refractaria a varios anti-TNF. Estos pacientes fueron tratados con rituximab como uso compasi-

**TABLA 1**

**CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

	Sexo	Edad	AR	Años evol.	FAMEs previos	Biológicos previos	DAS 28	Dosis Rituximab	Ciclos	Tratamiento concomitante
1	♀	61	FR (+), PPC (+) Erosiva, Nodular	29	ORO, MTX, CLQ, LEF	ETN, ADA, IFM	6,91	2x1g	3	AINEs, Prednisona (d. bajas), HCQ
2	♀	53	FR (-)	8	ORO, MTX LEF, CSA	IFM, ETN, ANAKINRA, ADA	7,1	2x1g	1	AINEs, PRED (db), LEF
3	♂	44	FR (+)	5	MTX, LEF	IFM, ETN, ADA, ANAKINRA	7,22	2x1g	4	LEF
4	♀	65	FR (+), PPC (+) Erosiva	11	MTX, HCQ, ORO, AZT, SSZ, LEF ,CSA, TACROLIMUS	ETN, IFM	6,76	2x1g	5	AINEs, PRED (db), CFA i.v. (1 dosis)
5	♀	76	FR (+), PPC (-) Erosiva, SAF Sd Sjögren 2°	16	MTX, CLQ, LEF	IFM, ETN ANAKINRA	5,88	2x1g	2	PRED (db), MTX
6	♀	60	FR (+), Linfoma de mama	4	MTX, LEF, ORO SSZ	IFM	4	4x375mg/m <sup>2</sup> 2x1g	1 3	PRED (db)
7	♀	45	FR (+), Nodular	4	MTX, LEF	IFM, ETN	6,38	2x1g	1	PRED (db), LEF

vo durante un período prolongado, la mayoría con varios ciclos de tratamiento.

En el estudio se analiza la respuesta terapéutica conseguida con el empleo de rituximab a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento administrados, así como los efectos adversos que han surgido derivados de su uso.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

**Pacientes**

Fueron incluidos en este estudio siete pacientes con AR que recibieron tratamiento con rituximab entre Julio de 2004 y Diciembre de 2006. Todos ellos habían recibido previamente al menos dos fármacos anti-TNF, a pesar de lo cual presentaban una actividad inflamatoria no controlada y/o habían sufrido reacciones adversas severas al tratamiento. Tres de los pacientes incluidos también habían sido tratados sin éxito con el inhibidor de la IL-1 (Anakinra).

En el estudio se incluye el caso de una paciente con AR (paciente 6) en la que se había indicado rituximab tras haber desarrollado un linfoma de mama durante el tratamiento con infliximab. Tras el inicio de rituximab, la enfermedad neoplásica se controló satisfactoriamente.

En la tabla 1, se resumen las características basales de los pacientes incluidos en

el estudio, datos clínicos correspondientes a su enfermedad, tratamientos previos e índice de actividad (DAS28) previo al inicio de rituximab. También se recoge el número de ciclos administrados, así como el uso de FAMEs y otros fármacos concomitantes durante el tratamiento. Los pacientes que seguían tratamiento corticoideo oral mantuvieron dosis bajas de prednisona (<10 mg/día).

**Administración del tratamiento**

Para el tratamiento se siguió el protocolo de administración de dos infusiones intravenosas de 1 gramo de rituximab separadas con un intervalo de 15 días. La mayoría de pacientes no recibieron pre-medicación con otros fármacos durante la infusión. Todos los pacientes recibieron uno o varios ciclos de tratamiento siguiendo este esquema, habitualmente cada 6 meses, dependiendo de la respuesta terapéutica alcanzada. La paciente con linfoma de mama recibió un primer ciclo de 4 infusiones de 375 mg/m<sup>2</sup>, que se corresponde al diseño aprobado para el tratamiento de linfomas. El resto de ciclos administrados a esta paciente siguió el esquema habitual para el tratamiento de la AR.

El tratamiento con rituximab fue administrado previo consentimiento informado

por parte del paciente, y la aprobación por parte del Ministerio de Sanidad como fármaco para uso compasivo.

**Evaluación clínica**

En todos los pacientes se recogieron de forma estandarizada diferentes datos clínicos y analíticos, previo al inicio del tratamiento (situación basal) y a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento administrados. Para la evaluación de la actividad inflamatoria fueron considerados el DAS28, VSG, PCR, e índice de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento articular ACR e índice de 28 articulaciones), así como la capacidad funcional (HAQ).

**Análisis estadístico**

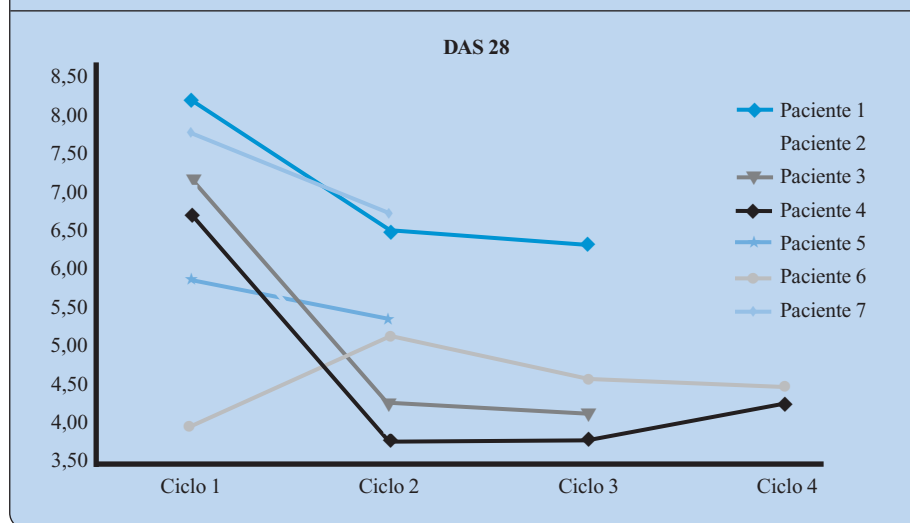
Para verificar el tipo de distribución de las variables se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y dado que éstas seguían una distribución paramétrica, para su descripción se ha utilizado la media y la desviación estándar (Media ± DE). Para la comparación de dos momentos en el tiempo se utilizó el test de T-Student para datos apareados. El análisis estadístico se realizó empleando el paquete informático SPSS v12.

**RESULTADOS**

El grupo estudiado se compone de 6 muje-

FIGURA 1

TITULO FIGURA



res y un hombre, con mediana de edad de 60 años (rango: 44-76 años) y mediana de evolución de AR de 8 años (rango: 4-29 años). La media del DAS28 previa al inicio de tratamiento fue de  $6.7 \pm 1.4$ , lo que indica una actividad de la enfermedad no controlada y refractaria a los tratamientos biológicos previos.

**Evaluación de la respuesta clínica**

Tres de los pacientes (2, 3 y 4), mostraron buena respuesta al tratamiento, con un descenso del DAS28 en el último ciclo administrado respecto al basal de -3.14, -3.04 y -2.47, respectivamente. Esto se corresponde con una respuesta ACR50 para los pacientes 2 y 4, y una respuesta ACR20 para el paciente 3. A pesar de ello, ninguno presentó criterios EULAR de respuesta satisfactoria, dado que todos seguían presentando un DAS28 inadecuadamente elevado tras tratamiento. Otros dos pacientes (1 y 7) presentaron una mejoría más discreta, con un descenso del DAS 28 respecto al basal de -1.86 y -1.04, respectivamente. Dos pacientes (5 y 6) no presentaron cambios clínicamente relevantes, con un descenso del DAS28 de -0.49 en el primero y un aumento de 0.5 en el segundo.

En la Fig. 2A, 2B y 2C se representa la evolución de las medias de cada uno de los parámetros de actividad a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento, observan-

do un descenso en todos los índices, que se mantienen a largo plazo. Aunque el análisis estadístico está limitado por el escaso tamaño de la muestra, se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al descenso en la media del DAS 28 tras el primer ciclo ( $5.1 \pm 1.2$ ) respecto al basal ( $6.7 \pm 1.4$ ), con  $p=0.039$

**Efectos Adversos**

En nuestra experiencia el tratamiento con rituximab se mostró como un procedimiento seguro. Tan sólo se observó como evento adverso grave durante su uso un caso de neumonía por Legionella. No se desarrolló ninguna reacción relacionada con la infusión del fármaco.

**DISCUSIÓN**

Tras la consolidación de las terapias anti-TNF como tratamiento de alta eficacia en la AR, ha ido surgiendo a lo largo de estos años un grupo de pacientes refractarios a estos tratamientos biológicos. Junto a esto, van apareciendo en la práctica clínica nuevas moléculas dirigidas a inhibir otros aspectos en la patogenia de la inflamación en la AR, como Rituximab (anti-CD20) y Abatacept (Inhibidor de la co-estimulación CTLA4Ig). En este sentido, está por ver qué lugar ocupan respecto al resto de terapias conocidas.

Rituximab ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la AR en varios ensa-

yos clínicos aleatorizados<sup>1-4</sup>. A pesar de ello, no disponemos de datos fehacientes respecto a su eficacia clínica en ese subgrupo de pacientes con enfermedad activa y no controlada a pesar del uso de varios FAMEs, inmunosupresores y anti-TNFs, y en los que rituximab es probablemente una de las pocas opciones terapéuticas que restan. En este sentido, se han publicado recientemente dos trabajos<sup>8,9</sup>, que demuestran una buena respuesta del tratamiento con rituximab en estas condiciones clínicas.

Tampoco disponemos de evidencia clínica que compare la eficacia de rituximab frente a los fármacos inhibidores del TNF- $\alpha$ . Un estudio prospectivo reciente con 116 pacientes<sup>10-12</sup> sugiere que el tratamiento con rituximab es más efectivo que el cambio a otro anti-TNF en pacientes con AR activa tras el uso de un primer fármaco anti-TNF.

En este estudio hemos presentado nuestra experiencia con rituximab en el tratamiento de siete pacientes con AR refractaria, como tratamiento de uso compasivo previo a su indicación formal en España en enero de 2007. Nuestros resultados confirman que rituximab es un tratamiento eficaz, capaz de conseguir una mejoría clínica significativa en pacientes que habían sido refractarios a otros tratamientos biológicos. Aún así, algunos pacientes no presentaron una respuesta satisfactoria, persistiendo en éstos una actividad no bien controlada.

Hay que insistir en que estos resultados están obtenidos de un grupo de pacientes especialmente complejos, con una enfermedad grave no controlada a pesar del uso de múltiples tratamientos, incluyendo varios anti-TNFs. Por lo tanto, es de esperar que un uso menos restrictivo del tratamiento con rituximab consiga unos mejores resultados en cuanto a control de la actividad clínica. En este sentido, hemos de esperar los resultados de los ensayos que vayan surgiendo para conocer el verdadero valor de estas nuevas terapias.

**CONCLUSIONES**

El tratamiento con rituximab se plantea como una alternativa terapéutica segura y eficaz en la AR refractaria que no ha respondido al tratamiento previo con varios

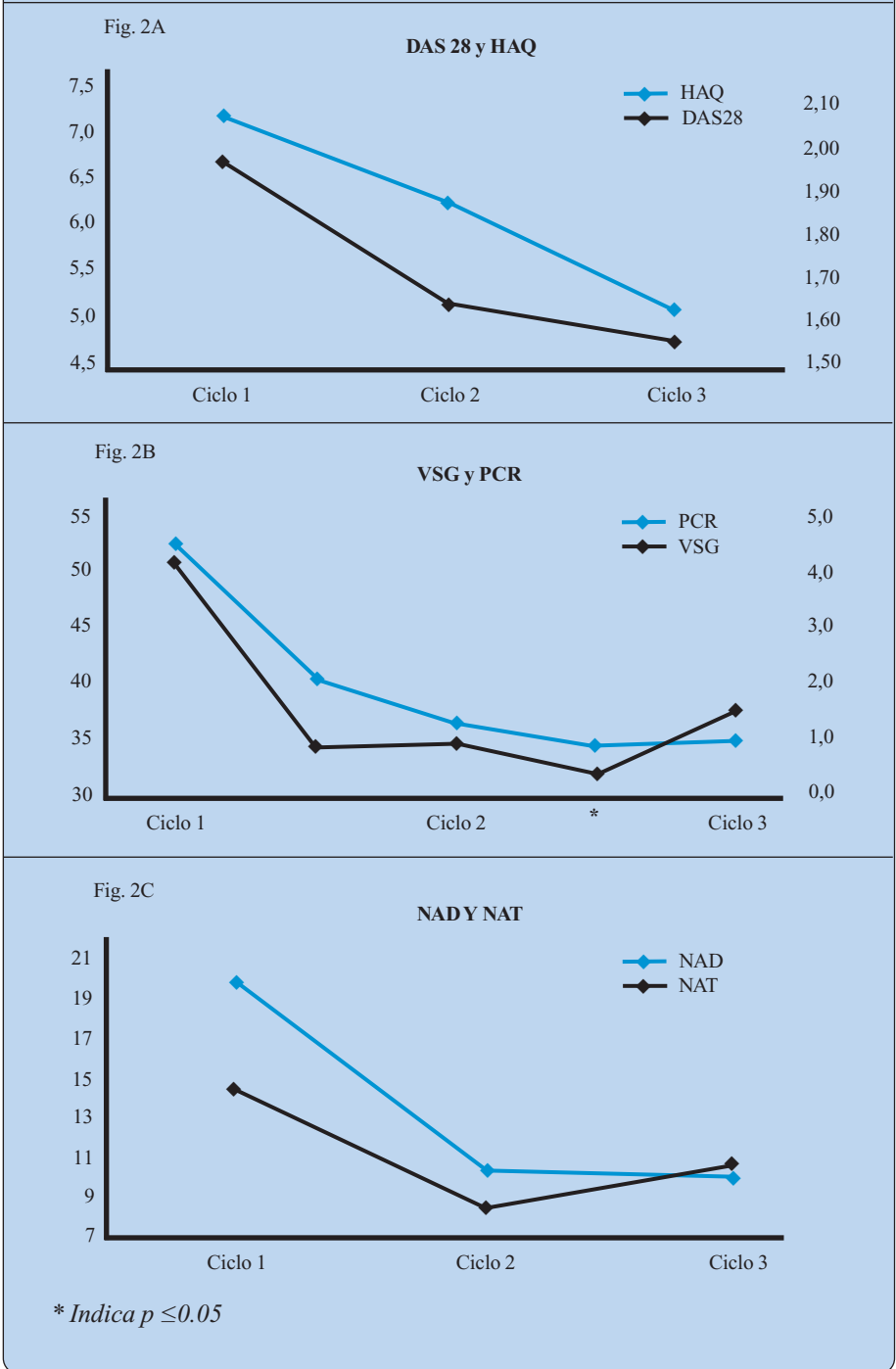
anti-TNF. Los resultados en cuanto a mejoría clínica obtenidos en nuestra experiencia clínica particular están condicionados por la selección previa de unos pacientes con especial severidad de la enfermedad.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
- 2.- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1390-400.
- 3.- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
- 4.- Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Dec;45(12):1505-13.
- 5.- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-Ray Reader-Blinded Randomized Controlled Trial of Tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun 8.
- 6.- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2817-29.
- 7.- Cohen SB. Updates from B Cell Trials: Efficacy. *Rheumatol Suppl.* 2006 May;77:12-7.
- 8.- Henes JC, Richter C, Kanz L, et al. B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractant to multiple TNF blockers and the interleukin 1 receptor-antagonist anakinra : Good responses in an extreme negative selection. *Rheumatol Int.* 2007 Jun 12.
- 9.- Jois RN, Masding A, Somerville M, et al. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jun;46(6):980-2.
- 10.- Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor

**FIGURA 2**

**EVOLUCIÓN DE LA MEDIA DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE ACTIVIDAD (DAS28, VSG, PCR, NAD Y NAT) A LO LARGO DE LOS TRES PRIMEROS CICLOS. CICLOS 4 Y 5 TIENEN UN NÚMERO INSUFICIENTE DE PACIENTES.**



agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1417-23.

11.- Brulhart L, Ciurea A, Finckh A, et al. Efficacy of B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor alpha agents: an open-label observa-

tional study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1255-7.

12.- Higashida J, Wun T, Schmidt S, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2005 Nov;32(11):2109-15.

# Lupus eritematoso sistémico y eventos trombóticos en un hospital terciario

OROPESA R, CALVO J\*, CAMPOS-FERNÁNDEZ C\*, GONZÁLEZ-CRUZ M\*, PÉREZ-SILVESTRE J, BAIXAULI A, HERRERA A\*  
Sección de Reumatología y Metabolismo Óseo. Servicio de Medicina Interna. \*Servicio de Patología Digestiva.  
Hospital General Universitario. Valencia.

Roberto Oropesa Juanes - Avda Dr Peset Aleixandre, 59 (Pta 16) - 46009 Valencia  
✉ Match261@hotmail.com

## RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune frecuente en la práctica clínica diaria en las consultas de Reumatología, La presencia de anticuerpos anti-DNA, se relaciona con la actividad de la enfermedad. Los pacientes con LES están más predispuestos a presentar enfermedad cardiovascular, fenómenos trombóticos e infecciones. Es útil valorar en cada paciente la actividad de la enfermedad puesto que de ella dependerá el pronóstico y los cambios en el tratamiento. En nuestro estudio se han analizado las características epidemiológicas de nuestra cohorte de enfermos diagnosticados de

LES analizando los parámetros analíticos, actividad de la enfermedad en la última visita, infecciones y los eventos trombóticos acaecidos relacionándolos con la presencia de anticoagulante lúpico. La mayoría de pacientes revisados, no presentaban actividad de la enfermedad, siendo más de la mitad negativos para anti-DNA. La tasa de eventos trombóticos fue alta. Se evidenció una alta positividad de anticoagulante lúpico positivo en los pacientes con episodios trombóticos de cualquier tipo. Pocos pacientes sufrieron eventos infecciosos graves, destacando una Leishmaniasis.

*Palabras clave:* **Lupus, Trombosis, Actividad.**

## INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, con gran diversidad clínica y evolutiva, que suele cursar en brotes. Afecta a personas jóvenes, predominando en el sexo femenino con una prevalencia de 50 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>.

Analíticamente, se caracteriza entre otras cosas por la positividad, en la inmensa mayoría de los pacientes de los anticuerpos antinucleares (ANA). De ellos, el más importante por ser el más específico y el que más se relaciona con actividad de la enfermedad sobre todo nefritis, es el autoanticuerpo anti-DNA<sup>2,3</sup>. En la enfermedad activa puede que no se eleven todos los reactantes de fase aguda, ya que la proteína C reactiva puede permanecer en valores bajos incluso con VSG alta<sup>4</sup>, que sí se

incrementa en eventos infecciosos<sup>5</sup>. Las alteraciones en el propio sistema inmune junto con la terapia utilizada predisponen a estos pacientes a un mayor riesgo de infecciones<sup>5-6</sup>.

En esta enfermedad, son frecuentes los fenómenos trombóticos, sobre todo en pacientes con anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, puesto que se producen alteraciones en la coagulación que favorecen los eventos trombóticos<sup>7</sup>. Las

Es evidente el aumento de riesgo de infecciones y de eventos trombóticos en pacientes con LES. El tratamiento con corticoides influye negativamente en la patología aterosclerosa de los pacientes tratados.

trombosis no sólo son consecuencia de las alteraciones del sistema de coagulación por el LES, puesto que puede influir el uso crónico de corticoides que producen aceleración de la aterosclerosis vascular merced a alteración del metabolismo lipídico, inducción de diabetes e HTA y aumento de peso<sup>8</sup>.

Debido al curso en brotes del LES es útil definir criterios de actividad de la misma para evaluar órganos diana y plantear el mejor tratamiento. De hecho, la actividad de cada paciente evaluada a lo largo del tiempo se considera el mejor predictor de daño orgánico por la enfermedad<sup>9</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se escogieron aleatoriamente 55 pacientes de los 120 pacientes de nuestra cohorte de enfermos diagnosticados de LES, analizando los datos obtenidos en la última visi-



**Evaluar la actividad del LES es fundamental en el control de los pacientes, siendo el índice de SLEDAI el más utilizado.**

ta a nuestras consultas externas. Recogimos en cada paciente la actividad de la enfermedad medida por el índice SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)<sup>10</sup>, considerado el patrón oro para medir la actividad de la enfermedad. El SLEDAI es un índice consensuado internacionalmente, que incluye 24 variables clínicas y analíticas agrupadas en 9 sistemas orgánicos. Mediante modelos de regresión múltiple tienen asignada una puntuación relativa entre 1 y 8 como predictiva de actividad lúpica (Tabla 1). El rango de puntuación en este índice varía entre 0 y 105. Se considera que un paciente está activo cuando suma más de 10 puntos. Recogimos en nuestra muestra las manifestaciones en los 10 días previos a la recogida de los datos. En los estudios pronósticos revisados que incluyeron dicho índice su positividad se reveló como factor predictivo de mortalidad<sup>9,10</sup>. El diagnóstico de eventos tromboticos e infecciones se documentó mediante criterios clínicos habituales junto con algunos datos analíticos confirmatorios de infección (sedimento urinario, cultivos, radiología de tórax, así como otros parámetros más específicos de cada proceso).

Se calculó la frecuencia de eventos tromboticos relacionándolos con la positividad de anticoagulante lúpico. Se describen las cifras medias de reactantes de fase aguda (PCR y VSG), autoanticuerpos, valores de complemento y series hematológicas.

Para el manejo de los datos se utilizó la herramienta informática de creación de base de datos MS Access. Las características generales de la muestra se analizaron mediante estadística descriptiva, y fueron procesadas con el paquete estadístico SPSS v 12.0

## RESULTADOS

De los 55 pacientes, 51 (92.7%) de ellos eran mujeres, con edad media + DE de 46.93 + 12.50 años (rango: 22-76 años). El

tiempo medio de evolución de la enfermedad fue 12.15±6.95 años con un intervalo 0-33 años.

Al analizar la actividad de la enfermedad en la última visita mediante el índice SLEDAI no existía actividad en 46 pacientes (83.6 %)

En cuanto a los eventos cardiovasculares que asociaban los pacientes los resultados fueron :

- ♦ ACV : 1 paciente (1.8 %). Ninguno presentó ACV transitorio.
- ♦ TVP se presentó en 6 pacientes (10.9 %).
- ♦ Flebitis superficial en 4 pacientes (7.3 %).
- ♦ IAM en 2 pacientes (3.6 %). En ninguno se presentó clínica de angor.
- ♦ Otros territorios : 2 pacientes (3.6 %).

Las infecciones asociadas se detectaron en 10 pacientes (18.2 %): 1 Leishmania, 3 Neumonías y 6 pacientes con ITU.

Respecto a los datos analíticos en la última visita : ANA positivo en 47 casos (85.5 %). Anti DNA positivo en 28 pacientes (50.9%). El valor medio de la velocidad globular de sedimentación fue 32.09±22.76 mm/h, con un intervalo entre 3-98 mm/h. En cuanto a la Proteína C Reactiva fue 1.76±4.85 mg/dl, con intervalo entre 0.01-22. El anticoagulante lúpico fue positivo en 13 pacientes (23.6 %), grupo en el que se incluyeron el 70 % de los casos de flebitis superficial y TVP consideradas en conjunto.

Los valores medios calculados de las tres series hematológicas, y factores C3, C4 y B del complemento se encontraban dentro de los rangos de normalidad. En 19 pacientes (34.54%) se detectaron alteraciones en hematíes, leucocitos o plaquetas.

## DISCUSIÓN.

En el presente estudio pretendemos evaluar la frecuencia de episodios tromboticos e infecciones sobreañadidas en una selección aleatoria sobre el total de pacientes afectados de LES en nuestra área asistencial. Se han descrito también variables analíticas tales como la PCR y VSG, marcadores de fase aguda, series hematológicas y anticoagulante lúpico entre otros. Hemos prestado especial interés a la actividad de la enfermedad y su relación con algunos

autoanticuerpos característicos del LES como los antiDNA.

En nuestra serie de casos la mayoría de los pacientes (83.6 %) no tenían actividad medida por el Índice SLEDAI (tabla 1) teniendo una tasa de eventos tromboticos relativamente alta (27.27%) en comparación con la tasa global de eventos tromboticos en el LES, que se sitúa alrededor de un 15 %<sup>11</sup>. Las más frecuentes en nuestro estudio fueron trombosis venosa profunda y flebitis superficial en 10 pacientes (18.2%).

En un 23.6 % de los pacientes se detectó anticoagulante lúpico, con una prevalencia mayor que en la población general (14 % en las revisiones analizadas)<sup>12</sup>. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes (70%) con TVP y/o flebitis superficial presentaban positividad para dicho marcador.

En la literatura se documenta en un 42% la frecuencia de pacientes con positividad ACL que presentan trombosis venosas<sup>13</sup>, que indica que el ACL y los eventos tromboticos están fuertemente relacionados. Algo más de la mitad de los eventos tromboticos en nuestra serie, aparecieron en los pacientes con positividad para ACL (53%). Encontramos una mayor frecuencia de ACL positivo y eventos tromboticos así como de positividad de ACL que la referida por otras series. Sin embargo, puede haber diferencias en la definición de eventos entre las distintas series.

Al hablar de anticuerpos ACL y eventos tromboticos en el LES no podemos pasar por alto el síndrome antifosfolípido, con criterios diagnósticos establecidos<sup>14-16</sup> entre los que figura la medición de anticuerpos ACL. Basándonos en esto último, hasta 8 pacientes (14.5%) de nuestro grupo serían diagnosticados de este síndrome al cumplir criterios diagnósticos. La prevalencia real del síndrome antifosfolípido asociado a eventos tromboticos no se conoce. Sin embargo, algunas series publicadas aproximan a cifras entre un 20%-40% cuando se asocia a LES con ANA positivos<sup>17-19</sup>. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido (ACL, Anticardiolipina y anti-glicoproteína B-2) se estima en pacientes con LES en un 30-50 %<sup>20</sup>.

En 10 pacientes de nuestra muestra se detectó infección no complicada, excep-

tuando un solo caso de leishmaniasis. Se documenta en la literatura una mayor incidencia de infecciones en los pacientes afectados de LES<sup>21</sup> tanto por patógenos comunes como oportunistas. Varios factores de riesgo han sido asociados a este incremento de eventos infecciosos en estos pacientes como el uso de corticoterapia y drogas inmunosupresoras, actividad de la propia enfermedad y/o la presencia de uremia debido a la afectación renal por LES<sup>22,23,24,25,26</sup>. La paciente con leishmaniasis, estaba tratándose con azatioprina y 10mg/día de prednisona. No obstante, el LES per se, ocasiona deficiencia del sistema inmune<sup>27</sup> contribuyendo aún más a la mayor susceptibilidad a infecciones de estos pacientes. Las infecciones más frecuentes son las de origen respiratorio y urinarias<sup>28</sup> a semejanza de lo descrito en nuestro estudio.

La tasa de eventos trombóticos fue de un 27% (15 casos), demostrándose la presencia de anticoagulante lúpico en 11 de los 15 pacientes. Todos tomaban corticoides.

Los niveles normales de complemento y series hematológicas en nuestra muestra probablemente se deben al efecto del cálculo de valores medios de laboratorio ya que la mayoría de los pacientes con LES presentan alguna alteración de alguno de estos parámetros y las alteraciones hematológicas son frecuentes<sup>29-32</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Bessant R et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov 30;55 (6):892-899
- 2.- Tam E.; Autoantibodies in pathology and cell biology. *Cell* 67:841, 1991.
- 3.- Spronk PE et al. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995;4: 86-94.
- 4.- Carpenter A; Plum S: *Cecil. Compendio de Medicina interna.* Editorial Interamericana, 2da. Edición. México, 1991.
- 5.- Calvo J, Nieto A, Ronda A, Godoy D, Velilla A. Utilidad de la Proteína C reactiva para el diagnóstico de infecciones sobreañadidas en el curso del Lupus Eritematoso sistémico. *An Med Int* 1984;11:564-565.
- 6.- Mok CC, Lan CS et al. Criptococcal meningitis presenting concurrently with

TABLA 1		
ÍNDICE SLEDAI		
Item	Descripción	Puntuación
Convulsiones	Inicio reciente. Excluir otras causas	8
Psicosis	Alteración severa percep. realidad	8
Sdr Organico	Alteración mental fluctuante	8
Visual	Cambios retinianos relación con LE	8
N Craneales	Neuropatía reciente	8
Cefalea	Severa, persistente	8
ACV	Excluye Aterosclerosis	8
Lesiones Vasculares	Ulceras, gangrena, infartos periungueales. Incluye vasculitis	8
Artritis	Mas de 2 articulaciones	4
Miositis	Dolor o debilidad muscular. Alteración CPK, EMG o biopsia	4
Cilindruria	Hemáticos o granuloso	4
Hematuria	Mas de 5 Hematies por campo	4
Proteinuria	Mas de 0.5 gr/24 h	4
Piuria	Mas de 5 Leucocitos/campo	4
Rash Malar	Nuevo episodio o recurrencia	2
Alopecia	Nueva o recurrente	2
Alt mucosas	Ulceras orales o nasales	2
Pleuritis	Dolor torácico, derrame o engrosamiento	2
Pericarditis	Dolor pericárdico (ECG o Eco +)	2
Complemento bajo	Descenso C3, C4 o CH50	2
Aumento Ac AntiDNA	Positivos	2
Fiebre	Más de 38 ° C excluida infección	1
Trombocitopenia	Menos de 100.000/mm <sup>3</sup>	1
Leucopenia	Menos de 3000/mm <sup>3</sup> (no farmacológicas)	1
<b>24 ítems</b>	<b>Manifestaciones presentes en la visita o en los 10 días previos</b>	<b>Total: 105</b>

- systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 169-171.
- 7.- Martínez y cols. Factores relacionados con el riesgo de trombosis en pacientes con lupus y positividad para anticuerpos antifosfolípidicos. *Med Clin (Barc).* 2006; 127:405-408.
- 8.- Bertin P et Al. What are the cardiovascular complications of the analgesics and glucocorticoids?. *Presse Med.* 2006 ;35:1S47-51.
- 9.- Vitali C et al. Disease activity in SLE : report of the consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *The European*

- Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:541-47.
- 10.- Glandman DD et al. Systemic Lupus Erythematosus disease Activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29: 288-91
- 11.- Mak CC et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2774-82.
- 12.- Diaz C et al. Determinación del anticoagulante lúpico: Experiencia de 4 años. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, ene-abr.* 2005, vol.21, no.1.
- 13.- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythemato-

sus (SLE) and in non-SLE disorder: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.

14.- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002 Mar 7;346:752-63.

15.- Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, MacKie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2000;109:704-15.

16.- Castellano Cuesta JA, Pérez Torres A, Blanes A, Sánchez R, Monzó E, López Chuliá F, Gimeno E, Esteban E. Síndrome antifosfolípido. *Rev Soc Val Reumatología*, 2005, 1: 3-21.

17.- Galli M et al. Thrombocytopenia in Antiphospholipid Síndrome. *Br J Hematol* 1996 ; 93 : 1-15.

18.- Muir K et al. Anticardiolipin Antibodies in an Unselected Stroke Population. *Lancet* 1994 ; 344 : 452-6.

19.- Brey R et al. Neurologic complication of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19: 833-851.

20.- Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Jonhston M, Turnes C, Denburg JA, et al.

The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991;66:520-4.

21.- Enfermedad oportunista en pacientes con tratamiento inmunosupresor : descripción de dos casos y revisión bibliográfica. Campos Fernández C, Pérez Silvestre J, Calvo Catalá J, Baixauli Rubio A, Glez-Cruz MI, Pastor Cubillo D. *Rev Soc Val Reumatología*, 2006 ; 2:20-22.

22.- Feng P, Tan T: Tuberculosis in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 11-14.

23.- De Luis A, Pigrau C, Pihissa A, et al: Infecciones en 96 casos de LES. *Med Clin (Barc)* 1990; 607-10.

24.- Janwitynuchi S, Totenchokchayakarn K, Vatanasuk M: Infection in SLE. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 542-48.

25.- Kahl L: Herpes zoster infections in SLE. *J Rheumatol* 1994; 21: 84-86.

26.- Pérez H, Andron R, Goldstein I: Infection in patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1326-33.

27.- Wallace D: Infections in SLE; In: Wallace D, Hannahs B, Quismorio F, Klinenberg J

(Eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th Ed., Lea&Febiger, Philadelphia, Chapter 46, 1993.

28.- Zandman-Goddard et al. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005; 38: 473-85.

29.- Antolin J, Gómez A, Acosta M, Martín J, Cardenas M. Manifestaciones hematológicas en 111 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *An Med Interna (Madrid)* 1991; 8: 170-173.

30.- Nossent L, Swaak A. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Quart J Med* 1991; 80: 605-612.

31.- Worrall J, Sanaeth M, Batchelor S, Ysenberg D. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long term follow up. *Quart J Med* 1990; 74: 319-323.

32.- Blanco F, De la Mata J, Gómez-Reino J, Corales A, Rodríguez Valverde V, Rosas J, Pacual E. Manifestaciones clínicas y serológicas de 307 pacientes españoles con lupus eritematoso sistémico. Comparación con otros grupos étnicos. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 534-540.

## Boletín de suscripción

REVISTA DE LA SVR

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

**Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y desea recibir puntualmente nuestra revista rellena, por favor, el presente boletín de suscripción.**

### Datos del suscriptor

Nombre ..... Apellidos .....  
 Especialidad .....  
 Centro de trabajo .....  
 Ciudad ..... Provincia .....  
 Teléfono de trabajo ..... E-mail .....

### Dirección de envío de la revista

Nombre ..... Apellidos .....  
 Dirección .....  
 Ciudad ..... Provincia ..... Código postal .....

### Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología durante un año (2 números), al precio de 10 euros.

### Forma de pago

Transferencia bancaria a la c/c de la Sociedad Valenciana de Reumatología:  
 La Caixa, c/c. nº: 2100 2764 72 0200053485

Fecha y firma .....

Enviar fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

**Sociedad Valenciana de Reumatología**  
 (Suscripción Revista Valenciana de Reumatología)  
 Avda de la Plata, nº 20  
 46013 Valencia

# Utilidad de la lupa de contacto en el estudio de la capilaroscopia periungueal de pacientes con Fenómeno de Raynaud

SANTOS G\*, MARTÍN R\*, ROSAS J\*, BARBER X\*\*

\*Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante

\*\*Centro de Investigación Operativa. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante

Gregorio Santos Soler - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ santos\_gre@gva.es

## RESUMEN

**Objetivos.** Conocer la utilidad de la lupa de contacto (LC) en el estudio de la capilaroscopia (Cp) de pacientes con fenómeno de Raynaud (FR).

**Método.** Estudio prospectivo en 50 pacientes consecutivos, valorados en consultas de Reumatología por FR durante el año 2006. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos. En todos, se realizó inicialmente una capilaroscopia con LC (Light scope 1174, Eschenbach Optik, 30x) y posteriormente otro observador sin conocer el resultado previo, realizó capilaroscopia con microscopio (Estereomicroscopio Zuzi 234).

**Resultados.** Se evaluaron 48 pacientes. Los resultados obtenidos fueron: 42 mujeres y 6 varones, con edad media de 42 años (rango: 13-72 años). El 31% eran fumadores. El FR se consideró Primario en el 33% de los pacientes, y Secundario en el 67% (Esclerodermia sisté-

mica (difusa y localizada) y preecleroderma: 12, LES: 7, Otras: 11). Se detectaron ANA positivo en el 66% de pacientes, anti-Ro / La en el 15%, anti-Sm/RNP en el 6%, anticentrómero 8%, factor reumatoide en el 8% y antiScl 70 en el 2%. El 58% seguían tratamiento con antagonistas del calcio y el 4% con Bosentán. La especificidad y el valor predictivo positivo de la lupa de contacto fueron superiores al 80% en todos los parámetros analizados. El valor predictivo negativo fue superior al 60% salvo para la detección de hemorragias y áreas avasculares. La sensibilidad fue superior al 55% para todas las variables. **Conclusiones.** 1ª. La capilaroscopia con LC permite evaluación rápida de los pacientes con FR. 2ª. La capilaroscopia mediante LC, se caracteriza por alta especificidad y valor predictivo positivo. Sin embargo, los resultados dependerán de la experiencia del observador.

**Palabras clave:** Fenómeno de Raynaud, Capilaroscopia.

## INTRODUCCIÓN

El fenómeno de Raynaud (FR) es una respuesta vascular exagerada frente al frío y el estrés<sup>1,2,3</sup>. Se manifiesta como cambios de coloración en partes acras del cuerpo. La fase inicial es de palidez, como respuesta vasoconstrictora anómala, que se sigue por una fase de cianosis, atribuible a éxtasis vascular, y finaliza con una fase de irrigación que provoca la eritrosis. La prevalencia estimada es del 5% al 20% encontrándose variaciones según la

localización geográfica y población (sexo, edad, etnicidad) estudiada<sup>5-8</sup>. La evaluación del paciente con FR se fundamenta en la clínica y en la observación del lecho capilar. Otros instrumentos de medida resultan complejos, y difícilmente reproducibles<sup>9-13,19</sup>.

La capilaroscopia (Cp)<sup>4,14</sup> es una técnica fácil y no invasiva que permite el estudio in vivo, de los capilares de la dermis papilar. Se realiza mediante la observación del lecho periungueal con un aparato óptico, sea un microscopio óptico (MO), o de disección, un oftal-

moscopio, u otros sistemas, como la lupa con luz incorporada (LC) utilizada en el presente estudio (figuras 1 y 2). La evaluación es de carácter semicuantitativo y semicualitativo, al depender del entrenamiento y criterio del observador. Estos criterios deben homogeneizarse siguiendo los patrones establecidos por Mariq o Cutolo<sup>15-18</sup>. La importancia del resultado de una capilaroscopia anormal, viene establecido por la relación con el desarrollo de una conectivopatía<sup>19,20,22-23</sup>. El objetivo del presente estudio es establecer la utilidad de la LC en

**FIGURA 1**

LÚPA DE CONTACTO (30 X)



**FIGURA 2**

CAPILAROSCOPIA REALIZADA CON LÚPA DE CONTACTO PORTÁTIL



**FIGURA 3**

CAPILAROSCOPIA EN PACIENTE DE 73 AÑOS Y ESCLERODERMA LIMITADA. HEMORRAGIAS LINEALES, DILATACIÓN CAPILAR MODERADA Y ÁREAS AVASCULARES CON ALTERACIÓN ORGANIZACIÓN CAPILAR.



**FIGURA 4**

CAPILAROSCOPIA EN PACIENTE CON LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO EN PACIENTE DE 59 AÑOS. DILATACIONES EN GRADO MODERADO CON DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE CAPILARES, CON PRESERVACIÓN DE SU ORGANIZACIÓN.



el estudio de la capilaroscopia de pacientes con FR, mediante la evaluación de la concordancia de resultados entre esta y el MO sobre la circulación periungueal.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Se evaluaron 50 pacientes consecutivos evaluados en consultas de Reumatología con FR por alguno de los tres reumatólogos de la Sección. Se recogieron datos sobre el sexo, edad, diagnóstico, perfil de autoanticuerpos y tratamiento utilizado. Estos pacientes fueron evaluados mediante lupa portátil (Light scope 1174, Eschenbach Optik, 30x) por el Reumatólogo que los visita inicialmente y posteriormente, dentro del mismo mes, con estereomicroscopio Zuzi 234 (MO) por otro Reumatólogo que desconoce los resultados clínicos, analíticos y de imagen previamente obtenidos. Como modelo de referencia se considera la observación realizada con el MO.

Se evaluaba el lecho vascular del 2º al 5º dedo de ambas manos. Se consideró el resultado de anormalidad, cuando esta estaba presente en más de un dedo en cada mano.

Se recogieron mediante una valoración semicuantitativa y semicualitativa el número de asas (normal o disminuido), la presencia o no de áreas avasculares; la observación o no de dilataciones y de tortuosidad (entrecruzamientos); la presencia o no de megacapilares (figura 1) y por último de visibilidad del plexo venoso subpapilar (Figuras 3 y 4). En primer lugar se realizaba una valoración macroscópica que incluía la presencia o ausencia de úlceras cutáneas. En la descripción microscópica del asa capilar, se valoró el número o densidad de asas como normal cuando al menos había 10 asas en el campo de visión o baja menor de 10. La presencia de áreas avasculares, definida como aquel espacio en el que se observa: pérdida de más de 2 asas capilares consecutivas. Características morfológicas se valoran como normales (0) si existían entrecruzamientos y tortuosidad en <10% de las asas o anormal leve (1), si estaban presentes en más del 10% de las asas o focalmente cruzadas;

y anormalidad marcada, (2) cuando presentaban cruces frecuentes. La dilatación se definió como normal (0) cuando estaba ausente, frente a dilataciones anormales: (1) dilatación focal o frecuentemente apical; (2) dilatación frecuente o megacapilares (figura 2).

La ausencia de hemorragias es considerada como normal, al igual que cuando estas son atribuibles a traumatismos; siendo definidas como hemorragias patológicas la presencia de focos puntiformes, microhemorragias, más de 3 lesiones en racimo o grupo de microhemorragias focales. No se analizaron los datos sobre visibilidad del plexo venoso subpapilar, por falta de homogeneización de su valoración.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó mediante la obtención de las medidas tradicionales y básicas del valor diagnóstico de una prueba. Con el fin de medir la discriminación diagnóstica de la prueba en relación a al criterio de referencia. Incluyendo el índice Kappa para el estudio de la concordancia.

## RESULTADOS

De los 50 pacientes remitidos, se analizaron datos epidemiológicos de 48 y capilaroscópicos de 42. En 8 pacientes la exploración no fue completada por lo que se excluyeron del análisis. Dos pacientes no acudieron a la cita para la realización de la capilaroscopia. En 6 pacientes (4 mujeres y 2 varones) de los 48 analizados, faltaban datos fundamentales en la evaluación capilaroscópica.

En la tabla 1, se recogen los datos epidemiológicos de los pacientes así como el diagnóstico atribuido a los mismos, el perfil inmunológico y el tratamiento seguido. Destaca la preponderancia del sexo femenino (87.5%) con una edad media de 42.5 años (en un amplio rango de 13 a 72 años), la prevalencia de conectivopatía (67%), (Esclerodermia sistémica y preecleroderma: 12; LES: 7, Dermatomiositis 1, Otras: 10) con ANA positivos (65%) y la valoración del índice de Rodnan en manos alterado (27%). Siendo el tabaquismo activo en el 31% de los pacientes. Res-

**TABLA 1**

**DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y DE TRATAMIENTO DE LA MUESTRA**

Nº	48
Mujer / Varón	42 / 6
Edad	42.5 (13 - 72)
<b>Dx FR</b>	
Raynaud Primario	16 (33.3%)
Raynaud Secundario	32 (66.6%)
LES	7
Esclerodiforme	14
Otras conectivopatías	11
<b>Anticuerpos</b>	
ANA	31 (64.5%)
Ro / La	3 / 4
Sm / RNP	3
Centrómero / Scl 70	4 / 2
Antifosfolipido	1
<b>Macroscopico</b>	
Rodnan alterado	13 (27.%)
Lesiones continuidad	15 (31.2%)
<b>Tabaco</b>	
NO	25 (52.1%)
SI	15 (31.2%)
Exfumador	5
Cocaína	1
<b>Tratamiento</b>	
Antag Ca	28 (58.3%)
Antiagregación	5 (10.4%)
PDN, HCQ, inmunosupresores	16 (33.3%)
BOSENTAN	1

pecto al tratamiento, el 33% seguían algún tratamiento inmunosupresor o corticoideo y más de la mitad de los pacientes (58%) precisaban tratamiento vasodilatador. Un 10% recibían tratamiento antiagregante, y ninguno anticoagulación.

La tabla 2 recoge los resultados del estudio semicuantitativo y semicualitativo realizado con los métodos de evaluación empleados y entre 2 observadores diferentes. Siendo el MO la prueba de referencia, destacar que en el caso del número de asas y la identificación de las áreas avasculares un gran número de pacientes clasificados como normales mediante la LC, presentaban hallazgos patológicos en el MO. Así se observan

11/25 en nº de asas; 12/19 para las áreas avasculares y no menos importante la "no" detección de hemorragias en 8/11 de los pacientes. Por el contrario, si observamos los datos referentes a la presencia de megacapilares y dilataciones los resultados patológicos se detectaron en 4/6 y 18/23 respectivamente, siendo los clasificados como normales de forma correcta 35/36 y 18/19. Los resultados varían dependiendo de la alteración capilaroscópica que describamos.

Al realizar el análisis estadístico se obtienen los datos recogidos en la tabla 3. El valor predictivo (VP) negativo se sitúa por encima del 88% en todas las variables, así como la sensibilidad. Mientras que el VP positivo y la especi-

**TABLA 2**

**RESULTADOS OBTENIDOS CON LA LC Y MO**

		<b>Lupa de contacto</b>	
		<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>
<b>Microscopio óptico</b>	Nº de Asas	Normal	15
		Anormal	2
	Áreas Avasculares	Ausentes	23
		Presentes	0
	Dilatación capilar	Ausente	18
		Presente	1
	Tortuosidad	Ausente	23
Presente		0	
Megacapilares	Ausentes	35	
	Presentes	1	
Hemorragias	Ausente	31	
	Presente	0	

copio la correlación interobservador fue de 0.63, 0.40 y 0.20; y la reproductibilidad intraobservador respecto al microscopio óptico de 0.71, 0.55 y 0.40, resultado que debemos interpretar como moderadamente concordante.

Otras limitaciones han sido descritas y se han atribuido a distintos factores como el campo de visión, la prevalencia de las alteraciones analizadas y las características de la población estudiada como por ejemplo: el tiempo de evolución del FR, las manifestaciones y estadio evolutivo de la enfermedad subyacente<sup>22,24,26</sup>.

Distintos estudios clínicos con oftalmoscopios, dermatoscopios y lupa de contacto o superficie, han evidenciado su fiabilidad y equivalencia respecto a la estereomicroscopia (tabla 4). Han demostrado su utilidad en la identificación de los casos de FR como primario (idiopático) o secundario (asociado a enfermedad sistémica autoinmune), mediante oftalmoscopio o dermatoscopio<sup>24,28</sup>; en la evaluación de las alteraciones características de esclerodermia mediante oftalmoscopio<sup>26</sup> o patrón de esclerodermia-dermatomiositis en diversas conectivopatías mediante dermatoscopio<sup>25</sup>. La lupa de superficie se ha mostrado una alta concordancia con el microscopio clásico en la evaluación de la presencia de megacapilares en 7 pacientes con esclerodermia (70 dedos) en el trabajo de Martínez-Sánchez<sup>27</sup>.

El dermatoscopio no modificado ha sido empleado como método de visualización del lecho periungueal en varios trabajos. El más amplio de Bergman, evalúa mediante dermatoscopio a 276 personas: 106 casos (38 FR Primario) y 170 controles, para alteraciones características del patrón de esclerodermia-dermatomiositis; no se realiza comparativa frente al microscopio estándar, sino respecto a los datos de prevalencia de las alteraciones capilaroscópicas en otras series<sup>25</sup>. Bauersachs y Poner, con un dermatoscopio modificado (lente de magnificación, la coloración y la misma fuente lumínica, añadiendo una escala milimétrica y usando gel para ultrasonidos, en vez del aceite de inmersión)

ficidad variaron dependiendo de las alteraciones. El VP positivo por encima del 58%, y la especificidad para las áreas vasculares no supera el 40%, y para las hemorragias el 30%.

El índice de correlación Kappa más bajo se obtuvo para las hemorragias 0,36 (0,05-0,66) y el más alto para la detección de tortuosidades 0,75 (0,56-0,95). El resto de valores quedan reflejados en la tabla 3 b.

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

El estudio de imagen del FR se realiza como método estándar y de referencia mediante un microscopio óptico bifocal que permita la estereomicroscopia. Precisa de un sistema de iluminación mediante luz fría (fibra óptica); y se le pueden adaptar cámaras fotográficas y sistemas de video y digitalización que permiten trabajar con aumentos mayores, obtener reproducciones fotográficas, e incluso realizar estudios sobre el funcionamiento del capilar y su respuesta a estímulos y tratamientos<sup>13,17,19,23</sup>. Sin embargo en la práctica clínica diaria, interesan sistemas que permitan una evaluación fiable y rápida del paciente con FR. En este sentido se han empleado instrumentos de óptica portátiles como los dermatoscopios, oftalmosco-

pios y lupas de superficie<sup>4,23</sup>.

En nuestro trabajo los resultados de evaluación del lecho ungueal mediante la realización de una capilaroscopia, muestran un grado de concordancia entre los dos métodos aplicados excelente (el estereomicroscopio y la lupa) cuando la valoración queda dentro de la normalidad. Mostrando la LC frente al MO una infravaloración de la presencia de alteraciones morfológicas, como la presencia de hemorragias y de áreas avasculares. Esto obedece probablemente más a la variabilidad interobservador que a limitaciones de la técnica o del aparato utilizado. Recientemente ha sido publicado un estudio de Baron y cols donde comparaban la concordancia en la evaluación de la capilaroscopia entre reumatólogos y la observación realizada con microscopio y oftalmoscopio<sup>31</sup>; 4 Reumatólogos analizaron dos dedos de una mano en 13 pacientes con esclerodermia y 2 controles sanos, obteniendo unos índices de concordancia entre los observadores (índice kappa) para la presencia o ausencia de asas dilatadas, megacapilares y áreas avasculares de 0.43, 0.54 y 0.19 respectivamente y respecto al microscopio una concordancia intra-observador de 0.61, 0.56 y 0.31. En la evaluación con el dermatos-

evaluaron 18 pacientes con FR. El índice de correlación kappa fue superior a 0.9 en capilares dilatados, megacapilares, áreas avasculares y microhemorragias, e inferior a 0.8 para la presencia de capilares ramificados<sup>28</sup>.

Mediante oftalmoscopia, Ranft y cols detectaron hemorragias: 68%, reducción en el número de capilares: 79%, áreas avasculares: 79% y dilataciones capilares: 84%; en 19 pacientes con esclerodermia (190 dedos). Obteniendo una correlación de aproximadamente el 80% con el microscopio (26), Anders y Schattenkirchner (24) realizaron un estudio prospectivo cegado, para evaluar la equivalencia entre el estereomicroscopio y un oftalmoscopio en la evaluación de 26 pacientes con FR. A diferencia de nuestro estudio, ellos muestran los resultados en función no solo de los pacientes reclutados para el estudio sino también del número de dedos estudiados. En la observación de capilares gigantes, áreas avasculares (pérdida de más de 4 capilares) y capilares con cruces la correlación tenía un índice kappa superior a 0.9; y para alteraciones consideradas como menores y no diferenciadoras entre FR primario y secundario (área avascular con deleción de menos de 4 capilares y tortuosidad con menos de 3 entrecruzamientos por capilar) de 0.8. En la identificación de los casos como sospechosos de FR primario o secundario la correlación fue de 1; pues ninguna alteración significativa clínicamente, fue distinta entre los dos métodos empleados. La presencia de hemorragias no se evaluó. El tiempo medio de evolución del FR era de 8 ± 12 años, mientras que en nuestra serie más de la mitad de los pacientes solo tenían un tiempo de evolución de 0 a 2 años. Es posible que en estadios precoces las anomalías morfológicas observables en la capilaroscopia no sean todavía manifiestas<sup>18,21,22</sup>.

La capilaroscopia con Lupa de Contacto con luz incorporada, permite la evaluación rápida de los pacientes con FR. Sin embargo, los resultados dependerán de la experiencia del observador. Esto debe ser mejorado estableciendo

**TABLA 3A**

**VALORES DE LAS PRUEBAS DEL DIAGNÓSTICO**

	Nº Asas	Áreas vasc.	Dilatación	Tortuosidad	Megacapilar	Hemorragia
Sensibilidad (%)	88%	100	95	100	97	100
Especificidad (%)	56%	37	78	74	67	27
Índice de Validez (%)	69%	71	86	88	93	81
Valor predictivo + (%)	58%	66	78	82	95	79
Valor predictivo - (%)	88%	100	95	100	80	100
Prevalencia (%)	40%	55	45	55	86	74
Razón de verosimilitud +	2.0	1.6	4.4	3.8	2.9	1.4

**TABLA 3B**

**ÍNDICE KAPPA**

	Kappa	IC 95%	
Asas	0.41	0.16	0.65
Áreas vasc.	0.39	0.16	0.62
Dilatación	0.72	0.51	0.92
Tortuosidad	0.75	0.56	0.95
Megacapilar	0.69	0.36	1.00
Hemorragia	0.36	0.05	0.66

una semiología homogénea, haciendo una evaluación sistemática, reglada e invirtiendo recursos (especialmente tiempo) en el conocimiento de la misma<sup>4,14</sup>. De esto depende la utilidad universal de la descripción realizada. Frente al coste, tanto en recursos materiales como en tiempo de consulta, los sistemas de lupa de contacto o de superficie, el oftalmoscopio y el dermatoscopio, permiten una visualización rápida y eficiente, aunque perdiendo la posibilidad de obtención de imágenes. La Cp puede ser considerada una técnica para la predicción de la afectación microvascular en las enfermedades del tejido conectivo<sup>4,15,16,22,23</sup>. Aunque, no debemos establecer el diagnóstico de esclerodermia u otra colagenosis basándonos exclusivamente en los hallazgos de la Cp, tampoco podemos descartar una sospecha ante una Cp normal<sup>4,17,23</sup>. La Cp del lecho ungueal realizada por personal entrenado es una técnica sencilla, e inocua, lo que sumado al bajo coste la con-

vierte en una técnica imprescindible hoy en las consultas de Reumatología. Es posible que en estadios precoces las anomalías morfológicas observables en la capilaroscopia no sean todavía manifiestas por lo que los resultados deben de ser evaluados con cautela. Estudios con un mayor número de pacientes son necesarios para poder saber el valor real de la lupa de contacto en nuestras consultas.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Le Roy, EC, Medsger, TA Jr. Raynaud's phenomenon: A proposal for classification. Clin Exp Rheumatol 1992; 10 (5): 485-8
- 2.- Allen, EV, Brown, GE. Raynaud's disease: A critical review of minimal requisites for diagnosis. Am J Med Sci 1992; 183-87.
- 3.- Block, JA, Sequeira, W. Raynaud's phenomenon. Lancet 2001, Jun (23); 357:2042-48.
- 4.- Martínez Sánchez FG. La capilaroscopia. En: Técnicas de diagnóstico y tratamiento en Reumatología. Monografías SER. Nº 1-2004.
- 5.- Maricq, HR, Carpentier, PH, Weinrich,



**TABLA 4**

**VARIACIÓN DE LA CONCORDANCIA EN VARIOS ESTUDIOS (POR NÚMERO DE PACIENTES)**

		MO <sup>1</sup>	Lupa <sup>1</sup>	MO <sup>2</sup>	Oftalm <sup>2</sup>	MO <sup>3</sup>	Dermat <sup>3</sup>
N total		48		19			
Nº de Asas	Disminuido	52 %	33.33 %	79 %	79 %		
Áreas Avasculares	Presentes	39.6 %	14.6 %	68.4 %	79 %	39 %	39 %
Dilatación capilar	Presente	48 %	39.6 %	89.5 %	84,2 %	33 %	33 %
Tortuosidad capilar	Presente	39.6 %	29 %			33 %	33 %
Megacapilares	Presentes	12.5 %	10.4 %			33 %	33 %
Hemorragias	Presente	23 %	6.25%	68.4 %	68.4 %	39 %	39 %

1 Santos 2007, 2 Ranft 1987, 3 Bauersachs 1997<sup>18</sup>

MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993; 20 (1):70-6

6.- Freedman, RR, Mayes, MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (7):1189-91

7.- Ling, SM, Wigley, FM. Raynaud's phenomenon in older adults: diagnostic considerations and management. *Drugs Aging* 1999; 15 (3):183-95

8.- Maricq, HR, Carpentier, PH, Weinrich, MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24 (5):879-98

9.- Maricq, HR, Weinrich, MC, Valter, I, et al. Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud's phenomenon, or scleroderma spectrum disorders. *J Rheumatol* 1996; 23 (12):2068-78

10.- Maricq, HR, Jennings, JR, Valter, I, et al. Evaluation of treatment efficacy of Raynaud phenomenon by digital blood pressure response to cooling. *Raynaud's Treatment Study Investigators. Vasc Med* 2000; 5 (3):135-40

11.- Brennan, P, Silman, A, Black, C, et al. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (5):357-61

12.- Ervasti, O, Hassi, J, Rintamaki, H, et al. Sequelae of moderate finger frostbite as assessed by subjective sensations, clinical signs, and thermophysiological responses. *Int J Circumpolar Health* 2000; 59 (2):137-45

13.- Anderson, ME, Allen, PD, Moore, T, et al. Computerized nailfold video capillaroscopy--a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2005; 32 (5):841-8

14.- Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capillaroscopia en las unidades de reumatología. Uso y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(9): 514-520.

15.- Maricq HR, Le Roy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-28.

16.- Maricq HR, Harper FE, Khan MM et al. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1:195-205.

17.- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27 (1): 155-60.

18.- Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paulino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement ?. *Rheumatology* 2006; 45(Suppl 4): IV43-IV46.

19.- Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2000; 27 (2): 1574-76.

20.- Suter, LG, Murabito, JM, Felson, DT, Fraenkel, L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4):1259-62

21.- Landry, GJ, Edwards, JM, McLafferty, RB, et al. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort. *J Vasc Surg* 1996; 23 (1):76-85

22.- Ter Borg, EJ, Piersma-Wichers, G, Smit, AJ, et al. Serial nailfold capillary microscopy in primary Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24 (1):40-7

23.- Cutolo, M, Grassi, W, Cerinic, MM.

Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (11):3023-30

24.- Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis.* 2001 Apr; 60(4):407-9

25.- R. Bergman, L. Sharony, D. Schapira, M. A. Nahir, and A. Balbir-Gurman The Handheld Dermatoscope as a Nail-Fold Capillaroscopic Instrument *Arch Dermatol*, August 1, 2003; 139(8): 1027 - 1030

26.- Ranft J, Lammersen T, Heidrich H. In vivo capillary microscopy findings and ophthalmoscopy findings in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1987 Oct;30(10):1173-5

27.- Martinez-Sanchez FG, Collantes-Estevéz E, Sanchez-Guido P. Capillaroscopie peri-ungueale, une nouvelle methode simple et peu onereuse. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992, 59(4),294.

28.- Bauersachs RM, Loner F. The poor man's capillary microscope. A novel technique for the assessment of capillary morphology. *Ann Rheum Dis* 1997;56:435-437.

29.- Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port.* 2007 Jan-Mar;32(1):29-36

30.- Beltrán E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol.* 2007 May;156(5):892-8. Epub 2007 Mar 28

31.- Baron M, Bell M, Bookman A, Buchignani M, Dunne J, Hudson M, Jerome D, Johnson SR, Jones N, Kaminska E, Lupton T, Mathieu JP, Pope J, Steele R, Taillefer S. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2007 Aug;26(8):1268-74. Epub 2006 Dec 9

# Síndrome de Sjögren

FERNÁNDEZ-CARBALLIDO C\*, ROSAS J\*\*, SANTOS G\*\*, JOVANÍ V\*, MARTÍN-DOMENECH R\*\*, IBERO I\*, ROMÁN J\*\*\*, RAMOS-CASALS M\*\*\*\*

\*Reumatología. Hospital General de Elda. Alicante.

\*\*Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

\*\*\*Reumatología. Hospital Dr. Peset. Valencia

\*\*\*\* Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona

Correspondencia: Cristina Fernández Carballido - Sección Reumatología - Hospital de Elda - Ctra. de Sax s/n - 03600 Elda - Alicante

✉ fernandez\_cri@gva.es

## INTRODUCCIÓN

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<sup>1</sup>. 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<sup>1,2</sup>: hígado, riñón, pulmón, sistema nervioso, etc (manifestaciones extraglandulares).

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.

## EPIDEMIOLOGÍA

El SS es de distribución universal, especialmente entre los 40 y 60 años, con predominio femenino (9:1). La frecuencia de la enfermedad en la población general no se conoce con exactitud. 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. La prevalencia varía entre 0.5-4% de la población adulta, según los criterios diagnósticos utilizados<sup>3,4</sup>.

## 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<sup>5</sup>.

Se han acumulado evidencias serológicas, moleculares y experimentales que apuntan a los virus como los principales

factores etiopatogénicos en las 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<sup>6-8</sup>. 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<sup>9</sup>.

Por otro lado, 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<sup>10</sup>. Además, se ha demostrado la expresión del oncogén *myc* en las glándulas salivares.

### Factores predisponentes

#### 1. 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<sup>11</sup>. 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.

### 2. 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 probablemente 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<sup>12</sup>, 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 libe-

ran citoquinas<sup>13</sup>. Se ha descrito expresión de m-RNA de determinadas citoquinas en las células mononucleares de las glándulas salivares, ya sea proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  o la IL-1 $\beta$  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 $\beta$ <sup>14,15</sup>. Además, los pacientes con SSP presentan tendencia a la inversión del cociente CD4/CD8 en sangre periférica<sup>16</sup>, 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.

### 3. Factores genéticos

El hecho de que los pacientes con SS, primario o secundario, muestren tendencia a presentar agregación familiar y que sus familiares presentes mayor incidencia de otras conectivopatías y autoanticuerpos, sugiere que factores genéticos pueden tener importancia en la etiopatogenia de la enfermedad<sup>17-19</sup>.

Se ha descrito asociación de la enfermedad con diferentes antígenos del HLA, la mayoría con DR3, aunque también con DR2, DRw53 y DR5. También los anticuerpos anti-Ro y anti-La se han asociado con DR3<sup>20</sup> e incluso se ha descrito expresión de antígenos HLA-DR en las células epiteliales salivares de los pacientes con SSP y que los linfocitos presentes en las glándulas salivares producen IFN- $\gamma$  capaz de estimular la síntesis de HLA-DR, así como la inhibición de dicha síntesis por anticuerpos monoclonales anti-IFN- $\gamma$ .

Los estudios familiares, indican, sin embargo, la presencia de genes adicionales, autosómico dominantes, no relacionados con el HLA o los genes de las inmunoglobulinas, en la predisposición al SS<sup>21</sup>.

### HISTOLOGÍA

El SSP se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario, de predominio

CD4 en forma de acúmulo focal de células mononucleares en diversos órganos glandulares y extraglandulares<sup>22</sup>. En las glándulas salivares es conocido como sialoadenitis focal.

Se pueden encontrar infiltrados aislados entre los lóbulos, aunque los acinos y ductos alejados de los focos linfocitarios no muestran infiltración relevante alguna. El estroma de la glándula está conservado, lo que lo diferencia del linfoma. Puede observarse acúmulo de células mioepiteliales en los ductos salivares que producen la obliteración de los mismos, sin embargo, pueden aparecer en el linfoma y la sarcoidosis. Una gran proporción de las células linfoplasmocitarias infiltrantes contienen IgG e IgA, lo que sugiere un papel activo en la producción de autoanticuerpos. Con la evolución de la enfermedad continúan apareciendo infiltrados sin apenas fibrosis.

Aunque el hallazgo de al menos un focus (definido como un acúmulo de más de 50 linfocitos por 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular salivar) es muy sugestivo de SS<sup>23</sup> no es absolutamente específico, puesto que puede observarse también en ancianos sanos o pacientes con otras enfermedades<sup>24,25</sup>, si bien no se produce un aumento de infiltración linfocitaria durante el envejecimiento. Dado que en ancianos se puede apreciar la presencia de atrofia del parénquima y fibrosis, en ocasiones con linfocitos aislados dispersos, quizás estos hallazgos debieran constituir una exclusión como criterio diagnóstico.

Merece la pena recordar que la Sialoadenitis crónica es un hallazgo frecuente en biopsias de glándulas salivares pero no se asocia con el SS ni con estadios finales del mismo<sup>22</sup>. Sin embargo, si se considera la presencia de colecciones focales o Sialoadenitis Focal Linfocítica la mayoría de los autores consideran que la biopsia es el método más específico para confirmar el diagnóstico de SS.

Las indicaciones para realizar una biopsia de glándulas salivares menores dependen de la población de pacientes y de la disponibilidad de personal experto

en su realización e interpretación, pero éstas podrían incluir: la confirmación de un diagnóstico de sospecha de SS, especialmente cuando existen manifestaciones sistémicas o extraglandulares, así como para la exclusión y el diagnóstico diferencial de otras patologías que cursan con xerostomía e hipertrofia glandular.

La biopsia se suele realizar en glándula salivar menor, a nivel labial, por su accesibilidad e infrecuentes complicaciones. Se realiza la extracción de las glándulas mediante incisión en la mucosa labial inferior, debiendo tomarse de una zona con aspecto macroscópico normal, que sea suficiente para contener al menos 4 glándulas.

La clave diagnóstica es la presencia de acúmulos focales de linfocitos, a menudo centrales dentro del lóbulo. Se recomienda la estimación del grado de infiltración, con puntuación del número de focus<sup>23-27</sup>, y el cálculo de una puntuación media de las glándulas evaluadas<sup>26</sup> basada en el número de focus, en ausencia de atrofia o fibrosis.

La biopsia forma parte de todos los Criterios de clasificación, constituyendo en algunos un punto imprescindible para la clasificación de un paciente como SSP. En los criterios Europeos<sup>28</sup> y en los de Consenso Americano-Europeo<sup>29</sup> se requiere la objetivación de al menos 1 focus. La presencia de al menos 1 focus ofrece buena relación entre sensibilidad y especificidad (82,4% y 86,2% respectivamente)<sup>30</sup>. Otros métodos como la inmunohistología cuantitativa, o la evaluación de diferentes secciones separadas al menos 200  $\mu\text{M}$ , mejora la especificidad hasta el 94,4%, sin cambios en la sensibilidad.

Entre los factores que podrían predecir un resultado positivo de la biopsia, se ha detectado que el aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG > 1482 mg/dl tiene alta especificidad (97%) pero baja sensibilidad (40%)<sup>31</sup>.

Algunos estudios han encontrado relación entre el grado de infiltración linfocitaria y la presencia de queratoconjuntivitis y positividad de los autoanticuerpos<sup>22,32,33</sup>. Los pacientes con

mayor grado de infiltración presentan un inicio de la enfermedad más precoz y mayor número de manifestaciones extraglandulares<sup>34</sup>. En cualquier caso, y en opinión de muchos autores, los hallazgos histopatológicos típicos continúan siendo lo más cercano al patrón oro de todas las pruebas disponibles en la actualidad para el estudio del SS.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Manifestaciones clínicas glandulares

En la mayoría de los pacientes es el estudio de los síntomas de hiposecreción glandular, habitualmente xerostomía y xeroftalmia, la clave para llegar al diagnóstico del SS. Con frecuencia, el paciente no refiere síntomas hasta que se le pregunta por ellos.

#### 1. Xerostomía

Las glándulas salivales producen un volumen normal variable de 500 a 1000 ml diarios. El 90% se segrega en las glándulas salivales mayores (parótida, submaxilar y sublingual) y el 10% restante en las menores (labiales, palatinas, glosopalatinas y linguales). El flujo salival (FS) basal o no estimulado depende principalmente de las glándulas submaxilares, sin embargo, el FS estimulado proviene en gran medida de las glándulas parótidas<sup>35,36</sup>.

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad en la boca. Aunque en sí misma no es una enfermedad puede alterar la calidad de vida, especialmente en población anciana. Sin embargo, puede ser el síntoma que oriente al clínico de la presencia del SS. En ocasiones no se manifiesta hasta que se ha perdido el 50% del volumen de saliva normal. Aparece cuando hay afectación multiglandular, pues la pérdida de una glándula por un tumor no la causa. La prevalencia de xerostomía en población general alcanza el 30%<sup>37,38</sup>, predomina en mujeres y aumenta con la edad<sup>39-43</sup>, sin embargo, en el SSP es con frecuencia el síntoma de presentación.

#### 1.1. Causas de xerostomía

Las causas de xerostomía son múltiples. Las más importantes se señalan en la

Tabla 1. Además del SS, destacan por su frecuencia la involución senil, el uso de fármacos con acción xerogénica, radioterapia cervical y la infección por virus sialotropos.

#### 1.1.1. Síndrome de Sjögren

La xerostomía afecta al 90% de los pacientes con SSP<sup>44</sup>. En el SS secundario, la frecuencia e intensidad suele ser menor. Del 50 al 100% de los pacientes con SSP presentan FS disminuidos, algunos de 0 ml<sup>45</sup>.

#### 1.1.2. Virus sialotropos

Diversos virus sialotropos, como VHC<sup>46-48</sup> y VIH, pueden provocar xerostomía y signos y síntomas superponibles a los del SSP, aunque con menor frecuencia de Anti-Ro y anti-La. En la actualidad la presencia de VHC es criterio de exclusión de SSP.

#### 1.1.3. Envejecimiento y xerostomía.

En ancianos, la xerostomía con frecuencia se desarrolla por atrofia glandular. A diferencia del SS, la atrofia senil afecta de forma característica a las glándulas submaxilares y, se suele obtener respuesta a la estimulación del FS con sialogogos, como la pilocarpina.

En su aparición pueden intervenir mecanismos propios del envejecimiento, como la disminución del estímulo de los receptores periféricos. Sin embargo, la causa más frecuente en esta edad, es el uso de fármacos con acción xerogénica, presente en más del 50% de los ancianos<sup>49,50</sup>.

#### 1.1.4. Fármacos

Son numerosos los fármacos capaces de disminuir la secreción salival<sup>51</sup> (Tabla 2). Los más frecuentes son: antihistamínicos, sedantes y antidepresivos, especialmente los tricíclicos, por su acción anticolinérgica. Las asociaciones entre ellos, frecuentes, pueden incrementar el efecto xerogénico.

## 1.2. Manifestaciones clínicas

La xerostomía se hace presente con la sensación consciente de la falta de saliva o de humedad bucal.

#### 1.2.1. Síntomas

La xerostomía suele iniciarse de forma insidiosa. Según la intensidad podemos encontrar: halitosis y alteración del

**TABLA 1**

**CAUSAS DE XEROSTOMÍA**

- Fármacos
- Radioterapia cervical
- Síndrome de Sjögren
- Envejecimiento
- Miscelánea:
  - Deshidratación
  - Respiración bucal
  - Obstrucción nasal
  - Enfermedades psiquiátricas
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
  - Diabetes mellitus
  - Hiperlipoproteinemia V
  - Gastritis atrófica
  - SIDA
  - Infección por VHC

**TABLA 2**

**FÁRMACOS QUE PRODUCEN XEROSTOMÍA**

- Antihistamínicos
- Antidepresivos
- Antiparkinsonianos
- Antisicóticos
- Ansiolíticos
- Anorexígenos
- Diuréticos
- Clonidina
- Descongestivos
- Didanosina (DDI)

**TABLA 3**

**CAUSAS DE AUMENTO DE TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

Unilateral	Bilateral
Infección bacteriana	Infección vírica
Sialoadenitis crónica	Sdme Sjögren
Obstrucción	Amiloidosis
Neoplasia	Sarcoidosis
Bilateral	Hiperlipidemia
	Alcoholismo/Cirrosis
	Acromegalia
	Anorexia

sabor de los alimentos; disestesias, ardor o quemazón bucal y labial; dificultad para hablar y para comer alimentos sólidos, que puede llevar a pérdida de peso; intolerancia para alimentos ácidos. Por precisar beber incluso por la noche, puede alterar el sueño y provocar nicturia. En casos graves el paciente lleva consigo una botella de agua, para alivio sintomático. Los pacientes con prótesis dentales presentan dificultades para su adaptación, con frecuentes sobreinfecciones y molestias.

*1.2.2. Signos*

En pacientes con SS, la xerostomía con frecuencia es grave y el FS obtenido incluso tras estímulo potente con Pilocarpina puede ser de 0 mL<sup>52</sup>. Se debe inspeccionar la presencia de saliva en el suelo de la boca, alrededor del frenillo lingual, ya que su ausencia o disminución indica xerostomía grave. Las mucosas aparecen menos húmedas, enrojecidas y con pérdida de su brillo y la lengua puede estar depapilada y con fisuras.

Con la hiposecreción salival se pierde el efecto tampón de la saliva y se incrementa la aparición de Caries por predominio de flora cariogénica (*Streptococcus mutans*), que puede agravarse con la presencia frecuente de enfermedad periodontal. En estos pacientes la caries se presenta con rapidez, con un patrón característico; afectación de la zona cervical de la pieza dentaria en zonas poco frecuentes como los incisivos<sup>51</sup>.

La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans*<sup>53-56</sup>. En los pacientes con SS, la prevalencia de candidiasis oral alcanza el 70%. Se manifiesta con un cuadro clínico característico denominado Candidiasis eritematosa crónica: aparece en el 30% de los pacientes e indica hiposecreción grave y es la responsable de ardor y quemazón bucal, intolerancia a alimentos ácidos y picantes. La mucosa bucal se encuentra enrojecida, puede provocar atrofia papilar del dorso de la lengua y puede aparecer queilitis. Dado que la flora bucal de sujetos normales

contiene *Candida albicans* en pequeña cantidad (25%) sin síntomas, para el diagnóstico de este proceso se precisa la presencia de síntomas y el crecimiento de colonias de *Candida albicans* en frotis oral en medio de Sabouraud. El diagnóstico se confirma con la mejoría con antifúngicos. El factor más importante para la colonización oral por *Candida albicans* en los pacientes con SS y xerostomía es el resultado del FS basal y/o estimulado<sup>56</sup>.

La hipertrofia o aumento de tamaño de las glándulas salivares ocurre en el 30-50% de los pacientes con SS. Es habitualmente firme, difusa y no se observa inflamación. Los cambios son más evidentes en las parótidas, pero también pueden afectarse las submandibulares. Puede ser episódico, con inflamación y posterior reducción a lo largo de pocas semanas, o crónico. Cuando la glándula está dura o tiene consistencia nodular hay que sospechar una neoplasia. Debe descartarse siempre la presencia de otras causas de hipertrofia glandular (tabla 3), mediante pruebas de imagen como ecografía, TAC, RNM e incluso sialografía.

*1.3. Evaluación diagnóstica*

El diagnóstico de xerostomía se basa en la demostración objetiva de la hiposecreción, mediante la medición del flujo salival (sialometría). Para el diagnóstico diferencial de la xerostomía nos apoyaremos en pruebas que analizan tanto la función (gammagrafía salival, FS estimulado) como la estructura (biopsia labial) de las glándulas salivales.

*1.3.1. Sialometría*

Para la medición del FS, se utilizan diversos procedimientos, dependiendo que se recoja saliva de una o de todas las glándulas (pluriglandular).

A) Estudio del flujo salival basal o no estimulado

En la población general el FS basal varía ampliamente. Se realiza por la mañana, entre las 9 y las 11 horas, durante 5-15 minutos según las técnicas y siempre tras 1 hora, al menos, sin estímulos; comer, beber, fumar o cepillado dental<sup>57</sup>.

Se puede obtener FS proveniente de una glándula mediante canalización de la misma o saliva completa pluriglandular, que es lo habitual en la práctica. Para recolectar la saliva completa, se recoge el FS mediante la técnica de salivación: con el paciente sentado y tras una deglución previa, el paciente va depositando en un recipiente graduado, la saliva que de forma espontánea le llega a la boca. En nuestro caso, utilizamos como recipiente una jeringa de material desechable de 5 ml, a la que se adapta en la porción inferior un tapón para evitar la pérdida de muestra y en la porción superior un cono realizado con material plástico (Figura 1). Se considera normal si el FS es > 1.5 ml en 15 minutos<sup>57</sup>.

**B) Estudio del flujo salival estimulado**

Nos aporta información de la capacidad de secreción de las glándulas salivales ante estímulos, es decir, la “reserva glandular”. Tiene interés no sólo diagnóstico, también terapéutico, pues señala qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento sialogogo.

Los métodos de recogida son los mismos que para el FS basal, tanto para una glándula como para saliva completa. Los estímulos principales son: 1) Gustativos: zumo de limón (0.1 ml/ácido cítrico)<sup>2</sup>. 2) Mecánicos: se suele utilizar goma de parafina, que se mastica, durante 2 a 5 minutos<sup>57</sup>. 3) Farmacológicos: Algunos autores abogan por el uso de la pilocarpina, con acción sialogoga potente a partir de la primera hora tras su administración, persistiendo durante dos o tres horas (Figura 2). Primero se recoge el flujo basal, se administran 5 mg vía oral y se repite el flujo salival una hora después. Consideramos normal un FS estimulado >1.5 ml en 15 minutos. Los efectos secundarios son escasos (11%), leves y autolimitados, como sudoración o náuseas<sup>58</sup>. Debería evitarse su uso en cardiopatas y asmáticos. No obstante, se aconseja disponer de atropina (subcutánea o intravenosa), para complicaciones graves.

Las ventajas de utilizar pilocarpina en la prueba de flujo salival estimulado (prueba de pilocarpina) son múltiples<sup>58</sup>:

- a) Valora la gravedad de la xerosto-

mía ya que evalúa la reserva funcional glandular.

- b) Indica qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y la dosis tolerada sin complicaciones.

- c) Puede utilizarse para el control de la respuesta del tratamiento a lo largo del tiempo.

- d) Puede servir de referencia para el uso de otras sustancias sialogogas.

- e) Es una prueba sencilla que se puede realizar en la consulta.

**1.3.2. Gammagrafía salival**

La gammagrafía de glándulas salivales con Tecnecio 99m (99mTc) es un procedimiento muy sensible, para el estudio de la función de las glándulas salivales. La información dinámica que aporta es mayor que la anatómica. Las células de los conductos intralobulares de las glándulas salivales tienen la capacidad de concentrar aniones del tipo 131I y 99mTc, permitiendo la visualización de la glándula. Sólo la glándula parótida y submandibular son capaces de concentrar el 99mTc de forma suficiente, que permite su visualización. Durante la prueba se obtienen imágenes “calientes” (Figura 1), correspondientes a actividad en las glándulas salivales y también a nivel de tiroides, mucosas bucal y nasal<sup>59</sup>.

**A) Técnica**

Se realiza en ayunas, para evitar el estímulo de la masticación. No se suprime la captación tiroidea con yodo, ya que se suele comparar con la captación de las glándulas salivales y puede informar de patología tiroidea, frecuente en pacientes con SS.

Se administran 10 milicurios (mCi) intravenosa de 99mTc pertechnetato y se obtienen imágenes que valoran la vascularización y la capacidad para concentrar el trazador.

**B) Estudio normal**

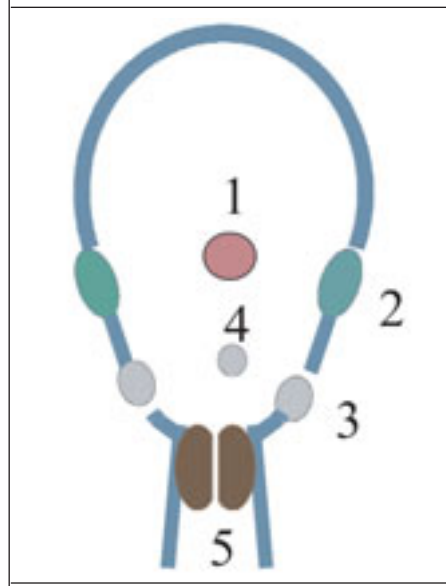
Se desarrolla en tres fases<sup>60</sup>:

- Fase de aflujo vascular. Revela un flujo bilateral y simétrico a las glándulas salivales.

- Fase de concentración. Se produce marcado aumento de actividad, gradual y simétrico, en las glándulas parotídeas y submandibulares, durante los prime-

**FIGURA 1**

**IDENTIFICACIÓN DE LA ANATOMÍA EN UNA GAMMAGRAFÍA SALIVAL NORMAL**



Detalles de captación de: (1) mucosa nasal, (2) glándulas parótidas, (3) glándulas submaxilares, (4) captación correspondiente a mucosa bucal y (5) glándula tiroidea.

ros 5-15 minutos.

- Fase secretora. En los minutos 15 a 30 postinyección, la actividad intraglandular disminuye tanto a nivel parotídeo como submandibular y el 99mTc se transporta a la saliva, apareciendo y aumentando la actividad en boca. A los 60 minutos, la actividad en boca es mayor que en las glándulas. Tras estímulo con limón, el vaciamiento de la glándula parótida es mucho más rápido que en la glándula submandibular y aparece captación en boca.

**C) Estudio patológico**

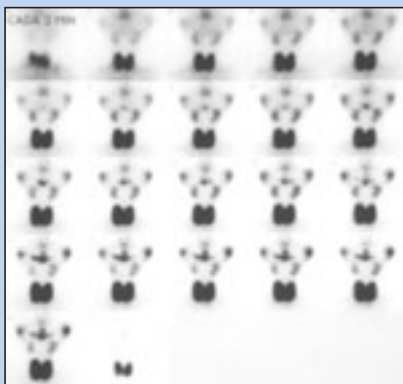
La alteración de la gammagrafía salival por hipofunción glandular quedó definida en 1971 por Schall (61). Lo dividió en cuatro grados:

- Grado I (normal). Rápida captación del trazador por las glándulas salivales en los primeros 10 minutos, con concentración progresiva y excreción a la cavidad oral a los 20-30 minutos. Al final de la prueba la actividad en boca es mayor que en las glándulas salivales (Figura 2).

- Grado II (leve). La dinámica puede ser normal, pero con disminución en la concentración del trazador; o una capta-

**FIGURA 2**

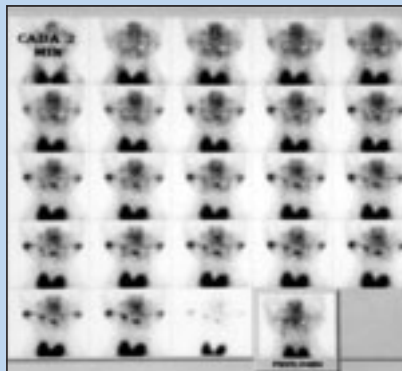
**GAMMAGRAFÍA NORMAL, GRADO I**



*Se aprecia una dinámica normal tanto en la captación como en la excreción.*

**FIGURA 3**

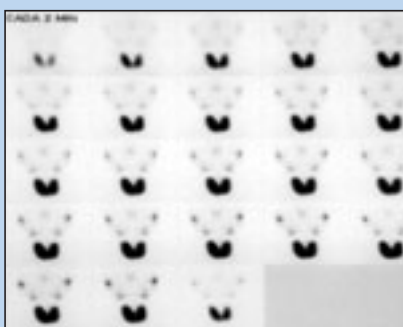
**GAMMAGRAFÍA SALIVAL CON AFECCIÓN LEVE O GRADO II**



*Se observa una adecuada captación glandular con enlentecimiento de la excreción.*

**FIGURA 4**

**GAMMAGRAFÍA SALIVAL CON AFECCIÓN MODERADA O GRADO III**



*Existe marcado enlentecimiento tanto de la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba.*

**FIGURA 5**

**GAMMAGRAFÍA CON AFECCIÓN GRAVE O GRADO IV**



*No se aprecia actividad glandular a lo largo del estudio.*

también ser útil si el paciente no colabora o no realiza correctamente la prueba de FS basal. Diversos estudios demuestran buena relación entre el resultado de la gammagrafía salival y el FS basal y estimulado (58,59). En un estudio reciente en 117 pacientes con xerostomía, el 70% con SSP, al comparar el resultado de la gammagrafía salival (patrón de referencia funcional) con las pruebas de flujo salival basal y estimulado con pilocarpina, se obtuvieron los siguientes resultados (58,63,64):

a) El FS basal normal, se correlacionó con un grado I (normal) o II (disfunción leve), en la gammagrafía salival. Sin embargo, el FS basal disminuido no permitió discriminar entre un resultado de la gammagrafía salival normal (grado I) ó patológico (grados II, III, IV).

b) Los pacientes con FS basal disminuido que no respondían a Pilocarpina, presentaban afectación avanzada (grados III y IV) en la gammagrafía salival.

Los resultados de este estudio, indican que el FS basal, es una herramienta útil para objetivar la xerostomía. Puesto que el FS estimulado con Pilocarpina, correlaciona con la gammagrafía salival, se podría evitar en muchas ocasiones la realización de la misma.

–Otras indicaciones:

a) Anomalías del desarrollo glandular: En agenesia o aplasia glandular.

b) Procesos glandulares obstructivos: Presenta un patrón característico: captación normal y retraso o incluso ausencia de la eliminación.

c) Fístulas y lesiones traumáticas: Evitaría la realización de sialografías.

d) Comprobación postcirugía: Entre otros, sería útil en la comprobación de la extirpación total glandular en el manejo terapéutico tumoral.

*1.3.3. Biopsia labial*

Es una técnica que per se no demuestra la presencia de xerostomía. Sin embargo, en el estudio de pacientes con xerostomía, la biopsia labial, como ya se ha comentado previamente en el apartado de histología, se considera de importancia diagnóstica, puesto que puede diferenciar la involución glandular por la

ción normal con enlentecimiento en la secuencia de la prueba. Al final, la actividad en boca es inferior al normal e igual que en las glándulas salivales (Figura 3).

–Grado III (moderado). Existe marcado enlentecimiento con disminución tanto de la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba (Figura 4).

–Grado IV (grave). Se comprueba ausencia de actividad glandular a lo largo de la prueba (Figura 5).

D) Indicaciones de la gammagrafía

salival

Es una técnica con alta sensibilidad, pero escasa especificidad. La ventaja principal es la visualización dinámica (captación, excreción) de la función y reserva glandular. Su utilidad es escasa para detección y caracterización de masas intra y periglandulares, superada por técnicas de imagen como la ecografía, TAC o RM. Las indicaciones principales son (62):

–Estudio de pacientes con xerostomía. El resultado patológico de esta prueba es uno de los criterios diagnósticos para el SS (grados III o IV). Podría

edad, de patologías que infiltran las glándulas salivales como el SS, sarcoidosis, e incluso tumores como el linfoma.

#### 1.3.4. Otros métodos

La sialografía puede ser útil para la patología obstructiva glandular. La ecografía, TAC y RM de las glándulas salivales, son de elección para el estudio de masas glandulares.

#### 1.3.5. Actitud ante un paciente con xerostomía

En primer lugar, se debe valorar si el paciente recibe fármacos con acción xerogénica y descartar problemas locales. Si subsanados estos, el sujeto continúa con síntomas, se aconseja realizar un FS no estimulado, con dos situaciones posibles<sup>58</sup>:

##### A) Flujo salival basal normal (>1.5 mL)

Se debería repetir el FS y si es normal y mayor de 2 ml, se recomienda vigilar al paciente e insistir en la posible toma de fármacos.

Si el paciente mantiene un FS basal entre 1.6 a 2 ml, se podría solicitar una gammagrafía salival:

–Si la gammagrafía salival es normal (grado I) o leve (grado II), es menos probable que se trate de un SS.

–Aunque poco probable, si el grado de la gammagrafía salival fuera avanzado (III o IV), se debe descartar el SS (afectación ocular, anticuerpos, biopsia labial, datos clínicos de enfermedad sistémica).

##### B) Flujo salival basal disminuido (<1.5 mL)

En este caso la posibilidad de SS, sobre todo en menores de 60 años, es alta. En primer lugar analizaremos el flujo salival estimulado con pilocarpina. Si el FS estimulado es patológico (<1.5 mL), se debe buscar un SS. Si el FS es normal (>1.5 mL), no descarta la existencia del SS, pero se deben tener en cuenta: edad, diabetes mellitus, fármacos o escasa colaboración del paciente en la prueba. En el estudio del SS en estos pacientes, si los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La son negativos, estaría indicada la biopsia labial para llegar al diagnóstico.

## 2. Xerofthalmia

La prevalencia de sequedad ocular o xerofthalmia alcanza al 15% de la población general, si bien menos del 30% tienen SS. Afecta a cerca del 90% de los pacientes con SS<sup>65</sup>. Con frecuencia es el síntoma de debut, asociado o no a xerostomía. Se caracteriza por disminución de la cantidad de producción acuosa lacrimal, manteniendo en muchos casos la producción lipídica y mucinosa de las lágrimas.

### 2.1. Causas

Las causas principales de xerofthalmia, además del SS, son la atrofia glandular senil o el uso de fármacos con acción xerogénica. En los últimos años han aumentado los casos derivados de actividades que precisan nuestra atención, que provocan fatiga ocular o disminución del parpadeo, como exposición prolongada a la televisión u ordenador.

### 2.2. Manifestaciones clínicas

#### 2.2.1. Síntomas

El síntoma principal es la sensación de picor, quemazón, cuerpo extraño o de arenilla ocular que empeora con el parpadeo y mejora con lágrimas artificiales. A diferencia de la blefaritis empeora durante el día, por efecto de la evaporación, irritantes ambientales como el viento, aire acondicionado o el humo. A destacar la intolerancia a las lentes de contacto.

#### 2.2.2. Signos

Según la intensidad del cuadro, se apreciará hiperemia ocular, pérdida del brillo conjuntival, dolor ocular y fotofobia. En pacientes con sequedad importante se aprecian secreciones espesas o filamentosas de mucina, dado que no se puede diluir por el déficit acuoso lacrimal, provocando visión borrosa. A diferencia de las infecciones, en el ojo seco la secreción es blanquecina, escasa y localizada en el ángulo interno ocular.

### 2.3. Evaluación diagnóstica

#### 2.3.1. Pruebas cuantitativas de hiposecreción lagrimal

Se utilizan como pruebas iniciales ante la sospecha de hiposecreción ocular<sup>57</sup>.

A) Menisco interno lagrimal. Util como exploración inicial de la superficie ocular, en pacientes con sospecha de ojo seco. Indica la presencia de hiposecreción. Para su correcta realización se precisa lámpara de hendidura e incluso fluoresceína.

B) Prueba de Schirmer. Es la más usada para medir la hiposecreción lagrimal. Se realiza mediante la valoración de la capacidad para humedecer una tira de papel de 35 mm de longitud y 5 mm de ancho. Sin aplicar anestésico, con un papel de filtro estéril (existen tiras comercializadas, por ejemplo tear test strips, Clement Clarke International Ltd, UK), con el paciente sentado, mirando hacia arriba y separando suavemente el párpado inferior hacia abajo, se coloca la tira de papel, por la parte final redondeada doblada en ángulo recto, en el tercio externo del borde libre del párpado inferior, en contacto con la conjuntiva tarsal. Se considera patológico si es <5 mm en 5 minutos. La sensibilidad y la especificidad es del 77% y 72% respectivamente. Por su facilidad y ausencia de complicaciones importantes se puede realizar en cualquier ámbito clínico. Es una de las valoraciones incluidas en los criterios de clasificación Europeos y grupo de Consenso Americano-Europeo.

#### 2.3.2. Pruebas cualitativas de hiposecreción lagrimal con colorantes

Se utilizan diversos colorantes que tiñen las zonas de epitelio corneal dañadas<sup>57</sup>. Para su correcta interpretación se debe explorar con lámpara de hendidura. Los más usados son Rosa de Bengala, Fluoresceína y Verde de lisamina. Todos son irritantes oculares, por lo que se aconseja irrigar con suero fisiológico.

Es un índice de la gravedad de la lesión ocular. Se aplica una gota del colorante en el fórnix conjuntival inferior que tiñe al epitelio corneal y conjuntival, evidenciando las zonas de queratitis punctata o filamentosas características de la queratoconjuntivitis seca. Con lámpara de hendidura se evalúan las zonas externa, central e interna de cada ojo.

La puntuación de Bijsterveld estable-



ce los siguientes valores en función del grado de tinción: 0: no se tiñe, 1: algunos puntos dispersos, 2: puntos agrupados y 3: se observan manchas y no puntos. Se considera patológico un resultado >4 en cada ojo. La puntuación máxima posible es 18. Esta evaluación es la más específica (81,7%) y tiene además una concordancia suficiente con el test de Schirmer<sup>30,57</sup>.

### 2.3.3. Otras pruebas

El Tiempo de rotura de la película lacrimal (break-up time -BUT-) se considera menos reproducible y tiene menor concordancia con los otros. Es patológico cuando es inferior a 10 segundos en ambos ojos.

La medición de la osmolaridad o niveles lagrimales de lisozima, lactoferrina o B2-microglobulina, no son de utilidad en la práctica clínica.

## 3. Otras mucosas

### 3.1. Sequedad nasal

Se presenta en el 30% de los pacientes con SS. Puede aparecer costras nasales, en ocasiones provoca epistaxis y hasta alterar el olfato. Se debe tener en cuenta en pacientes con SS, pues puede incrementar la xerostomía al dormir con la boca abierta.

### 3.2. Sequedad cutánea

La sequedad cutánea o xerosis aparece en el 30-60% de los pacientes con SS, Se relaciona con la hiposecreción de las glándulas sudoríparas (66). Puede causar prurito y en ocasiones lesiones por rascado.

### 3.3. Sequedad genital

La presencia de sequedad vaginal es multifactorial (67,68). Puede provocar dispareunia y aumento de infecciones locales. Su intensidad no se relaciona con el grado de xerofthalmia o de xerostomía. No se debe olvidar en estas pacientes la zona vulvar que puede provocar síntomas que acompañan a los vaginales.

## Manifestaciones clínicas extraglandulares

El SS puede afectar a cualquier órgano.

Su frecuencia varía según las series, las más frecuentes son las articulares, el fenómeno de Raynaud y la enfermedad tiroidea. Aunque pueden ser evidentes desde el inicio, suelen aparecer en fases avanzadas de la enfermedad, determinando en ocasiones el pronóstico.

### Aparato locomotor

La mayoría refieren artralgiyas y/o artritis, a lo largo de su evolución<sup>69</sup>. La artritis no es erosiva y suele afectar manos y pies, aunque ocasionalmente produce deformidades tipo artropatía de Jacoud. Un 15 % reúnen criterios de fibromialgia<sup>70</sup>. Se han descrito casos de miopatía inflamatoria de comienzo insidioso y de fascitis eosinofílica.

### Fenómeno de Raynaud

Se presenta hasta el 65 % de los pacientes. Puede preceder a los síntomas de sequedad glandular. A diferencia de la Esclerodermia, no aparecen úlceras ni cambios tróficos significativos, aunque puede acompañarse de calcinosis<sup>71</sup>. Se ha relacionado con artritis, vasculitis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, miositis y neuropatía periférica<sup>72</sup>.

### Enfermedad tiroidea

Hasta el 70% de los enfermos con SSP pueden presentar alteraciones tiroideas. Lo más frecuente son las tiroiditis autoinmunes y signos de disfunción tiroidea, clínicos o subclínicos<sup>73,74</sup>, e incluso presencia aislada de anticuerpos antitiroideos.

### Pleuro-pulmonares

Se ha descrito la presencia de EPOC, alveolitis linfocitaria, neumonitis intersticial linfocítica y fibrosis pulmonar. Menos frecuentes, vasculitis, hipertensión pulmonar, que se ha asociado con anticuerpos anticardiolipina, pseudolinfoma y otros. El derrame pleural es infrecuente<sup>75-77</sup>.

El SSP parece ser la conectivopatía en la que la alteraciones funcionales pulmonares son menos frecuentes y pronunciadas. Las más frecuentes son las de vía aérea pequeña y de difusión del CO, aunque no existe buena correlación

entre los hallazgos radiológicos y funcionales. Consideradas en conjunto son más graves y frecuentes en pacientes con SS secundario que en pacientes con SSP, probablemente porque en los primeros están relacionadas con la enfermedad de base. No se detecta correlación con otros hallazgos clínicos o serológicos, salvo mayor afectación de la difusión en los pacientes con fenómeno de Raynaud. Los estudios de seguimiento, muestran que la mayoría no desarrollan enfermedad progresiva pulmonar y ésta se asocia con la presencia de anticuerpos anti-Ro y suele aparecer precozmente en el curso de la enfermedad<sup>78</sup>.

### Gastrointestinales

La disfagia es frecuente y se debe fundamentalmente a la sequedad, aunque estudios con manometría han descrito alteraciones de la movilidad esofágica hasta en el 30%<sup>79</sup>. Con frecuencia presentan dispepsia con gastritis crónica atrófica. En los pacientes con gastritis debería investigarse la presencia de *H pylori*, pues se ha asociado con linfoma MALT en pacientes con SS<sup>80</sup>. Un estudio encontró una prevalencia del 5% de enfermedad celíaca en pacientes con SS, que supone 10 veces más que en la población general<sup>81</sup>.

### Hepáticas

Lo más frecuente es la hepatomegalia y la elevación de la fosfatasa alcalina. Un alto porcentaje de pacientes con Hepatitis crónica activa, Cirrosis Biliar primaria y Cirrosis criptogenética presentan un síndrome seco asociado<sup>48</sup>.

Los pacientes con infección crónica por VHC presentan en ocasiones manifestaciones clínicas que simulan los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos del SSP, aunque los pacientes con VHC generalmente son mayores, tienen una menor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/La e hipertrofia parotídea y una mayor prevalencia de hipocomplementemia y crioglobulinemia<sup>82</sup>.

### Renales

Pueden afectar al 30% de los pacientes y

suele ser silente<sup>83</sup>. Lo más frecuente es la presencia afectación túbulo-intersticial con alteración de la función tubular aunque también se han objetivado glomerulonefritis e incluso algún caso de Amiloidosis. Ante la sospecha de glomerulonefritis debe excluirse la posibilidad de LES o crioglobulinemia subyacentes.

La afectación túbulo-intersticial se considera una epitelitis, suele ser subclínica y de buen pronóstico, mientras que la afectación glomerular suele aparecer más tardíamente, de peor pronóstico y suele asociarse con la presencia de crioglobulinemia e hipocomplementemia<sup>84</sup>.

### **Sistema nervioso**

Se han comunicado múltiples manifestaciones del sistema nervioso central como hemiparesia transitoria, neuritis óptica, convulsiones, ataxia, parkinsonismo, meningoencefalitis aséptica, mielopatía aguda y crónica, vasculitis, linfomas, alteraciones afectivas y demencia<sup>85</sup>. Por otra parte, la depresión y los trastornos de la personalidad son frecuentes.

La incidencia de afectación del sistema nervioso periférico varía entre 10%-50%. Las más frecuentes son las neuropatías sensitivas o sensitivo-motoras distales y simétricas, seguido de la neuropatía sensitiva del trigémino, neuropatía autonómica y síndrome del tunel del carpo. Otras neuropatías por atrapamiento, mononeuritis múltiple, polineuropatías desmielinizantes y motoras son menos frecuentes. En una revisión reciente en 82 pacientes con manifestaciones neurológicas<sup>86</sup>, precedieron al diagnóstico de SSP en más del 80% de los pacientes, objetivándose afectación del SNC en el 68% de los pacientes y del SNP en el 62%. Merece destacar que 29 pacientes presentaron manifestaciones similares a las de la Esclerosis múltiple. La biopsia de los nervios de los pacientes con neuropatía periférica muestra a menudo inflamación vascular epineural, ocasionalmente necrotizante.

### **Hematológicas**

Los pacientes pueden presentar anemia, generalmente normocítica, normocró-

mica y con menos frecuencia leucopenia o trombopenia<sup>87,88</sup>. En una serie se ha documentado eosinofilia hasta en un 11% de los pacientes. Con frecuencia se detecta el patrón de VSG elevada con PCR normal por la presencia de la hipergammaglonulinemia policlonal. En algunos pacientes se detectan en suero crioglobulinas, debiéndose descartar la presencia de VHC.

### **Linfoproliferación y Linfoma**

El SS se caracteriza por la activación policlonal de los linfocitos B y por la infiltración linfocítica de las glándulas. En ocasiones puede existir linfoproliferación generalizada, pseudolinfoma e incluso linfoma. El espectro de la linfoproliferación oscila desde la Gammapatía monoclonal, cadenas ligeras, Crioglobulinemia mixta monoclonal (tipo II) hasta el Linfoma no Hodgkin (LNH) o tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).

Se calcula un riesgo del 4 al 10% de desarrollar un LNH a lo largo de la vida de un paciente con SSP, con un riesgo 44 veces mayor que la población general<sup>89</sup>. Estudios recientes estiman un riesgo menor, pero claramente superior al de la población general (OR=6,1) y al de otras enfermedades autoinmunes, como el LES (OR=4,6) o la AR (OR=1,5)<sup>90</sup>. Sólo un estudio ha analizado la incidencia de linfoma de forma prospectiva, encontrándose un 7% en pacientes con seguimiento mayor de 5 años<sup>91</sup>.

La hipertrofia parotídea, esplenomegalia y las adenopatías, identifican un subgrupo de pacientes con marcada reactividad linfoide y mayor riesgo de desarrollar LNH. Un estudio multicéntrico con 33 pacientes con SSP y Linfomas B encontró con mayor frecuencia adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, fiebre, anemia y linfopenia<sup>92</sup>. Los linfomas suelen ser de células B IgM kappa. Se localizan predominantemente en la zona marginal y son mayoritariamente extraganglionares, sobre todo en las glándulas salivares. Son un factor de mal pronóstico, reduciendo la supervivencia de los pacientes.

El pseudolinfoma se caracteriza por

acumulación pseudotumoral de células linfoides, aunque ésta no reúne criterios anatomopatológicos, inmunofenotípicos o genotípicos de linfoma. La localización más frecuente es el pulmón.

Se considera que el SS representa un modelo patológico de evolución desde la activación policlonal de los linfocitos B a la expansión mono u oligoclonal de los mismos, que puede culminar en el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa maligna. Uno de los hechos que marcaría la evolución hacia las diferentes fases de éste proceso es la aparición de clones celulares de células B activadas por antígenos, frecuentemente IgM positivos y con actividad Factor Reumatoide. Se ha descrito la translocación del protooncogen bcl-2 t(14;18), así como un defecto de la enzima reparadora de la lesión promutagénica 06-metilguanina del DNA como factores distintivos del linfoma.

En muchos pacientes la linfoproliferación permanece localizada en el tejido glandular y es benigna. Los factores responsables de la transición de sialoadenitis linfoepitelial reactiva a proliferación monoclonal no se conocen. Probablemente la estimulación antigénica crónica desempeñe un papel inicial. En este sentido, se sabe que en linfomas asociados a crioglobulinemia mixta esencial, el VHC desempeña un papel patogénico. Además existen características histológicas y moleculares comunes entre los linfomas de pacientes con SS y pacientes con infección por VHC; así como un comportamiento parecido que sugieren que los linfomas asociados al SS y al VHC pueden presentar reactividad inmunológica cruzada o mimetismo molecular entre los agentes que los desencadenan. En un estudio en pacientes con SSP la mayoría de los pacientes con crioglobulinas desarrollaron linfoma (86%) y sólo el 13% de los pacientes sin crioglobulinas, por lo que éstas son un factor predictivo del futuro desarrollo de linfoma<sup>91,92</sup>.

Un mecanismo patogénico propuesto para el desarrollo de los linfomas<sup>93</sup> sería el siguiente: 1) estimulación crónica de las células B policlonales que secretan FR en los lugares de la enfermedad. 2)

Las células B con actividad FR se convierten en monoclonales y se diseminan a otros órganos. El FR se une a IgG policlonales que pueden formar crioprecipitados. 4) el siguiente paso sería una anomalía cromosómica (trisomía 3 o translocación bcl-2) que conferiría a las células monoclonales un comportamiento de linfoma B de bajo grado. 5) un último hecho (por ejemplo, una mutación de p53) podría transformar el linfoma de bajo grado en uno de alto grado.

### Vasculitis

Según el tipo histológico se clasifican en tres grupos: a) vasculitis de pequeño vaso inicialmente neutrofílica leucocitoclásica y después linfocítica; b) arteritis necrotizante de arterias musculares, similar a la PAN, aunque sin microaneurismas y c) endarteritis obliterante en pacientes de larga evolución. Lo más habitual es la detección de vasculitis cutánea, frecuentemente como púrpura palpable. Algunos estudios han asociado la presencia de púrpura cutánea con el desarrollo de linfoma y mortalidad; por lo que debería considerarse la vasculitis cutánea como un hallazgo pronóstico significativo.

### Cutáneas

Lo más frecuente es sequedad cutánea o xerosis, que provoca en gran medida prurito. Aunque pueden aparecer lesiones de vasculitis, también se pueden presentar lesiones no vasculíticas como eritema anular, líquen plano, eritema polimorfo o lesiones indistinguibles de las del lupus cutáneo subagudo<sup>94</sup>.

### Serológicas

Con frecuencia se detecta hipergammaglobulinemia, factor reumatoide (90%), ANA (90% con Hep-2 como sustrato), y anticuerpos específicos: anti-Ro y anti-La. En ocasiones se detectan otros anticuerpos (antifosfolípidos, anti-DNA, ANCA, anti-RNP, etc) y sólo un pequeño porcentaje desarrollan con posterioridad otras enfermedades autoinmunes<sup>95</sup>. En los pacientes con inmunoglobulinas monoclonales circulantes se ha detectado un incremento significativo de procesos linfoproliferativos (OR=8,13; IC: 1,64-

51,54)<sup>96</sup>. Se pueden encontrar crioglobulinas y éstas se asocian desarrollo de linfomas así como a la presencia de vasculitis.

Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Los auto-anticuerpos más característicos de la enfermedad están dirigidos frente a dos ribonucleoproteínas Ro(SSA) y La(SSB): anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. No son específicos del SS y pueden encontrarse en otras conectivopatías, especialmente LES.

Aunque varía en función de los criterios de clasificación y las técnicas de detección utilizadas, en el SS se detectan los anticuerpos anti-Ro y anti-La en el 40-50%, con estudios de doble difusión o contraelectroforesis, aunque con ensayos sensibles de fase sólida, se alcanzan el 96% de anti-Ro y el 87% de anti-La<sup>97</sup>.

Existen, al menos 2 antígenos Ro/SSA linfocitarios, ribonucleoproteínas de 60 y 52 kd de peso molecular, implicadas en la transcripción. Los anticuerpos frente al componente de 52 Kd se detectan fundamentalmente en pacientes con SS (>80%) mientras que aquellos frente al componente de 60 kd en pacientes con LES<sup>98</sup>.

La presencia de anti-Ro y anti-La en el SSP se ha asociado con un inicio precoz de la enfermedad, tumefacción parotídea recurrente, esplenomegalia, adenopatías y vasculitis. Se han encontrado niveles significativamente más altos en los pacientes con púrpura, leucopenia, linfopenia e hipergammaglobulinemia policlonal. También se encontraron mayores concentraciones en los pacientes con HLA-DR3.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SSP es clínico. Como la mayoría de las enfermedades reumáticas sistémicas, carece de un hecho distintivo único que permita su diagnóstico y se identifica por la combinación de signos y síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio.

### Criterios de clasificación

Al igual que en otras enfermedades crónicas autoinmunes disponemos de criterios de clasificación, con el fin de ase-

gurar la estandarización de los pacientes que se incluyen en estudios y para la comparación entre pacientes de distintos centros.

Los criterios de clasificación han sido propuestos de forma sucesiva por diversos grupos a lo largo de las tres últimas décadas. En 2002 se propusieron los del grupo de Consenso Europeo-Americano, que son los que en la actualidad más se utilizan.

### 1. Criterios Europeos

Aunque no aceptados de forma universal, han sido utilizados ampliamente en el ámbito europeo y fueron descritos por Vitali y el European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren Síndrome<sup>28</sup>.

Se componen de 6 grupos principales: I) Síntomas oculares; II) Síntomas orales; III) Signos oculares (test de Schirmer I o puntuación de Rosa de Bengala); IV) Afectación de glándulas salivares (gammagrafía, sialografía o flujo salival no estimulado); V) Histopatología (focus score); VI) Autoanticuerpos (FR, ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB). Los dos primeros constituyen los criterios subjetivos mientras que los 4 últimos son objetivos. Se requiere una respuesta positiva en 4 de los 6 grupos para el diagnóstico de SS.

Los criterios preliminares fueron posteriormente revisados y modificados<sup>99</sup>. En ésta propuesta se excluyeron la presencia de FR y ANA del grupo VI, estableciéndose que cuatro grupos presentes, que deben incluir el V ó el VI, son suficientes para el diagnóstico de SS. Además, tres de los cuatro criterios objetivos (ítems III al VI) son también suficientes para el diagnóstico de SS. De este modo, al exigir la presencia de los anticuerpos anti-Ro o anti-La o la presencia de infiltración linfocitaria en la biopsia, se pretende aumentar la especificidad de los criterios. La sensibilidad de la presencia de al menos 4 de los 6 ítems, limitando el VI a la presencia de anti-Ro o anti-La, fue 97,5% y la especificidad 94,2%.

### 2. Criterios del grupo de consenso Europeo-Americano

Recientemente, se han consensado novedades en los criterios Europeos modificados por el Grupo de consenso Americano-Europeo<sup>29,86</sup>, con nuevas normas para la correcta clasificación de los pacientes con SS primario y secundario y una lista de criterios de exclusión que han sido aprobados.

Los criterios de Consenso, al igual que los Europeos, contienen los 6 grupos anteriores, pero incluyen algunas novedades, que se exponen a continuación (tabla 4).

A nivel ocular, se especifica que el test de Schirmer debe realizarse sin anestesia y, puesto que el Rosa de Bengala no está disponible en muchos países, se acepta la realización de otras tinciones, como la fluoresceína para la superficie corneal o el verde de lisamina para la conjuntival, y se sugiere incluso que reemplacen a la primera.

Para la confirmación de los signos de afectación glandular salivar se requieren exploraciones adicionales, aunque el flujo salival no estimulado es fácilmente realizable durante la exploración clínica. Para la sialografía parotídea se precisa la presencia de sialectasias difusas de acuerdo con el sistema de puntuación de Rubin y Holt<sup>100</sup>. La alteración de la gammagrafía salivar debe definirse como un retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la secreción del radiotrazador, de acuerdo con el método propuesto por Shall<sup>61</sup>. Otro cambio relevante es la definición de la histopatología, que ha sido ligeramente modificada, según recomendaciones de Daniels y Witcher<sup>101</sup>.

El requerimiento de la presencia de cambios histopatológicos concretos en la biopsia labial o de autoanticuerpos característicos ayuda a distinguir la sequedad del SS de otras causas de sequedad, con lo que mejora la especificidad.

Finalmente, el grupo de Consenso elaboró normas para la clasificación basadas en el número y el tipo de criterios satisfechos y unos criterios de exclusión (tabla 4), entre los que la principal novedad radica en la adición del VHC o la radioterapia cervical previa, la

eliminación de la sialoadenosis y la categorización de los fármacos con “efecto anticolinérgico” en lugar de la antigua que incluía “antidepresivos, antihipertensivos, parasimpaticolíticos y neurolépticos”.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque el SS puede afectar a glándulas y diferentes órganos, las principales manifestaciones clínicas son debidas a la afectación de las glándulas salivares y lagrimales. Será, por tanto, con las enfermedades que afectan a dichas glándulas con las que habrá que realizar un diagnóstico diferencial.

La afectación de las glándulas salivares puede clasificarse en 3 grandes grupos: procesos inflamatorios (sialoadenitis), aumentos de volumen o tumefacción indolora de las glándulas (sialoadenosis) y tumores de las glándulas.

Existe una amplia lista de patologías que afectan a las glándulas salivares, sin embargo, las más significativas son las infecciones virales, alcoholismo crónico, diabetes mellitus, cirrosis hepática, pancreatitis crónica, hiperlipidemias, sarcoidosis y los tumores de las glándulas salivares, especialmente los linfomas. Las infecciones virales, en concreto, pueden producir infiltración linfocítica típica de las glándulas y síntomas similares a los del SSP pero no los hallazgos de la enfermedad autoinmune típica, como los anti-Ro/La.

Por otra parte la xeroftalmia puede darse en diversos procesos oftalmológicos que cursan con alteración de los componentes de las lágrimas, del funcionamiento lagrimal y de la superficie corneal.

Como enfermedad sistémica que es el SSP, habrá que tenerla en cuenta ante pacientes en estudio por fibrosis pulmonar, vasculitis necrotizante, acidosis tubular renal, etc.

En la tabla 5, se señalan recomendaciones para la evaluación y el diagnóstico en la práctica clínica en un paciente con sospecha de SS.

### TRATAMIENTO

#### Tratamiento etiopatogénico

En los últimos años se han ensayado diversos fármacos antivirales, anticitoquinas y antimuscarínicos, en base al mejor conocimiento de la enfermedad.

#### 1. Fármacos antivirales.

Un estudio con Zidovudina demostró mejoría en los parámetros subjetivos de xerostomía<sup>102</sup>. Con interferón-alfa oral o intramuscular, se ha obtenido mejoría subjetiva y del flujo salival, y hay datos de mejoría del infiltrado en biopsias labiales de control al finalizar el tratamiento<sup>103,104</sup>.

#### 2. Anti-citocinas

Los resultados con fármacos anti-TNF en pacientes con SSP han sido decepcionantes, tanto con infliximab como etanercept. Sin embargo hay datos prometedores con fármacos como el rituximab, que se comentan en un capítulo aparte.

#### 3. Agonistas receptores muscarínicos M3

Un aspecto conocido recientemente en los pacientes con SS, es la presencia de anticuerpos frente al receptor muscarínico M3<sup>105</sup>. La pilocarpina y cevimeлина, son fármacos parasimpático-miméticos que estimulan la secreción de las glándulas exocrinas. Tienen acción agonista de los receptores muscarínicos M3, presentes en gran medida en las glándulas salivales y lagrimales, con escasa acción β-adrenérgica M2 (predominante en corazón y pulmón).

##### 3.1. Pilocarpina

Su acción sialogoga provoca aumento de la secreción de todas las glándulas salivales. Se ha comunicado su utilidad en el tratamiento de la xerostomía provocada por; radioterapia cervical<sup>106</sup> o por antidepresivos tricíclicos. Estudios recientes<sup>107-110</sup> controlados con placebo en pacientes con SS, demostraron su eficacia en el tratamiento de la xerostomía.

Aunque la respuesta es individual, la dosis oral utilizada es de 5 mg, de 3 a 4 veces al día. El efecto aparece durante la primera hora y se mantiene alrededor de tres horas. Se aconseja mantener varias

TABLA 4	
<b>CRITERIOS INTERNACIONALES REVISADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN</b>	
<b>I. Síntomas oculares</b> (una respuesta positiva, al menos a una de las siguientes): a ¿Ha tenido usted molestias del tipo de sequedad en ojos, diaria, persistente, durante más de 3 meses? b ¿Tiene usted sensación frecuente de arenilla o gravilla en los ojos? c ¿Utiliza lágrimas artificiales más de 3 veces al día?	
<b>II. Síntomas orales</b> (una respuesta positiva, al menos a una de las siguientes): a ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante mas de 3 meses? b ¿Ha tenido, de adulto, sensación de inflamación de las glándulas salivares, recurrente o persistente? c ¿Tiene usted que beber líquidos para ayudarse a tragar la comida seca?	
<b>III. Signos oculares</b> (evidencia objetiva de afectación ocular definida como al menos una de las siguientes pruebas positivas): a Test de Schirmer I, realizado sin anestesia (< 5 mm en 5 minutos). b Tinción de Rosa de Bengala o cualquier tinción ocular (puntuación > 4, según el sistema de Bijsterveld)	
<b>IV. Histopatología:</b> Presencia de sialoadenitis focal linfocítica en la biopsia de glándula salivar menor (obtenida de mucosa con apariencia normal), evaluada por un patólogo experto, con un focus score > 1, definido por el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinis mucosos de apariencia normal y que contengan más de 50 linfocitos) por 4 mm <sup>2</sup> de tejido glandular.	
<b>V. Afectación glandular salivar</b> (Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivares, definida como al menos uno de las siguientes positiva): 1. Flujo salival no estimulado (< 1.5 ml en 15 minutos). 2. Sialografía parotídea con sielectasias difusas (patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los ductos principales. 3. Gammagrafía de las glándulas salivares con retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la excreción del radiotrazador.	
<b>VI. Autoanticuerpos</b> (presencia en el suero de alguno de los siguientes): Anti Ro(SSA) o Anti La(SSB) o ambos.	
<b>Normas revisadas para la clasificación</b> <b>Síndrome de Sjögren Primario:</b> <i>Aquellos pacientes sin una enfermedad potencialmente asociada, el SSP puede definirse como sigue:</i> a El paciente tiene biopsia o autoanticuerpos positivos y cumple un total de 4 de los 6 grupos (97% sensibilidad; 90% especificidad) b El paciente cumple 3 de los 4 criterios objetivos (es decir, los grupos III, IV, V, VI) (84% sensibilidad; 95% especificidad) c Utilizando un árbol de clasificación (96% sensibilidad y 94% especificidad) aunque debería ser usado más apropiadamente en seguimientos clínico-epidemiológicos.	
<b>Síndrome de Sjögren secundario</b> <i>Pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (otra conectivopatía definida), la presencia de los grupos I o II más otros 2 de entre los grupos III, IV y V, puede considerarse como indicativo de SS secundario.</i>	
<b>Criterios de exclusión</b> <i>Radioterapia de cabeza o cuello previa, Infección por el VHC, SIDA, Linfoma preexistente, Sarcoidosis, Enfermedad del injerto contra el huésped, Uso reciente de fármacos con efecto anticolinérgico</i>	

semanas el tratamiento antes de retirarlo por falta de eficacia.

Los efectos secundarios, se relacionan con su acción colinérgica. Se presentan en el 10%-30% de los pacientes; sudoración, escalofríos o náuseas, que desaparecen al disminuir la dosis. En los

estudios clínicos no se han detectado alteraciones en el ritmo cardíaco o de la tensión arterial.

Ante efecto secundario grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa. Debe evitarse en pacientes con asma bronquial activo, iritis, glau-

coma de ángulo estrecho y enfermedades cardíacas no controladas. Además algunos pacientes refieren mejoría de la sequedad ocular e incluso cutánea, nasal y vaginal<sup>108-110</sup>.

### 3.2. Cevimelina

Con acción más potente y duradera que

la pilocarpina y menor afinidad por el receptor M2 (111). La dosis utilizada es de 30 mg cada 8 horas por vía oral. Provoca menor sudoración que la pilocarpina (19% vs 40%), pero mayor frecuencia de náuseas (14% vs 9%) o diarrea (10% vs 6%). Las contraindicaciones son las mismas que para la pilocarpina.

### Tratamiento hiposecreción glandular

El enfoque terapéutico se basa en tres principios: Proteger, Sustituir y Estimular. Además se debe prevenir y en su caso tratar las complicaciones.

#### 1. Xerostomía

El alivio sintomático de la xerostomía depende de factores diversos, como enfermedad de base, grado de afección glandular; y en gran medida de la existencia de reserva glandular, puesto que los pacientes en que los sialogogos incrementen el flujo salival, se podrán beneficiar del tratamiento (Tabla 6).

##### 1.1. Medidas generales

El paciente debe mantener una hidratación general adecuada, evitando la aparición de nicturia y si es posible no utilizar fármacos con acción xerogénica. No se aconsejan ambientes secos. Los humidificadores pueden ser de ayuda. En presencia de patología nasofaríngea acompañante, que pueda inducir respirar por la boca o dormir con boca abierta, el aerosol nasal hidratante al acostarse, puede ayudar.

##### 1.2. Tratamiento sustitutivo

Se basa en el uso de saliva artificial (112,113). Se presenta como solución acuosa salina, en forma de aerosol, con distintas concentraciones de flúor y sustancias lubricantes que aumentan su viscosidad (Bucalson® , Salivart®).

Actúan como lubricantes orales, sin apenas efectos secundarios. Para obtener el máximo beneficio, se aplican las veces necesarias, de forma abundante incluyendo la lengua. Al menos en verano, aconsejamos mantenerla en la nevera, para mejorar la aceptación por el paciente. Bien realizado, obtiene adecuada lubricación al menos durante 30 minutos.

En pacientes con xerostomía grave y

que usan prótesis dental, se aconseja utilizar gel lubricante por la noche (Oral-balance®, Odamida®), que aumenta la duración del efecto. Se debe evitar el uso continuo de lubricantes con sabor ácido (limón) pues pueden afectar al esmalte dental. Se han desarrollado distintos reservorios para depositar saliva artificial en dentaduras y paladar artificial, con resultados dispares.

##### 1.3. Tratamiento estimulante de la producción salival

Los pacientes que mantengan cierta reserva glandular, podrán beneficiarse de sialogogos y de esta forma obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes sólo en la saliva natural. Dependiendo del mecanismo los podemos dividir en mecánicos y sistémicos:

###### 1.3.1. Mecánico

Se refiere al estímulo mecánico local de la masticación y también gustativo, con semillas/huesos de frutas, chicles o caramelos sin azúcar. El abuso de éstos últimos puede alterar el sabor de los alimentos y provocar aumento de caries por su contenido en carbohidratos.

###### 1.3.2. Fármacos sialogogos

Se pueden utilizar en los pacientes que encuentren mejoría, al menos subjetiva. Los compuestos con yodo (yoduro potásico), se deben evitar dado pueden provocar inflamación de las parótidas. Varios fármacos han sido valorados en estudios controlados:

A) Mucolíticos. Tanto N-Acetilcisteína<sup>114</sup>, como Bromexina<sup>115</sup> no han demostrado aumentos objetivos de la secreción salivar, aunque algunos pacientes refieren mejoría subjetiva con su uso.

B) Anetholetrithione. Su utilidad en pacientes con SS es controvertida<sup>116</sup>. En un estudio realizado en 60 pacientes con SS con xerostomía y FS basal disminuido, la administración de 50 mg (Sonicur®) no provocó aumento objetivo significativo del FS durante las 3 horas siguientes, aunque se obtuvo mejoría subjetiva mediante escala visual análoga<sup>107</sup>. Los efectos secundarios son infrecuentes; náuseas y dolorimiento abdominal.

C) Agonistas receptores muscarínicos. pilocarpina y cevimelina ya comentados.

##### 1.4. Prevención y tratamiento de las complicaciones

Las complicaciones más importantes son la aparición de caries, con la consecuente pérdida de piezas dentarias y la sobreinfección por *Candida albicans*.

###### 1.4.1. Caries

Se aconseja evitar alimentos azucarados por su fermentación rápida y el consiguiente aumento de pH ácido bucal. La higiene bucal exhaustiva con cepillos dentales blandos (valorar en personas mayores el uso de cepillos eléctricos) es esencial, utilizando pastas dentífricas fluoradas (Biotene®, Elmex®, Fluor Kin®) e incluso realizando fluorización bucal regular, siempre bajo asesoramiento por Odontólogos.

###### 1.4.2. Infección por *Candida albicans*

El tratamiento se basa en el uso de antifúngicos<sup>55,117</sup>. Se puede utilizar nistatina en suspensión, aunque para aumentar el tiempo de permanencia en la boca es muy efectivo utilizar óvulos vaginales de nistatina y disolverlos en la boca en 30 minutos, de una a tres veces al día. Para evitar recurrencias, el tratamiento debe ser prolongado. El fluconazol en dosis única de 400 mg puede ser eficaz. En pacientes con prótesis dentales se debe cuidar su limpieza y extraerlas mientras se usa nistatina en la boca.

#### 2. Xerofthalmia

##### 2.1. Medidas generales

Los pacientes deben evitar o retardar la evaporación de las lágrimas: utilización de gafas de sol, incluso con protectores laterales, lágrimas artificiales y evitar lugares secos (tabla 7).

##### 2.2. Tratamiento sustitutivo. Lágrimas artificiales

La mayoría de pacientes mejoran con su uso<sup>65,118,119</sup> (Tabla 8). Los lubricantes más utilizados son compuestos de celulosa (Carmelosa, hipromelosa y metilcelulosa), hialuronato sódico y en secreciones espesas sustancias dispersantes (alcohol polivinílico, dextrano). En los casos de secreción abundante mucosa filamento-

**TABLA 5**

**RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN Y EL DIAGNÓSTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

- Historia clínica
- Exploración completa (incluyendo territorios glandulares y ganglionares)
- Test de Schirmer I
- Tinción corneal con Rosa de Bengala u otra (preferible con lámpara hendidura)
- Medición flujo salivar no estimulado. Si disminuido, realizar flujo salivar tras estímulo con pilocarpina.
- Hemograma. Bioquímica con función renal y transaminasas.
- FR, ANA, Anti-Ro/SSA y anti-La/SSB
- “Marcadores de actividad linfocitaria”: LDH,  $\beta$ 2-microglobulina,  $\gamma$ -globulinas, Inmunoglobulinas (especialmente IgG)
- Proteinograma
- Rx tórax
- Biopsia de glándula salivar menor, sobre todo ante duda diagnóstica
- Adicionales:
  - VHC, VIH, crioglobulinas
  - Otros Autoanticuerpos (si sospecha otras conectivopatías/SS secundario)
  - TAC pulmonar, ganglionar, glandular, etc
  - Pruebas funcionales respiratorias
  - Estudio de manifestaciones extraglandulares o de afectación glandular unilateral.
  - Gammagrafía salival

**TABLA 6**

**TRATAMIENTO DE LA XEROSTOMÍA EN PACIENTES CON SS**

**1. Medidas generales**

- Hidratación abundante, evitando nicturia
- Evitar alimentos azucarados
- Evitar fármacos con acción xerogénica
- Evitar ambientes secos
- Humificadores en aerosol
- Saliva artificial: Aerosol (Bucalson<sup>®</sup>, Salivart<sup>®</sup>), gel (Oralbalance<sup>®</sup>, Odamida<sup>®</sup>)
- Si sequedad nasal: lavados nasales con suero fisiológico, hidratantes nasales en aerosol (Lubrinasal<sup>®</sup>, Sterymar<sup>®</sup>, Rhinomer<sup>®</sup>)

**2. Tratamiento estimulante de la secreción salival**

- Chupar semillas/huesos de frutas, botón
- Caramelos-Chicles sin azúcar
- Pilocarpina (Salagen<sup>®</sup>)
- Cevimelina<sup>1</sup> (Evoxac<sup>®</sup>)
- En investigación: Zivoduvina, Interferón alfa, Anti-TNF alfa

**3. Tratamiento de las complicaciones**

- Medidas anticaries
  - Evaluación periódica por Odontólogos
  - Higiene bucal exhaustiva con uso de pasta dentrífica fluorada (Biotene<sup>®</sup>, Elmex<sup>®</sup>, Fluor Kin<sup>®</sup>)
  - Cepillo dental suave/ultrasuave, cepillo dental eléctrico
  - Fluoración bucal regular por Odontólogo
- Candidiasis oral
  - Nistatina oral: solución, óvulos
  - Fluconazol

sa, puede utilizarse agentes mucolíticos como Acetilcisteína al 10%, realizado en la farmacia sin conservantes, advirtiéndole al paciente de su mal olor.

Se aconseja que los pacientes las usen de forma regular, sin esperar a presentar molestias, sobre todo en lugares secos (viajes en avión, aire acondicionado, etc). Para los pacientes con síntomas nocturnos se pueden utilizar lubricantes en forma de pomada oftálmica que retardan la evaporación. La mayoría de los pacientes encuentran alivio con el uso de las lágrimas artificiales, sin embargo pueden presentarse diversas situaciones de interés práctico:

1.- Algunos pacientes presentan de forma precoz sensación de ardor y quemazón ocular con su uso. Este hecho puede ocurrir debido a un efecto irritante local de algunos conservantes (cloruro de benzalconio, clorobutanol y edetato disódico). En pacientes con sequedad leve la secreción lacrimal que queda en el paciente diluye el conservante, pero en pacientes con sequedad más intensa se corrige con lágrimas sin conservantes.

2.- En ocasiones las lágrimas artificiales alivian la sequedad ocular pero el paciente debe utilizarlas con mucha frecuencia. En este caso, se pueden utilizar lágrimas con mayor viscosidad o concentraciones mayores del lubricante, aunque puede provocar visión borrosa. Se puede considerar técnicas que cierran o estrechan los puntos de drenaje al conducto nasolacrimal. Suelen realizarse en el punto inferior del canal lacrimo-nasal. Con frecuencia se adaptan tapones de silicona en el conducto, que pueden retirarse con facilidad si fuera necesario.

En los casos refractarios, desde hace unos años se aconseja utilizar lágrimas de suero autólogo del paciente, porque además de efecto lubricante, presentan propiedades mecánicas y bioquímicas similares a las de la lágrima natural. Contienen fibronectina, vitamina A y factores de crecimiento. Recientemente se han publicado datos que señalan que el suero de cordón umbilical, presenta mayor concentración de estos factores de crecimiento y puede ser efectivo en

<sup>1</sup> No comercializado en España.

el tratamiento del ojo seco.

**2.3. Tratamiento estimulante de la secreción lagrimal**

**2.3.1. Agonistas receptores muscarínicos**

Estudios con Pilocarpina y Cevimelina han encontrado mejoría subjetiva y objetiva de la xeroftalmia en pacientes incluso con SS<sup>96, 108, 109, 122</sup>.

**2.3.2. Ciclosporina A**

En los últimos años se ha estudiado el efecto de la Ciclosporina A (CyA) tóptica, en pacientes con xeroftalmia, porque se cree que con independencia de su etiología, la xeroftalmia moderada o grave, en definitiva, es un proceso inflamatorio. Sall demuestra su eficacia<sup>123</sup>, en un estudio randomizado, controlado con placebo, de CyA en emulsión oftálmica al 0.05% y al 0.1% durante 6 meses, en 877 pacientes con xeroftalmia moderada o grave, el 30% diagnosticados de SS. Los pacientes con CyA, de forma significativa utilizaron menos lágrimas artificiales, mejoró el resultado de la prueba de Schirmer y de Fluoresceína.

**3. Sequedad nasal**

El tratamiento de la sequedad nasal se basa en el uso de hidratantes y lubricantes en aerosol<sup>118,124</sup> y retirar las secreciones secas. Los más utilizados contienen suero fisiológico o con agua de mar esterilizada (LubrinasalE, SterymarE, RhinomerE). Puede ser de utilidad el uso de humidificadores. Si hay sospecha de infección nasal o sinusal, se debe utilizar antibióticos. En pacientes con síntomas nasales constantes debe descartarse un proceso alérgico que provoque rinitis.

**4. Sequedad cutánea**

El tratamiento, se basa en el uso de hidratantes/lubricantes locales y evitar la desecación cutánea<sup>118,124</sup>. Los lubricantes más importantes son productos grasos, con vaselina, ácidos grasos, ceras y parafina. Se prefieren ungüentos a las pomadas y las cremas (más grasas) a las lociones (más líquidas). Se aconseja utilizarlas después del baño o la ducha, con la piel seca sin frotar.

Otras sustancias pueden aportar otros

**TABLA 7**

TRATAMIENTO DE LA XEROFTALMIA
<p><b>1. Medidas generales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar ambientes secos.</li> <li>• Evitar desecación con gafas con cámara y gafas de sol</li> <li>• Lágrimas artificiales de forma preventiva</li> <li>• Si se acompaña de xerostomía, añadir pilocarpina oral (5 mg/6-8 horas)</li> </ul>
<p><b>2. Pacientes con xeroftalmia leve-moderada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar lágrimas artificiales de forma regular que contengan celulosa</li> <li>• Irritación local: cambiar de hidratante y si persiste usar lágrimas sin conservante</li> <li>• Precisa usar lágrimas con frecuencia: utilizar el mismo compuesto con mayor concentración o en forma de gel.</li> <li>• Secreción mucosa filante: usar lágrimas con dispersante como alcohol-polivinílico. Valorar Acetil-cisteína 10% tópica.</li> </ul>
<p><b>3. Pacientes con xeroftalmia grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lágrimas artificiales con hidratante a mayor concentración, gel.</li> <li>• Lágrimas preparadas con suero autólogo.</li> <li>• Pomada oftálmica hidratante nocturna.</li> <li>• Valorar técnicas de oclusión lagrimal no permanente: tapones de silicona.</li> <li>• Valorar Ciclosporina A tópica.</li> </ul>

beneficios. La avena tiene efecto emoliente y es poco alérgica o irritante (Ejemplo: Avenamit crema, línea de productos Emulave, Productos Dermo-pan A-Derma). El lactato además actúa reponiendo el manto ácido de la piel (Ejemplo: Xeralaude Omega crema, Lactacyd Vital emulsión, Crema OTC manos). La urea tiene efecto descamativo en la piel (peeling). Tiene interés su uso en zonas de piel muy seca o hiperqueratósica, asociado a un vehículo graso (Ejemplo: Eucerin 5% urea crema, Urexine crema, Urealeti emulsión).

El uso de agua como hidratante cutáneo se debe evitar por su rápida evaporación, incrementando la sequedad. Los cosméticos pueden aplicarse, al menos 5 a 10 minutos después del producto hidratante. Se debe evitar el jabón tradicional porque el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial y los jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol por aumentar la sequedad. Se debe usar factor de protección solar no menor de 15. No se usan los derivados de vitamina A, como el ácido retinóico, por su poder irritante.

Es aconsejable utilizar lápices y/o cremas labiales hidratantes de las mismas características que las comentadas para la piel en general.

**5. Sequedad vaginal**

Los lubricantes vaginales y vulvares son útiles<sup>124</sup>. En la vagina deben usarse exclusivamente lubricantes solubles en agua. Para evitar la dispareunia se utilizan lubricantes tipo mucus, aplicándolo también a la pareja. En pacientes postmenopáusicas se aconseja valorar el tratamiento hormonal sustitutivo.

**Tratamiento de las manifestaciones extraglandulares**

En general, el enfoque del tratamiento de las manifestaciones extraglandulares o sistémicas es similar al de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el LES o la Esclerosis Sistémica, y dependerá del órgano afectado y la gravedad o repercusión clínica<sup>125</sup>; está basado en el uso de AINEs, esteroides, algunos FAME, así como, en ocasiones, plasmaféresis, Inmunoglobulinas y, más recientemente Rituximab, lo que se revisa ampliamente en este mismo



**TABLA 8**

**PREPARADOS COMERCIALES DE LÁGRIMAS ARTIFICIALES EN ESPAÑA**

Preparado comercial	Componente hidratante	Presentación	Conservante
<b>Liquifilm lágrimas</b>	Alcohol polivinílico	Solución 1.4%	Clorobutanol
<b>Hypo Tears</b>	Alcohol polivinílico	Solución 1%	No
<b>Liquifresh</b>	Alcohol polivinílico, Polividona	Monodosis	No
<b>Oculotect</b>	Polividona	Monodosis y Solución	Cloruro Benzalconio
<b>Vismed</b>	Hialuronato sódico	Monodosis	No
<b>Lacricisc monodosis</b>	Carbómero	Gel 0.3%, monodosis	No
<b>Viscotears</b>	Carbómero	Gel 0.2%	Edetato disódico
<b>Siccafluid</b>	Carbómero	Gel 0.25%	Cloruro Benzalconio
<b>Cellufresh</b>	Carmelosa (carboximetilcelulosa)	2 mg en solución, 0.5%, monodosis	No
<b>Celluvisc</b>	Carmelosa	4 mg en solución, 1%, monodosis	No
<b>Colircusi Humectante</b>	Metilcelulosa	Solución	Cloruro Benzalconio
<b>Acuolens</b>	Hipromelosa (hidroxietilcelulosa)	Solución monodosis	No
<b>Dacrolux</b>	Hipromelosa, Dextrano 70	Solución	Cloruro Benzalconio
<b>Tears Humectante</b>	Hipromelosa, Dextrano 70	Solución	Cloruro Benzalconio
<b>Lacrilube</b>	Vaselina	Pomada	Clorobutanol
<b>Lubrifilm</b>	Vaselina, Lanolina	Pomada	No
<b>Tears lubricante</b>	Vaselina, Lanolina	Pomada	No

número

**BIBLIOGRAFÍA**

1.- Anaya JM. Síndrome de Sjögren. Concepto y clasificación. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 15-21.  
 2.- Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. Arch Intern Med 2004;164:1275-1284.  
 3.- Andreu Sánchez JL, Mulero Mendoza J. Síndrome de Sjögren. En E Pascual, V Rodríguez Valverde, J Carbonell Abelló, JJ Gómez-Reino Carnota, eds. Tratado de Reumatología. Madrid: Arán ediciones S.A., 1998:617-632.  
 4.- García-Carrasco M, Ramos M, Cervera. Síndrome de Sjögren. En: Rojas-Rodríguez J, García-Carrasco M, Cervera R, Font J, eds. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. Barcelona: Doyma S.A., 1997:99-106.  
 5.- García Carrasco M, García Carrasco A, Flores González V, Ramos Casals M, Font Franco J. Papel etiopatogénico de las infecciones virales. En: Síndrome de Sjögren. Ramos-Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M Ed. 2003. Masson SA. Barcelona. 53-72.  
 6.- Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18: 683-97  
 7.- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's Syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992;339:321-3.  
 8.- Ramos-Casals M, , García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Sjögren's Syndrome and hepatitis C

virus. Clin Rheumatol 1999;18:93-100  
 9.- Miyasaka N, Saito I, Haruta J. Possible involvement of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Clin Immunol Immunopathol 1994;72:166-70.  
 10.- Baboonian C, Venables PJ, Booth J et al. Virus infection induces redistribution and membrane localisation of the nuclear antigen La (SSB): a possible mechanism for autoimmunity. Clin Exp Immunol 1989;78:454-9  
 11.- Lahita RG. The connective tissue diseases and the overall influence of gender. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41(2):156-65.  
 12.- Youinou P, Mackenzie L, Le Massoni G et al. CD5-expressing B lymphocytes in the blood and salivary glands of patients with primary Sjögren's Syndrome. J Autoimmun 1988;1:185-94  
 13.- Dalavanga YA, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Labial salivary gland immunopathology in Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol Suppl 1986; 61:67-70  
 14.- Fox RI, Adamson TC, Fong S, Young C, Howell FV. Characterization of the phenotype and function of lymphocytes infiltrating the salivary gland in patients with primary Sjögren's Syndrome. Diagn Immunol 1983;1:233-9  
 15.- Boumba D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Cytokine mRNA expression in the labial salivary gland tissues from patients with primary Sjögren's Syndrome. Br J Rheumatol 1995;34:326-33  
 16.- Melendro EJ, Saldate C, Rivero SJ, Alarcón-Segovia D. T cell subpopulations in the peripheral blood of patients with connective tissue diseases as determined by flow cytometry using monoclonal antibodies. Clin Immunol Immunopathol 1983;27:340-7  
 17.- Boling EP, Wen J, Reveille JD, Bias WB, Chused TM, Arnett FC. Primary Sjögren's Syndrome and autoimmune hemolytic anaemia in sisters. A

family study. Am J Med 1983;74:1066-71  
 18.- Mann DL, Moutsopoulos HM. HLA DR alloantigens in different subsets of patients with Sjögren's Syndrome and in family members. Ann Rheum Dis 1983;42:533-638.  
 19.- Reveille JD, Raymond RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's Syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. Ann Intern Med 1984;101:748-56  
 20.- Wilson RW, Provost TT, Bias WB. Sjögren's syndrome. Influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serologic manifestation. Arthritis Rheum 1984;27:1245-53.  
 21.- Reveille JD, Arnett FC. The immunogenetics of Sjögren Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18(3): 539-50  
 22.- Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheum 1994;37:869-77  
 23.- Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J Clin Pathol 1968;21:656-60  
 24.- De Wilde PCM, Baak JPA, van Houwelingen JC, Kater L, Slootweg PJ. Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. J Clin Pathol 1986;39:406-17  
 25.- Lindahl G, Hedfors E. Focal lymphocytic infiltrates of salivary glands are not confined to Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1986;(suppl)61:52-5  
 26.- Daniels TE, Silverman S, Michalski JP et al. The oral component of Sjögren's syndrome. Oral Surg 1975;39: 875-85  
 27.- Greenspan J, Daniels T, Talal N, Sylvester

- R. The histopathology of Sjögren's Syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37:217-30
- 28.- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's Syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7
- 29.- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8
- 30.- Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47
- 31.- Brennan, MT, Sankar, V, Leakan, RA, et al. Risk factors for positive minor salivary gland biopsy findings in Sjögren's syndrome and dry mouth patients. *Arthritis Rheum* 2002; 47:189.
- 32.- Atkinson JC, Travis WD, Slocum L et al. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in PSS. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1368-72
- 33.- Fox RL, Howell FV, Bone RC et al. PSS: Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:77-105
- 34.- Gerli R, Muscat C, Giasanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 969-75
- 35.- Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough?. Normal function defined. *JADA* 1991;122:63-69.
- 36.- J Rosas, M García-Carrasco, M Ramos-Casals, J Ena, E Pascual. Glándulas salivales y saliva. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. *Síndrome de Sjögren*. Barcelona: Masson: 2003.29-37.
- 37.- Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *J Rheumatol* 1987;14:766-771.
- 38.- Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:20-24.
- 39.- Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-1076.
- 40.- Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-1363.
- 41.- Heft MW, Baum BJ. Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J Dent Res* 1984;63:1182-1185.
- 42.- Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res* 1988;67:1225-1228.
- 43.- Ship JA, Baum BJ. Is reduced salivary flow normal in old people?. *Lancet* 1990;336:1507.
- 44.- García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, et al. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus* 1999;8:20-23.
- 45.- Skopouli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:127-129.
- 46.- García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:173-175.
- 47.- García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J. Sjögren's syndrome and hepatitis C virus. *Clin Rheumatol* 1999;18:93-100.
- 48.- Ramos Casals M, García Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren's syndrome. Clinical and immunological description of 35 cases. *Medicine* 2001;80:1-8.
- 49.- Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM. Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:172-176.
- 50.- Mulligan RA, Sobel S. Drugs commonly used by the elderly: a review for dental practice. *J Calif Dent Assoc* 1994;22:35-47.
- 51.- Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:571-589.
- 52.- Skopouli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:127-129.
- 53.- Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW. Oral candidosis. Clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:41-49.
- 54.- Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1980;33:282-287.
- 55.- Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio, et al. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:911-915.
- 56.- J Rosas, J Ena, M López, et al. Prevalencia de la colonización por *Candida* en pacientes con xerostomía. *Rev Esp Reumatol* 1997;24:154.
- 57.- Workshop on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome: I. Questionnaires for dry eye and dry mouth. II. Manual of methods and procedures. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:212-219.
- 58.- J Rosas. Estudio del flujo salival en pacientes con xerostomía. Tesis Doctoral. Universidad Miguel Hernández, Elche. 1999.
- 59.- Kohn WG, Ship JA, Atkinson JC, Patton LL, Fox PC. Salivary gland 99mTc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary flow rate. *J Oral Pathol Med* 1992;21:70-74.
- 60.- J Rosas, M García-Carrasco, M Ramos-Casals, J Ena, E Pascual. Afectación oral. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. *Síndrome de Sjögren*. Barcelona: Masson: 2003.139-155.
- 61.- Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 1971;216:2109-2116.
- 62.- Van den Akker HP, Busemann-Sokole E. Absolute indications for salivary gland scintigraphy with 99Tc-pertechnetate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:440-447.
- 63.- Coll J, Porta M, Rubiés-Prat J, Gutiérrez-Cebollada J, Tomás S. Sjögren's syndrome: a step-wise approach to the use of diagnostic tests. *Ann Rheum Dis* 1992;51:607-610.
- 64.- Verdú J, Rosas J, Serrano J, Martínez A, Caballero O. Scintigraphic assessment of salivary function in xerostomia. Comparison with pilocarpine stimulation. *Eur J Nucl Med* 1996; 23 (suppl):1073.
- 65.- Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:591-608.
- 66.- Baraf CS. Glandular involvement: skin. En Harris EK, Carsons S, Sciubba JJ, Talal N, eds. *The Sjögren's syndrome handbook; an authoritative guide for patients prepared by specialists in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome from Sjögren's syndrome foundation Inc*. New York: The moisture seekers newsletter, 1989:81-90.
- 67.- Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:569-573.
- 68.- Lehrer S, Bogursky E, Yemini M, et al. Gynecologic manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:835-837.
- 69.- Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 609-13.
- 70.- Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM. An association of fibromyalgia with primary Sjögren's syndrome: a prospective study of 72 patients. *J Rheumatol* 1995;22:133-6.
- 71.- Skopouli FN, Talal A, Galanopoulos V, Tsampoulas CG, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1990;17:618-20.
- 72.- Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcón-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992;19:1572-4.
- 73.- Pérez B, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1995;99: 480-4.
- 74.- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:103-8.
- 75.- Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:617-35.
- 76.- Vitali C, Tavoni A, Viegi G et al. Lung involvement in Sjögren's syndrome: a comparison between patients with primary and secondary syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:455-61.
- 77.- Wright SA, Convery RP, Liggett N. Pulmonary involvement in Sjögren's Syndrome. *Rheumatology* 2003;42:697-8.
- 78.- Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow-up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000;59:709-12.

- 79.- Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 610-5.
- 80.- Raderer, M, Osterreicher, C, Machold, K, et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to Helicobacter pylori eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol* 2001; 12:937.
- 81.- Szodoray, P, Barta, Z, Lakos, G, et al. Coeliac disease in Sjogren's syndrome: a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004; 24:278.
- 82.- Coll J, Pelusa F. Afectación hepática. En: Síndrome de Sjögren. Ramos-Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M Ed. 2003. Masson SA. Barcelona. 225-232.
- 83.- Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's Syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328-36.
- 84.- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy documented renal involvement in primary Sjögren's Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:241-9.
- 85.- Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome: new insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:637-672.
- 86.- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren Syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-91.
- 87.- Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 281-92.
- 88.- Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's Syndrome. *QJM* 2000; 93: 825-9.
- 89.- Kassan SS, Tomas TL, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
- 90.- Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of Non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 51-60.
- 91.- Tzioufas AG; Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren Syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39:767-72.
- 92.- Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's Syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1765-72.
- 93.- Mariette X. Lymphomas complicating Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1007-10.
- 94.- Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren Syndrome. Classification and clinical significance in 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:96-106.
- 95.- Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35:312-21.
- 96.- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren Syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 90-7.
- 97.- Harley JB, Alexander EL, Bias WB et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:196-206.
- 98.- Ben-Chetrit E, Fox RI, Tam EM. Dissociation of immune responses to the SS-A(Ro) 52 Kd and 60 Kd polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:3449-555.
- 99.- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM and the European Study Group for the classification criteria for Sjögren's Syndrome. A proposal for modification of the European classification criteria for Sjögren's Syndrome (Abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:118.
- 100.- Rubin H, Holt M. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am J Roentgenol* 1957; 77: 575-98.
- 101.- Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 869-77.
- 102.- Steinfield SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjögren syndrome. *Rheumatology* 1999;38:814-817.
- 103.- Ferracioli GF, Salaffi F, De Vita S, et al. Interferon alpha-2 increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-Chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:367-371.
- 104.- Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN protocol study group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:943-951.
- 105.- Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:16447-1654.
- 106.- Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, et al. Use of pilocarpine during head and neck radiation to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993;71:1848-1851.
- 107.- Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, et al. Usefulness of the basal and pilocarpine-stimulated salivary flows in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:670-675.
- 108.- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-181.
- 109.- Papas A, Charney M, Goden H, et al. The effectiveness of oral pilocarpine-HCl tablets for the treatment of dry mouth symptoms associated with Sjögren's syndrome. A dose-titration study. *Arthritis Rheum* 1997;40 Suppl 9:S202.
- 110.- Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N, Font J. Results of the treatment with oral pilocarpine in 100 patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:637.
- 111.- Cevimeline (Evxocac) for dry mouth. *Med Let Drug Ther* 2000;42:70.
- 112.- Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, et al. Artificial salivas: present and future. *J Dent Res* 1987;66:693-698.
- 113.- Carmona Ortells L, Laffón Roca A. Terapia local del síndrome de Sjögren. Una revisión práctica. *Rev Esp Reumatol* 1994;21:259-262.
- 114.- Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, Ward CD, Cawley MID. A double-blind, cross-over, study of oral N-Acetylcysteine in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;suppl. 61:253-258.
- 115.- Prause JU, Frost-Larsen K, Hoj L, Isager H, Manthorpe R. Lacrimal and salivary secretion in Sjögren's syndrome: the effect of systemic treatment with bromexine. *Acta Ophthalmol* 1994;62:489-497.
- 116.- Epstein JB, Decoteau WE, Wilkinson A. Effect of Sialor in treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 1983;56:495-499. 107.
- 117.- Hernández YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1989;68:324-329.
- 118.- Fox RI. Treatment of the patient with Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:699-710.
- 119.- JM Vázquez, M Grau, P Díaz, JR Fontenla. Tratamiento de la afección ocular. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 539-549.
- 120.- Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-246.
- 121.- Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:86-92. Epub 2007 May 9.
- 122.- Nelson JD, Friendlaender MH, Yeatts RP, et al. Oral pilocarpine for symptomatic relief of keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjögren's syndrome. The MGI PHARMA Sjögren's Syndrome Study Group. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:979-983.
- 123.- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL, and the CsA phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of Cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-639.
- 124.- J Rosas, M García-Carrasco, FA Carrillo, R Ramón. Tratamiento de la afección de otras mucosas. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 539-549.
- 125.- Artruri AS, Marcos JC, Ramos-Casals M. Tratamiento de la afección extraglandular en el síndrome de Sjögren. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 555-563.

# Presente y futuro de las terapias biológicas en el Síndrome de Sjögren primario

MUÑOZ S\*, BRITO-ZERÓN P\*, CASTELLANOS JA\*\*, BELENGUER R\*\*\*, ROSAS J\*\*\*\*, RAMOS-CASALS M\*

\*Servicio de Enfermedades Autoinmunes. IDIBAPS, Hospital Clínic. Barcelona

\*\*Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

\*\*\*Sección de Reumatología. Hospital 9 d'Octubre. Valencia

\*\*\*\*Servicio de Reumatología. Hospital de la Vila-Joiosa. Alicante

Correspondencia: Manuel Ramos-Casals - Servicio de Enfermedades Autoinmunes - Hospital Clínic - Villarroel, 170 - 08036 Barcelona

✉ mramos@clinic.ub.es

## RESUMEN

Estudios recientes han analizado nuevas propuestas terapéuticas en el síndrome de Sjögren (SS), enfocadas principalmente en el uso de agentes biológicos. Las terapias dirigidas contra las células B parecen ser los agentes más prometedores en el SS primario (SSP), especialmente rituximab, el cual se ha usado en más de 50 casos reportados. Otros tratamientos incluyen el epratuzumab y el belimumab. En un futuro cercano, los agentes biológicos jugarán un papel clave en el tratamiento de complicaciones graves, ampliando las opciones terapéuticas en el SSP y ofreciendo un punto de vista más optimista del tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, los posibles riesgos y beneficios del uso de estos fármacos deben ser cuidadosamente balanceados.

**Palabras clave:** síndrome Sjögren, terapia biológica, rituximab

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que principalmente afecta a las glándulas exocrinas y generalmente se presenta como sequedad persistente de la boca y los ojos<sup>1</sup>. Se estima que de 2 a 4 millones de personas en los Estados Unidos tienen SS, de los cuales aproximadamente 1 millón tienen un diagnóstico establecido<sup>2-8</sup>. La enferme-

dad puede ocurrir en todas las edades pero típicamente tiene su establecimiento entre la cuarta y sexta décadas de la vida, aunque algunos casos se detectan en mujeres más jóvenes, especialmente en madres de recién nacidos con bloqueo cardíaco congénito<sup>9</sup>. La variabilidad en la presentación del SS puede explicar parcialmente la demora en el diagnóstico de hasta 9 años desde el establecimiento de los síntomas<sup>10</sup>.

El SSP representa un modelo patológico de la evolución desde la activación del linfocito B policlonal a la expansión de la célula B oligo-monoclonal, lo cual puede culminar en el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa maligna<sup>10</sup>. Frecuentemente se observa una activación policlonal de linfocitos B en tejidos exocrinos en pacientes con SSP; la estimulación permanente de células B autorreactivas favorece eventos oncogénicos y puede conducir al desarrollo de linfoma de células B<sup>11</sup>.

En el presente, no existe tratamiento capaz de modificar la evolución del SS y la propuesta terapéutica se basa en el reemplazo sintomático la estimulación de las secreciones glandulares, usando agentes sustitutivos y muscarínicos orales, mientras que la afectación extraglandular requiere una terapia específica de órgano con corticosteroides e inmunosupresores. El uso de agentes biológicos dirigidos a moléculas y receptores invo-

lucrados en la etiopatogenia del SSP, abre una nueva era en el manejo terapéutico de estos pacientes (Tabla 1).

## 2. TERAPIAS ANTI-LINFOCITO B

### 2.1. Rituximab

El rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor linfocitario CD20, es la terapia biológica más prometedora en el tratamiento del SS. El CD-20 se considera un marcador específico para células B, altamente expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y de las células B maduras activadas, pero no se expresan en otras células<sup>12</sup>. En 1997, el rituximab fue el primer agente monoclonal terapéutico aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células B, y ha sido usado para tratar pacientes con enfermedades autoinmunes no neoplásicas, tales como trombocitopenia autoinmune, AR, anemia hemolítica y crioglobulinemia mixta<sup>13</sup>. El blanco específico del rituximab (células B) podría sugerir un papel en la modificación de eventos etiopatogénicos de pacientes con SSP. Estudios recientes<sup>14,15</sup> han mostrado excelentes resultados en pacientes con LES, una enfermedad autoinmune sistémica también caracterizada por la hiperreactividad de células B.

Tres estudios recientes, todos con un diseño abierto, han evaluado el papel terapéutico del rituximab en pequeñas series de pacientes con SSP.

1.- Gottenberg et al<sup>16</sup> describieron 6 pacientes con SSP tratados con rituximab por linfoma asociado (n=2) y características sistémicas (n=4).

2.- Pijpe et al<sup>17</sup> dirigieron un estudio fase II en 8 pacientes con SSP activo de corta duración (<4 años) y 7 pacientes con SSP y linfoma de tipo tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Los pacientes fueron tratados con 4 infusiones de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) semanalmente después de pretratamiento con prednisona (25 mg) y clemastina.

3.- Seror et al<sup>18</sup> hicieron un análisis retrospectivo de 16 pacientes con SSP que recibieron rituximab para linfoma (n=5) o manifestaciones sistémicas (n=11).

**TABLA 1**

CLASIFICACIÓN DE LAS NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS
<b>Terapias anti-linfocito B</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (anti-CD20)</li> <li>• Ocrelizumab (anti-CD20 humanizado)</li> <li>• Epratuzumab (anti-CD22)</li> <li>• Belimumab (anti-BAFF)</li> </ul>
<b>Terapias anti-linfocito T</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efalizumab (anti-CD11a)</li> <li>• Alefacept (anti-CD2)</li> <li>• Abatacept (anti-CD80/86)</li> </ul>
<b>Terapias anti-citocinas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab (anti-TNF)</li> <li>• Etanercept (anti-TNF)</li> <li>• Tocilizumab (anti-IL6r)</li> <li>• Otras (anti-IL10, anti-IL17, anti-IFN±)</li> </ul>
<b>Terapias anti-complemento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eculizumab (anti-C5a/C5b-9)</li> </ul>

**TABLA 2**

INDICACIONES CLÍNICAS PARA EL USO DE RITUXIMAB EN EL SS PRIMARIO
a) Síndrome seco <sup>16,17</sup>
b) Disfunción de glándulas salivares <sup>17</sup>
c) Artritis grave <sup>18</sup>
d) Neuropatía periférica <sup>18,27</sup>
e) Glomerulonefritis <sup>28</sup>
f) Vasculitis crioglobulinémica <sup>18,28</sup>
g) Escleritis refractaria <sup>23</sup>
h) Citopenias graves <sup>18</sup>
i) Linfoma de células B <sup>16-22,26</sup>

Se han reportado 15 casos adicionales de pacientes individuales tratados con rituximab<sup>19-28</sup>. En estos pacientes, las principales indicaciones clínicas para su uso fueron manifestaciones de sequedad, afectación extraglandular y linfoma asociado (Tabla 2).

**a) Mejoría de las manifestaciones de sequedad**

El efecto del rituximab en las manifestaciones sicca se ha analizado específicamente en tres estudios. Gottenberg et al<sup>16</sup>

describieron una significativa mejoría en la sensación subjetiva de sequedad en 3 pacientes y la estabilización de las pruebas diagnósticas en 2. Pijpe et al<sup>17</sup> también encontraron una significativa mejoría en los síntomas subjetivos e incremento en la función glandular salivar en aquellos pacientes que conservan función residual. En contraste, Seror et al<sup>18</sup> encontraron que la sequedad mejoró en solo una minoría de pacientes. Debido al bajo número de pacientes incluidos en estos estudios, deberían realizarse estudios controlados de mayor magnitud para evaluar la eficacia del rituximab en la sequedad de los pacientes con SSP.

**b) Manifestaciones extraglandulares**

El rituximab ha sido usado con éxito para tratar las manifestaciones sistémicas del SSP. Gottenberg et al<sup>16</sup> reportaron eficacia terapéutica en 5 de 6 pacientes con afectación extraglandulares, con reducción de la dosis de corticosteroides en 4 de 5 pacientes. Seror et al<sup>18</sup> describieron resultados similares en 11 pacientes con SSP tratados con rituximab por crioglobulinemia mixta (n=5), enfermedad pulmonar refractaria con poliartritis (n=2), poliartritis grave (n=2), trombocitopenia (n=1) y mononeuritis múltiple (n=1). Se observó eficacia del tratamiento en 9 de estos 11 pacientes, con reducción de la dosis de corticosteroides en todos los casos.

El rituximab ha sido usado para tratar otras características sistémicas relacionadas con el SS en casos aislados. Ahmadi et al<sup>23</sup> trataron una paciente con SS y con escleritis anterior refractaria, mientras que Gorson et al<sup>27</sup> describieron mejoría significativa en un paciente con neuropatía sensorial. Touma et al<sup>28</sup> reportaron substancial mejoría en un paciente con púrpura cutánea y glomerulonefritis. Por contra, Ring et al<sup>24</sup> no encontraron efecto del rituximab en acidosis tubular renal. De este modo, los datos actuales sugieren que el rituximab parece tener efecto significativo en la mayoría de las manifestaciones extraglandulares asociada con SSP.

**c) Linfoma de células B**

Se han publicado reportes recientes de pacientes con SS y linfoma tratados con rituximab. Shih et al<sup>19</sup> describieron la resolución de linfoma no Hodgkin (LNH) en pacientes con SS tratados con rituximab; Somer et al trató un paciente con SS y linfoma con rituximab, observando mejoría de la parotidomegalia, pruebas oculares y tasa de flujo salivar y Harner et al<sup>21</sup> trataron exitosamente un linfoma de la zona marginal asociado con SS.

Los principales estudios de rituximab en pacientes con SSP incluyeron pacientes con linfoma asociado. Gottenberg et al<sup>16</sup> observaron remisión completa en uno de los dos pacientes con linfoma. De los 7 pacientes con MALT incluidos en el estudio de Pijpe et al<sup>17</sup>, se alcanzó remisión completa en 3 casos, el linfoma permaneció estable en 3 y progresó en 1. Seror et al<sup>18</sup> reportaron mejores resultados, con eficacia del tratamiento en 4 de los 5 pacientes con linfoma. Globalmente, se observó respuesta terapéutica al rituximab en 8 de los 13 pacientes con SS y linfoma.

El rituximab también ha sido postulado como quimioterapia adyuvante en pacientes con SSP diagnosticados de linfoma de célula B agresivos. En un estudio reciente, Voulgarelis et al<sup>26</sup> describieron la remisión a largo plazo de linfoma difuso de células B grandes en 6 pacientes con SSP que recibieron combinación de CHOP y rituximab. Estos resultados fueron mejores que los de 9 casos tratados únicamente con CHOP.

También se ha publicado la utilización de rituximab en el tratamiento de 2 pacientes con SS asociado a virus de hepatitis C (VHC) que desarrollaron linfoma de células B<sup>22</sup> (Figura 1). Se han observado pocos efectos colaterales en estudios recientes en pacientes con VHC, sin empeoramiento de la hepatopatía subyacente<sup>29,30</sup>. El rituximab puede considerarse una terapia segura y efectiva para el linfoma de células B en pacientes con SS, ya sea en su forma primario o asociado con VHC.

**d) Efectos adversos**

La tolerabilidad y seguridad del rituximab han sido bien descritas en artículos

de revisión sobre linfoma de células B y en estudios clínicos en AR (31). Los eventos adversos más frecuentes son reacciones a la infusión (30-35%), usualmente ligeras a moderadas. Actualmente no hay datos que sugieran incremento del riesgo a infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis) o al desarrollo de malignidad. Se ha reportado neutropenia en 8% de los pacientes con linfoma de células B tratados con rituximab y debería tomarse en cuenta debido a su frecuente detección en pacientes con SSP<sup>32</sup>. Como el rituximab es un anticuerpo quimérico, se han comunicado anticuerpos humanos anti-quiméricos (AsHAQ) en 9% de pacientes con AR, aunque los eventos adversos relacionados con AsHAQ son raros<sup>31</sup>. Se ha reportado algunos casos de eventos graves relacionados con la infusión, incluyendo enfermedad del suero<sup>33</sup>.

Cuatro de los 15 pacientes (27%) incluidos en el estudio de Pijpe et al (17) desarrollaron AsHAQ. Tres (19%) de los 16 pacientes tratados por Seror et al<sup>18</sup> experimentaron efectos adversos graves, aunque sólo uno desarrolló una leve reacción similar a la enfermedad del suero con AsHAQ positivos. Cinco de los 16 pacientes fueron tratados nuevamente con buena eficacia y tolerancia, excepto por una probable reacción similar a la enfermedad del suero en un paciente. Las diferentes prevalencias de eventos adversos descritas en estos estudios pueden estar relacionadas al uso concomitante de corticosteroides. Esto sugiere que en el SSP, el rituximab debería usarse junto con corticosteroides diarios (como ocurre con el uso de agentes inmunosupresores) más que como monoterapia. Evidencia reciente sugiere que el uso de anti-CD20 humanizado podría ser una alternativa en pacientes con enfermedades autoinmunes que desarrollan AsHAQ después de recibir rituximab<sup>34</sup>.

El 19 de Diciembre de 2006, la FDA publicó una alerta basada en 2 reportes espontáneos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y fatal (LMP) en pacientes con LES que habían recibido rituximab<sup>35</sup>. La LMP fue comunicada

por primera vez en enfermedades reumáticas en 1975 en un paciente con AR tratado con clorambucil<sup>36</sup>. Se han reportado casos, en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas como granulomatosis de Wegener y LES<sup>37-39</sup>. Hasta la fecha, se han comunicado 20 casos no relacionados a agentes biológicos en pacientes con LES, la mayoría de los cuales habían recibido altas dosis de corticosteroides y uno o más agentes inmunosupresores. Aunque la LMP no ha sido todavía comunicada en pacientes con SS, los candidatos a rituximab deberían ser advertidos sobre la posible ocurrencia de LMP e incrementar la vigilancia del desarrollo de síntomas neurológicos como paresia, problemas de coordinación o deterioro cognitivo. Por ello, puede ser prudente considerar la participación preexistente del SNC como escenario de precaución para su uso en SSP.

## 2.2. Epratuzumab

CD22 es una sialoglicoproteína transmembrana de tipo I de 135 kDa de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) restringida los linfocitos B<sup>40</sup>. Se expresa en las células B en las zonas folicular, del manto y marginal; pero está débilmente presente en las células B germinales<sup>41</sup>. La modulación selectiva de células B se ha alcanzado recientemente utilizando un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD22. Este anticuerpo (epratuzumab) fue desarrollado originalmente para el tratamiento de LNH, siendo eficaz, con buen perfil de seguridad<sup>44</sup>. Recientemente, se han obtenido resultados prometedores con el uso de epratuzumab en pacientes con LES<sup>45</sup>.

Steinfeld et al<sup>46</sup> han dirigido un estudio abierto fase I/II investigando la seguridad y eficacia del epratuzumab en el tratamiento de pacientes con SSP activo. Dieciséis pacientes recibieron 4 infusiones de 360 mg/m<sup>2</sup> de epratuzumab, una vez cada 2 semanas, con seguimiento de 6 meses. Catorce pacientes recibieron todas las infusiones sin reacciones significativas, 1 paciente recibió 3 infusiones y 1 discontinuó el

tratamiento debido a una reacción aguda leve en la primera infusión. Tres pacientes mostraron niveles moderadamente elevados de AsHAQ sin manifestaciones clínicas. Los niveles de células B se redujeron en 54% y 39% a las 6 y 18 semanas, respectivamente; pero los niveles de células T, inmunoglobulinas y pruebas de laboratorio de rutina no cambiaron significativamente. El 53% de pacientes alcanzaron una respuesta clínica a las 6 semanas. De acuerdo a este estudio preliminar, el epratuzumab parece ser un tratamiento prometedor en el SSP activo.

## 2.3. Belimumab

El factor de actividad de células B (BAFF), un miembro recientemente descrito de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>47</sup> es esencial para el control de la maduración y supervivencia de células B<sup>48</sup> y ha generado un gran interés en enfermedades autoinmunes tales como SS y LES<sup>49-55</sup>. Los agentes que bloquean el BAFF pueden ser una terapia prometedora en pacientes con SSP. El belimumab, un anticuerpo humano monoclonal contra la proteína humana estimuladora de linfocito B (ELB), está en desarrollo en estudios clínicos fase II en LES y AR.

## 3. TERAPIAS ANTI-LINFOCITO T

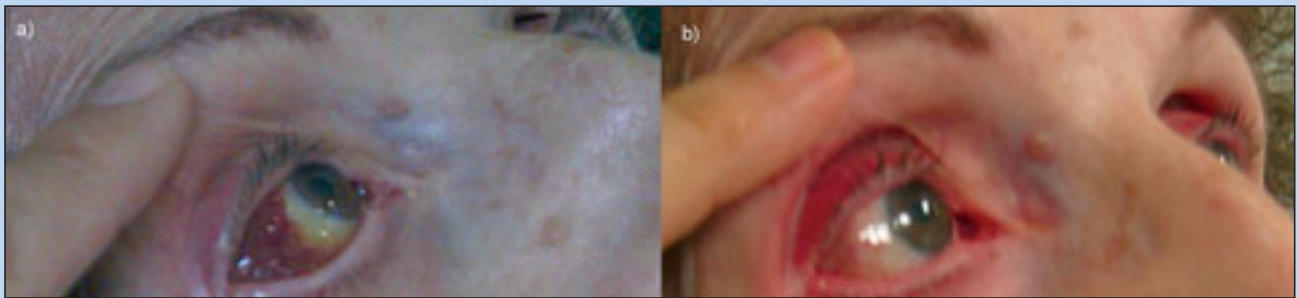
Agentes terapéuticos como efalizumab y alefacept han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes inflamatorias como psoriasis<sup>62</sup>.

El efalizumab (Raptiva<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el componente CD11a del antígeno leucocitario funcional 1 (LFA-1), que previene su unión a las moléculas de adhesión intracelulares. Un estudio de fase II actualmente está reclutando pacientes con SSP en Estados Unidos.

El alefacept (Amevive<sup>®</sup>) es un fármaco inmunomodulador selectivo que bloquea la interacción LFA-3/CD2 necesaria para la activación y proliferación de las células T efectoras de memoria mediante su unión al CD2 expresado en

## FIGURA 1

## LINFOMA MALT OCULAR



a) antes del tratamiento con rituximab y b) tres años después del tratamiento.

la superficie de la célula T. El alefacept parece ser una terapia biológica segura para placas crónicas de psoriasis moderada a grave con pocos efectos colaterales reportados.

El abatecept (Orencia®) es una proteína de fusión soluble que consiste del dominio extracelular del antígeno leucocitario T citotóxico humano 4 (CTLA-4) unido a la porción Fc modificada de la IgG1 humana. El abatecept ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la AR refractaria a otros agentes y parece ser más inmunosupresora que los bloqueadores del TNF alfa.

#### 4. TERAPIAS ANTI-CITOCINAS

Algunos estudios sugieren un posible papel de las citocinas en la etiopatogenia del SSP. Sin embargo, datos recientes demuestran que los excelentes resultados obtenidos en enfermedades reumáticas, como la AR o las espondiloartropatías, usando bloqueantes de algunas citocinas, no han sido confirmados en enfermedades autoinmunes sistémicas tales como LES o SSP.

##### 4.1. Infliximab

Estudios recientes han analizado el papel del infliximab para el tratamiento del SSP. En un estudio piloto abierto en un solo centro, Steinfeld et al<sup>56</sup> encontró mejoría en parámetros clínicos y funcionales en 16 pacientes con SSP tratados con 3 infusiones de infliximab (3 mg/kg) a las semanas 0, 2 y 6. En un estudio de seguimiento a 2 años que

incluyó 10 de estos 16 pacientes, los mismos autores encontraron una significativa disminución en las manifestaciones globales y locales de la enfermedad en los 10 pacientes<sup>57</sup>.

Sin embargo, el estudio clave para evaluar el efecto terapéutico del infliximab en el SSP fue publicado recientemente por Mariette et al<sup>58</sup>. Estos autores dirigieron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 103 pacientes con SSP, aleatorizados a recibir infusiones de infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2 y 6 y fueron seguidos hasta por 22 semanas. Este estudio, no ha mostrado ninguna evidencia de eficacia del infliximab respecto a placebo ( $p=0.89$ ) en el SSP<sup>58</sup>. Por tanto, los agentes anti-TNF no deberían considerarse como opción de primera línea para el tratamiento de SS primario.

##### 4.2. Etanercept

Dos estudios recientes realizados en pequeñas series de pacientes han demostrado un limitado efecto benéfico del etanercept en el SSP (Tabla 2). Sankar et al<sup>59</sup> dirigieron un estudio de etanercept aleatorizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo, en 28 pacientes que recibieron 25 mg de etanercept o placebo (vehículo) en 12 inyecciones subcutáneas semanales. De los 14 pacientes que recibieron etanercept, 11 tenían SSP y 3 SS secundario a artritis reumatoide. Tres pacientes tratados con etanercept y 1 que recibió place-

bo no completaron el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a cambios en las medidas subjetivas de los síntomas orales u oculares (por escala visual análoga), el nivel de IgG, el resultado de la prueba de Schirmer, la puntuación de van Bijsterveld y el flujo salivar.

Zandbelt et al<sup>60</sup> evaluaron el efecto del etanercept en los signos sicca, sistémicos e histológicos de 15 pacientes con SSP que fueron tratados con 25 mg de etanercept subcutáneo 2 veces por semana durante 12 semanas, con visitas de seguimiento a las semanas 18 y 24. No se observó en ningún paciente incremento en la función de las glándulas salivares o lacrimales, ni afectó a los resultados de la biopsia de glándulas salivales menores. En 4 pacientes se notó disminución de la fatiga, que también se reflejó por disminución en las puntuaciones del cuestionario MFI. Un tratamiento repetido hasta las 26 semanas mostró los mismos resultados. Estos estudios no evidencian que el tratamiento con etanercept sea eficaz en el SS.

#### CONCLUSIONES

Los agentes biológicos, en particular las terapias dirigidas contra células B, constituyen un gran avance en el manejo terapéutico de los pacientes con SSP, incluso aún cuando no están aprobados para este uso por la FDA y la EMEA. Actualmente, su uso debe centrarse en pacientes con situaciones con afectación sistémica grave refractaria o con intole-

rancia a la terapia estándar (corticosteroides e inmunosupresores). El inicio de la terapia biológica debería ser precedido por una detallada historia y un examen físico completo con el objeto de considerar posibles contraindicaciones. Ya que los riesgos globales y a largo plazo de los agentes biológicos en pacientes con SSP no se conocen, la decisión de usarlos debe basarse exclusivamente en el juicio clínico del especialista. Los dos casos de LMP reportados en pacientes con LES tratados con rituximab<sup>35</sup>, junto con la reciente comunicación de un caso adicional en un paciente con AR tratado con etanercept<sup>61</sup>, refuerzan la necesidad de una cuidadosa evaluación del perfil riesgo/beneficio del uso de agentes biológicos en pacientes con enfermedades reumáticas y autoinmunes sistémicas.

Las terapias dirigidas contra células B parecen ser los agentes más prometedores en el SSP, especialmente el rituximab, el cual ha sido utilizado en más de 50 casos reportados. El rituximab ha demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento de procesos extraglandulares y linfoproliferativos asociados, aunque aún no están disponibles datos procedentes de estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Otras terapias promisorias dirigidas contra células B incluyen agentes contra células CD22+ (epratuzumab) y terapias que antagonizan Blys/BAFF (belimumab). Parece lógico que estos agentes pueden tener un papel en modificar los eventos etiopatogénicos de pacientes con SSP, una enfermedad caracterizada por hiperactividad de células B. No obstante, los promisorios resultados obtenidos en estudios abiertos del uso de agentes contra células B en el SSP deberán confirmarse en estudios controlados.

Estudios controlados recientes han mostrado falta de eficacia de los agentes anti-TNF (infliximab, etanercept) en el SSP. Las estrategias basadas en terapias dirigidas a las células T (efalizumab, abatacept, alefacept) deberían realmente ser consideradas como posibles opciones terapéuticas en el futuro, aunque la pobre respuesta obtenida con

agentes anti-TNF (que pueden considerarse parcialmente dirigidos contra células T) podría sugerir una falta de respuesta similar.

A pesar de su frecuencia y relevancia clínica, el SSP se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad autoinmune de "segunda línea". La reciente aparición de las terapias biológicas sugiere nuevas posibilidades para el manejo terapéutico de esta enfermedad, ofreciendo un punto de vista más optimista del tratamiento del SSP.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:347-54.
- 2.- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275-84.
- 3.- Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:521-5.
- 4.- Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1069-76.
- 5.- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:187-91.
- 6.- Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in Residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 593-599.
- 7.- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002 ;81 :270-80.
- 8.- Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:296-304.
- 9.- Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjogren's syndrome. a case-control study. *J Rheumatol*. 2005;32:1734-6.
- 10.- Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31.
- 11.- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:2337-44.
- 12.- Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*. 1980;125:1678-85.
- 13.- Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-92.
- 14.- Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2970-82.
- 15.- Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1542-5.
- 16.- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913-20.
- 17.- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2740-50.
- 18.- Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep 1; [Epub ahead of print]
- 19.- Shih WJ, Ghesani N, Hongming Z, Alavi A, Schusper S, Mozley D. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin Nucl Med*. 2002;27:142-3.
- 20.- Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ; American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2003;49:394-8.
- 21.- Harner KC, Jackson LW, Drabick JJ. Normalization of anticardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone lymphoma in a patient with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1309-10.
- 22.- Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Brito-Zeron P, Cervera R, Font J; SS-HCV Study Group. Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjogren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Lupus*. 2004;13:969-71.



- 23.- Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nolle B, Ai M, Gross WL. Successful treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjogren's syndrome with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1087-8.
- 24.- Ring T, Kallenbach M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjogren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol.* 2006;25:891-894.
- 25.- Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1050-3.
- 26.- Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjogren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1033-7.
- 27.- Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. *Muscle Nerve.* 2006 Sep 11; [Epub ahead of print]
- 28.- Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjogren's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:323-5.
- 29.- Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1484-92.
- 30.- Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2003;101:3827-34.
- 31.- Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:143-50.
- 32.- Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:281-92.
- 33.- Todd DJ, Helfgott SM. Serum sickness following treatment with rituximab. *J Rheumatol* 2007;34:430-3.
- 34.- Tahir H, Rohrer J, Bhatia A, Wegener WA, Isenberg DA. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of severe resistant systemic lupus erythematosus in a patient with antibodies against rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:561-2.
- 35.- Rituximab and progressive multifocal leukoencephalopathy. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#rituxan> (accessed 8 Feb 2007).
- 36.- Sponzilli EE, Smith JK, Malamud N, McCulloch JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. *Neurology.* 1975;25:664-8.
- 37.- Rankin E, Scaravilli F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis. *J Rheumatol.* 1995;22:777-9.
- 38.- Choy DS, Weiss A, Lin PT. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment for Wegener's granulomatosis. *JAMA.* 1992;268:600-1.
- 39.- Itoh K, Kano T, Nagashio C, Mimori A, Kinoshita M, Sumiya M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1020-2.
- 40.- Engel P, Nojima Y, Rothstein D, et al: The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils and monocytes. *J Immunol* 1993, 150:4719-4732.
- 41.- Tedder TF, Poe JC, Haas KM: CD22: a multifunctional receptor that regulates B lymphocyte survival and signal transduction. *Adv Immunol* 2005, 88:1-50.
- 42.- Sato S, Miller AS, Inaoki M, et al: CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: altered signalling in CD22-deficient mice. *Immunity* 1996, 5:551-562.
- 43.- O'Keefe TL, Williams GT, Batista FD, Neuberger MS: Deficiency in CD22, a B cell-specific inhibitory receptor, is sufficient to predispose to development of high affinity autoantibodies. *J Exp Med* 1999, 189:1307-1313.
- 44.- Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al.: Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003, 21:3051-3059.
- 45.- Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R74.
- 46.- Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R129.
- 47.- Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al.: BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999, 285:260-263.
- 48.- Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al: An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science* 2001, 293:2111-2114.
- 49.- Vaux DL. The buzz about BAFF. *J Clin Invest.* 2002;109:17-8
- 50.- Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLYS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. *J Clin Invest.* 2002;109:59-68.
- 51.- Szodoray P, Jellestad S, Teague MO, Jonsson R. Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary Sjogren's syndrome. *Lab Invest.* 2003;83:357-65
- 52.- Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R51.
- 53.- Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:2770-5.
- 54.- Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:168-71
- 55.- Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1050:34-9.
- 56.- Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2371-5.
- 57.- Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: One-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3301-3.
- 58.- Mariette X, Ravaut P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-6.
- 59.- Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2240-5.
- 60.- Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol.* 2004;31:96-101.
- 61.- Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17:72-4.
- 62.- Jois SD, Jining L, Nagarajarao LM. Targeting T-cell adhesion molecules for drug design. *Curr Pharm Des.* 2006;12:2797-812.

# Las enfermedades reumáticas en Medicina del Trabajo

VICENTE-HERRERO MT\*, CAPDEVILA-GARCÍA L\*\*, LÓPEZ-GONZÁLEZ AA\*\*\*, AGUILAR-JIMÉNEZ E\*\*\*\*

\* Médico del Trabajo Correos. Valencia.

\*\* Médico del Trabajo MAPFRE. Valencia.

\*\*\* Médico del Trabajo. Servicio de Prevención de GESMA. Palma de Mallorca.

\*\*\*\* Médico del Trabajo del INSS en Valencia

Correspondencia: Dra. M<sup>a</sup> Teófila Vicente Herrero - Área de Salud Laboral Correos - Plaza del Ayuntamiento nº 24-2<sup>a</sup> - 46002 Valencia

✉ teofila.vicente@correos.es

## RESUMEN

Las enfermedades reumáticas constituyen la principal causa de incapacidad laboral transitoria y de invalidez dentro del mundo laboral y uno de los principales motivos de consulta médica en medicina del trabajo, atención primaria y reumatología. Todo esto, sin que hasta el momento se haya estandarizado una actuación conjunta por parte de los profesionales implicados, que permita optimizar recursos sanitarios y coordinar actuaciones para el mejor control y seguimiento de los pacientes-trabajadores afectados.

El objetivo de esta publicación es acercar el punto de vista de la medicina del trabajo (MT) a la reumatología en patologías comunes para ambas especialidades y con planteamientos clínicos, pronósticos y evolutivos complementarios.

**Palabras clave:** enfermedades reumáticas, medicina del trabajo

## OBJETIVOS

Los objetivos que pretendemos en este artículo se podrían esquematizar en cinco puntos:

- Valorar la prevalencia de las enfermedades reumáticas dentro de la medicina del trabajo.
- Valorar la repercusión en IT (incapacidad laboral temporal) e IP (incapacidad laboral permanente).
- Estudiar las modificaciones con el nuevo real decreto (RD) de enfermedades profesionales.
- Establecer criterios de colaboración con-

junto: optimización de recursos y coordinar el seguimiento conjunto.

- Establecer criterios para la derivación de pacientes.

## FUNCIONES DEL MÉDICO DEL TRABAJO EN LAS EMPRESAS

El médico del trabajo, tiene asignadas un grupo de funciones en las empresas: 1) Aporta proximidad al trabajador que lo hace accesible; 2) Facilita la labor de información necesaria, especialmente, en enfermedades crónicas como son los procesos reumáticos; 3) Mediante los reconocimientos médicos (de ingreso, periódicos, tras IT prolongadas, ante cambios en las condiciones de trabajo, etc.), puede realizar un diagnóstico precoz de las patologías teniendo en cuenta las condiciones medio-ambientales en las que el trabajador desempeña sus funciones y en los posibles factores de riesgo dentro de la empresa, que pudieran condicionar la aparición de enfermedades o favorecer un agravamiento de las mismas; 4) Realiza una valoración clínico-funcional adaptada a las tareas del puesto de trabajo cuyas condiciones conoce a través de las evaluaciones de riesgo y de los estudios de puesto de trabajo.

La especificidad de estas funciones, hizo que en 2003 un grupo de expertos, estableciera los criterios básicos de actuación comunes a la MT, con especificaciones relacionadas con el tipo de empresa y con su forma de ejercicio en servicios de prevención propios o ajenos (fig.1).

- 1) *Promoción de la salud:* Fomentar la

participación activa de los trabajadores; Promover conductas, hábitos, consumos y estilos de vida saludables; Programas sanitarios frente a patologías prevalentes; Participar en programas de salud de instituciones sanitarias; Evitar riesgos inherentes a las tareas y puestos de trabajo; Investigar los daños a la salud derivados del trabajo.

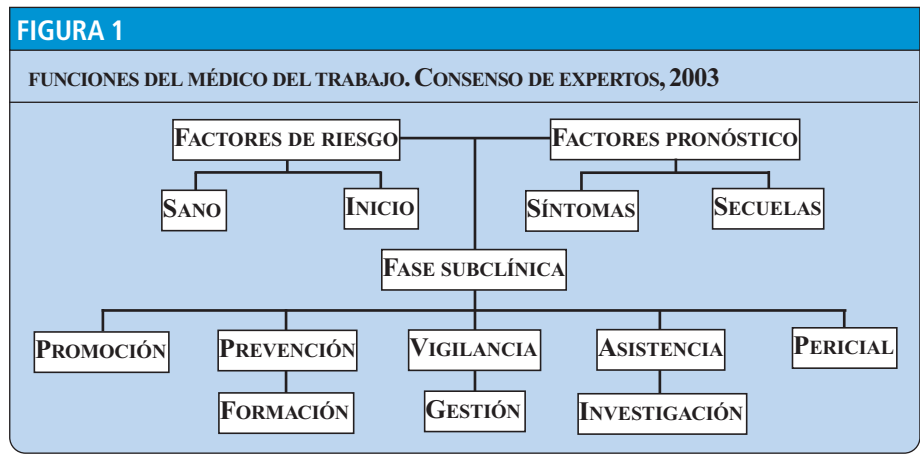
- 2) *Prevención:* Identificar, evaluar y prevenir riesgos medio-ambientales; Evaluar la exposición al riesgo; Proponer medidas preventivas a partir de la evaluación de riesgos; Indicar los EPIs (equipos de protección individual) adecuados; Planificar los primeros auxilios; Adaptar las condiciones de trabajo a los trabajadores; Inmuno-quimioprofilaxis; Informar y formar a los trabajadores; Asesorar a empresa y trabajadores en prevención; Evaluar la efectividad y eficiencia de las medidas preventivas- indicadores de salud.

- 3) *Vigilancia de la salud:* Identificar y diagnosticar problemas de salud en relación con el trabajo; Llevar a cabo reconocimientos médicos; Aplicar técnicas de control biológico; Realizar encuestas de salud; Seleccionar y manejar indicadores de salud; Analizar la información sanitaria y realizar análisis epidemiológicos; Valorar la capacidad laboral; Promover medidas de adecuación al trabajo.

- 4) *Labores asistenciales:* Atención médica ante emergencias y urgencias; Recomendaciones sobre rehabilitación y reincorporación al trabajo; Relacionar daños a la salud y condiciones de trabajo; Interacción con el Servicio Público de Salud; Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades profesionales (EP) o comunes (EC) si procede; Historia clínico-laboral, anamnesis y exploraciones complementarias instrumentales; Evaluar la interacción susceptibilidad individual-trabajo; Evaluar el riesgo de los problemas de salud para el trabajador o para terceros.

- 5) *Funciones Periciales:* Valorar el daño corporal tras un problema de salud relacionado con el trabajo; Informar y asesorar adecuadamente al trabajador afectado ante las administraciones y tribunales.

- 6) *Funciones de Gestión:* Utilizar las técnicas de gestión y organización de recursos y actividades, Aplicar criterios de calidad en la gestión; Gestionar la confi-



dencialidad de la información sanitaria; Trabajar de forma integrada con el Servicio de Prevención; Promover prácticas socialmente responsables en relación a la salud de los trabajadores.

7) *Investigación en medicina del Trabajo*: Investigar sobre los problemas de salud relacionados con el trabajo y sus causas; Conocer los sistemas nacionales, europeos e internacionales de investigación y desarrollo; Difundir los resultados y conclusiones de la investigación adecuadamente.

8) *Labores Formativas*: Identificar las necesidades formativas y fomentar el aprendizaje permanente propio y ajeno; Diseñar, realizar y evaluar actividades de formación;

El procedimiento parte inicialmente de las evaluaciones de riesgos laborales realizadas por técnicos (ergónomos, técnicos en seguridad o en higiene) y en función de los riesgos detectados, se pongan en marcha medidas correctoras y protocolos específicos.

La Ley de Riesgos Laborales indica la necesidad de adaptar el trabajo a la persona, con atención especial a los trabajadores "sensibles" con el siguiente esquema:

- Detectar el riesgo: factor de riesgo o actividad de riesgo
- Eliminarlo en su origen si esto es posible
- Minimizar sus consecuencias cuando no podamos eliminarlo
- En última instancia proteger al trabajador: uso de EPIs (equipos de protección individual)

El Ministerio de Sanidad tiene elaborados en el momento actual, como apoyo a los profesionales sanitarios de las empresas,

protocolos específicos para que cada profesional y dentro de sus empresas, se adapten a sus condiciones específicas y los hagan manejables y útiles. La relación actual de protocolos aprobados en patología reumática se refiere a las siguientes: Manipulación de cargas, movimientos repetitivos, posturas forzadas y neropatías de por presión.

Sin embargo, la actuación del médico del trabajo no concluye con la vigilancia individual, sino que continúa con la vigilancia colectiva mediante la explotación epidemiológica de los datos obtenidos y las campañas de promoción, información y prevención de la salud, con unos criterios de calidad en la gestión, que comparte con el resto de los departamentos de la empresa.

**LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN CIFRAS**

La prevalencia en Estados Unidos de las enfermedades reumatológicas en la población general, alcanza a 15%<sup>1</sup>. En España, ésta prevalencia alcanza según las zonas al 40% de la población<sup>2</sup>. Esto da idea del impacto socioeconómico y sanitario que causan estas enfermedades. Todos los estudios indican que estas enfermedades se encuentran entre las causas más frecuentes de morbilidad, incapacidad y utilización de servicios sanitarios<sup>3</sup>, y representan más de 10% de las consultas realizadas por atención primaria.<sup>4</sup>

El dolor reumático más frecuente es por lesión del hueso, cartilago, ligamentos, tendones y músculos. Pero también se detecta dolor por afectación de los nervios periféricos o las raíces nerviosas, como es el caso de la hernia discal con ciática,

incorporada actualmente en el anexo II del RD de enfermedades profesionales.

Sin duda, en MT, la patología más importante, la constituyen los reumatismos de partes blandas, en las que con frecuencia su aparición y desarrollo depende de factores laborales. Suponen un 25%-30% de las consultas ambulatorias de reumatología. Solo a nivel de las bursitis, su prevalencia es de 47 casos por 1.000 personas, entre los 45 a 65 años, en la etapa laboral activa.

En un estudio epidemiológico realizado en Asturias<sup>5</sup>, se encontró que los reumatismos de partes blandas, eran la patología más frecuente (20%) después de la artrosis. Normalmente, aparecen sin otras manifestaciones en el resto del organismo. Sus causas pueden ser locales como los traumatismos, micro-traumatismos o la utilización reiterada de las mismas estructuras corporales. En ocasiones, el origen laboral es claro, pero en otras muchas situaciones, su etiología es totalmente desconocida y pueden intervenir factores extra-laborales o deportivos.

Para el diagnóstico suele bastar con una historia clínica y exploración adecuada. En general, tienen buen pronóstico y tienden a la curación espontánea, aunque pueden precisar de tratamiento médico y rehabilitador. Algunas de las principales entidades de este grupo son: las tendinitis y periartritis del hombro, epicondilitis, epitroclectis, bursitis, enfermedad de Dupuytren, síndrome del túnel carpiano, etc. Si bien, todas ellas están incluidas en el actual listado de enfermedades profesionales en su anexo I.

La población laboral activa española representa, sin contar a las amas de casa, un 30% de la población total. Las enfermedades reumáticas son las que mayor número de bajas laborales o incapacidades (temporales o permanentes) ocasionan, llegando a cifras superiores al 25%. Además, en muchas de ellas, si se conoce la relación entre la causa laboral y la enfermedad, se pueden establecer medidas preventivas o favorecer su curación y evitar secuelas.

En el momento actual, existen puestos de trabajo donde se requiere la realización de tareas con manipulación manual de cargas, movimientos repetitivos y/o posturas forzadas, con el riesgo de sufrir micro-traumatismos durante toda la jornada y las con-

siguientes lesiones o agravamiento de las ya existentes. Muchas veces la causa principal de estas enfermedades es la no adecuación del trabajador a su puesto de trabajo, de ahí la labor del médico del trabajo. Sin duda, un diagnóstico y tratamiento precoz adecuado, pueden evitar secuelas físicas, económicas y sociales, tanto para el trabajador como para la propia empresa.

En España, los resultados del estudio EPISER en el año 2002, ha puesto de manifiesto cifras de prevalencia significativas que van desde el 45% de la población para la lumbalgia, 10% para la presencia de artrosis de rodillas, 6% artrosis en manos, 3.5% osteoporosis, 0.5% artritis reumatoide y 91/100.000 en lupus eritematoso sistémico. Todas estas enfermedades, crónicas en su mayoría, presentan una repercusión importante en los cuestionarios de calidad de vida y conllevan un elevado consumo de fármacos (20% de la población consume AINE) aunque pese a su cronicidad y repercusión, tan solo el 33% consulta regularmente a su médico. Todos estos factores, justifican el costo socio-sanitario de estas enfermedades y la repercusión en el ámbito familiar, social y laboral.

Desde el punto de vista del trabajo, las enfermedades reumáticas constituyen el 51% de las causas de IT y el 85% de las enfermedades profesionales que se registran en España están relacionadas con problemas musculares y óseos, (AMAT-Antonio Salas), siendo este tipo de lesiones provocadas por trabajos con riesgo de movimientos repetitivos, manipulación manual de cargas o por posturas forzadas en el trabajo. Entre el 47 y el 59% de las incapacidades laborales temporales son causadas por la afección de enfermedades reumáticas y se producen entre 30-33 procesos de IT por cada 1.000 trabajadores activos al año.

Durante el año 2005, se produjeron 600.000 procesos de IT por enfermedad reumática, con un total de 30 millones de jornadas perdidas. Las enfermedades reumáticas hoy, son la primera causa de incapacidad permanente, constituyendo el 40% de las reconocidas.

## RD DE ENFERMEDADES PROFESIONALES Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS

La aprobación del nuevo Real Decreto

1299/2006, que entró en vigor el 1 de enero de 2007 ha supuesto una mejora ostensible en el registro y especialmente en la notificación de la Enfermedades Profesionales en el sistema de Seguridad Social. Este RD, ha seguido la recomendación 2003/670/CE de la Comisión Europea, de la lista europea de enfermedades profesionales, adecuando la lista actual a la realidad empresarial vigente en España y realidad productiva, unificándonos al listado del resto de los países miembros.

Se trata, no solo de actualizar la realidad de las empresas, sino de solventar el tradicional problema de la infra-declaración de Enfermedades Profesionales, de forma que en un futuro se pueda conseguir un conocimiento real del mundo del trabajo y de la salud de los trabajadores que permita implantar las medidas de prevención en función de los riesgos detectados y que cursan con repercusión en la salud de los trabajadores y repercusión económica en las empresas y en la sociedad.

La Orden TAS/1/2007, de 2 de enero, ha cumplimentado el desarrollo del RD anterior, elaborando un nuevo parte de declaración de enfermedad profesional que se puede cumplimentar de forma telemática y que no depende del empresario, como ocurría con el anterior, sino que se realiza a instancia de los facultativos del Sistema Nacional de Salud.

Como novedades destacables en el nuevo marco normativo resaltar que ya no es el empresario el que inicia la tramitación del parte de enfermedades profesionales, sino que será la entidad gestora (Instituto Nacional de la Seguridad Social, INSS) o la entidad colaboradora que asuma la protección de las contingencias profesionales (Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social, MATEPSS), la encargada de la notificación; por otra parte, que la comunicación de las enfermedades profesionales podrá partir, además de los facultativos de los Servicios de Prevención, de cualquier facultativo del Sistema Público de Salud que, con ocasión de sus actuaciones profesionales habituales, tenga conocimiento de la existencia de una enfermedad profesional que pudiera ser calificada como tal. Lo comunicarán a la Mutua y/o al INSS, a tra-

vés del organismo competente de la correspondiente Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma o de la Inspección Médica.

Corresponde al INSS finalmente, la valoración y la declaración, en todas las fases del procedimiento administrativo y las prestaciones económicas en el Sistema de la Seguridad Social, salvo en el caso del Régimen especial del Mar y en las clases pasivas. Es pues, competencia del INSS la valoración de las incapacidades temporales o permanentes y la contingencia de dichas prestaciones.

Para poder cubrir esta demanda creada por la ley en cuanto a facultativos, el INSS ha aumentado considerablemente el número de médicos del trabajo, para poder asesorar a los EVIs (equipos de valoración de incapacidades) y determinar así con mayor precisión la etiología de la enfermedad y con ello el grado de menoscabo.

El actual listado de enfermedades profesionales, basado como el anterior en el agente productor, más que en las patologías provocadas, consta de 96 epígrafes distribuidos en seis grupos de enfermedad: 1) enfermedades causadas por agentes químicos; 2) enfermedades causadas por agentes físicos; 3) enfermedades causadas por agentes biológicos; 4) enfermedades causadas por inhalación de sustancias y agentes no comprendidos en algunos de los otros apartados; 5) enfermedades profesionales de la piel causadas por agentes no comprendidos en algunos de los otros apartados; 6) enfermedades profesionales causadas por agentes carcinogénicos.

Tiene estructura de doble listado: por una parte, el Anexo I (Enfermedades profesionales declaradas) y por otra, el Anexo II (Enfermedades cuyo origen laboral se sospecha). En relación a las enfermedades osteo-articulares profesionales se corresponderían con los anexos 1 y 2.

## Procedimiento de notificación y aceptación

Para que una enfermedad reumática, sea considerada como profesional ha de ser contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena y en las actividades especificadas en el cuadro de enfermedades profesionales (Concepto de EP: Art 85,

<b>ANEXO 1</b>
<b>ENFERMEDADES CAUSADAS POR AGENTES FÍSICOS</b>
<b>B) Enfermedades osteoarticulares o angioneuróticas provocadas por las vibraciones mecánicas</b>
-01 - Afectación vascular -02 - Afectación osteoarticular
<b>C) Enfermedades provocadas por posturas forzadas y movimientos repetitivos en el trabajo; enfermedades de las bolsas serosas debida a la presión, celulitis subcutáneas</b>
-01 Bursitis crónica de las sinoviales ó de los tejidos subcutáneos de las zonas de apoyo de las rodillas -02 Bursitis glútea, retrocalcánea, y de la apófisis espinosa de C7 y subacromiodeltoideas -03 Bursitis de la fascia anterior del muslo -04 Bursitis maleolar externa -05 Bursitis preesternal -06 Higroma crónico del codo
<b>D) Enfermedades provocadas por posturas forzadas y movimientos repetitivos en el trabajo; enfermedades por fatiga e inflamación de las vainas tendinosas, de tejidos peritendinosos e inserciones musculares y tendinosas:</b>
-01 Hombro: patología tendinosa crónica de maguito de los rotadores. -02 Codo y antebrazo: epicondilitis y epitrocleitis -03 Muñeca y mano: tendinitis del abductor largo y extensor corto del pulgar (T. De Quervain), tenosinovitis estenosante digital (dedo en resorte), tenosinovitis del extensor largo del primer dedo
<b>E) Enfermedades provocadas por posturas forzadas y movimientos repetitivos en el trabajo</b>
-01 Arrancamiento por fatiga de las apófisis espinosas
<b>F) Enfermedades provocadas por posturas forzadas y movimientos repetitivos en el trabajo: parálisis de los nervios debidos a la presión</b>
-01 Síndrome del canal epitrocleo- olecraniano por compresión del nervio cubital en el codo -02 Síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano en la muñeca -03 Síndrome del canal de Guyon por compresión del nervio cubital en la muñeca -04 Síndrome de compresión del ciático poplíteo externo por compresión del mismo a nivel del cuello del peroné -05 Parálisis de los nervios del serrato mayor, angular, romboides, circunflejo -06 Parálisis del nervio radial por compresión del mismo
<b>G) Enfermedades provocadas por posturas forzadas y movimientos repetitivos en el trabajo</b>
-01 Lesiones del menisco por mecanismos de arrancamiento y compresión asociadas, dando lugar a fisuras o roturas completas
<b>ANEXO 2</b>
<b>ENFERMEDADES PROVOCADAS POR AGENTES FÍSICOS</b>
-01) C201 Enfermedades provocadas por vibraciones verticales repetitivas: Discopatías de la columna dorsolumbar causadas por vibraciones verticales repetidas de todo el cuerpo. -02) C202 Enfermedades provocadas por el frío.

Sección 1ª, Cap. III, Ley de la Seguridad Social, Decreto 2065/1974 de 30 de mayo). Pero con esto no es suficiente. Para que una enfermedad sea protegida por el sistema de seguridad social, ha de ser también notificada y calificada como tal.

La calificación de la enfermedad reumática como enfermedad profesional, seguiría el siguiente esquema de actuación, tanto para el trabajador afectado, como para la empresa en la que desempeña su labor y ajustándose a los siguientes puntos:

- Que el trabajador este expuesto al agente físico o a condiciones de trabajo causal de la enfermedad y que tenga cobertura para tal contingencia de enfermedad profesional en el sistema de salud.
- Que el agente o agentes, originen unos síntomas y/o signos de enfermedad reumática.
- Que tras una consulta médica, ya sea de tipo preventivo o a demanda del propio trabajador, se diagnostique una enfermedad reumática u osteo-articular.
- Que se identifique el origen profesional de la enfermedad reumática u osteo-articular.
- Que se realice la notificación de la enfermedad administrativamente (declaración de la enfermedad profesional).
- Que se reconozca que se trata de una enfermedad profesional por los EVIs.
- Que se inicie el proceso de reparación de la misma.
- Y finalmente, que en la empresa, una vez identificada la causa de la EP, se realicen las acciones encaminadas a la prevención de la aparición de estas enfermedades profesionales en otros trabajadores evitando los factores de riesgo detectados.

En España se declararon el pasado año unas 16.000 enfermedades profesionales frente a más de un millón de accidentes de trabajo con baja, con lo que la desproporción entre ambos conceptos es evidente. Sin duda la incorporación en la nueva normativa de modificaciones en cuanto a la notificación y declaración, supondrán una ampliación de las cifras actuales aproximándose más a la realidad de nuestro país y en la que, reumatólogos y médicos del trabajo, pueden y deben trabajar conjuntamente para aportar lo específico de cada

uno de sus campos profesionales que permita enriquecer la visión clínica con la preventiva y la pericial del médico del trabajo.

### CRITERIOS DE COLABORACIÓN REUMATOLOGÍA-MEDICINA DEL TRABAJO

La situación actual descrita, muestra un complejo panorama legislativo donde la notificación de la enfermedad recae en el sistema sanitario público, el cual adolece de un completo desconocimiento de la situación laboral del trabajador-paciente, hecho que los médicos del trabajo consideramos estrictamente necesario, para relacionar la patología con los desencadenantes laborales y para permitir que la declaración de la enfermedad profesional vaya seguida de una aceptación y una reparación por parte de la empresa.

La visión clínica actual de las enfermedades reumáticas fuera del ámbito de la empresa nos habla de patologías crónicas de elevada prevalencia y de procesos que actualmente tienen un planteamiento básicamente asistencial, realizado por parte de médicos de atención primaria, reumatólogos y traumatólogos:

#### Pero, ¿Qué papel juega el Médico del trabajo?

La actuación del médico del trabajo implica vigilancia de la salud, con la posibilidad de un diagnóstico precoz con el apoyo de los factores laborales que pudieran ser condicionantes y modificables en caso de considerarse factores de riesgo.

La valoración inicial se basa en: Historia clínico-laboral; Síntomas; Factores desencadenantes o agravantes; Valoración articular; Análisis básicas/pruebas complementarias. Esta valoración, nos permite conocer la situación de las enfermedades reumáticas desde la empresa, establecer medidas de control ambiental o modificaciones de las condiciones de trabajo en caso necesario y medidas de control médico asistencial.

Una labor del médico, cualquiera que sea su lugar de actuación, es la educación sanitaria e información al paciente de su proceso clínico y la evolución del mismo. Sin embargo, no suele haber coordinación y con frecuencia los médicos de atención primaria y los reumatólogos desconocen lo

que se hace desde las empresas o las posibilidades amplias del médico del trabajo, por la proximidad al trabajador. En el caso de la MT, es de destacar la labor que desarrollan los enfermeros/as de empresa como personal especializado. Los medios utilizados en la educación sanitaria, varían según el tipo de centro y de empresas, sin embargo, podrían ser coordinados en el caso de las enfermedades reumáticas con los centros especializados, permitiendo una actuación conjunta.

### CONCLUSIONES

Para el diagnóstico de las enfermedades reumáticas como origen profesional, se precisa no solo la valoración clínica, sino su relación con el origen laboral y es aquí donde se hace necesaria la colaboración del médico del trabajo, como conocedor de las condiciones de la empresa y de las características de las tareas y del puesto de trabajo en él desarrolladas. Por ello, el objetivo final de este artículo sería promover el establecimiento de un plan de actuación e intervención coordinada entre las unidades de reumatología y las de salud laboral, que nos permita:

- Establecer inter-consultas bien definidas que faciliten confirmar diagnósticos con la utilización de los medios y conocimientos más amplios de las unidades de reumatología.
- Consensuar criterios de derivación tanto para confirmar diagnósticos, como para solicitar pruebas específicas con el apoyo de nuestros historiales clínico-laborales.
- Regular la coordinación del seguimiento para evitar duplicidades en el mismo y aprovechar el mayor acceso del médico del trabajo al paciente-trabajador afectado.
- Abrir canales de comunicación y asesoramiento entre ambas especialidades, en aquellos campos en los que se pueda aportar beneficio a los pacientes/trabajadores afectados por procesos reumáticos, con el consiguiente beneficio en costos para el sistema sanitario público en el que estamos todos finalmente implicados.

Finalmente, la colaboración entre las asociaciones científicas de ambas especialidades, facilitará esta actuación conjunta y el establecimiento de criterios de apoyo coordinados entre los profesionales para el

manejo del paciente reumático cuando intervengan factores laborales.

<http://www.amtcv.org/> (Asociación de medicina del trabajo de la Comunidad Valenciana) <http://www.aeemt.com/> (Asociación Española de especialistas en medicina del trabajo)

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH et al. Estimates of the prevalence of arthritic and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
- 2.- Rúa-Figueroa I, Erausquin C, Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Rodríguez-Lozano C. Reumatología ambulatoria y hospitalaria unificadas: un año de experiencia en estratificación de consultas. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 297-303.
- 3.- Battle-Gualda E, Jovani V, Ivorra J, Pascual E. Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 91-105.
- 4.- Roig E. La consulta reumatológica extrahospitalaria. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 1-3.
- 5.- José A. Fernández Sánchez. Médico Adjunto de Reumatología. Hospital Central de Asturias "Los reumatismos de partes blandas y el trabajo" 20/11/2006. Liga reumatológica Asturiana.
- 6.- Werner C, Ana María y Leal L, Hellmuth. Análisis de las interconsultas de pacientes nuevos recibidas en un policlínico de reumatología de un hospital terciario. *Rev. méd. Chile*, jul. 2002, vol.130, no.7, p.753-759. ISSN 0034-9887.
- 7.- Estudio EPISER *Rev Esp Reumatol* 2002; 29.
- 9.- Vicente-Herrero MT, Ramírez Iñiguez MV, Murcia Jiménez JJ. Manual de actuación profesional para médicos del trabajo 2007.
- 10.- Recomendación 2003/670/CE de la Comisión, de 19 de septiembre de 2003.
- 11.- LPRL 31/95 (Ley de prevención de riesgos laborales).
- 12.- RD de los Servicios de Prevención RD 39/1997.
- 13.- RD de enfermedades profesionales 1299/2006-10 noviembre.
- 14.- <http://www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/saludLaboral/vigiTrabajadores/protocolos>.
- 15.- Enfermedades Profesionales, Jornadas 2007 - AMAT.
- 16.- VI Congreso Español de medicina y enfermería del trabajo. Madrid Junio 2006. Mesa: Las enfermedades profesionales desde el ámbito de la medicina del trabajo. Ponencias: "Aportaciones del Real Decreto 1299/2006 para la mejora del registro y notificación de la enfermedad profesional: el papel del INSS". Dr. Emilio Jardón Dato/ "Estudio comparativo entre el sistema español de enfermedades profesionales y el de otros países de nuestro entorno". Dra. Carmen Otero Sierra.

# Lumbalgia como síntoma inicial de carcinoma pulmonar de células grandes

ROJAS R, MANZUR P, GARCÍA-BORRÁS JJ, VALERO JL, MUÑOZ ML, NEGUEROLES R  
Unidad de Reumatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Correspondencia: Roxana Rojas Luán - c/Juan Castelló, 4 Pta. 3 - 46009 Valencia  
✉ roxsorojas@yahoo.com

## RESUMEN

**Caso clínico:** Mujer de 46 años que acude al hospital por presentar episodios de lumbalgia de repetición de corta duración en relación con esfuerzos físicos. Acude puerta de urgencias por que desde hacía 14 días el dolor aumenta de intensidad y se irradia a glúteo y muslo izquierdo, mejorando con el reposo.

El examen físico reveló un Lassegue izquierdo a los 80° con Bragard positivo, dolor a la digitopresión en apófisis espinosas T8-L4 y dificultad para andar sobre talones.

Durante su ingreso se le realizaron pruebas diagnósticas evidenciándose en la RM lesiones metastásicas múltiples en columna dorso-lumbar, pelvis y a nivel de parénquima cerebral de probable origen pulmonar, demostrando la biopsia: Carcinoma pulmonar de células grandes embolizante.

**Palabras clave:** Lumbalgia, carcinoma, células grandes.

## INTRODUCCIÓN

La lumbalgia es uno de los síntomas más comunes de consulta. Se estima que su prevalencia durante a lo largo de la vida es de alrededor del 70%<sup>1,2</sup>. Al año la padecen entre el 15% y el 45% de los adultos. Predomina entre los 35 y 55 años<sup>1</sup>.

Con frecuencia el dolor lumbar es inespecífico, y en muchas ocasiones con escasa correlación con los hallazgos radiológicos y la etiología que la produce.

Generalmente el curso clínico del episodio de lumbalgia evoluciona favorablemente, cediendo con el reposo y tratamiento analgésico adecuado, en un plazo de 2 semanas<sup>3</sup>. Entre el 2%-7% evolucionan a lumbalgias crónicas o en episodios de repetición<sup>4</sup>. Es este grupo de lumbalgias de repetición el que debe estudiarse más minuciosamente por las múltiples etiologías posibles. Destacando dentro de ellas el dolor de origen metastático. En el caso que presentamos a continuación comentaremos como a partir de un síntoma inicial, la lumbalgia, se llegó al diagnóstico de un

carcinoma pulmonar, que es el cáncer más común y con mayor mortalidad<sup>5</sup>.

## CASO CLINICO

Se presenta el caso de una mujer de 46 años, caucásica de origen irlandés, ex fumadora. Como antecedentes refería una neumonía en 2005. Un año después presentó lumbalgia tras un esfuerzo físico, de características mecánicas, que cedió con tratamiento analgésico. Posteriormente tuvo varios episodios, de características similares que le obligó a acudir a urgencias en 3 ocasiones. Seis meses después fue hospitalizada con el diagnóstico de lumbociatalgia izquierda en el Servicio de Reumatología de nuestro centro.

En el examen del aparato locomotor se evidenció: prueba de Lassegue izquierdo a 80° y de Bragard positivo, dolor a la presión de apófisis espinosas D8-L4 y palpación dolorosa en glúteo izquierdo. Dificultad a la marcha sobre talones con pie izquierdo.

En la base pulmonar izquierda el murmullo vesicular estaba disminuido. A la

palpación el abdomen era blando pero doloroso en flanco izquierdo y fosa renal izquierda. Resto de la exploración clínica anodina.

Se inició tratamiento analgésico en espera de resultados para control de los síntomas, logrando su remisión parcial. A pesar de ello la bipedestación fue cada vez más difícil hasta llegar a impedirla.

En la analítica el único parámetro anormal fue VSG 80 mm. En la radiografía lumbar se apreciaba pérdida de volumen del cuerpo vertebral L2 con desaparición de los pedículos (vértebra tuerta) (fig. 1). La Radiografía de tórax mostró un derrame pleural izquierdo organizado, ya conocido de su anterior ingreso por neumonía.

La RM dorso-lumbar mostró afectación metastásica múltiple con compromiso del canal medular en D5 y L2 (Figura 2). Ante estos hallazgos se amplió el estudio encontrando una lesión ocupante de espacio, de 2 cm, en lóbulo occipital derecho y un nódulo subpleural de 1 cm a la altura de D6 y aumento del hilio pulmonar izquierdo con derrame pleural (Figura 3).

Para completar el estudio se realizaron las siguientes pruebas. Rastreo óseo con múltiples hipercaptaciones en la columna vertebral.

En la TAC tóraco-abdominal en donde hallamos imágenes sugestivas de afectación metastásica pleural y probable linfangitis carcinomatosa.

La RM cerebral informó afectación metastásica múltiple con lesiones ocupantes de espacio que oscilan entre 2.5 cm. y 5 mm de diámetro.

Durante este periodo se logró controlar el dolor mediante el uso de morfina MST oral iniciando el tratamiento con 10 mg y posteriormente 30 mg cada 12 hrs, necesitando pasar a bomba de morfina. Para conseguir que el paciente iniciara la movilización se prescribió un corsé rígido.

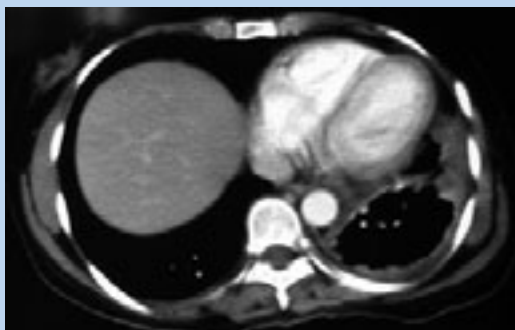
Tras el resultado de la biopsia transbronquial informada como Carcinoma de Células Grandes Embolizante, la paciente pasa a cargo del servicio de oncología quienes indicaron un tratamiento con radioterapia paliativa cerebral y ósea con lo que se logró disminuir el dolor de manera moderada. Posteriormente se trató con quimioterapia paliativa (taxol-CBDCA).

FIGURA 1



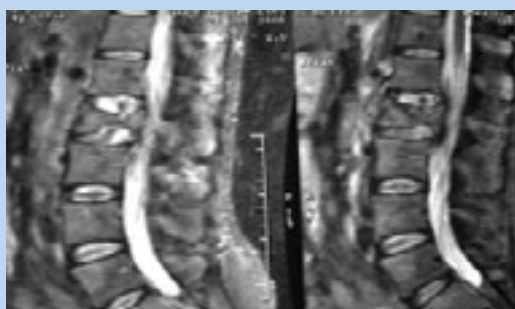
PÉRDIDA DE LA ESTRUCTURA DEL CUERPO VERTEBRAL

FIGURA 2



EL SOMA DE L2 PRESENTA AFECTACIÓN DE PEDÍCULOS, IDENTIFICANDO UN COLAPSO CON RETROPULSIÓN QUE OBLITERA EL ESPACIO EXTRADURAL ANTERIOR.

FIGURA 3



RM DORSO-LUMBAR. MUESTRA AFECTACIÓN METASTÁSICA MÚLTIPLE CON COMPROMISO DEL CANAL MEDULAR EN D5 Y L2.

## DISCUSIÓN

La lumbalgia es un síntoma muy común, con una prevalencia del 70%<sup>1,2</sup>, siendo la causa más frecuente de limitación de actividad física en menores de 45 años. Además es la segunda causa de consulta médica, el 3er motivo de cirugía y 5º motivo de hospitalización<sup>4</sup>.

Es un síntoma de etiología múltiple y en un alto porcentaje de casos no se conoce el origen del dolor. En la mayoría de los casos existe poca relación entre los síntomas, la patología causante y los signos radiológicos aparecen.

El dolor lumbar se clasifica, como mecánico (97%), referido (2%) y no mecánico, inflamatorio (1%) dentro de éste existe un 0.7% causado por neoplasias predominantemente de etiología metastásica<sup>1</sup>, aunque en sólo el 30% de los pacientes se tiene el diagnóstico de neoplasia antes de que aparezca el dolor lumbar<sup>2</sup>. Por este motivo la anamnesis es un aspecto muy importante, debemos determinar el tiempo de enfermedad, el tipo de dolor, localización, irradiación, relación con la actividad/ reposo y síntomas asociados; junto con un examen físico detallado.

Ante la presencia de síntomas de alarma, tales como molestias en el tracto urinario, dolor que no cede con reposo, retención urinaria con incontinencia por rebosamiento, disminución de peso, inmunosupresión y fiebre; se debe realizar pruebas complementarias tanto analíticas como las diferentes técnicas de imagen hasta encontrar la causa subyacente. Pruebas que también solicitaremos ante una lumbalgia recurrente.

La exploración con técnicas de imagen se iniciará con radiografías lumbares, en 2 proyecciones; seguido de pruebas de imagen más específicas para visualizar las partes blandas como la resonancia magnética.

Referente al cáncer de pulmón, el tipo histológico más frecuente continua siendo el carcinoma escamoso, con una mayor incidencia en varones

La lumbalgia es un síntoma inespecífico con una prevalencia del 70% causado por múltiples etiologías.

La lumbalgia aguda y de repetición con síntomas de alarma deben ser patologías estudiadas detalladamente.

fumadores, seguido por el adenocarcinoma, y el carcinoma de células grandes<sup>5,6</sup>. En los últimos años hemos observado cambios epidemiológicos e histológicos, posiblemente en relación con el aumento del hábito tabáquico en la mujer<sup>6</sup>.

Este caso nos muestra la importancia de realizar un diagnóstico diferencial valiéndonos de, una anamnesis correcta, un examen físico y pruebas complementarias analíticas y de imagen cuando nos encontramos con una lumbalgia de repetición que no cede al tratamiento habitual. Aunque esta se presente como se ha evidenciado en el caso expuesto en una persona joven y que el dolor responda a características mecánicas.

En la bibliografía revisada entre los años 2000 y 2006 no se han encontrado estudios que describan el debut de un **carcinoma pulmonar de células grandes** como una lumbalgia.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Denisse, M. "Lumbalgia" Rev. Soc. Per. Med. Inter. 17(2)2004; pp 50- 56.
- 2- Van Tulder M, Koes B. "Chronic Low back pain". Am.Fam. Physician, 2006 Nov 1; 74(9): 1577-9.
- 3- Manchikanti L. "Epidemiology of low back pain." Pain physician, 2000 Apr; 3(2): 167-92.
- 4- Muñoz-Gomez J."Epidemiología del dolor lumbar crónico" Avances Reuma Salamanca 2003 Feb. Pág. 23
- 5- Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. "Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention and early detection". Lancet Oncol, 2003 Jan; 4(1): 45-55.
- 6- Santos-Martinez MJ, Curull V, Blanco ML, Macia F, Mojal S, Vila J. "Lung cancer at a University Hospital: Epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series". Arch Bronconeumol. 2005 Jun; 41(6): 307-12.



# Poliartritis crónica por VIH

SENABRE JM, IVORRA J, ROMÁN JA, MARTÍNEZ I, VALLS E, MUÑOZ S, ALEGRE JJ, ABAD L, ALCAÑIZ C, CHALMETA C, BELTRÁN E, RUEDA A, FERNÁNDEZ-LLANIO N

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Correspondencia: José Miguel Senabre - Sección Reumatología - Hospital Dr Peset - Avda Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ josemisenabre@comv.es

## RESUMEN

Han pasado 25 años desde que se describieron los primeros casos de SIDA en California, a raíz de 5 casos de neumonía por *pneumocystis carinii* en varones homosexuales<sup>1</sup>. El VIH sigue siendo una pandemia con más de 40 millones de afectados en el mundo, aunque la mayor parte de los casos emergentes se encuentran en los países en vías de desarrollo, sobre todo África sub-sahariana, Europa del este y Asia<sup>2</sup>. La inmigración hace necesario que estemos familiarizados con las manifestaciones clínicas y manejo terapéutico de las complicaciones articulares por VIH.

Presentamos el caso de una mujer procedente de África sub-sahariana que acude a urgencias por una poliartritis crónica como primera manifestación de la infección por VIH.

*Palabras clave:* VIH, Artritis.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años, de raza negra, natural de Guinea Ecuatorial, remitida desde urgencias por poliartritis. Residente en España desde hacía tres meses. Entre los antecedentes personales destacaban haber padecido filariasis y sarna que fueron tratadas en su país.

La clínica comienza 8 meses antes (marzo de 2006) con dolor y tumefacción en el pie izquierdo tras caminar varios kilómetros. Los síntomas persisten y 8 meses después, nota en el pie derecho las mismas molestias sin antecedente traumático. Al ingreso (enero 2007) presentaba dolor de tipo inflamatorio y tumefacción en rodillas, tobillos y dedos de manos y pies.

A la exploración física destacaba un soplo sistólico II/VI en foco aórtico, adenopatías yugulo-carotídeas bilaterales y en ingle izquierda, todas menores de 1 cm y no adheridas a planos profundos. En la exploración del aparato locomotor encontramos dolor y tumefacción en 1ª y 5ª MTF del pie izquierdo y en 1ª MTF y 3ª IFP en pie derecho junto a edema maleolar con fovea. Dolor, impotencia funcional y derrame articular en ambas rodillas, más evidente en la

izquierda. Además presentaba lesiones pustulosas descamativas en ambos MMII y en pliegues inguinales. El resto de la exploración articular era normal.

Se realizó artrocentesis en rodilla izquierda obteniendo 10 cc de líquido sinovial moderadamente inflamatorio. El estudio de cristales fue negativo y se realizó cultivo aerobio que fue negativo.

Se decide ingreso en Reumatología para estudio con diagnóstico de poliartritis crónica, iniciando tratamiento con diclofenaco y cloxacilina por las lesiones cutáneas.

La analítica evidenció anemia normocrómica normocítica, VSG de 115 mm/h, PCR de 47 mg/l y fibrinógeno de 555 mg/dl. No había alteraciones en la bioquímica, coagulación ni sedimento de orina. El factor reumatoide, anti-péptido citrulinado, ASLO, ANA y Anti-DNA fueron negativos. El estudio radiológico de tórax, rodillas, manos y pies fue normal, así como el ecocardiograma doppler. El mantoux y booster fueron negativos. Las serologías para VHB, VHC, Rubéola, Parvovirus B19, Brucella, Salmonella, CMV y VEB resultaron negativas, sin embargo la serología a VIH fue positiva con ELISA y Wes-

tern Blot. El HLA B27 fue negativo.

Se consultó al servicio de Dermatología que obtuvo muestras cutáneas y diagnóstico Tiña Cruris y piodermatitis bacteriana, por lo que se inició tratamiento anti-fúngico tópico con clotrimazol.

Dada la sospecha de poliartritis crónica por VIH se sustituye diclofenaco por indometacina y se remite a la unidad de enfermedades infecciosas que inicia tratamiento antiretroviral con tenofovir, lamivudina, lopinavir/ritonavir y profilaxis de pneumocistis con cotrimoxazol.

Durante el seguimiento en consultas externas de reumatología se objetiva persistencia de la clínica con tumefacción en pequeñas articulaciones de manos y pies y dactilitis de 5º dedo mano izquierda, por lo que se inicia tratamiento con sulfasalacina. A los cuatro meses la clínica cutánea y articular había remitido y se evidenció disminución de la anemia y de los reactantes de fase aguda.

## DISCUSIÓN

La infección por VIH puede dar lugar a varios cuadros articulares entre los que destacan el síndrome de dolor articular, artralgia crónica, artritis por VIH, artritis reactiva, la artritis psoriásica y las espondiloartropatías indiferenciadas<sup>3,4,5</sup>. Además, determinadas artritis infecciosas se ven con mayor frecuencia en VIH positivos.

- El **síndrome de dolor articular** suele ser autolimitado y dura menos de 24 horas. Cursa con pocos hallazgos clínicos, únicamente dolor óseo y/o articular intenso sin evidencia de sinovitis y el tratamiento es sintomático.

- La **artralgia crónica** se ha observado hasta en el 5% de infectados por el VIH. Se postula su relación con inmunocomplejos circulantes del VIH u otros virus como el VHC. La mayoría de los casos no muestran inflamación ni progresan a daño articular. Su tratamiento es también sintomático con paracetamol y/o tramadol.

- La **artritis asociada a VIH** es similar a otras artritis víricas: oligoarticular, predominante en MMII y generalmente de evolución menor a 6 semanas aunque en algunos casos el curso es prolongado y se produce daño articular. El líquido sinovial suele ser no inflamatorio y con glucosa normal. No se

ha demostrado asociación genética. Los cultivos son negativos aunque en una comunicación se describe la presencia de inclusiones túbuloreticulares que sugieren etiología viral, posiblemente del mismo VIH<sup>6</sup>. Las radiografías de las articulaciones afectas son normales, excepto en los casos con síntomas prolongados donde podría observarse disminución del espacio articular.

Para el tratamiento han resultado útiles los glucocorticoides a dosis bajas y los antiinflamatorios no esteroideos. Se prefiere la indometacina ya que además ha demostrado inhibir la replicación del VIH *in vitro*<sup>7</sup>. En casos resistentes en los que los AINES no son suficientes la sulfasalacina a dosis de 1,5-2 g/día ha sido eficaz y parece mejorar la infección por VIH<sup>8,9</sup>. La hidroxiquina también ha demostrado ser eficaz no sólo en el control de la artritis sino también inhibiendo la replicación del VIH *in vitro* y reduciendo la carga viral *in vivo*<sup>10</sup>. Aunque en estudios previos el uso de metotrexato se asoció con infecciones oportunistas (incluso neumonía por *Pneumocystis carinii*) su uso parece seguro si se realizan controles de carga viral y recuento de linfocitos CD4<sup>11</sup>.

• La incidencia de **artritis reactiva** está aumentada en individuos con VIH. No se ha demostrado si se trata de una relación directa o se debe a prácticas sexuales o sociales de riesgo. Es una artritis periférica seronegativa de predominio en miembros inferiores con entesitis (dactilitis, tendinitis aquilea, fascitis plantar). Cursa con síntomas cutáneos como la queratodermia blenorragica, el exantema psoriasiforme o la balanitis circinada. La frecuencia de uretritis es similar a los VIH negativos. El HLA-B27 es positivo en el 80-90% de pacientes de raza blanca y no se ha encontrado dicha relación en los pacientes de raza negra. La afectación axial y las uveítis son poco frecuentes pero pueden aparecer. Para el tratamiento se ha utilizado indometacina, sulfasalacina e hidroxiquina por las ventajas en el control del VIH que hemos citado anteriormente. También es útil el etretinato tanto para las lesiones cutáneas como para la artritis.

• La **psoriasis y la artritis psoriásica** son más frecuentes en pacientes con infección avanzada por VIH. La clínica es similar a

pacientes VIH negativos, siendo característica la psoriasis guttata. El exantema psoriásico es más extenso en pacientes que no toman antirretrovirales. En el tratamiento son eficaces ciclosporina A (vigilando función renal), etretinato y metotrexato. El uso de antirretrovirales mejora la psoriasis y la artritis. En un ensayo, etanercept fue eficaz en patología cutánea y articular sin afectar al recuento de CD4 ni a la carga viral<sup>12</sup>, pero se interrumpió por infecciones polimicrobianas.

• Es frecuente encontrar signos de artritis reactiva o psoriásica en pacientes que no las desarrollan plenamente (fascitis plantar, tendinitis aquilea) diagnosticándose de **espondiloartropatía indiferenciada**. Su tratamiento es sintomático con AINES y corticoides intralesionales, y sulfasalacina en pacientes con enfermedad más extensa.

• Las artritis bacterianas no son más frecuentes en individuos VIH, aunque en España las primeras series publicadas presentaban un aumento de la incidencia debido al consumo de drogas vía parenteral. Si que se ha encontrado mayor frecuencia de **artritis y osteomielitis por micobacterias atípicas**, cuando el recuento de CD4 es menor a 100/uL. Suelen ser sistémicas y afectan a varios huesos o articulaciones. Los principales agentes son: *M. haemophilum* (50%), *M. kansasii* (25%), *Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAI), *M. terrae*, *M. fortuitum*<sup>13</sup>. Para su tratamiento se utiliza claritromicina junto a anti-tuberculosos estándar. Sin embargo la artritis tuberculosa no es más frecuente que en individuos VIH negativos. Por otra parte, con recuentos de CD4 menores a 100/uL, hay alto riesgo de **infección fúngica músculo-esquelética**, particularmente por *Candida albicans* y *Sporotrichosis schenckii* que producen artritis y tenosinovitis crónicas difíciles de erradicar.

En nuestro caso los hallazgos de poliartrosis crónica, dactilitis y serología positiva para virus de VIH nos llevaron al diagnóstico de espondiloartropatía indiferenciada asociada a infección por VIH, ya que no existía un claro antecedente infeccioso. El HLA-B27 fue negativo, como es frecuente en pacientes de raza negra. Iniciamos tratamiento con indometacina y terapia antiretroviral con respuesta parcial por lo que

añadimos sulfasalacina. En la última visita, tras cuatro meses de tratamiento, sólo presentaba artralgiás en tobillos sin inflamación y los valores de VSG y PCR estaban dentro de la normalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981 Jun 5; 30(21):250-2.
- World Health Organization (WHO). AIDS Epidemic Update: December 2005 <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epiupdate2005/en/index.htm>.
- Berman A, Espinoza LR, Diaz JD et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. The American Journal of Medicine 1988; 85: 59-64.
- Calabrese LH. Autoimmune manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Clinics in Laboratory Medicine 1988; 8: 269-279.
- Muñoz fernández S, Martín Mola E. Manifestaciones reumáticas en la infección por VIH, ¿Qué ha quedado? Artritis Infecciosas. Monografías SER 2006; 1:163-174.
- Mody GM, Parke F & Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. Best Practice and Research. Clinical Rheumatology 2003; 17: 265-287
- Bourinbaier AS & Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. FEBS Letters 1995; 360: 85-88.
- Youssef PP, BertouchW & Jones PD. Successful treatment of human immunodeficiency virus-associated Reiter's syndrome with sulfasalazine. Arthritis and Rheumatism 1992; 35: 723-724.
- Disla E, Rhim HR, Reddy A & Taranta A. Improvement in CD4 lymphocyte count in HIV-Reiter's syndrome after treatment with sulfasalazine. The Journal of Rheumatology 1993; 21: 662-664.
- Sperber K, Kalb TH, Stecher VJ et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type I replication by hydroxychloroquine in T cells and monocytes. AIDS Research and Human Retroviruses 1993; 9: 91-98.
- Masson C, Chennebault JM & Leclech C. Is HIV infection a contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? The Journal of Rheumatology 1995; 22: 2191.
- Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K & Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. Mayo Clinic Proceedings 2000; 75: 1093-1098.
- Hirsch R, Miller SM, Kazi S et al. Human immunodeficiency virus associated atypical mycobacterial skeletal infections. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1996; 25: 347-356.

GALERÍA DE IMÁGENES

## Artritis reumatoide activa

Alegre JJ, Senabre JM, Muñoz S  
 Sección Reumatología - Hospital Dr Peset - Valencia  
 ✉ alegre\_juasan@gva.es

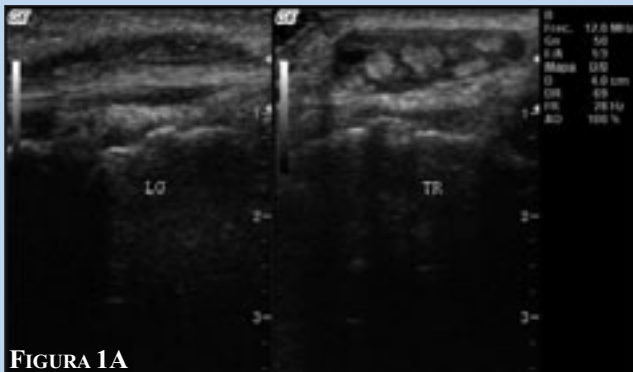


FIGURA 1A

1A: Ecografía carpo derecho. Corte longitudinal (LG) y transversal (TR) en escala de grises, con sonda situada proximalmente en dorso de muñeca sobre epífisis distal de cúbito y radio. Se observa tenosinovitis de tendones extensores, afectando 4º (extensor común y del índice) y 5º compartimento (extensor del 5º dedo) extensor del carpo.

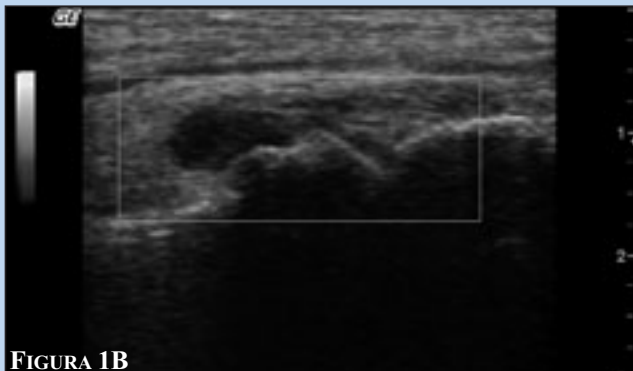


FIGURA 1B

1B: Ecografía tarso derecho. Corte longitudinal del tarso derecho con power-doppler, con sonda situada sobre articulación astrágaloescafoidea (grado 1 de señal power-doppler). Se observa sinovitis en articulación astrágaloescafoidea.

## Fibroma no osificante y fractura

Martín R, Rosas J, Santos G  
 Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante  
 ✉ j.rosas.gs@gmail.coms

2A: RX AP rodilla:  
 Fibroma no osificante y leve esclerosis metaepifisaria tibial.



FIGURA 2A

2B: RM rodilla:  
 Fibroma no osificante metaepifisaria e imagen de fractura tallo verde metaepifisaria tibial



FIGURA 2B

## Lipoma intraóseo femoral

Rosas J, Martín R, Santos G  
 Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante  
 ✉ rmartindomenech@yahoo.es



FIGURA 3A



FIGURA 3B

3A y 3B: RX Rodilla AP y Lateral. Lipoma intraóseo femoral.

# ¿Es segura la terapia anti-TNF- $\alpha$ durante el embarazo?

JOVANÍ V, FERNÁNDEZ-CARBALLIDO C, IBERO I, CONTRERAS A  
Sección Reumatología. Hospital de Elda. Alicante

Correspondencia: Vega Jovaní - Sección de Reumatología - Hospital de Elda - Ctra. de Sax s/n - 03600 Elda - Alicante  
✉ vegajovani@yahoo.com

## PREGUNTA

Las enfermedades reumáticas inflamatorias afectan con frecuencia a pacientes en edad fértil. El tratamiento con inhibidores del TNF- $\alpha$  ha demostrado su eficacia en frenar la evolución clínica y radiológica y en mejorar la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis. Estos fármacos son a menudo prescritos a mujeres jóvenes y se clasifican en categoría B para embarazo, que indica que los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto pero no hay estudios adecuados en humanos.

## ESTRATEGIA

Se realizó una búsqueda sin límites en ProQuest Medical Library, Ebsco y su base de datos Medline (1966-2007) y en la biblioteca Cochrane mediante la combinación de términos Pregnancy, Drugs, Anti TNF- $\alpha$  treatment, Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis y Crohn's disease. No se obtuvo metaanálisis o ensayos clínicos. Sin embargo, se obtuvieron cuatro estudios provenientes de registros nacionales o de la industria farmacéutica. Se detectó un número limitado de casos clínicos y series pequeñas que se resumen a continuación.

Los dos registros más numerosos de infliximab en embarazo provienen de pacientes con enfermedad de Crohn.

## RESULTADOS

### Registros generales

1. El registro TREAT es un registro prospectivo con 5.807 pacientes. Se declararon 66 embarazos, 36 de los cua-

les con exposición a infliximab. No se observaron malformaciones fetales. La tasa de abortos y de complicaciones neonatales no era significativamente diferente entre las pacientes con infliximab y las libres de infliximab<sup>1</sup>.

2. El registro de seguridad de infliximab propiedad de Centocor recoge los datos de forma retrospectiva. Hay información disponible de 96 embarazos con exposición a infliximab (82 enfermedad de Crohn, 8 artritis reumatoide, 2 artritis idiopática juvenil, 1 colitis ulcerosa y 3 casos con indicación desconocida). La mitad recibieron infliximab en los tres meses alrededor de la concepción y de estos la mitad también durante el primer trimestre. En 30 de las 96 pacientes, recibieron infliximab durante el primer trimestre y en 6 se desconoce cuanto tiempo lo recibieron. Se describe un caso de malrotación intestinal en una paciente que también tomaba leflunomida de forma concomitante, un caso con hipotiroidismo y un caso de tetralogía de Fallot.

Los datos de nacidos vivos (65%), abortos (15%) y cesáreas (19%) eran similares a los resultados de embarazos en población general estadounidense<sup>2</sup>. Este análisis de datos sugiere que no hay un aumento de resultados adversos siguiendo la exposición a infliximab antes de la concepción o durante el primer trimestre de embarazo que puedan ser claramente atribuidos a infliximab.

Los autores sugieren que con estos datos observacionales, las mujeres embarazadas que reciben infliximab para la enfermedad de Crohn y para la artritis reumatoide probablemente no

tendrán resultados diferentes de los embarazos en la población general.

3. En una serie de 10 mujeres con enfermedad de Crohn con exposición intencional a infliximab durante todo el embarazo, todas terminaron con nacidos vivos, sin malformaciones congénitas y sin retraso de crecimiento intrauterino. Tres de los niños fueron prematuros y 1 con bajo peso. En 8 pacientes se realizó cesárea (4 por enfermedad perianal activa, 2 por enfermedad de Crohn activa, 1 por nacimiento pretérmino y 1 por historia previa de cesárea)<sup>3</sup>.

### Registros de Sociedades científicas

1. En una comunicación del registro de biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología de 11.473 pacientes, se comunicaron 35 embarazos, de los cuales se conoce el resultado en 32. De estas pacientes 29 tenían artritis reumatoide, 1 paciente artritis psoriática, 1 artritis idiopática juvenil y 1 espondiloartritis. De ellas, 23 de las pacientes estuvieron expuestas a anti-TNF $\alpha$  en el momento de la concepción (17 etanercept, 3 infliximab y 3 adalimumab).

Todas las pacientes suspendieron el tratamiento durante el primer trimestre del embarazo excepto dos. Se comunicaron 6 abortos espontáneos en el primer trimestre (3 tomando también MTX), 3 abortos electivos y 14 nacidos vivos. No hubo anomalías fetales. Las otras 9 pacientes discontinuaron la terapia biológica antes de la concepción.

La media de tiempo entre la interrupción del tratamiento y la concepción fue de cinco meses. Hubo 8 nacidos vivos y 1 aborto. No hubo malformaciones congénitas. Por tanto, el 91% de las pacientes decidieron seguir con el embarazo y de estas el 76% presentaron niños sanos y el 24% tuvo abortos.

Este estudio es la serie más numerosa publicada de resultado de embarazo en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben anti-TNF $\alpha$ . No demuestra aumento de toxicidad para la madre o el feto. Los autores comentan que en las pacientes que se queden embarazadas mientras reciben tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ , la continuación del

embarazo no supone riesgos aumentados para ellas y sus bebés. No obstante, dada la ausencia de estudios no se puede aconsejar los anti-TNF $\alpha$  durante el embarazo<sup>4</sup>.

2. En el registro español BIOBADASER de 3.550 mujeres se comunicaron 11 embarazos en 10 pacientes (6 artritis reumatoide, 2 artritis psoriática, 2 artritis idiopáticas juveniles) (4 infliximab, 6 etanercept, 1 adalimumab). La exposición fue durante el primer mes en las pacientes con infliximab, durante 8 semanas en las pacientes con etanercept y durante 6.5 semanas en la paciente con adalimumab. Finalmente hubo 6 nacidos vivos sin complicaciones, 2 abortos electivos, 1 aborto espontáneo y en 2 casos no hay datos disponibles<sup>5</sup>.

#### Otras series

1. OTIS (organización para la información de teratogénesis) ofrece los datos de 29 pacientes con etanercept y 4 con infliximab durante el primer trimestre de embarazo. Se observaron 3 abortos en mujeres en tratamiento con etanercept (uno de ellos con trisomía 18) y 1 con infliximab. La comparación con dos grupos control no demostró diferencias significativas para la tasa de malformaciones congénitas<sup>6</sup>.

2. En otra serie de 15 embarazos expuestos a etanercept y 2 a infliximab observan un aborto y 6 partos normales con etanercept y 1 parto normal con infliximab. Los resultados en los otros casos restantes no son conocidos<sup>7</sup>.

#### Comunicación de casos

1. Se ha comunicado un caso de una paciente con artritis psoriática en tratamiento con etanercept que tuvo un niño con un patrón VATER<sup>8</sup>.

2. En un caso descrito de enfermedad de Crohn tratado con adalimumab durante todo el embarazo 40 mg semanal, no se observaron anomalías neonatales y se realizó cesárea electiva a las 38 semanas<sup>9</sup>.

3. En una comunicación de 3 pacientes embarazadas en tratamiento 2 con etanercept y 1 con adalimumab, una de las pacientes eligió aborto electivo a

pesar de no haber anomalías en ecografía. Las otras 2 pacientes tuvieron niños sanos<sup>10</sup>.

#### Anti-TNF $\alpha$ y fertilidad

Se está investigando el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en infertilidad. Algunas teorías sostienen que disminuyendo el TNF $\alpha$  puede aumentar la fertilidad. Se ha descrito un caso de inducción de la ovulación, concepción, embarazo y parto normal siguiendo tratamiento crónico con Etanercept en una paciente con artritis reumatoide<sup>11</sup>.

#### CONCLUSIONES

1. Cada vez hay más evidencias de que los fármacos anti-TNF $\alpha$  tienen bajo riesgo en el embarazo.

2. Hasta la fecha no se ha descrito riesgo aumentado de abortos, malformaciones congénitas, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro o complicaciones neonatales en pacientes con enfermedad reumatológica inflamatoria y enfermedad de Crohn tratadas con terapia anti-TNF $\alpha$  comparado con la población general.

3. No hay datos suficientes para aconsejar la continuación o el inicio de terapia anti-TNF $\alpha$  en mujeres embarazadas. En la mayoría de los casos publicados la exposición a anti-TNF $\alpha$  ha ocurrido durante la concepción o en el primer trimestre de embarazo. Se desconoce el efecto de la inhibición del TNF $\alpha$  en el 2º y 3º trimestre del embarazo ya que en ellos la inmunoglobulina atraviesa la placenta humana con más eficiencia.

No obstante, en pacientes con gran actividad de la enfermedad de base bien controlada con un fármaco anti-TNF $\alpha$ , se podría valorar seguir con la terapia dependiendo del riesgo-beneficio individual. Se recomienda que las pacientes y los médicos discutan el tema de la terapia biológica cuando se planifique el embarazo y que se obtengan consentimientos en caso de continuar con la terapia biológica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1.- Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG et al. Safety of infliximab in

Crohn's disease: database of 5000 patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126: A54.

2.- Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterology* 2004;99:2385-92.

3.- Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-738

4.- Hyrich K, Symmons D, Watson K et al. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2701-02).

5.- Joven B, García-González A, Ruiz T et al. Pregnancy in women receiving anti-TNF-alpha therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum* 2005;52:S349

6.- Chambers CD, Jonson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti TNF alpha medications: the OTIS rheumatoid arthritis in pregnancy study. *Arthritis Rheum* 2004;50:S479

7.- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TE. The use of disease modifying anti-rheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of child bearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheum* 2003;30:241-6

8.- Carter JD, Valeriano J, Vasey B. Tumor necrosis factor alpha inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 2006;33:1014-7

9.- Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890

10.- Roux CH, Brocq O, Breuil V et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology* 2007;46:695-8

11.- Sills E, Perloe M, Tucker MJ et al. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.

# ¿Cuándo está indicada la cirugía en la epicondilitis y cuáles son sus resultados?

MÍNGUEZ M, PANADERO G, BERNABÉU P

Sección Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Juan. Alicante

Correspondencia: Mauricio Mínguez Vega - Sección Reumatología - Hospital Clínico Universitario San Juan - Ctra. Alicante-Valencia s/n - 03550 Alicante

✉ minguez\_mau@gva.es

## INTRODUCCIÓN

El llamado codo del tenista o epicondilitis fue descrito por primera vez por Runge en 1873. Tiene una prevalencia del 1-3% de la población y causa una morbilidad considerable<sup>1</sup>. Presenta un pico de incidencia a los 40-50 años y los síntomas muchas veces persisten varios años. Podría estar causado por repetidos microtraumatismos en el origen de los tendones extensores del antebrazo, aunque la etiología exacta y la patogenia continúan sin aclarar. Su diagnóstico habitualmente es clínico<sup>2</sup> y el tratamiento incluye inmovilización de la muñeca, modificación de actividades, AINEs e infiltraciones de corticosteroides, con respuestas al tratamiento conservador en el 90% de los pacientes<sup>3</sup>. Sin embargo, en pacientes que no responden a este tratamiento podría plantearse la opción quirúrgica.

## PREGUNTA

Nos interesa describir las evidencias que existen en cuanto a la indicación de la cirugía en pacientes con epicondilitis refractarios al tratamiento conservador y conocer los resultados de la cirugía.

## ESTRATEGIA

Hemos revisado los trabajos publicados en PUBMED y en la biblioteca COCHRANE combinando los términos "tennis elbow" and "surgery":

- En PUBMED: sin poner límites, obtuvimos 230 artículos. Al limitar la búsqueda a las publicaciones de los últimos 10 años y escritos en inglés, francés, ita-

liano o español, los resultados se reducen a 54 publicaciones, de las cuales sólo existen 5 estudios aleatorizados y controlados. No había ningún metaanálisis y de los restantes artículos, 7 eran ensayos clínicos no aleatorizados y los demás eran mayoritariamente pequeñas series de casos empleando diferentes técnicas quirúrgicas, así como revisiones de la literatura.

- Biblioteca COCHRANE: 1 revisión

## SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Por su importancia, mencionaremos primero los resultados publicados en la biblioteca COCHRANE<sup>4</sup> cuyo objetivo es determinar la efectividad de las intervenciones quirúrgicas como tratamiento de la epicondilitis. Tras una extensa búsqueda llevada a cabo por dos revisores no se identificaron estudios que cumplieran los criterios de inclusión de dicha revisión. Las principales conclusiones fueron que, por un lado, no existe evidencia que apoye o desestime el uso de las intervenciones quirúrgicas, por lo que los pacientes que se sometan a estas intervenciones deberían conocer que es una modalidad de tratamiento no probada y, por otro lado, se necesitan ensayos clínicos controlados aleatorios que comparen los procedimientos quirúrgicos con el no tratamiento u otras intervenciones.

Revisando los ensayos clínicos aleatorizados obtenidos en PUBMED, el primero de ellos<sup>5</sup> compara una técnica quirúrgica abierta que requiere una incisión de unos siete centímetros con una

técnica percutánea con una incisión de un centímetro. Concluyen que la técnica percutánea es más rápida y simple, obteniendo mejores resultados y con una recuperación más rápida del paciente.

En el segundo ensayo<sup>6</sup>, no se hace referencia a ningún procedimiento quirúrgico, pues compara la eficacia del tratamiento con ondas de choque con el placebo, no obteniendo diferencias entre ambos y concluyendo que se trata de una técnica ineficaz.

El tercer ensayo<sup>7</sup>, compara un tratamiento quirúrgico que libera el tendón extensor de la muñeca (operación de Hohmann) con la inyección de toxina botulínica, no obteniendo diferencias significativas entre los dos grupos, y concluyendo, que al tratarse de una técnica menos invasiva, la toxina botulínica podría ser una alternativa a la cirugía.

En el cuarto ensayo<sup>8</sup>, se compara una técnica quirúrgica que descomprime el nervio interóseo posterior con otra que alarga el tendón del músculo extensor breve radial del carpo, obteniendo con ambos procedimientos mejorías a largo plazo en el 60 % de casos.

En el último ensayo<sup>9</sup>, se compara un procedimiento quirúrgico perforando o sin perforar la cortical del hueso, apreciándose que realmente la perforación no aporta ventajas y causa más dolor, rigidez y sangrado.

## CONCLUSIONES

### ¿Cuándo está indicada la cirugía de la epicondilitis?

Ninguno de los artículos revisados responde directamente a esta pregunta, sin embargo, en casi todos los estudios se seleccionan los pacientes para cirugía cuando persiste dolor severo que interfiere con actividades cotidianas pese al empleo de diferentes tratamientos conservadores como los AINES, las infiltraciones, las ortesis o diferentes técnicas de fisioterapia.

### ¿Cuáles son los resultados de la cirugía?

Una gran variedad de procedimientos quirúrgicos han sido descritos. Hasta el año 2001, fecha de la revisión de la biblioteca Cochrane, podemos afirmar

que no estaba demostrada la efectividad de la intervención quirúrgica, sin embargo, aunque son necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados, estudios más recientes, aunque en número muy escaso, demuestran que con los nuevos procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos se consiguen excelentes resultados.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Allender E. Prevalence, incidence and remission rates of same common rheumatic diseases and syndromes. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1974;3: 145-153
- 2.- Sellards R, Kuebrich C. The elbow: diagnosis and treatment of common injuries. *Prim Care Clin Office Pract* 2005; 32: 1-16
- 3.- Coonrad RW, Hooper WR. Tennis elbow: its course, natural history, conservative and surgical management. *J Bone Joint Surg.* 1973;55-A:1177-82
- 4.- Buchbinder R, Green S, Bell S, Barnsley L, Smidt N, Assendelft WJ. Surgery for lateral elbow pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003525. Review
- 5.- Dunkow PD, Jatti M, Muddu BN. A comparison of open and percutaneous techniques in the surgical treatment of tennis elbow. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Jul;86(5):701-4.
- 6.- Haake M, König IR, Decker T, Riedel C, Buch M, Müller HH; Extracorporeal Shock Wave Therapy Clinical Trial Group. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of lateral epicondylitis : a randomized multicenter trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Nov;84-A(11):1982-91
- 7.- Keizer SB, Rutten HP, Pilot P, Morre HH, v Os JJ, Verburg AD. Botulinum toxin injection versus surgical treatment for tennis elbow: a randomized pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Aug;(401):125-31.
- 8.- Leppilahti J, Raatikainen T, Pienimäki T, Hanninen A, Jalovaara P. Surgical treatment of resistant tennis elbow. A prospective, randomised study comparing decompression of the posterior interosseous nerve and lengthening of the tendon of the extensor carpi radialis brevis muscle. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001 Jun;121(6):329-32.
- 9.- Khashaba A. Nirschl tennis elbow release with or without drilling. *Br J Sports Med.* 2001 Jun;35(3):200-1.

# Evidencia de la eficacia del *forage* en el tratamiento de la osteonecrosis aséptica de cadera

GONZÁLEZ FERRÁNDEZ JA, TOVAR BELTRÁN JV  
Sección Reumatología. Hospital General Universitario. Elche

Correspondencia: Dr. José A. González Ferrández - Sección Reumatología - Hospital General Universitario de Elche - c/ Camí de L'Almazara 11 - 03203 Elche - Alicante  
✉ gonzalez\_josfer@gva.es

**INTRODUCCIÓN**

Con el término osteonecrosis (ON) se hace referencia, de forma genérica, a la muerte celular de una zona de hueso producida por isquemia. Son sinónimos necrosis ósea avascular, necrosis isquémica del hueso y necrosis aséptica, los cuáles se emplean cuando el proceso afecta a regiones epifisarias o subarticulares, mientras que el término infarto óseo se aplica cuando se localiza en zonas diafisarias o metafisarias<sup>1</sup>. La cabeza femoral constituye la localización más frecuente y de mayor trascendencia clínica. La incidencia exacta de la ON aséptica de cadera se desconoce, aunque se ha estimado en 20.000 casos nuevos por año en EEUU<sup>2</sup>, motivando alrededor del 10% del total de prótesis de caderas<sup>3</sup>.

El tratamiento óptimo de la ON aséptica de cadera continúa siendo tema de controversia. El objetivo fundamental del tratamiento es preservar la articulación propia el mayor tiempo posible. Parece claro que la elección del tratamiento depende fundamentalmente del estadio evolutivo de la enfermedad, de manera que en presencia de colapso articular (fases 3-4 de Ficat o grados 3-6 de la ARCO, tablas I y II) el tratamiento quirúrgico es inevitable. En las fases iniciales es dónde no existe un consenso definitivo, sobre todo cuando la zona afectada es pequeña.

En general el tratamiento de la ON aséptica de cadera puede dividirse en médico y quirúrgico, siendo lo más común en la práctica clínica diaria el uso de una combinación de ambas modalidades.

El tratamiento médico incluye la descarga completa con muletas del miembro afecto y los analgésicos. Algunos estudios sugieren que el uso de fármacos vasodilatadores periféricos o bifosfonatos como el alendronato podrían retrasar la aparición de colapso de la cabeza femoral<sup>6,7</sup>. Otros tratamientos no quirúrgicos podrían ser eficaces, como la aplicación de ondas de choque extracorpóreas en estadios evolutivos iniciales<sup>8</sup>.

Las diferentes modalidades quirúrgicas usadas incluyen el *forage*, el injerto óseo, la osteotomía y la artroplastia.

El *forage* -también denominado descompresión medular, tunelización o perforación epifisaria- es una técnica quirúrgica que intenta disminuir la presión en la zona necrosada y facilitar la entrada de nuevos vasos, mediante la realización de varias perforaciones de pequeño tamaño o bien de una única de mayor diámetro<sup>1</sup>. Al dis-

TABLA 1	
FASES EVOLUTIVAS DE LA ON SEGÚN FICAT <sup>4</sup>	
● Fase 1	Sintomática, sin alteraciones radiológicas.
● Fase 2	Esclerosis moteada sin colapso.
● Fase 3	Colapso (signo de media luna o hundimiento) sin artrosis asociada.
● Fase 4	Se objetiva, además, alteraciones degenerativas en la articulación.

minuir la presión intraósea se consigue un alivio del dolor y, teóricamente, se mejora la revascularización del tejido óseo necrosado. El injerto óseo debe ser considerado una variante de la descompresión medular, puesto que se realiza a través de una perforación. Dicho injerto proporciona un soporte estructural para el hueso subcondral, por lo que teóricamente previene el colapso óseo. Sin embargo, su eficacia no parece superior a la técnica clásica de descompresión medular cuando se usa en estadios precoces de la enfermedad<sup>9</sup>.

**PREGUNTA**

¿Existen suficientes evidencias para recomendar el uso del *forage* en el tratamiento de la osteonecrosis aséptica de cadera?

En los últimos años se han realizado diversos trabajos para valorar la eficacia del *forage*. Mediante nuestra revisión intentaremos contestar a la siguiente pregunta:

**ESTRATEGIA**

Se realizaron búsquedas sistemáticas en la biblioteca Cochrane Plus y en la base de datos MEDLINE, utilizando combinaciones de las palabras clave: Non traumatic osteonecrosis, HIP, Femur head necrosis, Core decompression, *forage*.

**RESULTADOS**

En nuestra búsqueda hemos encontrado pocos estudios prospectivos y, dada la progresión natural del proceso, es difícil la comparación con pacientes control no tratados. A continuación resumimos los 4 estudios que, según nuestro criterio, son los más relevantes: los dos primeros son estudios prospectivos que comparan el *forage* con el tratamiento conservador, mientras que los dos restantes son metaanálisis.

Stulberg y cols. llevaron a cabo un estudio prospectivo en 55 caderas con ON avascular procedentes de 36 pacientes<sup>10</sup>. Las caderas necrosadas fueron randomizadas en dos grupos de tratamiento: abordaje conservador vs descompresión medular (26 y 29 caderas respectivamente). Sólo analizaron las caderas en estadios I a III de Ficat, y la medida principal de desenlace fue la mejoría clínica (medida con el Harris Hip Score). Así, obtuvieron un porcentaje de éxito

TABLA 2	
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA ASSOCIATION RESEARCH CIRCULATION OSSEUS <sup>5</sup>	
• Grado 0	Sin manifestaciones clínicas ni en pruebas de imagen. Sólo detectable histológicamente.
• Grado 1	Pueden existir síntomas clínicos. No presenta alteraciones radiológicas ni en TC, pero se puede diagnosticar por alteraciones en la gammagrafía ósea o la RNM.
• Grado 2	Sintomática al igual que las siguientes fases. Alteraciones radiológicas variadas, siendo lo más común la esclerosis moteada. Se subdivide en A, B o C según el área afecta sea menor del 15%, entre el 15 y el 30% o mayor del 30% de la cabeza femoral, respectivamente.
• Grado 3	Se observa el signo de la media luna, que revela fractura subcondral, pero se mantiene intacta la esfericidad de la cabeza femoral. Igual que en el grado anterior, se subdivide en A, B o C según el porcentaje de la cabeza afectada por la fractura subcondral.
• Grado 4	Hundimiento de la superficie ósea. Se subdivide en A (si es menor del 15% o 1 mm), B (si afecta al 15-30% o está entre 2-4 mm) y C (si afecta a más del 30% o es mayor de 4 mm).
• Grado 5	A lo anterior se añade estrechamiento del espacio articular y otros signos de artrosis secundaria (geodas, esclerosis, osteofitos marginales).
• Grado 6	La artrosis se generaliza a la totalidad de la articulación, apreciándose una destrucción extensa de la cabeza femoral.

del 71% en las caderas tratadas (20 de 28) frente a sólo un 9% en los casos con manejo conservador (2 de 22). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la evolución radiológica.

Un estudio similar sobre 37 caderas randomizó 19 de ellas al grupo de tratamiento conservador y las 18 restantes al grupo de descompresión medular<sup>11</sup>. Todos los casos fueron revisados cada 3 meses y seguidos durante un mínimo de 24 meses. Al final del período de estudio, 14 de las 18 caderas tratadas con cirugía (78%) desarrollaron colapso de la cabeza femoral, frente a 15 de las 19 no operadas (79%). Los autores concluyen que si bien la descompresión medular puede ser útil para el alivio del dolor en los casos sintomáticos, no es superior al manejo conservador en la prevención del colapso de cadera.

En 1996 el grupo de Mont comunicaron los resultados de un metaanálisis

que incluyó un total de 1.026 caderas tratadas con la técnica del *forage*, procedentes de 24 estudios<sup>12</sup>. Apreciaron una tasa de éxito (no progresión hacia el colapso articular) del 84% en los pacientes con ON en fase I de Ficat y un 65% en las ON en fase II.

Un metaanálisis más reciente<sup>13</sup> identificó 22 estudios de ON tratadas mediante descompresión medular, y comparó los resultados con 8 estudios en los que los pacientes fueron tratados de forma conservadora. Las tasas de éxito con la técnica quirúrgica fueron del 84%, 63% y 29% en los estadios evolutivos I, II y III respectivamente. El manejo conservador ofreció tasas del 61%, 59% y 25% en los mismos estadios. El análisis estadístico sólo mostró diferencias significativas a favor del tratamiento quirúrgico en las ON de cadera en estadio muy precoz (fase I de Ficat).



## CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura que hemos llevado a cabo, la respuesta a la pregunta que planteamos es que **hay evidencias suficientes para recomendar el uso del forage en la osteonecrosis avascular de cadera sólo en los estadios más precoces de la enfermedad** (grados 0, 1 y 2A de la clasificación ARCO). Los análisis de supervivencia de las caderas necrosadas tratadas mediante esta técnica así lo confirman<sup>14</sup>, no apreciando beneficio cuando se aplica a pacientes con alteraciones radiológicas más acusadas (grado 2B o superior de la clasificación ARCO).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Tovar Beltrán JV. Osteonecrosis. En: E. Pascual Gómez, V. Rodríguez Valverde, J. Carbonell Abelló, JJ Gómez-Reino Carnota, eds: Tratado de Reumatología. Ed. Arán 1998.
- 2.- Mont MA, Hungeford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:459-74.
- 3.- Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326:1473-9.
- 4.- Ficat RP. Idiopathic bone osteonecrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg* 1985; 67B:3-9.
- 5.- Gardeniers JW. A new international classification of the osteonecrosis of the ARCO- committee on terminology and classification. *ARCO News* 1992; 4:41-6.
- 6.- Argawala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:352-9.
- 7.- Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with non-traumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* 2005; 87A:2155-9.
- 8.- Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shocks waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg* 2005; 87A:2380-7.
- 9.- Scully SP, Aaron RK, Urbaniak JR. Survival analysis of hips treated with core decompression or vascularized fibular grafting because of avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80:1270-5.
- 10.- Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 268:140-51.
- 11.- Koo KH, Kim R, Ko GH, Song HR, Jeong ST, Cho SH. Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg* 1995; 77:870-4.
- 12.- Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus non-operative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 324:169-78.
- 13.- Castro FP, Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop* 2000; 29:187-94.
- 14.- Bozic KJ, Zurakowski D, Thornhill TS. Survivorship analysis of hips treated with core decompression for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:200-9.

# Glomerulonefritis lúpica mesangial. ¿Es útil el tratamiento inmunosupresor?

CHALMETA C, IVORRA J, ROMÁN JA

Sección Reumatología. Hospital Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: C. Chalmeta - Sección Reumatología - Hospital Dr. Peset - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ inchave@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un ejemplo de enfermedad producida por una alteración de los mecanismos de tolerancia inmunológica. El riñón es uno de los órganos implicados con más frecuencia en el LES, con una gran variedad morfológica, que conlleva expresiones clínicas y pronósticos diferentes. No es infrecuente que se observe superposición de las lesiones histológicas y en el 15-20% de los pacientes puede existir transformación de una forma a otra. Establecer un diagnóstico específico es importante debido a que cada una de estas glomerulopatías puede requerir una aproximación terapéutica diferente.

La nefritis mesangial lúpica (tipo II, clasificación WHO) ocurre en 10 a 20 % de casos y representa la forma más leve de compromiso glomerular. Aquellos con enfermedad mínima (tipo II A) tienen depósitos mesangiales, sin anomalías a la microscopía óptica, ni anomalías urinarias. Por otro lado, los pacientes con tipo II B, tienen proliferación mesangial leve a la microscopía óptica con depósitos electrónicos densos en el mesangio, pero no en la pared glome-

ular. Estos cambios histológicos están acompañados por hematuria microscópica y/o proteinuria mínimas (<500mg/24h); pero la hipertensión arterial, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal son infrecuentes. Analíticamente puede observarse una leve disminución del complemento y un pequeño incremento en los títulos de anti-DNA.

Habitualmente el pronóstico renal es bueno y el tratamiento con corticoides suele ser útil en la resolución de las manifestaciones clínicas y en la prevención de la progresión a formas histológicas más graves<sup>1-5</sup>, aunque no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados al respecto. Sin embargo, en los últimos años han aparecido publicados algunos artículos de series cortas o casos aislados en los que la evolución no fue tan benigna como se esperaba, desarrollando los pacientes un síndrome nefrótico<sup>6</sup> o bien una evolución a formas más graves<sup>7,8</sup>.

## PREGUNTA

La pregunta que intentamos contestar es la siguiente: ¿es útil o, más bien, está indicado el tratamiento con inmunosupresores en la glomerulonefritis lúpica mesangial? Y si la

respuesta es afirmativa, ¿existe evidencia actualmente de la utilidad de algún inmunosupresor?

### ESTRATEGIA

Se realizaron búsquedas en Pubmed y en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR) de la Biblioteca Cochrane Plus, utilizando las combinaciones de las palabras: **Lupus, Mesangil, Nephritis, Treatment.**

En Cochrane Plus, la estrategia de búsqueda (lupus NEAR nephritis AND mesangial AND treatment) obtuvo 4 resultados, de los cuales 2 correspondían a revisiones sistemáticas completas, uno de ácido grasos en enfermedades cardiovasculares de 2004 y otro de tratamiento de nefritis lúpica de 2003.

Los otros dos corresponden a ensayos clínicos en glomerulonefritis proliferativa difusa por lo que fueron desestimados.

En Pubmed, utilizando las mismas palabras, con restricción a los estudios en humanos, mostró varios artículos que confirmaban el tratamiento ya conocido con corticoides<sup>5</sup> y dos artículos que hacían referencia a la evolución (poco esperada) de algunos pacientes a síndrome nefrótico<sup>6-8</sup>.

### SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Stankeviciute y cols<sup>6</sup> publicó en 1996 los casos de 2 pacientes con síndrome nefrótico en los que la biopsia renal mostró una nefropatía mesangial.

En uno de ellos no se consiguió la remisión del síndrome nefrótico a pesar de dosis altas de esteroides, 4 pulsos de ciclofosfamida y posteriormente ciclosporina, que se inició tras una segunda biopsia renal en la que no se observaron cambios histológicos diferentes a los previos. La segunda paciente tuvo una respuesta satisfactoria al tratamiento combinado con prednisona, hidroxiclo-roquina e indometacina.

Tam y cols<sup>7</sup> en un grupo de 19 pacientes diagnosticados de glomerulo-

nefritis mesangial (10 en clase IIA y 9 en clase IIB), observaron una evolución a proliferativa difusa en el 50% de ellos tras efectuarse una segunda biopsia por empeoramiento de la proteinuria (6 pacientes habían alcanzado remisión completa previamente y en 4 no se alcanzó remisión de la sintomatología). El tratamiento utilizado fue prednisona (0.5-1 mg/kg/día) combinada con hidroxiclo-roquina (7 pacientes) o con azatioprina (3 pacientes). Se examinaron también los parámetros que pueden conducir a una evolución insatisfactoria a formas histológicas más graves, haciendo hincapié en que la falta de respuesta temprana a dosis medias de prednisona puede ser un dato predictor y sugiriendo además, que la alta tendencia a la transformación observada puede ser debido a que la nefropatía mesangial sea un estadio precoz en la evolución continua a una proliferativa difusa.

Recientemente, Arévalo-Martínez y cols<sup>8</sup> publicaron una revisión de la evolución en 20 pacientes con nefropatía lúpica tipo II; 17 de ellos tuvieron una evolución atípica, con proteinuria >1g/24h (3 de ellos >3g/24h) y deterioro del aclaramiento de creatinina >30%. El tratamiento administrado fue: dosis altas de esteroides en 7 pacientes, azatioprina (1-3 mg/kg/d) más esteroides en 3 pacientes y pulsos intravenosos de ciclofosfamida (según el esquema de la NYHA) en 5 pacientes. La remisión clínica se alcanzó en 13 pacientes. El comportamiento clínico más agresivo desde el inicio se asoció con un peor pronóstico.

### CONCLUSIONES

La nefritis lúpica mesangial es una forma considerada poco agresiva y cuyo tratamiento con corticoides e IECAs suele resolver la proteinuria.

Sin embargo, en algunas ocasiones puede transformarse en un grado histológico más alto (<5%), que puede hacer necesario el uso de inmunosupresores de forma semejante al tratamiento empleado en la nefropatía proliferativa

difusa. No obstante, la incidencia de estos casos es baja por lo que no existen ensayos clínicos respecto a cuál es el tratamiento inmunosupresor más eficaz.

Existen factores bien establecidos que predicen el mal pronóstico en la nefropatía lúpica tipo IV (raza negra, deterioro de la función renal desde el principio, hipertensión arterial, índice de cronicidad alto en la biopsia renal, no remisión con el tratamiento establecido), sin embargo estos no están bien establecidos para otros tipos de nefropatía lúpica, como es el caso de la mesangial.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dwomoa Adu. The evidence base for the treatment of lupus nephritis in the new millennium. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 1536-38.
- 2.- Balow J. Lupus nephritis: natural history, prognosis and treatment. *Clinics in immunology and allergy* 1986; 6:353 - 366.
- 3.- Balow J, Austin H. Renal disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic disease clinics of North America* 1988; 14: 117-133.
- 4.- Brenner and Rector. *The Kidney* 4a. Ed Philadelphia. W. B. Sanders Company. 1996; pp: 1369-1429.
- 5.- Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med.* 1994;45:525-37.
- 6.- Stankeviciute N, Jao W, Bakir A, Lash J. Mesangial Lupus Nephritis with associated nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Jul; 8(7):1199-204. Review.
- 7.- Tam LS, Li EK, Lai FM, Chan YK, Szeto CC. Mesangial lupus nephritis in Chinese is associated with a high rate of transformation to higher grade nephritis. *Lupus* 2003; 12 (9): 665-71.
- 8.- Arévalo-Martínez FG, Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Badía-Flores JJ. Presentación atípica y evolución clínica de la nefropatía lúpica mesangial. Estudio de 20 pacientes. *Reumatol Clin.* 2006; 2(1):4-9.

# 28 años formando residentes

ELISEO PASCUAL GÓMEZ, CATEDRÁTICO Y JEFE DE SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Entrevista realizada por Carmen Salvador López

**V**iene de una familia de médicos y es un clásico, en el mejor de los sentidos, de la Reumatología. Estudió en el hospital General de Asturias, “un hospital emblemático”, y a los 25 años se fue al hospital Jefferson de Filadelfia, donde hizo la especialidad de medicina interna, y la de reumatología en la Universidad de Pennsylvania. “Aprendí cómo hacían ellos las cosas y ha sido un referente a lo largo de mi vida. Más que enseñarte, te dan los medios para que puedas aprender y te marcan un nivel muy alto”.

Y esa lección es la que quiere que aprendan, desde hace 28 años, sus residentes del Hospital General Universitario de Alicante, de donde es jefe de la Sección de Reumatología. También es Catedrático de la especialidad de la Universidad Miguel Hernández de Alicante.

Reconoce que cuando volvió a España era uno de los pocos reumatólogos formados fuera del país. Considera que tuvo la fortuna de poder establecerse en Alicante, de donde es, y de poder iniciar una Unidad Docente, “con residentes en reumatología desde el inicio del sistema MIR”.

“Darles conocimiento a los residentes no es lo más importante -el conocimiento es muy accesible hoy en día, está disponible en internet y otros soportes-, sino darles la información adecuada para que la sepan utilizar”

Una de las líneas de trabajo más sólidas es la de la Gota y el nombre de Eliseo Pascual es una referencia a nivel mundial, es, además, uno de los promotores del grupo de EULAR (Sociedad Europea de Reumatología) artritis por cristales. Parte de su inquietud es difundir lo más posible, “sobre todo entre mis colegas reumatólogos, que ningún gotoso debe sufrir hoy, porque es una enfermedad curable”.

El doctor Eliseo Pascual entendió



Dr. Eliseo Pascual

siempre que la medicina en general, no sólo la reumatología, tiene que llegar al público, “muchos problemas no son atendidos adecuadamente, no por falta de conocimientos, sino porque no llega a la persona adecuada”. Y con estas miras, cuando fue presidente de la SER ya contrató al primer periodista que tuvo la Sociedad.

Como catedrático de Medicina de la Universidad de Alicante, señala que la

**“La Universidad es un buen destino para los reumatólogos jóvenes, que debemos fomentar, y además la actividad de ampliación y transmisión de conocimientos es vital”**

actividad académica, debe plantearse a una edad muy temprana de la vida, lo ideal es que se llegue a los 40 años con un currículo suficientemente amplio, “la Universidad es un buen destino para los reumatólogos jóvenes, que debemos fomentar, y además la actividad de ampliación y transmisión de conocimientos es vital”.

Señala que la profesión académica será atractiva para los futuros reumatólogos, “tenemos una tradición académica, pero es más un lastre que un acicate, porque los modos de hacer de la Universidad están hechos por gente muy inteligente, académicos, pero muchas veces impiden la agilidad necesaria para elegir a los mejores. Seleccionar a las personas para la universidad debe ser como hacerlo para las olimpiadas: cada país se preocupa en llevar a los mejores; para ello necesitamos implementar procedimientos que nos permitan detectar y seleccionar a las mentes más claras y productivas. Al igual que en las Olimpiadas, de otra manera no hay medallas. La innovación y las patentes es lo que nos va a dar de comer en el futuro. Si no estamos listos seguiremos pagando para que inventen otros”

Señala el doctor Eliseo Pascual que hay que buscar esas mentes entre la gente mas brillante y con ambición sana, “es decir, deseo de crecer y mejorar personal y colectivamente. Esencialmente gente que crea en lo que hace, lo haga y lo transmita”

Hoy, además de la medicina, tiene otras muchas facetas, es fotógrafo, un excelente fotógrafo en blanco y negro, busca “equilibrio de luz y forma. No tengo un tema particular, lo que me gusta es hacer fotos que me gusten a mí”. Además es remero de falucho y ha sido dos veces subcampeón de España en regatas, “de veteranos”, lo que le permite estar en forma, o como él mismo dice, “cuadrado”.



Fotografía de grupo de los antiguos residentes que asistieron a la reunión. Abajo, asistentes a la reunión científica y una imagen de la cena de clausura.

## Reunión de antiguos residentes de Reumatología del Hospital General de Alicante

La Unidad docente de Reumatología del Hospital General de Alicante ha conmemorado 28 años de docencia. En este tiempo se han formado residentes de la especialidad no solo de Alicante, también de provincias de otras comunidades como Cataluña, Andalucía, Murcia y Castilla y León. Posteriormente, muchos de ellos, han puesto en marcha las Unidades de Reumatología de distintos hospitales.

Hasta hace sólo cuatro años la de Alicante era la única Unidad docente de Reumatología en la Comunidad Valenciana, hasta que se incorporó la del Hospital Dr. Peset de Valencia.

A la reunión que conmemoraba estos 28 años de docencia, con el doctor Eliseo Pascual como fundador responsable de la Unidad, acudieron la mayoría de los residentes de las tres provincias de la Comunidad Valenciana.

Se celebró una reunión científica en la que el doctor José Ivorra, del hospital Dr. Peset de Valencia, hizo una exposición muy particular, al igual que el resto de los que intervinieron, comparando el tratamiento de la artritis reumatoide

hace 20 años con la actualidad, aludiendo a textos clásicos y actuales de manuales de reumatología.

La doctora Vega Jovaní, del Hospital de Elda, Alicante, presentó una actualización de la aparición de psoriasis paradójica en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF, mientras que el doctor Mauricio Minguéz, del Hospital de San Juan, Alicante, caricaturizó las características de cada uno de sus compañeros residentes de reumatología.

La intervención del doctor Eliseo Pascual quedó para el final. Resumió su vida profesional desde su inicio en el Hospital General de Asturias, su periplo americano en Filadelfia y el período de los últimos 30 años como reumatólogo en el Hospital General de Alicante, su actividad docente de la especialidad de la Unidad, y como Catedrático de Reuma-



tología de la Universidad; uno de los tres catedráticos de la especialidad que hay en España.

Como era de esperar, la reunión continuó con una agradable y amena cena.

**PROGRAMA DE ACTIVIDADES 2007-2008**

## Desarrollo de la Ecografía Musculo-esquelética

Tras la realización de los primeros cursos de ecografía durante los años 2006 y 2007, la SVR va a continuar impulsando el conocimiento de la ecografía músculo-esquelética, para su aplicación en la práctica clínica cotidiana en Reumatología. A continuación se detallan los proyectos de la SVR, para sus socios, en el ámbito de la ecografía para el próximo año. Se incluyen cursos y actividades tanto para reumatólogos que inicien su contacto con la técnica, como para los que quieren desarrollar y perfeccionar sus conocimientos. Una novedad es el apoyo de la SVR para trabajos de investigación clínica en esta técnica, abierta a todos los socios.

**CURSOS ESPECIFICOS**

Dirigidos a Reumatólogos y Residentes de

Reumatología con conocimientos elementales o nulos en ecografía músculo-esquelética:  
Nivel 0: básico  
Nivel 1: intermedio  
Se ha solicitado la acreditación docente a la Comisión de Formación Continuada.

**JORNADAS DE ECOGRAFIA**

Dirigido a reumatólogos y residentes de Reumatología, con interés en la ecografía músculo-esquelética y que utilicen esta técnica en la práctica clínica habitual.  
Objetivo: ampliar conocimientos y experiencia en el manejo de la técnica en patologías concretas.

Formato: reuniones teórico-prácticas de 3 horas efectivas de duración.

Calendario: las jornadas se desarrollarán tri-

mestralmente, intentando que coincidan con reuniones periódicas de la SVR.

Programa:

1. Manejo práctico de la ecografía en modo Doppler (Doppler Color y Doppler pulsado) en el estudio de las vasculitis de gran vaso (arteritis de células gigantes y Takayasu). Ponente: Dr JM Zaragoza (cirujano vascular H. U. Dr Peset, Valencia)
2. Manejo práctico de la ecografía en población pediátrica. Hallazgos en Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). Ponente: Dr. Juan José Alegre (reumatólogo del H. U. Dr Peset, Valencia)
3. Hallazgos ecográficos en patología muscular y traumática. Ponente: Dr M. Castaño (reumatólogo del H. Virgen de la Arrixaca e Ibermútuumur, Murcia, y presidente de la Sociedad Murciana de Reumatología).

**TALLERES PRACTICOS**

Dirigidos a reumatólogos y residentes de Reumatología con conocimientos medios-avanzados en ecografía músculo-esquelética (uso habitual de la técnica en la práctica médica diaria) y que hubieran asistido a los cursos avanzados de ecografía de la SVR que tuvieron lugar en Valencia y Alicante entre diciembre de 2006 y mayo de 2007.

Objetivo: Compartir experiencias y resolver dudas que se planteen en la práctica clínica, con el objetivo de que estos talleres sirvan como "control de calidad" de la práctica de la ecografía músculo-esquelética en la SVR.  
Formato: Presentación de casos-problema y discusión de los mismos entre los asistentes.  
Calendario: se programarán con una periodicidad no superior a los 3 meses.

**PRESENCIA DE LA ECOGRAFIA MUSCULO-ESQUELETICA EN CONGRESOS Y ACTIVIDADES DE LA SVR**

Se realizará con el apoyo y desarrollo de comunicaciones, ponencias, mesas redondas, etc, en las actividades de la SVR.

**DESARROLLO DE INVESTIGACION ESPECIFICA EN ECOGRAFIA**

Se está desarrollando e impulsando diferentes estudios y proyectos que ampliarán nuestro conocimiento en el campo de la aplicación de la ecografía músculo-esquelética en Reumatología y que serán la fuente de futuras comunicaciones y trabajos científicos.



Participantes en el Curso Básico de Ecografía realizado en Alicante. Foto superior, curso 2006. Foto inferior, curso 2007

**XVIII CURSO DE REUMATOLOGÍA**  
Actitud diagnóstica y terapéutica  
en enfermedades reumáticas



SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA  
Y METABOLISMO ÓSEO  
Dr. Javier Calvo Catalá  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
Dr. Agustín Herrera Sánchez

Los días 29 y 30 de noviembre de 2007, se realizará la XVIII edición del curso de Reumatología: Actitud diagnóstica y terapéutica en enfermedades reumáticas. Está organizado por la Sección de Reumatología y Metabolismo Óseo del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Valencia. Se llevará a cabo en el salón de actos del Hospital General, en horario de 9 a 14 horas.

El curso, declarado de interés sanitario por la Consellería de Sanitat y de interés científico por la Sociedad Española (SER) y Valenciana (SVR) de Reumatología, está dirigido por el Dr. Javier Calvo Catalá. Consta de 10 horas lectivas y participan como ponentes reumatólogos de las tres provincias de nuestra Comunidad.

Va dirigido principalmente a Médicos de Atención Primaria, Medicina Interna, Residentes y todos aquellos interesados en la patología reumática. Los temas son diversos: desde patología reumática sistémica (artritis reumatoide, arteritis temporal, miopatía, etc) a patología de partes blandas (lumbalgia, hombro doloroso, etc). A los asistentes inscritos se les dará un libro con los resúmenes de las ponencias.

Para formalizar las inscripciones (limitadas al aforo del salón) pueden dirigirse a los teléfonos 961 972 145 y 961 972 146, de 12 a 14.30 hs, o a través de correo electrónico a la dirección: reuma-osteoporosis.com/hguv

## “In memoriam”: Dr. José María Mulet Pascual

Hace unos pocos meses falleció nuestro compañero José María Mulet. Como recuerdo de su coraje ante la vida y ante la muerte quiero escribir unas buenas palabras sobre su forma de ser.

José María ha sido un buen reumatólogo, una buena persona y un buen amigo. Se formó como reumatólogo con el Dr. Daniel Montaner en el Hospital San Juan de Dios de Valencia y siempre le he oído hablar bien de sus compañeros y de su maestro.

Participó en el primer estudio epidemiológico sobre enfermedades reumáticas en nuestra comunidad (Grupo Gepier) y ha sido constante su colaboración con la Sociedad Valenciana de Reumatología y en diversas actividades docentes de su querida tierra de Castellón.

Posteriormente ha compaginado su formación reumatológica tanto en Atención Primaria como en su consulta de Reumatología. Su formación ha sido básicamente clínica y humana y como tal ha ejercido su profesión con buen arte y buena técnica, como lo hacen los grandes toreros.

Tengo constancia y evidencia de la buena relación que tenía con sus enfermos, algo que desgraciadamente, con las prisas, la masificación y la idolatría por la técnica, estamos perdiendo.

Cuando organizó uno de los Congresos de Reumatología de nuestra SVR pasaba por una situación delicada. Su padre estaba a punto de fallecer pero afrontó la situación con entereza y supo compartir el dolor con la tarea de hacer un buen congreso.

Por todos estos motivos y por sus otras cualidades como ser humano, gran aficionado a la tauromaquia y escritor (tiene varios libros publicados sobre la gente de Castellón -El



Dr. José María Mulet Pascual

barón de La Plana- y ha sido un gran crítico taurino), hemos organizado una jornada homenaje en el Colegio de Médicos de Castellón, con el patrocinio de la Sección de Reumatología del Hospital General de Castellón, la Sociedad y Fundación Valenciana de Reumatología y Laboratorios Pfizer.

El acto fue muy emotivo con la presencia de su mujer María y de toda su familia. Las palabras del director gerente del Hospital General y del presidente del Colegio de Médicos no sólo fueron amigables sino de claros sentimientos, testimonio del afecto hacia José María. Tanto el Presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología, Dr. José Román, como yo mismo, quedamos gratamente sorprendidos de la sinceridad de las palabras.

Después ya pasamos a los temas científicos con una introducción a la radiología de las enfermedades del aparato locomotor. Pero en el fondo nos quedó la imagen de un radiólogo de almas o de espíritus, nuestro querido amigo y compañero José María Mulet.

**Juan Beltrán Fabregat**  
Castellón, julio de 2007