

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Actualidad Científica

1 EDITORIAL: Nueva etapa
Fernández Carballido C

6 ORIGINALES
MEDIREUMA: Protocolo y metodología de un estudio observacional de estados de salud y tratamiento de pacientes con poliartritis en la Comunidad Valenciana



Belmonte M, Arrufat S, Rosas J, Navarro F, Lerma JJ, Castellano JA y cols.

17 El paso en la artrosis de rodilla

Núñez-Cornejo C, Juliá C, Vázquez MI

21 Seguimiento clínico de la enfermera en la evaluación de la espondilitis anquilosante

Carbonell A, Mínguez M, Panadero G, Bernabeu P

26 Enfermedad de Lyme en la Comunidad Valenciana

Valls E, Román JA, Alegre JJ, Muñoz S, Senabre JM, Ivorra J y cols.

25 REVISIONES
Avances en el conocimiento de la fisiopatología ósea: Rank/Rankl/Osteoprotegerina

Martín R, Rosas J, Santos G

35 CASOS CLÍNICOS
Mujer de 36 años con síndrome febril, rash cutáneo y dolor en miembros superiores

González JA, Noguera JR, Tovar JV, Navarro FJ



38 Tenosinovitis por mycobacteria atípica

Hortal R, Alegre JJ, Martínez-Algarra JC, Igual R

41 Síndrome de activación macrofágica en paciente con enfermedad de still

Andrés M, López-Gómez JM

44 GALERÍA DE IMÁGENES
Calcificación del ligamento transverso

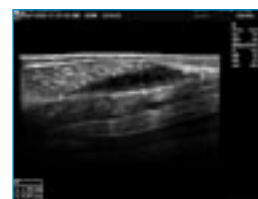
Ivorra J, Senabre JM, Fernández-Llanio N, Valls E, Chalmeta C, Alegre JJ y cols.

Metástasis óseas en carcinoma de mama

Rosas J, Martín R, Santos G

Rotura gemelo interno

Alegre Sancho JJ



47 BUZÓN DE LA EVIDENCIA
¿Es seguro el tratamiento anti-TNF α en pacientes infectados con virus hepáticos?

Fernández-Llanio N, Alegre JJ, Beltrán E, Chalmeta C, Ivorra J, Muñoz S y cols.

49 Bloqueo cardíaco congénito y anti-Ro: ¿Se puede prevenir?

Rosas J, Santos G, Martín R

51 ¿Cuál es el papel de los bifosfonatos en el tratamiento de la osificación heterotópica?

Santos G, Rosas J, Martín R

Actualidad Profesional

57



Entrevista
José Rosas:
"No me he equivocado con la especialidad"

59 Noticias de la SVR



REVISTA DE LA SVR

Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología

EDITORA**Cristina Fernández Carballido****SECRETARIA DE REDACCIÓN****Cristina Campos Fernández****COMITÉ EDITORIAL**

Antonio José Lozano Saez
Francisca Sivera
Isabel Ibero Díaz
Javier Calvo Catalá
José Ivorra Cortés
José Román Ivorra
José Rosas Gómez de Salazar
Juan Antonio Castellano Cuesta
Juan José Alegre Sancho
Mauricio Mínguez Vega
Miguel Belmonte Serrano
Vega Jovaní Casano

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 Carlos Rosas Gómez
de Salazar**Secretaria:** Raquel Martín Doménech**Tesorero:** Gregorio Santos Soler**Vice-presidente:** José Ivorra Cortés**Vocal Alicante:** Mauricio Mínguez Vega**Vocal Castellón:** Miguel Belmonte Serrano**Vocal Valencia:** Juan José Alegre Sancho**Presidente electo:** Javier Calvo Catalá

Avda de la Plata, n° 20
46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

Nueva etapa

E

mpieza otra etapa de la revista. Los nuevos responsables de su edición acogemos el proyecto para los próximos 2 años con ganas e ilusión y con el compromiso de intentar mantener el nivel actual.

En este número puede verse que hemos contado con la participación de un gran número de Unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana. Entre autores y revisores contamos con Reumatólogos de un gran número de hospitales, así: General de Castellón, General de Valencia, La Plana, La Fé, Malvarrosa, Dr. Peset, Gandía, Villajoyosa, San Juan, Elche, Elda y General de Alicante, a todos los que, desde aquí, quiero dar personalmente las gracias.

Puede parecer, ciertamente, endogámico, pero, habida cuenta de los pocos que somos comparados con otras Comunidades Autónomas, es lo esperable y, en cualquier caso, refleja la capacidad de colaborar juntos en proyectos comunes y no sólo en éste de la Revista.

Además, como puede verse, la revista abre las puertas a diferentes disciplinas y recibe colaboraciones cada vez más variadas, véase en este número, por ejemplo, un estudio hecho en Unidades de Rehabilitación u otro hecho en una Consulta de Enfermería.

Por otro lado, nos enorgullece especialmente la participación de los residentes de las 2 unidades docentes existentes en nuestra Comunidad, que han aportado sendos artículos. Es obvio que deseamos para nuestros residentes un futuro lleno de publicaciones en revistas de alto impacto, pero dicho objetivo conlleva un entrenamiento previo que bien pueden realizar empezando a escribir para nuestra revista, y en la que encontrarán nuestra ayuda y apoyo y las puertas abiertas.

Por tanto, gracias a todos por vuestro trabajo, nuestra misión sólo será la de "dirigir el tráfico", pero no sería posible sin vuestra colaboración e interés. Esta revista es uno de nuestros medios de expresión y difusión, un reflejo de quienes somos y qué hacemos, que sea, pues, lo que vosotros queráis hacer de ella.

Cristina Fernández Carballido
Editora 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 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.

MEDIREUMA: Protocolo y metodología de un estudio observacional de estados de salud y tratamiento de pacientes con poliartritis en la Comunidad Valenciana

BELMONTE SERRANO M¹, ARRUFAT S¹, ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR J², NAVARRO F³, LERMA JJ¹, CASTELLANO JA⁴, VALERO JL⁵, CAMPOS C⁶, CARRO A⁷, IVORRA J⁸

Secciones de Reumatología de: ¹Hospital General de Castellón; ²Hospital Marina Baixa; ³Hospital General Elx; ⁴Hospital Arnau de Vilanova; ⁵Hospital La Fé; ⁶Hospital General de Valencia; ⁷Hospital La Plana, ⁸Hospital Dr. Peset

Correspondencia: Dr. Miguel Belmonte - Sección de Reumatología - Hospital General de Castellón - Avda Benicasim s/n - 12004 Castellón

✉ belmonte_mig@gva.es

RESUMEN

Objetivo: Diseñar y probar un sistema de recogida de datos clínicos para artritis reumatoide, basado en formularios Web que los pacientes rellenan por sí mismos.

Material y Método: Proyecto piloto ejecutado en 8 centros de la Comunidad Valenciana. Se ha diseñado un sistema de entrada de datos para pacientes con artritis reumatoide, basado en claves únicas y permisos de acceso jerarquizados. Los pacientes cumplimentan un formulario Web en su domicilio que incluye datos demográficos, diagnósticos, tratamientos actuales y anteriores, y HAQ de 20 preguntas. Al finalizar la sesión pueden imprimir un informe de resumen de los datos introducidos.

Resultados: Se ha desarrollado un sistema Web semiautomatizado que permite a los pacientes entrar información clínica de forma

directa, con generación automática de claves de acceso. El sistema está programado en PHP y los datos se almacenan en una base de datos online tipo MySQL. Actualmente se dispone de datos clínicos de 65 pacientes, incluidos por 8 reumatólogos de 6 centros. Aproximadamente un 40% de pacientes han rehusado participar debido principalmente a falta de acceso a Internet.

Conclusión: La recogida de datos clínicos directamente a partir del paciente es una posibilidad real y que en este estudio ha demostrado ser factible y aceptable por los pacientes. Dado que este modelo no implica sobrecarga asistencial para el médico y permite una monitorización más detallada de la situación del paciente, se propone una generalización y valoración formal en estudios prospectivos a mayor escala.

Palabras clave: Estudios observacionales, base de datos, World wide web, HAQ, autocumplimentación de formularios por el paciente.

INTRODUCCIÓN

Los dos métodos principales utilizados en la investigación clínica son los ensayos clínicos (EC) y los estudios observacionales. Mientras que aquellos tienen la virtud de ser los únicos que pueden establecer relaciones causales entre los factores de enfermedad y sus consecuencias, su alto coste y breve duración en el tiempo explica que solo se apliquen en contextos muy específicos, que en la mayor parte de los casos está relacio-

nado con el estudio de fármacos para el tratamiento de enfermedades.

Los estudios observacionales (EO), por el contrario, son mucho más económicos de realizar y permiten seguimientos de mucha mayor duración. Esto les hace particularmente interesante para el estudio de las enfermedades crónicas¹. Si bien los EO bien no tienen propiedades inferenciales directas, sus resultados son útiles tanto desde un punto de vista epidemiológico como para comprender

el estado actual del uso de fármacos en las enfermedades crónicas. Asimismo, estos estudios permiten obtener información prospectiva de tipo muy variado en estas enfermedades, incluyendo factores pronósticos, eficacia y efectos secundarios de fármacos, variabilidad en el uso de fármacos², y desenlaces relacionados con la salud³, entre otros muchos.

Uno de los mayores inconvenientes de la investigación clínica es el proceso

de recogida de datos mediante formularios de papel, que ocupan tiempo del médico y requieren ser procesados por secretarías o empresas especializadas en investigación clínica. Además, es preciso establecer un sistema de control de calidad para asegurarse que los datos finalmente recogidos en las bases de datos son fiables y no tienen un número excesivo de errores de codificación o de entrada de datos.

Un método alternativo al uso de formularios de papel es la entrada directa de la información de interés a la base de datos por el propio paciente. De esta forma se evitan errores de transcripción y codificación y aumenta la fiabilidad de la información recopilada. Esta entrada de datos puede realizarse usando dispositivos electrónicos (PDA o bien ordenador) o bien mediante formularios web usando la red Internet. El uso de ordenadores para recopilar directamente datos de los pacientes es una tecnología ya bien establecida⁴ que ha mostrado respuestas con buena consistencia interna cuando se administra mediante Web^{5,6,7,8,9}. Existen ya datos publicados que indican que los formularios web pueden minimizar costes, facilitar las respuestas de los participantes, y permitir una diseminación rápida de los resultados de una investigación^{10,11}.

En el ámbito de la reumatología, un website pionero en la realización de encuestas epidemiológicas y seguimiento de pacientes reumáticos es Web-Quest, relacionado con el National Databank for Rheumatic Diseases¹² dirigido por el Dr. Frederick Wolfe (<http://www.arthritis-research.org/web-quest.htm>). En este website modélico los pacientes se inscriben online para participar en un programa de encuestas de salud que conforman un seguimiento longitudinal de pacientes reumáticos. Nuestro proyecto está en esta misma línea, con algunas peculiaridades. De hecho, existe un precedente de recogida de datos por formularios web en la Sociedad Española de Reumatología que es el proyecto *Biobadaser*¹³; sin embargo, en ese proyecto los datos son entrados por el propio médico, no por el

TABLA 1

DESGLOSE DE PACIENTES SEGÚN SU TIPO DE ENFERMEDAD		
	N	%
Artritis psoriásica	8	12,3
Artritis Reumatoide	35	53,8
Espondilitis anquilosante	3	4,6
Falta especificar	1	1,5
Lupus eritematoso	2	3,1
Otras colagenosis	3	4,6
Otras espondiloartropatías	6	9,2
Otras poliartritis	1	1,5
Poliartritis no diferenciadas	1	1,5
Vasculitis	1	1,5
No especificada	4	6,2
Total	65	100,0

paciente, lo que implica una sobrecarga asistencial y una menor colaboración de lo que sería deseable en términos generales. En nuestro proyecto, contamos con el entusiasmo del paciente por participar en los procesos terapéuticos y de estudio de su propia enfermedad, como factor decisivo para mejorar el índice de entrada de datos.

En un estudio de este tipo son numerosas las preguntas que pueden surgir y a las que dicho estudio puede ayudar a dar respuesta. Muchas de ellas aparecen según se analizan los datos durante el seguimiento de los pacientes.

Como preguntas básicas de investigación, sería de interés conocer en los pacientes afectos de poliartritis crónicas:

1. Tipos de tratamientos antirreumáticos utilizados, incluyendo FARAL y corticoides
2. Variabilidad en el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Efectos secundarios y causas de abandono / cambio de tratamiento de AINES
3. Evolución de la capacidad funcional a lo largo del tiempo. Estudio de factores pronósticos.
4. Evolución de la calidad de vida de los pacientes y relación con los tratamientos recibidos
5. Satisfacción con la asistencia sanitaria recibida / percibida por el paciente

6. Uso de recursos sanitarios por estos pacientes.

7. Implicaciones de la enfermedad sobre la capacidad laboral de los pacientes

Presentamos a continuación la metodología y resultados preliminares del estudio piloto realizado en varios centros de nuestra Comunidad Valenciana.

MATERIAL Y METODOS

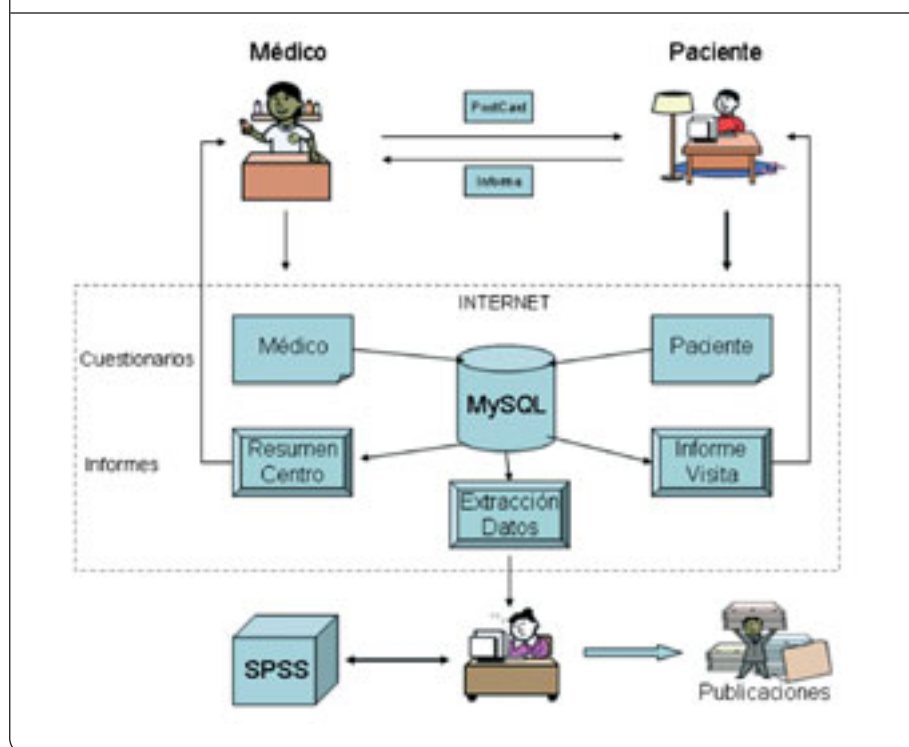
Hemos revisado varios modelos de desarrollo de sistemas de encuesta online, sobre los que nos hemos basado parcialmente para establecer la metodología de nuestro sistema^{14,15,16}.

Aplicación informática: Se ha desarrollado un software específico de recogida de datos mediante formularios Web usando lenguaje de programación PHP y una base de datos central de MySQL alojada en un proveedor privado de servicios de Internet (online.net). El acceso al sistema de recogida de datos está protegido por contraseña y la transmisión de datos se realiza mediante sistema de conexión segura SSL. La capacidad de almacenamiento es prácticamente ilimitada, y se dispone de hasta 10 accesos simultáneos.

Respecto a la seguridad, solo el paciente y su médico dispondrán de clave y contraseña para entrar o acceder a sus datos. No se solicitará información

FIGURA 1

ESQUEMA DE LA OPERATIVA DE MEDIREUMA



personal del paciente, salvo sus iniciales y datos básicos. Todo el proceso seguirá la normativa de la Ley Orgánica de Protección de Datos. Los valores de los cuestionarios se graban al finalizar la entrada de datos del paciente, cuando éste sale del sistema. Estos datos no pueden modificarse posteriormente ni por el paciente ni por su médico.

Población de estudio: Pacientes del sistema sanitario de la Comunidad Valenciana, con inflamación objetivada por un médico en al menos 3 articulaciones simultáneamente, durante al menos 3 meses continuados. No se limitan los diagnósticos, aunque es preferible que se trate de pacientes con diagnóstico establecido: artritis reumatoide, espondiloartropatías, y colagenosis fundamentalmente.

La población diana son pacientes con diversos tipos de poliartritis crónica. Se ha elegido este grupo de pacientes porque es relativamente abundante en las consultas de reumatología, y porque suelen tener buenas relaciones de empatía con sus médicos dado el seguimiento habitual que implica su enfermedad.

Dado que se trata de una fase piloto, se ha implementado inicialmente en un número reducido de centros de la Comunidad Valenciana, en cada uno de los cuales participa al menos un facultativo titulado en reumatología. Cada centro propone la participación de forma consecutiva a los pacientes que acuden a revisión en consultas afectos de poliartritis crónica. El objetivo es incluir al menos 30 pacientes por centro en el sitio Web.

Operativa: Los propios médicos que atienden habitualmente a los pacientes son los encargados de instarles a participar en el estudio. Se explica la finalidad del proyecto y sus posibles efectos beneficiosos, tanto a nivel social como individual. También se confirma al paciente la anonimización de sus datos personales, de acuerdo con la LOPD.

Los pacientes reciben una tarjeta en la que consta una dirección web donde pueden registrarse de forma gratuita e inmediata. En el dorso de la tarjeta, el médico señala el tipo de enfermedad que padece el paciente y la fecha aproximada del diagnóstico. Alternativamente,

el médico puede imprimir dicho código en una hoja que incluye el consentimiento informado y las instrucciones básicas de acceso. En la fase actual, el médico no tiene que incluir otra información, por lo que este acto no implica apenas sobrecarga de tiempo asistencial para el médico en el momento de reclutamiento del paciente. En caso de que éste acepte, el médico anota el nombre, teléfono, enfermedad y número de Historia Clínica en un listado, y pide al paciente su firma, como confirmación de su consentimiento a participar en el estudio.

Cuando el paciente regresa a su casa, o bien en la propia consulta, si existe acceso y se considera oportuno por el médico, el paciente se conecta a un servidor web donde deberá registrarse con un código unívoco alfanumérico que le identificará cada vez que acceda al sistema. En la primera ocasión que entre en el sistema, se le presenta un texto de consentimiento informado para reconfirmar su aceptación de participación en el estudio, que deberá aceptar obligatoriamente para continuar con el resto de la encuesta.

El estudio de seguimiento se basa en responder a una serie de preguntas y cuestionarios relacionados con temas de salud. Los cuestionarios utilizados habrán sido formalmente validados previamente, y fueron consensuados por los investigadores en su reunión inicial.

El paciente puede rellenar por sí mismo los cuestionarios o bien ser ayudado por una tercera persona, pero en todo caso se le insiste que las respuestas deben ser personalmente suyas y en ningún caso interpretadas por otras personas.

Los cuestionarios propuestos, en términos generales, son:

1. Datos demográficos del paciente: fecha nacimiento, sexo, ciudad de residencia, etc.

2. Datos clínicos básicos: Hospital, código del médico que la atiende habitualmente, enfermedad que padece, comorbilidades, tratamientos antirreumáticos anteriores

3. Cuestionarios de desenlaces de

salud: HAQ, EuroQoL, SF12, etc. según se establezcan por los investigadores. Actualmente está implementado el HAQ20 con sistema automático de scoring.

4. Tratamiento antirreumático actual, incluyendo AINEs, FARAL y biológicos. Este cuestionario incluye impresión de eficacia percibida por el paciente, valoraciones estandarizadas (VAS dolor y VAS actividad del paciente) así como notificación de efectos secundarios y causa de abandono o cambio de tratamientos.

En la figura 1 se muestra un resumen esquemático de la operativa de MediReuma.

Informes: Cuando el paciente accede al sistema, al terminar de cumplimentar los formularios clínicos y de HAQ el programa le solicita que imprima un informe de forma automática con los resultados de la encuesta realizada. La intención es que el paciente lleve dicho informe a su médico en la próxima visita que realice para facilitarle el seguimiento, comprobar que se ha realizado el cuestionario, y evaluar la evolución de su enfermedad. Este informe es una importante herramienta de feedback que mejora el grado de participación de médico y paciente, estimula el cumplimiento de la entrada de datos y aumenta la importancia clínica del proyecto.

Por otro lado, cada médico dispone de una clave de acceso personalizada, basada en su número de colegiado, que le permite listar sus pacientes y revisar los resultados de las encuestas cumplimentadas por sus pacientes. En una fase posterior, podrá obtener informes de resumen de los principales parámetros clínicos y demográficos de interés en su población. Asimismo le permitirá anotar comentarios para cada paciente en caso necesario, incluyendo fecha y causa de éxito si procede.

Seguimiento: El seguimiento longitudinal se realiza en forma de nuevas sesiones de entrada de datos, que se proponen con periodicidad al menos semestral. En una fase más elaborada del proyecto, el paciente recibirá un

FIGURA 2

PORTADA DEL WEBSITE DE MEDIREUMA. OBSÉRVESE LOS DOS BOTONES DE ACCESO, PARA MÉDICO Y PARA PACIENTE

mediREUMA Estudio de calidad de vida y efectos terapéuticos de prednisona en artritis de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Sociedad Valenciana de Reumatología

Preguntas más frecuentes

Bienvenido a **mediREUMA**, el espacio web del proyecto de la Fundación Valenciana de Reumatología dirigido a mejorar los conocimientos clínicos y la influencia de los tratamientos utilizados en las enfermedades reumáticas sobre la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo del proyecto es recopilar información clínica de los pacientes con poliartritis de forma prospectiva y a largo plazo, mediante una encuesta de salud que incluye cuestionarios sobre calidad de vida, capacidad funcional y de eficacia y efectos secundarios de los fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos usados habitualmente.

Este website es un portal de entrada para pacientes y para médicos. En ambos casos, es necesario disponer de un código de acceso que se facilita por los promotores del estudio.

Si vd. no dispone del código de acceso y tiene inflamación (dolor + hinchazón) en al menos tres articulaciones del cuerpo mantenidas durante al menos 3 meses, puede participar también en este estudio solicitándonos dicho código. Para ello necesitará confirmar su diagnóstico con un especialista en reumatología, que debe facilitarle su número de colegiado y algunos datos clínicos que se especifican más adelante.

Para cualquier duda, contacte con director@medireuma.com

Acceso a médicos Acceso a pacientes

recordatorio vía email cada seis meses recordándole el interés del proyecto y la necesidad de volver a entrar en el sistema para actualizar su información clínica rellenando de nuevo los formularios clínicos. Estos recordatorios se repetirán semanalmente hasta 3 veces consecutivas hasta que el paciente entre de nuevo en el sistema. Si aún así el paciente no actualiza su información, se le notificará a su médico para que en la siguiente visita solicite al paciente su colaboración o bien le de de baja del sistema, indicando la razón de la baja, si se conoce. En caso de fallecimiento, el médico anotará la fecha y motivo y lo entrará en la base de datos.

Incentivos a la participación: Para los pacientes: El informe clínico impreso reasegura su papel como elemento activo en la evaluación y tratamiento de su propia enfermedad. La adecuada valoración de su importancia por parte de su médico será importante para reforzar su participación en sesiones posteriores. Además de este importante estímulo, en la fase de implementación se tendrá un área del paciente en la que al

entrar en el website se ofrecerá información sobre enfermedades, asociaciones, y tal vez otros posibles incentivos materiales adicionales.

Para los médicos: En la fase piloto se ha previsto una pequeña asignación económica para los centros participantes en el proyecto. En las fases de desarrollo, se espera que los informes generados tras cada sesión será suficiente estímulo de participación, dada su gran utilidad como instrumento clínico para la valoración clínica de los pacientes y la toma de decisiones clínicas.

RESULTADOS

Actualmente se ha finalizado la primera parte del desarrollo de la plataforma web, que se encuentra totalmente operativa. El proyecto se encuentra alojado en un servidor seguro de tipo comercial, al que se entra por un portal web accesible en <http://www.medireuma.com> y cuya portada se muestra en figura 2.

El sistema actual tiene dos componentes, el del médico y el del paciente. Cada uno tiene una vía de acceso distinta a zonas de trabajo separadas. El médi-

TABLA 2
DATOS DEMOGRÁFICOS Y DESCRIPTIVOS DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTOS DE LOS PACIENTES QUE HAN PARTICIPADO EN EL ESTUDIO (N=65 SUJETOS)

		N	%
Sexo	Mujeres	38	58
Edad	Edad (media, DS)	56	14
Provincia	Castellón	44	67
	Valencia	2	3
	Alicante	19	29
Años Evol	<2 años	53	81
	>2 años	12	18
Manifestaciones	Artritis manos	41	63
	Rigidez >1 hora	27	41
	Nódulos	12	18
	Psoriasis	7	11
	Sacroileitis	7	11
	FR+	24	37
	CCP+	20	31
	ANA+	16	25
	B27+	7	11
FARAL	Metotrexato	55	85
	Leflunomida	22	34
	Sales de oro im	5	8
	Cloroquina	11	17
	OH-cloroquina	13	20
	Azatioprina	1	1,5
Biológicos	Infliximab	6	9
	Adalimumab	11	17
	Etanercept	10	15
	Micofenolato	1	1,5
	Anakinra	1	1,5

co que desea acceso al sistema, tanto de médicos como de pacientes, se realiza exclusivamente por invitación previa del director del proyecto. A los interesados en acceder que acrediten su condición como médico o como paciente con un diagnóstico reumático de poliartritis, se les otorga una clave y una contraseña que pueden modificar posteriormente. La clave del médico, para simplificar y que sea fácil de recordar, es una combinación de la provincia y del número de colegiado (7 dígitos en total). Al paciente su médico le otorga una clave aleatoria de 8 dígitos personal y unívoca, bien

sea con tarjeta prediseñada o bien generada por el sistema a petición del médico, que el paciente debe introducir cada vez que desea acceder al sistema.

La primera vez que el paciente accede al sistema se le solicitan sus datos demográficos y personales básicos, así como una dirección email donde pueda enviarse un recordatorio si olvida su contraseña. Además esta dirección email se utilizará para enviarle un mensaje semestral que le recuerde la necesidad de volver a acceder al sistema para realizar un nuevo cuestionario. De esta forma nos aseguramos que el paciente

realiza los cuestionarios de forma periódica, de forma automática.

En esta primera sesión se solicita al paciente que introduzca su diagnóstico y varios datos clínicos relevantes (FR, B27, etc) previamente anotados por su médico en la tarjeta de invitación, que incluye también el código de acceso del paciente (figura 3). A continuación se solicita información sobre los tratamientos previos y otros datos clínicos de interés, como cirugía articular o enfermedades concomitantes. Estos datos demográficos y clínicos básicos ya no se preguntan en sucesivas sesiones pero pueden actualizarse siempre que el paciente lo vea necesario.

En cada sesión se solicitan datos sobre el tratamiento antirreumático actual y de resultados de salud. Se incluyen varias preguntas en formato de escala visual análoga (VAS) y el cuestionario HAQ completo de 20 preguntas, el cual es puntuado de forma totalmente automática. El paciente puede incluir comentarios personales dirigidos al médico para su revisión en la próxima visita, según el modelo mostrado en la figura 4.

Finalizada la sesión, se le pide al paciente que imprima una hoja resumen con los datos clínicos más importantes, para que se la entregue al médico en la siguiente visita de revisión que realice. Esta hoja resumen es el documento principal de resultado de la encuesta y se muestra en la figura 5.

Herramientas del médico y epidemiológicas

Cada médico puede visualizar un listado de los pacientes que él ha invitado a entrar en el sistema. Para cada paciente puede ver sus datos básicos y el número de cuestionarios que ha cumplimentado hasta ese momento (ver figura 6). Pulsando sobre la fila de un caso individual se abre una nueva ventana con un listado que muestra cada uno de los cuestionarios realizados por ese paciente, con un resumen de los principales parámetros o variables de interés (VSG, PCR, HAQ store, etc.). Si se pulsa sobre la fila correspondiente a uno de los cuestionarios

rios individuales, se abre otra ventana que muestra la hoja resumen de datos y cuestionarios de la sesión correspondiente.

Actualmente, el coordinador de la base de datos puede descargar de forma automática, pulsando un simple enlace, la base de datos completa tanto de pacientes como de visitas en formato Excel a su ordenador para realizar análisis estadísticos y epidemiológicos.

Participación y aceptación del entorno por los pacientes

Hasta Febrero de 2008 han participado 8 especialistas reumatólogos, contabilizando un total de 74 formularios correspondientes a 65 pacientes con diversas artropatías, mayormente artritis reumatoide (ver Tabla 1 y figura 7). En la Tabla 2 se describen los datos demográficos y de caracterización clínica y de tratamiento más relevantes para los pacientes aquí estudiados.

Por ahora, solo hemos podido realizar una evaluación preliminar, no formal, de la aceptación del sistema en el centro coordinador del proyecto piloto. Aproximadamente un 30% de los pacientes rehusaron utilizarlo, debido mayormente por falta de disponibilidad de acceso a Internet en su domicilio, o bien por falta de ayuda para el uso del entorno web y del ordenador personal. Un 40% aproximadamente de los que aceptaron utilizarlo necesitaron apoyo técnico de familiares (hijos o nietos habitualmente) para realizar los cuestionarios.

DISCUSION

La toma de decisiones clínicas se basa habitualmente en información del paciente obtenida de forma indirecta, bien sea a través del médico (anamnesis, exploración) o mediante técnicas complementarias (estudios de laboratorio o de imagen). Pincus y Wolfe han demostrado con sus grandes bases de datos observacionales que la información aportada directamente por el paciente, mediante cuestionarios autocumplimentados, es tan eficaz o más que los datos clínicos clásicos (exploración y analíti-

FIGURA 3

DORSO DE LA TARJETA QUE SE ENTREGA AL PACIENTE INICIALMENTE.

INTRODUZCA SU "CLAVE DE ACCESO" PARA ENTRAR EN EL SISTEMA

La "Clave de acceso" se encuentra en la parte trasera de la tarjeta. En la imagen de la izquierda está resaltada en amarillo.

La clave unívoca de acceso se ha resaltado con un círculo. El médico cumplimenta las casillas del diagnóstico y de algunas variables básicas, y estampa su sello en la casilla grande.

FIGURA 4

RESUMEN DE LOS ELEMENTOS DE HAQ QUE SON PUNTUADOS AUTOMÁTICAMENTE, Y LOS COMENTARIOS DEL PACIENTE RELATIVOS A ESA VISITA

HAQ 20								
VESTIRSE	LEVANTARSE	CONER	CAMINAR	HIGIENE	LEVANTARSE	PRENSION	ACTIVIDADES	SCORE
1	1	1	0	0	0	1	1	8,82

Comentarios

CREO QUE DEBERIAMOS DEJAR LA PASTILLA "LYRICA" ME DA SENSACION DE HAMBRE.

DOLOR CERVICAL NO OBSERVO MAS TENGO DOLOR DE CABEZA DESDE HACE DOS.

cas, fundamentalmente) para interpretar el estado de salud del paciente^{9,17} y el efecto de los tratamientos¹⁸, siendo pues de gran ayuda para la toma de decisiones clínicas.

Durante la práctica clínica diaria se genera una gran cantidad de información que, de ser recogida sistemáticamente, sería de una enorme utilidad como estudio observacional y para la toma de decisiones del médico. Como consecuencia, el uso de cuestionarios de salud y calidad de vida en las consultas médicas ha aumentado de forma progresiva en los últimos años. Un problema importante relacionado con estas prácticas es que la adquisición de información y la codificación de los cuestionarios dependen habitualmente de la disponi-

bilidad y voluntariedad del personal administrativo o de enfermería, que con frecuencia están sobrecargados con otras tareas. En este punto, el desarrollo de sistemas de online en los que el paciente entra responde los cuestionarios directamente sobre una pantalla, ofrece grandes ventajas potenciales.

El acceso a una base de datos a través de un interfaz web permite: ubicuidad (acceso desde cualquier ordenador conectado a Internet), ausencia de errores de transcripción de datos (los datos no son manipulados sino que el propio paciente los introduce en el sistema, donde se almacenan automáticamente), flexibilidad (es fácil implementar cuestionarios específicos para cada tipo de patología) y versatilidad (es posible

FIGURA 5

HOJA RESUMEN QUE SE MUESTRA AL FINAL DE LA ENCUESTA, Y QUE EL PACIENTE IMPRIME PARA ENTREGAR A SU MÉDICO EN LA SIGUIENTE VISITA



Informe de visita

Mejorando su calidad de vida y
mejorando su capacidad de producción con
ayuda de la Comunidad Valenciana



Sociedad Valenciana
de Reumatología

Paciente	Iniciales	CMA	Clase	OCULTUD	Diagnóstico	Artículo posterior
Indice	Nº colegiado	1203025	Hospital	CS - General de Castelló	Provincia	Castellón
Fecha	19-Nov-2007					

Manifestaciones extraarticulares	Zederación	Cirugía	Año
Nódulos cutáneos	VSG > 38	SI	Prótesis cadera
Leucopenia	PCR > 18 mg/l	SI	Prótesis rodilla
Colitis ulcerosa	F.R. +	NO	Cirugía reconstructiva manos
Crohn	antiCCP +	NO	Cirugía reconstructiva pié
Dolor hombro inflamatorio	ANA +	NO	Otra cirugía articular
Pleuritis cutánea	HLA B27		
Sacroileitis			
Enfería			

Escala Visual Analógica		Escala Visual Analógica	
VAS Duración rigidez matutina	5	VAS Salud general	5
VAS Intensidad rigidez matutina	3	VAS Actividad enfermedad	5
VAS Dolor siete días	5		

TRATAMIENTO ACTUAL

Fármaco	Nombre comercial	Dosis habitual	Frec.	Causa abandono
ANE 1				
ANE 2				
EDX 2	ARCOHA	1	Día	
FARAL 1	METOJECT	1	Semanal	
FARAL 2				
FARAL 3				
CORTICOIDES				

OTROS TRATAMIENTOS

• Antihiperlipémicos • Antidiabéticos, insulina • Antiepilepticos

al final de cada sesión. En la siguiente visita, el paciente aporta dicha hoja al médico para que éste valore los resultados y le ayude a tomar nuevas decisiones clínicas. Se establece así un sistema retroalimentado entre médico y paciente que estimula la participación en el proyecto y que le da un sentido clínico y asistencial. El médico puede ver en su pantalla la lista de evaluaciones realizadas por un paciente dado, y un resumen de resultados en forma de tabla. En la siguiente versión del sistema, el médico podrá ver la evolución de diversos parámetros (VSG, PCR, DAS28, HAQ) de forma gráfica. Por otra parte, los datos introducidos son acumulados continuamente en una base de datos central, lo que permite realizar análisis estadísticos fácilmente y son fuente de datos para diversos posibles proyectos de investigación, tanto epidemiológica como de relación entre tratamientos y resultados de salud.

Solo los sistemas informáticos integrados en el propio proceso asistencial tienen potencial de futuro a largo plazo. Los sistemas basados en una recogida manual de datos en formularios de papel precisan una logística de *data management* que solo se sostiene si se dispone de amplios recursos económicos y de personal, como sucede en los ensayos clínicos y en los observacionales patrocinados, a corto plazo, siendo inapropiado para el seguimiento continuado de pacientes en la mayoría de entornos clínicos.

El proyecto piloto que aquí presentamos ha demostrado ya ser plausible y aceptable por un alto porcentaje de pacientes. Los motivos principales que motivaron falta de participación fueron ausencia de conexión a Internet en el domicilio, y edad avanzada en ausencia de apoyo familiar. Los pacientes ancianos con hijos o nietos concedores del entorno web pudieron participar sin demasiados problemas en el estudio.

Nuestra experiencia, así como las cada vez mas numerosas publicaciones en Medline sobre sistemas de encuestas a pacientes mediante sistemas online, sugieren que este tipo de sistemas de

crear formularios que actúen de forma interactiva, cambiando las preguntas a realizar en cada momento, en función del perfil de las respuestas del paciente)¹⁹.

El uso de cuestionarios basados en plataformas web ha demostrado ser eficiente y coste-efectivo^{6,20} y existe una tendencia progresiva a un mayor uso de este tipo de recursos online como sistema de captura de información clínica directa²¹.

El sistema que hemos desarrollado permite la captura de datos clínicos directamente del propio paciente. Se basa en un interfaz web conectado a una base de datos central, en el cual el paciente puede introducir y modificar sus datos demográficos, de actividad de la enfermedad, de los tratamientos en curso, y de calidad de vida. Para evitar

usos inapropiados, un usuario de Internet solo puede acceder al sistema si recibe previamente una clave aleatoria que se genera automáticamente a demanda del facultativo que le invita a usarlo. Habitualmente el paciente entra en el programa desde su domicilio, pudiendo ser ayudado por una persona más joven y con mayores conocimientos del interfaz web. Se enfatiza sin embargo la necesidad de que las respuestas a las preguntas provengan del propio paciente, y evitar la interpretación por los posibles ayudantes, que de este modo introducirían un sesgo inaceptable.

El entorno aquí desarrollado se ha planteado con un doble objetivo: como herramienta de investigación y como herramienta clínica. Así, el paciente imprime una hoja resumen con los datos clínicos (tratamientos, calidad de vida)

recogida de datos van a tener una relevancia cada vez mayor en el futuro. Es previsible una integración de recogida de datos con cuestionarios de salud del paciente en sistemas médicos más amplios, como es el sistema asistencial Abucasis. En general, los pacientes suelen tener una actitud positiva a la hora de ceder sus datos clínicos para un buen uso a través de Internet²². Sin embargo, la recopilación directa de datos desde el paciente a través de Internet no está exenta de posibles problemas y sesgos, incluyendo la disponibilidad de acceso a la red, familiaridad y cultura informática previa y la predisposición personal de médicos y pacientes, por lo que es necesario realizar estudios específicos adicionales para conocer las posibilidades reales de implementación de estas nuevas tecnologías en la práctica clínica diaria y la investigación clínica.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a MSD su apoyo y patrocinio en el desarrollo del sitio y la plataforma web y de la base de datos. A la Fundación Valenciana de Reumatología por su apoyo logístico en la gestión material y económica correspondiente. A los hospitales y médicos participantes en el proyecto, y especialmente a los pacientes que han colaborado con el estudio. Los centros participantes son: Hospital General de Castellón, Hospital de La Plana, Hospital La Fe, Hospital Peset, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital Marina Baixa, Hospital d'Elx, Hospital General de Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2220-30.
 2.- Wolfe F, Hawley D. Characteristics of patients beginning a newly released DMARD: Expected response and patient selection. *Arthritis Rheum.* 1999;42:S75.

FIGURA 6

HOJA RESUMEN QUE SE MUESTRA AL FINAL DE LA ENCUESTA, Y QUE EL PACIENTE IMPRIME PARA ENTREGAR A SU MÉDICO EN LA SIGUIENTE VISITA

* Haga clic sobre un paciente para ver información más detallada sobre ese caso

Clave	Sexo	F. Nacimiento	Sexo	Diagnóstico	1ª visita	Última visita	Cuestionarios	Status
0382H02	QBR	01/03/1967	Mujer	Artritis Reumatoide	13/02/2007	05/11/2007	3	Activo
700Q2057	NSP	06/03/1936	Hombre	Artritis Reumatoide	04/02/2007	04/03/2007	1	Activo
779A1L02	SGP	16/10/1953	Mujer	Artritis Reumatoide	21/01/2007	21/03/2007	1	Activo
79VD3002	M.G.S	24/05/1940	Mujer	Otras collagenosis	08/01/2007	08/01/2007	1	Activo
70NU003	ABB	29/01/1957	Mujer	Artritis Reumatoide	14/02/2007	21/03/2008	3	Activo
4RUF3P36	CBA	02/06/1947	Mujer	Artritis Reumatoide	05/11/2006	05/11/2006	1	Activo
4EWR049	CRM	04/11/1964	Hombre	Artritis psoriásica	10/10/2006	10/10/2006	1	Activo
044L7M66	PPG	11/05/1931	Mujer	---	---	---	0	En proceso
77C00V10	AME	17/05/1951	Mujer	Otras collagenosis	07/10/2006	07/10/2006	1	Activo
618A9201	S.G.M	02/02/1954	Mujer	---	24/02/2007	25/02/2008	5	Activo
41V4A04	FGS	17/03/1953	Mujer	Otras collagenosis	25/01/2008	25/01/2008	1	Activo
73046L02	AV	17/07/1936	Mujer	Artritis Reumatoide	04/12/2006	04/12/2006	1	Activo
70D0867	HQS	19/12/1944	Mujer	Artritis Reumatoide	01/09/2006	01/09/2006	1	Activo
73L04V58	ASA	26/03/1949	Hombre	Artritis Reumatoide	---	---	0	En proceso
40127U09	MPG	10/09/1936	Hombre	Artritis Reumatoide	---	---	0	En proceso
00UK7U06	CMA	30/04/1952	Mujer	Artritis psoriásica	24/01/2007	19/11/2007	3	Activo
01CX7P20	VAB	04/08/1937	Mujer	Artritis Reumatoide	04/08/2006	04/08/2006	1	Activo
79T2P04	R.M.C	04/01/1931	Hombre	Artritis Reumatoide	04/08/2006	04/08/2006	1	Activo
72V85X33	MMR	31/08/1952	Mujer	Otras espondilartropatías	01/08/2006	01/08/2006	1	Activo
49WR0173	L.B.	17/04/1970	Mujer	---	---	---	0	En proceso
70ZC7V19	FLLC	17/07/1943	Hombre	Artritis Reumatoide	---	---	0	En proceso
0000V008	W.M.	14/08/1945	Mujer	Artritis Reumatoide	---	---	0	En proceso

FIGURA 7

LISTADO DE MÉDICOS PARTICIPANTES Y NÚMERO DE PACIENTES EN LA FASE PILOTO

LISTADO GLOBAL DEL PROYECTO

* Haga clic sobre un colegiado para ver un listado de sus pacientes

Provincia/ Colegiado	Nº Pacientes	1ª Inclusión	Últ. Inclusión	Total cuestionarios
1203025	38	24/03/2006	23/02/2008	53
0004404	13	16/05/2006	16/10/2006	10
4415094	2	30/05/2006	30/05/2006	1
0803764	4	25/04/2006	27/01/2007	2
1215994	10	04/07/2006	26/10/2006	11
0803044	1	---	---	0
0804519	1	27/10/2006	27/10/2006	1
1201234	1	02/01/2008	02/01/2008	1

3.- Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1797-808.
 4.- Slack WV, Slack CW. Patient-computer dialogue. *N Engl J Med.* 1972; 286:1304-9.
 5.- Bell DS, Kahn CE. Health status assessment via the World Wide Web. *J Am Med Inform Assoc.* 1996; Suppl: 338-42.
 6.- Schleyer T, Forrest J, Kenney R, Dodell D, Dovgy N. Is the Internet useful in clinical practice? *J Am Dent Assoc.* 1999; 130: 1502-11.
 7.- Eysenbach G, Diepgen TL. Epidemiological data can be gathered with World Wide Web. *BMJ.* 1998;316 (7124): 72.

8.- Fawcett J, Buhle EL Jr. Using the Internet for data collection: an innovative electronic strategy. *Comput Nurs.* 1995;13(6): 273-9
 9.- Soetikno RM, Mrad R, Pao V, Lenert LA. Quality-of-life research on the Internet: feasibility and potential biases in patients with ulcerative colitis. *J Am Med Inform Assoc.* 1997;4(6): 426-35.
 10.- Braithwaite D, Emery J, De Lusignan S, Sutton S. Using the Internet to conduct surveys of health professionals: a valid alternative? *Fam Pract.* 2003 Oct;20(5):545-51.
 11.- Houston JD, Fiore DC. Online medical surveys: using the Internet as a research tool. *MD Comput.* 1998;15(2): 116-20.

- 12.- WebQuest National Databank for Rheumatic Diseases
- 13.- Carmona L. Registro de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: BIOBADASER. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(4):210-3
- 14.- Turner JL, Turner DB. Using the Internet to perform survey research. *Syllabus*. 1999;12(Jan):55-61.
- 15.- Lakeman R. Using the Internet for data collection in nursing research. *Comput Nurs*. 1997;15(5): 269-75.
- 16.- Dillman D, Tortora RL, Bowker D. Principles for constructing Web surveys. Presented at the Joint Meetings of the American Statistical Association; Dallas, Texas; August 1998.
- 17.- Wolfe F, Kon S. A questionnaire-based disease activity scale (q-das) for rheumatoid arthritis: Relationship with health-related quality of life (QOL). *Arthritis Rheum*. 1999;42:S134.
- 18.- Hawley D, Wolfe F, Pincus T. Use of combination therapy in the routine care of patients with rheumatoid arthritis: physician and patient surveys. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999; 17:S78-82.
- 19.- Wyatt JC. When to use web-based surveys. *J Am Med Inform Assoc* 2000; 7: 426-429.
- 20.- Gerrish K, Entwistle B, Parmakis G, Morgan L, Taylor C, Debbage S, Warnock C, Gerrish P, Szasz S. Sharing best practice: developing a Web-based database. *Br J Nurs*. 2004 Jan 8-21;13(1):44-8.
- 21.- Deo SS, Deobagkar DN, Deobagkar DD. Design and development of a web-based application for diabetes patient data management. *Inform Prim Care*. 2005;13(1):35-41.
- 22.- Soetikno R, Provenzale D, Lenert L. Studying ulcerative colitis over the World Wide Web. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:49-56.

El paso en la artrosis de rodilla

NÚÑEZ-CORNEJO PIQUER C¹, JULIÁ MOYÁ C², VÁZQUEZ ARCE MI³

¹Jefe Clínico. Rehabilitación Reumatológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

²Médico adjunto. Unidad de Reumatología. Servicio de Rehabilitación. Hospital de la Malvarrosa. Valencia

³Médico adjunto. Servicio de Rehabilitación. Hospital Universitario La Fe. Universidad Católica San Vicente Mártir. Valencia

Correspondencia: Dr. Cristóbal Núñez-Cornejo Piquer - Dra. M. Isabel Vázquez Arce - Servicio de Rehabilitación - Hospital Universitario La Fe - Avda de Campanar, 21 - 46009 Valencia

✉ nucor@comv.es; isabel.vazquez@ono.com

RESUMEN

Se valora el paso de pacientes con gonartrosis para establecer un patrón de marcha y su desviación respecto a la marcha normal.

Material y métodos. Se estudian 35 pacientes mediante WOMAC, EVA y estudio cinético de marcha con plataforma dinamométrica. Los datos fueron comparados con una base de datos de sujetos sanos y analizados mediante el programa SPSS 14 (Inc.).

Resultados. La población de pacientes, con una edad media de 65.3 ± 10 años y afectación moderada-severa en 92% de los casos, presentó un WOMAC moderado (dolor de $9,00 \pm 3,2$; rigidez de $3,67 \pm 1,4$ y capacidad funcional de $34,93 \pm 13,4$), con una EVA media de

$65.7 \text{mm} \pm 2,3$; sin diferencias entre sexos. Los datos cinéticos de marcha mantuvieron diferencias significativas con individuos sanos, caminando a menor velocidad ($0,82 \text{ m/seg}$) y con mayor tiempo de apoyo ($0,78 \text{ seg}$), mayor fuerza de frenado y oscilación, y menor propulsión y despegue. Se asoció inestabilidad a la marcha con alteración mediolateral. Las fuerzas realizadas fueron inferiores a las normales en los 3 planos. Globalmente la marcha fue peor en mujeres, con una disminución significativa de la fuerza de propulsión.

Conclusiones. Existe un patrón de marcha asociado a la gonartrosis, con alteraciones tanto de protección como perpetuantes de las lesiones.

Palabras clave: Gonartrosis, Pista de marcha, EVA-Índice de WOMAC

INTRODUCCIÓN

Aunque las causas de desarrollo de la gonartrosis no son conocidas, se considera como factor de riesgo demostrado las fuerzas de estrés repetidas que alteran el cartílago articular y el hueso subcondral, induciendo cambios bioquímicos, tanto en el cartílago como en la membrana sinovial¹. La gonartrosis genera dolor y deformidad que afecta a la capacidad funcional de los pacientes. Su repercusión puede ser valorada mediante una escala visual analógica (EVA)^{2,3} y el índice de WOMAC^{4,5}, eficaz este último para medir la función de las extremidades inferiores de pacientes con artrosis, diferenciar estadios de afectación y establecer resultados tras determinadas actuaciones, aunque pueda verse influido por otras variables, como la depresión^{6,7}. Se conoce que los pacientes afectados de gonartrosis realizan una marcha más lenta, posible-

mente como mecanismo de compensación y protección articular. En este trabajo, nos proponemos determinar las características específicas del paso en estos pacientes, mediante el estudio cinético de la marcha y su repercusión en los índices funcionales. Para ello, se utilizó una plataforma dinamométrica que registra las fuerzas de reacción ejercidas contra el suelo mientras se camina, evalúa cada componente de la fuerza ejercida y obtiene una valoración funcional en base a un porcentaje de la normalidad, al poner en correlación los datos obtenidos con valores de sujetos normales^{8,9} (Figura 1).

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

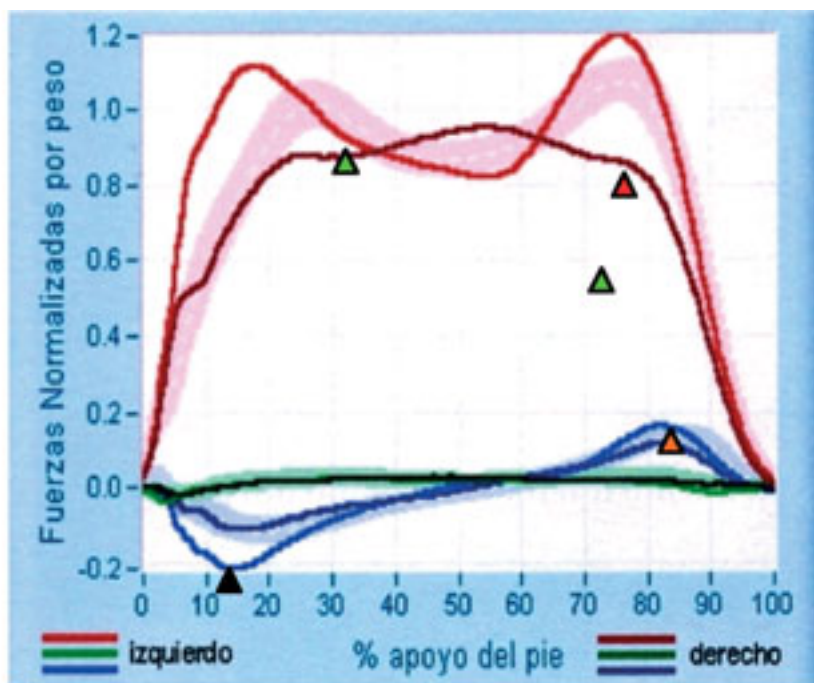
Pacientes. Se estudiaron 35 pacientes afectados de gonartrosis bilateral, sintomáticos y capaces de deambular sin apoyo, que presentaban una gonartrosis moderada-severa en un grado radiográfico 3-4 de

Kellgreen-Lawrence¹⁰. Los pacientes habían sido atendidos en las consultas de rehabilitación reumatológica del Hospital Universitario La Fe y del Hospital la Malvarrosa de Valencia, en el año 2007. Se excluyeron pacientes con trastornos neurológicos y con fracturas o traumatismos graves en los miembros inferiores de menos de 1 año de evolución.

Métodos. Se realizó una valoración del balance articular, muscular y medición de índice de masa corporal. Como índices de valoración clínica se utilizó la EVA y el índice de WOMAC, validado en pacientes afectados de artrosis de cadera y rodilla, traducido y adaptado al castellano por Batlle-Gualda et al.⁴, que evalúa el dolor (5 ítems), la rigidez (2 ítems) y la capacidad funcional de los pacientes (17 ítems), medidos con escala tipo Likert de 5 categorías (de 0 a 4), o mediante escala analógica visual. Bajas puntuaciones indican mejor función,

FIGURA 1

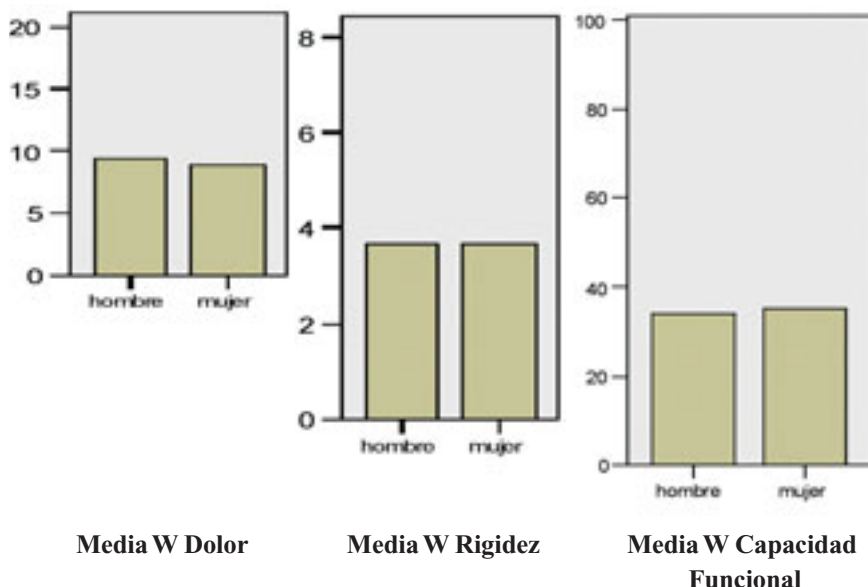
GRÁFICA DE MARCHA. FUERZAS DE REACCIÓN DURANTE EL APOYO.



- ▲ fuerza de frenado (fX); ▲ fuerza de propulsión (fX);
- ▲ fuerza de oscilación (fZ); ▲ fuerza de despegue (fZ)

FIGURA 2

GRÁFICA DE MARCHA. FUERZAS DE REACCIÓN DURANTE EL APOYO.



transductores, permite un registro de fuerzas en las tres direcciones del espacio: anteroposterior (Fx valorando la fuerza de frenado y propulsión), vertical (Fz evaluando la fuerza de oscilación y despegue) y mediolateral (Fy), así como la morfología de las fuerzas en los tres planos del espacio. Dos barreras de fotocélulas establecen la velocidad de la marcha. Las valoraciones sobre la plataforma se realizaron con los pacientes calzados, obteniéndose un registro completo de un paso realizado con el pie derecho o el izquierdo durante su fase de apoyo. Se obtuvieron un mínimo de 3 mediciones para cada miembro inferior en cada paciente, procurando un adecuado nivel de regularidad (94,5%), eliminando las mediciones erróneas, cumplimentándose un total de 286 mediciones (143 del MII y 143 del MID). Se valoraron los parámetros obtenidos con ambos miembros inferiores, al presentar una afectación bilateral. Para determinar el patrón específico de gonartrosis, se utilizó como grupo control de comparación la base de datos realizada con personas sanas, normalizados por sexo y edad, disponible en el Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV),

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS (versión 14, Illinois, Chicago), realizando un descriptivo con los valores medios obtenidos y sus correspondientes desviaciones típicas (DT). La comparación estadística fue realizada entre el grupo de estudio y la base de datos del grupo control. Para las variables de distribución normal, se empleó la t de Student para datos apareados y para variables no normales, el test de Mann-Witney y el test de Wilcoxon, con un nivel de significación de 0,05. La concordancia entre variables se ha realizado mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo formado por 35 pacientes: 12 varones (34,3%) y 23 mujeres (65,7%), con edad media de 65,3 años ($\pm 10,1$ desviación típica, DT). El grado de afectación de artrosis, valorado mediante la escala de Kellgren-Lawrence¹⁰, mostraba una afectación entre moderada y severa, con la siguiente distribución: 7,7% grado

menor dolor o mayor capacidad funcional^{4,5}. Para determinar los parámetros cinéticos de marcha, se utilizó la plataforma

dinamométrica (NEDAMH/IBV), desarrollada por el Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV), que mediante cuatro

II; 53,8% grado III; y 38,5% grado IV. Los pacientes presentaron un índice medio de masa corporal elevado (30,6), en el rango de obesidad. La escala EVA fue de 65,7 mm ± 2,3.

El índice WOMAC mostró una puntuación media en todos sus aspectos: dolor (9,00 sobre los 20 posibles), rigidez (3,6 sobre 8) y capacidad funcional (34,9 de 68), con una valoración global del 47,5 sobre los 96 posibles y lógicamente, con una significativa correlación entre ellos. No se observaron diferencias entre sexos. Fig. 2.

Respecto a los valores cinéticos de la marcha, la velocidad era lenta (0,82 ± 0,19 m/seg.) apreciándose un aumento en el tiempo de apoyo (0,78 ± 0,12 seg) respecto a la población normal. Aunque la marcha de las mujeres era más lenta (0,79 m/seg) que la realizada por los hombres (0,87 m/seg), no se apreciaron diferencias significativas entre sexos.

En la tabla 1, se muestran los valores medios obtenidos para cada fuerza estudiada. En el plano anteroposterior (eje x), se valoró la fuerza de frenado al contacto del talón con el suelo y la de propulsión al despegue. Como fuerzas de reacción vertical (eje z del plano) se evaluó la fuerza de oscilación y de despegue. Tampoco se observaron diferencias significativas entre sexos.

Al comparar estos valores absolutos con los individuos normales de referencia con igual edad y sexo incluidos en la base del IBV, se obtuvo un porcentaje relativo respecto a la normalidad (considerada el 100%). Valores superiores al 100% se estimaron como rendimiento extraordinario, siendo más favorable cuanto mayor fuera el porcentaje obtenido. Se apreció una mayor fuerza de frenado en los hombres afectados respecto a los sanos y una significativa disminución de la propulsión en las mujeres gonartrosicas. La valoración final para cada miembro inferior era patológica, no alcanzando el 90% que se considera como margen de normalidad, siendo globalmente peor la marcha realizada por las mujeres. Dado que los datos se hallaban agrupados en torno al valor 100, su distribución no era normal, utilizándose test no paramétricos para su análisis estadístico. (Tabla 2).

TABLA 1

VALORES ABSOLUTOS DE LAS FUERZAS

Fuerza	Hombres (n=12)	Mujeres (n=23)	Media ±DT	Valor de p
De frenado (fx)	0,11 ± 0,04	0,10 ± 0,03	0,10 ± 0,03	No sig.
De propulsión (fx)	0,13 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,11 ± 0,03	No sig.
De despegue (fz)	1,00 ± 0,04	0,99 ± 0,6	0,99 ± 0,05	No sig.
De oscilación (fz)	0,87 ± 0,05	0,88 ± 0,05	0,87 ± 0,05	No sig.

No sig: No significativa; Fx: fuerza en el plano horizontal; Fz: fuerza en el plano vertical

TABLA 2

VALORES RELATIVOS EN PORCENTAJE RESPECTO A LA NORMALIDAD

Porcentaje de fuerza	Media (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)	Significación
de frenado	106,62 ± 40	125,75 ± 51	95,15 ± 27	No sig.
de propulsión	85,18 ± 30	98,41 ± 7,2	77,25 ± 36	0.020
de despegue	88,37 ± 26	87,16 ± 28	89,10 ± 26	No sig.
de oscilación	103,56 ± 9,9	107,83 ± 14	101,0 ± 3.9	No sig.
Valoración final	82,33 ± 10	83,33 ± 8,4	81,76 ± 11	No sig.

No sig: No significativa mediante test de Mann-Whitney

También se comparó la morfología de las fuerzas de reacción, en los tres planos del espacio. Las fuerzas realizadas por nuestros pacientes fueron inferiores a las normales en los 3 planos: en sentido mediolateral (eje y) eran el 68,0% (± 23); en sentido vertical (eje z) representaron el 72,2% (± 11) y las anteroposteriores (eje x) un 68,4% (± 20) de la normalidad, sin diferencias significativas por sexos.

DISCUSIÓN

El grupo estudiado presenta una edad similar a otros estudios publicados, una afectación mayoritariamente moderada y severa y un índice de masa corporal superior a 30, pacientes que algunos autores desestiman¹¹. La mayor proporción de mujeres confirma que el sexo femenino es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoartritis de rodilla, con un riesgo 1,8 veces superior a los varones, en todos los segmentos de edad.

Valoración clínica. Los pacientes presentan una EVA de 65 mm/100, similar a 70 mm de Zaldívar et al 2 y al 67,1 mm de Ruiz-Sánchez et al.³ y superior a autores

que analizan pacientes de afectación más leve¹¹. Existe una buena correlación entre la EVA y el índice de Lequesne³ y en nuestro trabajo, los tres aspectos del WOMAC mantenían correlaciones significativas con la EVA, siendo la más importante la relación entre la capacidad funcional y la EVA, más fuerte que con el WOMAC de dolor. Igualmente, se han estudiado las correlaciones existentes entre el WOMAC y el SF-36, HAQ, Lequesne, EuroQol (EQ-5D) y la escala de Kellgren¹².

Estudio de la marcha. El paso artrósico se asocia a menor velocidad y mayor tiempo de apoyo, con una fuerte correlación entre ellos, posiblemente, como factor de protección frente al dolor¹³. Igualmente Al-Zahrani y Barkheit¹⁴, encuentran en las gonartrosis severas una disminución de la velocidad, con pasos más cortos y mayor tiempo de apoyo. Sin embargo, Landry¹⁵ no encuentra diferencia en la longitud del paso, la velocidad ni en el tiempo de apoyo entre el grupo de estudio y los controles, pero su grupo presenta menor edad, menor afectación y una funcionalidad similar a los controles.

El paso artroscópico se asocia a menor fuerza de propulsión y de despegue, que pueden ser determinantes de la menor velocidad. Las diferencias no son significativas por sexos, salvo en la fuerza de propulsión, que es menor en las mujeres con gonartrosis. Es posible que una vez instauradas las lesiones, la evolución sea similar e independiente del sexo. La fuerza de despegue se halla disminuida en ambos sexos y se correlaciona con la percepción de rigidez mediante el WOMAC. Estos valores coinciden con los obtenidos por Messier et al.¹⁶ y con los estudios experimentales del propio IBV, que observan también alteración de las fuerzas de despegue y propulsión, con variación de la morfología de las mediolaterales (Fy) y verticales (Fz). Las fuerzas en sentido mediolateral se asocian a la estabilidad y al equilibrio durante la deambulación, estando también su morfología alterada respecto al patrón de marcha normal. La percepción de los pacientes de su capacidad funcional valorada mediante el WOMAC mantiene relación con estas fuerzas mediolaterales, a su vez relacionadas con la velocidad y el equilibrio. Se sabe que en la gonartrosis se altera la propiocepción articular¹⁷ y la estabilidad de la rodilla¹⁴ lo que influiría en la distorsión de estas fuerzas relacionadas con la estabilidad. En un estudio de Cortés et al.⁹, los pacientes tampoco alcanzan valores normales respecto a su grupo control, en ninguna de las fuerzas exploradas, a pesar de que el grupo de estudio presentaba menor edad y afectación unilateral grado leve-moderado.

Aunque no existen diferencias significativas entre sexos, en los hombres se aprecia mayor fuerza de frenado que en los sanos. Se desconoce si este aumento de impacto contra el suelo era previo al desarrollo de la artrosis y si ha podido constituir un factor desencadenante de la gonartrosis. De cualquier forma, una vez instauradas las lesiones, podría contribuir a mantener y desarrollarlas. Por el contrario, Kaufman et al.¹³, sí encuentran diferencias en el patrón de marcha entre géneros, apreciando mayor momento extensor sobre la rodilla al apoyo en el sexo femenino, lo que implicaría mayor carga durante el apoyo, contribuyendo, al menos parcialmente, al desarrollo de gonartrosis con mayor fre-

cuencia en las mujeres. Para Landry et al.¹⁵, el paso gonartroscópico se diferenciaría únicamente por un momento aductor mayor y más largo durante el apoyo, con aumento de la carga sobre el compartimento medial. Podría corresponderse también con el aumento de las fuerzas mediolaterales y su desviación de los valores normales observado en nuestro estudio, en un intento de dar mayor estabilidad al paso. Sin embargo, es posible que este aumento de frenado observado, sea un efecto no deseado del tipo de marcha realizado sobre la plataforma, pues otros autores defienden que los pacientes con gonartrosis siempre presentan una disminución significativa del momento extensor, con menor presión en el compartimento interno, al inicio del apoyo, como mecanismo defensivo para reducir la carga y el dolor, de igual modo que se ralentiza la velocidad^{11,13}. En este sentido, existen estudios que demuestran que el ejercicio destinado a mantener los rangos de movilidad, los estiramientos y el fortalecimiento muscular del miembro inferior, tiene una repercusión muy positiva sobre el dolor y la velocidad de marcha, posiblemente por el efecto sobre la sobrecarga y la estabilidad articular¹⁸.

CONCLUSIÓN

Existe una correlación entre la percepción de la EVA y los aspectos estudiados en el WOMAC en los pacientes con gonartrosis. Los pacientes realizan una marcha caracterizada por la menor velocidad, aumento de frenado y oscilación y menos fuerza de propulsión y despegue. La percepción de los pacientes de su capacidad funcional valorada mediante el WOMAC mantiene relación con las fuerzas mediolaterales del paso, a su vez relacionadas con la velocidad y el equilibrio.

BIBLIOGRAFÍA

- Hochberg MD, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis: part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38: 1541-1546.
- Zaldívar Barinaga B, Ruiz Torres B, Basterrechea-Torrejilla JL, Buen-Ruiz C, Sandoval Igelmo B, et al. Inyecciones intrarticulares con hialuronato sódico: una opción de tratamiento en la gonartrosis. *Rehabilitación (Madr)* 1999; 33: 15-20.
- Ruiz-Sánchez F, Rull-García S, González-García M, Cotrina-Acuña MD, Salinas-Sánchez I.

- Valoración clínico-funcional tras tratamiento con ácido hialurónico y onda corta en pacientes con artrosis de rodilla. *Rehabilitación (Madr)* 2006; 40: 241-247.
- Battle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera Riera MC, Hargreaves R, Cutis J. Traducción y adaptación al español del cuestionario Womac específico para artrosis de rodilla y cadera. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 38-45.
- Rogers JC, Irrgang JJ. Índice de las Universidades de Western Ontario and Mc Master (WOMAC). *Arthritis & Rheumatism* 2003; 49: 80-83.
- Rogers JC, Irrgang JJ. Measures of adult lower extremity function. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 49: S63-S84.
- Boardman DL, Dorey F, Thomas BJ, Lieberman JR. The accuracy of assessing total hip arthroplasty outcomes: a prospective correlation study of walking ability and 2 validated measurement devices. *Arthroplasty* 2000; 15: 200-204.
- Chaler Vilaseca J, Garreta Figuera R, Müller B. Técnicas instrumentales de diagnóstico y evaluación en rehabilitación: estudio de la marcha. *Rehabilitación (Madr)* 2005; 39: 305-14.
- Cortés Fabregat A, Hernández Royo A, Almajano Martínez S, Izquierdo Puchol A, Ortolá Pastor MD. Eficacia del tratamiento de la gonartrosis con ácido hialurónico intraarticular. Valoración funcional basada en parámetros cinéticos. *Rehabilitación (Madr)* 2001; 35: 195-201.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
- Henriksen M, Simonsen EB, Alkjaer T, Lund H, Graven-Nielsen T, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Increased joint loads during walking. A consequence of pain relief in knee osteoarthritis. *Knee* 2006; 13: 445-450.
- Mc Connell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and Mc Master University osteoarthritis Index: A review of its utility and measurement properties. *Arthritis care & Research* 2001; 45:453-61.
- Kaufman KR, Hugues C, Morrey BF, Morrey M, An KA. Gait characteristics of patients with knee osteoarthritis. *J Biomechanics* 2001; 34: 907-915.
- Al-Zahrani KS, Barkheit AM. A study of the gait characteristics of patients with osteoarthritis of the knee. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 275-280.
- Landry SC, Mc Kean KA, Hubley-Kozey CL, Stanish WD, Delirio KJ. Knee biomechanics of moderate OA patients measured during gait at a self-selected and fasted walking speed. *J Biomechanics* 2007; 40: 1754-1761.
- Messier SP, Loeser RF, Hoover JL, Semble EL, Wise CM. Osteoarthritis of the knee: effect on gait strength and flexibility. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 29-36.
- Hurkmans EJ, Esch M, Ostelo RWJG, Knol D, Dekker J, Steultjens MPM. Reproducibility of the measurement of knee joint proprioception in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 1398-1403.
- Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 173-81.

Seguimiento clínico de la enfermera en la evaluación de la espondilitis anquilosante

CARBONELL JORDÁ A, MÍNGUEZ VEGA M, PANADERO TENDERO G, BERNABEU GONZÁLVIZ P
Hospital Universitario de San Juan de Alicante

Correspondencia: Amelia Carbonell Jordá - Enfermera de la Unidad de Reumatología - Hospital Universitario de San Juan de Alicante - Ctra. Alicante-Valencia s/n - 03550 San Juan de Alicante

✉ carbonell_ame@gva.es

RESUMEN

El objetivo de este artículo es dar a conocer un método de seguimiento realizado por la enfermera de nuestras consultas para los pacientes con espondilitis anquilosante, donde quedan registrados diferentes paráme-

tros en una sola hoja que hemos llamado “hoja de evolución espondiloartritis”, la cual nos permite conocer el estado actual y de los últimos años, así como los tratamientos realizados por cada paciente.

Palabras clave: Espondilitis, Seguimiento, Cuidados

INTRODUCCIÓN

La Espondilitis Anquilosante (E.A.) es una enfermedad reumática inflamatoria de evolución crónica que afecta fundamentalmente al esqueleto axial, pelvis y tórax, de etiología desconocida. Predomina más en los varones que en las mujeres en una proporción 3-4:1. La prevalencia es de 2 a 10 casos por 1000 habitantes¹. Entre los pacientes espondilíticos de raza blanca, la positividad del HLA-B27 es del 95%, mientras que la prevalencia en población sana es del 4-8%, sin embargo, tener el gen no implica padecer la enfermedad.

La clínica de la E.A. suele aparecer entre los 20 y 40 años como un dolor intermitente de cadera o columna -principalmente a nivel lumbar-, insidioso o subagudo, que tiende a empeorar por la noche o tras un periodo de descanso y que no tiene relación con los esfuerzos. Es característica la rigidez matutina que desaparece con la actividad. El síndrome sacroilíaco con frecuencia bilateral, constituye una de las formas de presentación. La artritis periférica, general-

mente de carácter oligoarticular, afecta a más de la mitad de los pacientes y predomina en extremidades inferiores.

El curso clínico es muy variable, la limitación y deformidad vertebral aumentan en consonancia con el tiempo de evolución y el grado de afectación. A medida que avanza el proceso, el dolor se hace continuo, la limitación lumbar es permanente, y se establece progresivamente una cifosis armónica con proyección de cabeza y tronco hacia delante para paliar los síntomas.

Otros síntomas que pueden acompañar la evolución de esta enfermedad son las inflamaciones tendinosas en las zonas de inserción o entesitis, la astenia, la pérdida de peso, uveítis anteriores de repetición y el dolor torácico producido por la afectación de las articulaciones condroesternales, limitando la expansión del tórax.

Los tratamientos están enfocados a disminuir el dolor, la rigidez articular, prevenir la anquilosis y la deformidad, para mantener al paciente con una buena capacidad funcional y calidad de vida.

Para ello se dispone de tratamientos

farmacológicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los modificadores de la enfermedad (FAMES) y, más recientemente, las terapias biológicas dirigidas contra la citoquina factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)² y de tratamientos complementarios o no farmacológicos, como las terapias basadas en ejercicios y educación sanitaria -campos de trabajo propio de enfermería-, que ocupan un lugar destacado en el tratamiento de la E.A.

OBJETIVOS

Para facilitar el seguimiento de las necesidades asistenciales de los pacientes diagnosticados de E.A. nos planteamos dos objetivos:

1º Poder plasmar en “una sola hoja” la evaluación del paciente con E.A.

2º Elaborar y aplicar un plan de cuidados establecido en nuestra Unidad de Reumatología

MÉTODOS

1º **Elaboración de la “Hoja de Evaluación de Espondiloartritis”**, (tabla 1) que incluye marcadores validados inter-

TABLA 1

HOJA DE EVALUACIÓN ESPONDILOARTRITIS

N. Historia:		Hoja de Evaluación Espandiloartritis					
Nombre y Apellidos:							
Evaluación Clínica, funcional y radiológica:							
BASDAI actividad							
BASFI discapacidad							
VGE paciente (0-10)							
Dolor axial inflamatorio (0-10)							
NAT y de Entesis							
VSG / PCR							
Re nod y perficiones (artritis)							
Índices metrológicos							
Schober modificado							
Expansión torácica							
Occipucio-pared							
Flexión lateral							
Tratamiento Espandiloartritis							
Aut. Física / Ejercicios F.H.							
Osteoporosis Secundaria							
D.M.O. Lumbal / Cadera							
Tratamiento:							

nacionalmente por un panel de expertos y recomendados por la Sociedad Española de Reumatología:

A) Pruebas de valoración funcional:

- BASDAI: que nos indica la actividad de la enfermedad³
- BASFI: indica la limitación física del paciente⁴
- Valoración global de la enfermedad por el paciente en la última semana (puntuada de 0 a 10)
- El dolor axial inflamatorio en la última semana (0-10)
- N° articulaciones tumefactas y entesis
- Marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación y la proteína c reactiva
- Índices metrológicos para seguir la progresión de la limitación como Shober modificado, expansión torácica, occipucio-pared, y flexión lateral.

B) Registro de los tratamientos realizados, controles radiográficos de sacroiliacas y columna lumbar, y en el caso de los pacientes que tengan una osteoporosis secundaria, densitometrías lumbar y de fémur así como su respectivo tratamiento.

C) Realización de actividad física y ejercicios de movilidad o básicos de rehabilitación.

2º Aplicación de un plan de cuidados, dirigido a pacientes diagnosticados de E. A.

Realizado en la consulta de enfermería de reumatología, con una periodicidad máxima de seis meses, variable según la evolución del paciente que incluye: la cumplimentación de la “Hoja de Evaluación” anteriormente descrita y la aportación de información sobre la enfermedad, así como recomendaciones y consejos personalizados acordes a las necesidades de cada paciente. La educación sanitaria, o tratamiento complementario que recibe el paciente de la enfermera, fomenta el autocuidado, recomienda ejercicios e higiene postural, y enseña al paciente a convivir con la enfermedad.

Las recomendaciones que se realizan en la consulta de enfermería están basadas en las siguientes premisas:

1. Ejercicio: El ejercicio regular es una parte importante de manejo de la E.A⁵. La actividad física disminuye el dolor. Los deportes mas recomendados son la natación y el método pilates, por-

que combinan la flexibilidad, los estiramientos y un trabajo muscular completo con un control de la respiración. No son recomendables los deportes de contacto, los que producen sobrecarga en la columna lumbar y los que mantienen la espalda en flexión mantenida como el golf. En cuanto a los ejercicios básicos de rehabilitación, están dirigidos a mantener o mejorar la flexibilidad del raquis y articulaciones afectas (crear lordosis lumbar, corregir cifosis dorsal y reducir lordosis cervical), mantener o recuperar la fuerza muscular fundamentalmente de abdominales y paravertebrales, y mantener o mejorar la capacidad pulmonar. Se recomienda realizarlos diariamente, dedicándoles 30 ó 40 minutos⁶.

2. Higiene postural: Es otra parte importante, que ocupa las 24 horas del día. El enfermo debe dormir en un colchón firme con almohada delgada y las piernas rectas en decúbito supino, evitando la posición fetal. Al caminar o sentarse deberá mantener la espalda recta para evitar inclinar el tronco hacia delante. El uso de corsés no ayuda al tratamiento.

Si alguna articulación se ha fusionado o si la movilidad esta limitada, hay aparatos de autoayuda que facilitan las actividades cotidianas por ejemplo calzadores u otros artefactos auxiliares.

3. Otras recomendaciones sobre hábitos: Fumar empeora cualquier problema pulmonar que pueda tener por la E.A.

4. Actividad laboral: En cuanto a ésta, la mayoría de pacientes pueden continuar una vida productiva y un horario laboral, resultando aconsejable que eviten levantar objetos pesados, ajustar la altura de su área de trabajo para evitar encorvarse, cambiar frecuentemente de posición y moverse al menos cada hora, usar apoyos si les duele al sentarse, y organizar pequeños periodos de descanso a lo largo del día.

Una vez descrita toda la información y educación sanitaria que la enfermera transmite al paciente en las distintas intervenciones programadas, y planteando el enfoque clínico según los patrones de salud funcional de Gordon⁷ obte-

nemos los diagnósticos enfermeros de la NANDA-Internacional (taxonomía de la Práctica Enfermera según dominios, clases, diagnósticos, resultados e intervenciones). A cada paciente se le valora un diagnóstico según su problema o necesidad, siendo NOC los resultados sugeridos y NIC las intervenciones sugeridas:

1/ Patrón Rol-relaciones, "Aflicción crónica". Tristeza recurrente en el curso de una enfermedad crónica. NOC, aceptación del estado de salud. NIC, fomentar el uso de técnicas de afrontamiento positivas.

2/ Patrón Sueño-reposo, "Dolor crónico". El dolor es siempre subjetivo. NOC, control del dolor. NIC, administración de analgésicos y manejo del dolor.

3/ Patrón Actividad-ejercicio, "Deterioro de la movilidad física". Limitación del movimiento independiente. NOC, autocuidados en las actividades de la vida, mejorar la movilidad. NIC, terapia de ejercicios, movilidad articular.

4/ Patrón Sueño reposo "Deterioro del patrón sueño". Trastorno de la cantidad y calidad del sueño. NOC, control del nivel de dolor, descanso y calidad de vida. NIC, mejorar el sueño, medidas farmacológicas, proporcionar medidas posturales antes de acostarse.

5/ Patrón, Percepción-manejo de la salud, "Disposición para mejorar el manejo del régimen terapéutico". Patrón de regulación e integración en la vida diaria de un programa para el tratamiento de la enfermedad y sus secuelas. NOC, conducta de fomento de salud, cuidados de la enfermedad actividad prescrita y régimen terapéutico. NIC, aumentar los sistemas de apoyo y ayuda en la modificación de hábitos y enseñanza del proceso de la enfermedad.

6/ Patrón Actividad-ejercicio, "Intolerancia a la actividad". Insuficiente energía fisiológica para tolerar o completar las actividades requeridas o deseadas. NOC, autocuidados, tolerancia a la actividad. NIC, terapia de actividad, ejercicios, fisioterapia.

RESULTADOS

De un total de 1515 pacientes crónicos incluidos en nuestra base de datos 95 están diagnosticados de Espondilitis Anquilosante

En el año 2007 generaron 155 citas en la consulta de enfermería, en las que se procedió a la cumplimentación de su respectiva "Hoja de Evaluación". Dicha hoja resulta un instrumento muy útil en la historia clínica del paciente al quedar registrada de forma muy simplificada los datos referentes a la evolución de la enfermedad, los resultados de algunas pruebas complementarias que se han realizado y los tratamientos que se han pautado. Así obtenemos resultados específicos de enfermería (actividad física y ejercicios de movilidad), resultados integrales (medidas farmacológicas y complementarias) e información sobre índices metrológicos y pruebas de valoración funcional.

Las valoraciones funcionales de estos pacientes suponen el 7% del total de la actividad de la consulta de enfermería en reumatología.

CONCLUSIONES

Los resultados de estas valoraciones quedan plasmados en la "Hoja de Evaluación" incluida en la historia clínica y nos permiten conocer el estado actual del paciente, así como su evolución en los últimos 3-4 años, según los parámetros anteriormente citados.

La información registrada nos permite evaluar datos cualitativos y cuantitativos, y según los códigos informáticos de la agenda de enfermería, el tiempo de dedicación a estas prestaciones.

Nuestro objetivo es incluir los cuidados de Enfermería específicos de Reumatología en historias clínicas informatizadas como el Abucasis II, instrumento que nos permitirá incluir los planes de cuidados según la NANDA-I, y los cinco pasos clave del proceso enfermero (VDPIE): Valoración enfermera, Diagnóstico de enfermería, Planificación, Implementación y Evaluación.

Actualmente gracias al diagnóstico

temprano de esta enfermedad y a los nuevos tratamientos, esperamos que todo ello derive en la posibilidad de evitar deformidades y discapacidad funcional y podamos ofrecer instrumentos que redunden en una mejor calidad de vida a los pacientes diagnosticados de Espondilitis Anquilosante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Sem Arthritis Rheum* 1993; 22: 319-34
- 2.- Collantes E., Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R., et al. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 2:S61-71
- 3.- Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, Kennedy LG, Gainsford G, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol.* 1994;21:2228-91.
- 4.- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea AJ, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281-5.
- 5.- Elyan M, Khan MA. Does physical therapy still have a place in the treatment of ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumatol.* 2008 May;20(3):282-6.
- 6.- Dagfinrud H, Kvien T K, Hagen K B. Intervenciones de fisioterapia para la espondilitis anquilosante (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 7.- De Gordon, M. (1994). *Nursing diagnosis: Process and application* (3rd ed.). St. Louis: Mosby; Gordon, M. (2000). *Manual of nursing diagnosis: 1995-1996*. St. Louis: Mosby.

Enfermedad de Lyme en la Comunidad Valenciana

VALLS PASCUAL E, ROMÁN IVORRA JA, ALEGRE SANCHO JJ, MUÑOZ GIL S, SENABRE GALLEGO JM, IVORRA CORTÉS J, CHALMETA VERDEJO C, FERNÁNDEZ-LLANIO N, BELTRÁN CATALÁN E, RUEDA CID A

Sección de Reumatología - Hospital Universitario Doctor Pesset - Valencia

Correspondencia: Dra. E. Valls Pascual - Miguel Paredes, 1 - 46018 Valencia

✉ elialtea@hotmail.com

RESUMEN

La borreliosis de Lyme es una enfermedad infecciosa poco frecuente en nuestro medio. Aun así, es importante tenerla en cuenta en vista del creciente número de pacientes procedentes de zonas endémicas para la enfermedad, y dado que es potencialmente curable con tratamiento antibiótico.

INTRODUCCIÓN

Las comunicaciones de casos de borreliosis de Lyme en nuestra área de influencia son escasas. Probablemente exista cierto número de casos sin diagnosticar, dado que es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio y, por tanto, no incluida en los diagnósticos diferenciales.

A continuación se exponen los casos detectados en nuestra área de trabajo (Tabla 1).

CASO 1

Mujer de 25 años con artritis intermitente de codo derecho y artritis de rodilla izquierda de 6 semanas de duración. A la exploración física destacaban la tumefacción de codo derecho y rodilla izquierda. La paciente no presentaba afección del estado general ni adenopatías. Inicialmente fue tratada con AINES y artrocentesis evacuadora. En la primera visita se solicitó serología para *Borrelia*, detectándose IgM en punto de corte; dos meses después, la IgM resultó positiva mediante la técnica ELISA, confirmando con Western - Blott. Los cultivos y la PCR de líquido sinovial fueron negativos. Tras conocer el primer resultado serológico, se inició antibioterapia con doxiciclina a dosis de 100 mg/12 h por vía oral durante cuatro semanas. A pesar del tratamiento, la clínica persistió, por lo que se pautó ceftriaxona a dosis de 2 g/24 horas por vía endovenosa

sa durante 3 semanas, quedando la paciente asintomática.

CASO 2

Mujer de 26 años con cuadro de fiebre de hasta 39° C de predominio vespertino, asociada a odinofagia, tos seca y tumefacción de ambas rodillas de dos meses de evolución. En la exploración física se detectó tumefacción articular a nivel de ambas rodillas. No se objetivaron adenopatías. En la primera visita se solicitó serología para *Borrelia* detectándose IgM positivas confirmadas por Western - Blott. Tras conocer el resultado de la serología se inició antibioterapia con doxiciclina a dosis de 100 mg/12 horas por vía oral durante 45 días. Actualmente la paciente permanece asintomática.

CASO 3

Varón de 15 años con episodio de artritis de codo derecho de 4 días de evolución, no asociado a fiebre ni otra sintomatología. Como antecedente personal destacaba un viaje realizado a Asturias donde el paciente sufrió varias picaduras de garrapata. En la exploración física se detectó tumefacción de codo derecho con limitación de la flexión, sin asociar adenopatías ni afección del estado general. Inicialmente se instauró antibioterapia empírica con cloxacilina y ceftriaxona por vía endovenosa. Tras conocer los resultados de la serología para *Borrelia*

(IgM en punto de corte) se modificó el tratamiento a doxiciclina a dosis de 100 mg/12 horas por vía oral. Tras cuatro semanas de tratamiento, el paciente quedó asintomático. A los dos meses del inicio del cuadro se solicitó una nueva serología, detectándose IgM positiva mediante Western - Blott.

CASO 4

Varón de 57 años con artritis migratorias que afectaron de modo asimétrico a hombro, codo, muñeca, rodilla y tobillo. Como antecedente personal destacaba una picadura de garrapata durante un viaje a Argelia. En la exploración física se detectó tumefacción de muñeca derecha, sin asociar adenopatías ni afección del estado general. Ante la sospecha clínica se inició tratamiento con doxiciclina a dosis de 100 mg/12 horas por vía oral. La serología para *Borrelia* fue positiva. Tras cuatro semanas de antibioterapia la clínica remitió, manteniéndose el paciente asintomático hasta la fecha.

CASO 5

Mujer de 17 años procedente de Argentina con artritis intermitente de rodillas. Refería episodio similar autolimitado hacía dos años. La paciente no presentaba afección del estado general. En la exploración física se detectó tumefacción de rodilla derecha. En la primera visita se solicitó serología para *Borrelia* detectándose IgM positiva (ELISA y posterior

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE NUESTRA SERIE CON ENFERMEDAD DE LYME

	Sexo	Edad	Antecedentes	Clínica articular	Tratamiento
CASO 1	Mujer	25	--	Artritis intermitente codo Artritis crónica rodilla	Doxiciclina 100 mg/12h vo x 4 semanas Ceftriaxona 2g/24 h ev x 3 semanas
CASO 2	Mujer	26	--	Artritis crónica rodillas	Doxiciclina 100 mg/12h vo x 6 semanas
CASO 3	Varón	15	Picaduras de garrapata en zona endémica	Artritis aguda de codo	Cloxacilina 2g/6h + Ceftriaxona 2g/24 h iv Doxiciclina 100 mg/12h vo x 4 semanas
CASO 4	Varón	57	Picadura de garrapata	Artritis migratoria	Doxiciclina 100 mg/12h vo x 4 semanas
CASO 5	Mujer	17	--	Artritis intermitente rodillas	Doxiciclina 100 mg/12h vo x 4 semanas
CASO 6	Mujer	24	Procedente de zona endémica	Lesión cutánea, artralgiás	Doxiciclina 100 mg/12h vo x 6 semanas

confirmación por Western – Blott). Tras conocer el resultado de la serología se instauró tratamiento con doxiciclina a dosis de 100 mg/12 horas por vía oral. Tras cuatro semanas de tratamiento la paciente quedó asintomática.

CASO 6

Mujer de 24 años, procedente de Bulgaria, residente en España desde hacía semanas. Remitida por artralgiás migratorias asociadas a fiebre de hasta 38°C con respuesta parcial a AINES. A la exploración física destacaban dolor a la palpación / movilización de hombros, rodillas y caderas, y lesión eritematosa de unos 6 cm de diámetro máximo, con bordes sobreelevados, en cara anterolateral de muslo izquierdo. Ante la sospecha clínica, se inició tratamiento con doxiciclina a dosis de 100 mg/12 horas por vía oral. En la primera visita se solicitó serología para *Borrelia*, detectándose IgM en punto de corte con Western - Blott positivo. Actualmente, la paciente se mantiene asintomática tras seis semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Lyme es una zoonosis causada por diferentes especies de la espiroqueta *Borrelia*, transmitida principalmente por la picadura de garrapatas

del género *Ixodes*. Fue descrita por primera vez en 1977 en Lyme (Connecticut) a raíz de un brote de artritis en niños, lo que al principio se interpretó como artritis crónica juvenil. En los últimos 40 años, la enfermedad se ha ido extendiendo por el noreste de USA, convirtiéndose en la zoonosis más frecuente de este país¹. Asimismo, la enfermedad sigue presente en regiones boscosas de Europa, siendo Europa central la zona con mayor frecuencia de casos, particularmente Alemania, Austria y Eslovenia; también se describen casos en Asia y Australia. En el año 2000 fueron comunicados más de 18000 casos de Enfermedad de Lyme¹. En España, la enfermedad es endémica en el País Vasco y en zonas montañosas de Asturias.

En nuestra zona esta enfermedad no es endémica y esto queda reflejado en nuestra serie, puesto que los pacientes que refirieron antecedente de picadura, la habían sufrido en otras áreas geográficas.

A diferencia de lo que ocurre en USA, los casos de borreliosis de Lyme europeos cursan con síntomas locales, siendo menos frecuente la diseminación de la bacteria¹. Durante el primer mes tras la inoculación de la espiroqueta puede aparecer la lesión cutánea característica: el eritema migratorio, asociado o no a un cuadro pseudogripal (más frecuente en los casos descritos en USA)^{2,3}.

Pasados unos meses la infección puede diseminarse a varios órganos, apareciendo manifestaciones neurológicas (meningitis, neuritis craneal, meningoradiculitis), cardíacas (bloqueo auriculoventricular, carditis), oftálmicas (iritis, panofalmitis) y osteomusculares (artralgiás, mialgiás)⁴. Si la infección no es tratada correctamente, pueden aparecer las manifestaciones tardías, que incluyen neuropatías crónicas (polineuropatía axonal, encefalomielitis), afección cutánea tardía (acrodermatitis crónica atroficans) y mono-oligoartritis².

La afección articular tardía consiste en episodios recurrentes de inflamación de grandes articulaciones (sobre todo rodilla) que ceden en semanas o meses con un correcto tratamiento antibiótico, siendo muy pocos los pacientes que presentan episodios de artritis pasados 5 años del inicio de la enfermedad (la incidencia de nuevos episodios de artritis descende un 10-20% cada año)⁵. La frecuencia de artritis es mayor en los casos descritos en USA, probablemente por el predominio de determinadas especies de *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi*) y su posible tropismo por las articulaciones³.

A grandes rasgos, se podrían describir dos patrones de afección articular: a) cuadros de artralgiás pasados unos meses tras la infección, que pueden seguirse de b) episodios de artritis inter-

mitente o migratoria que pueden cronificarse, si no se instaura una correcta antibioterapia.

De nuestros pacientes, sólo uno debutó con artralgiás. El resto presentaron artritis intermitente, artritis migratorias y artritis crónica. Sólo uno de ellos presentó afección cutánea. No se detectaron manifestaciones neurológicas, cardíacas ni oftálmicas en ninguno de los casos, por lo que la forma de enfermedad observada encaja dentro del tipo europeo, en el que las manifestaciones sistémicas son poco frecuentes.

El diagnóstico se basa en una correcta anamnesis (aunque muchos de los pacientes no recuerdan la picadura) y en la detección de manifestaciones clínicas compatibles. La serología es el método de elección para confirmar o descartar la sospecha de Enfermedad de Lyme. Los anticuerpos IgM suelen aparecer a las 2-4 semanas de la infección, alcanzando picos máximos a los dos meses; posteriormente, los títulos empiezan a descender en la mayoría de casos³. Los niveles de anticuerpos IgG aumentan más lentamente y presentan el pico máximo meses después, cuando la infección se ha diseminado⁶. Es importante tener en cuenta que en algunos casos la serología puede ser persistentemente positiva a pesar de haber aplicado un correcto tratamiento, por lo que no resulta rentable realizar un seguimiento serológico³. Actualmente se utiliza ELISA con posterior confirmación de los casos positivos o "borderline" por Western-Blott, prueba más específica.

La interpretación de una serología positiva debe realizarse teniendo en cuenta los siguientes aspectos: a) en áreas no endémicas la mayoría son falsos positivos, por lo que se debe solicitar esta prueba sólo en casos de elevada sospecha clínica; b) un resultado positivo confirma pero no diagnostica la enfermedad, de modo que no es fiable a menos que exista un cuadro clínico compatible; c) una serología positiva no discrimina enfermedad activa de inactiva, ya que puede seguir siendo positiva incluso tras haber finalizado un correcto tratamiento antibiótico; d) un resultado negativo prácti-

camente excluye el diagnóstico^{3,7}.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la detección de ADN de la bacteria. Es más sensible cuando se aplica a muestras de piel con lesiones (eritema migratorio, acrodermatitis crónica atroficans) o a muestras de líquido sinovial de articulaciones inflamadas (sensibilidad del 70% y del 80% respectivamente)³. Sus limitaciones son que no distingue ADN de bacterias vivas del de organismos no viables y que es una prueba sensible pero poco específica⁸. La bacteria se puede cultivar en un medio especial (Barbour-Stoenner-Kelly II) pero se necesitan 2-3 meses de incubación para finalizarla y sólo resulta fiable cuando se aplica a muestras de piel lesionada. Los cultivos de líquido sinovial son positivos en contadas ocasiones³.

Se recomienda que el tratamiento sea iniciado inmediatamente tras el hallazgo de signos compatibles con la enfermedad. Así pues, ante la detección del eritema migratorio se debe empezar una pauta antibiótica sin necesidad de esperar al resultado de la serología³. El tratamiento de elección de la enfermedad localizada es una pauta de 2 ó 3 semanas de duración de amoxicilina, doxiciclina o cefuroxima a dosis habituales por vía oral¹³. En pacientes con intolerancia a estos fármacos se puede utilizar macrólidos, aunque con una peor respuesta³. La enfermedad diseminada debe tratarse con antibioterapia endovenosa durante un mínimo de 3 semanas, siendo la ceftriaxona a dosis de 2 gramos diarios el antibiótico de elección. No obstante, las evidencias que respaldan estas recomendaciones son débiles. Ningún estudio ha probado las actuales recomendaciones sobre tratamiento, ya sea oral o endovenoso, de la artritis de Lyme². Tampoco contamos con ensayos clínicos controlados que comparen antibioterapia versus placebo². Asimismo, la experiencia clínica es ambigua².

Existen casos de artritis refractaria a las pautas habituales. En esta situación, se recomienda repetir la pauta antibiótica durante un mes. En casos de artritis persistente a pesar de repetidas tandas de antibióticos, se ha sugerido la utilidad de

AINES, hidroxiclороquina e inyección intrarticular de corticoesteroides³.

Todos nuestros pacientes respondieron al tratamiento con doxiciclina por vía oral, salvo uno que requirió administración de una cefalosporina de tercera generación por vía endovenosa.

CONCLUSIONES

Aunque la enfermedad de Lyme es poco frecuente en nuestro medio, es posible encontrar casos incluso sin antecedentes de viaje a zona endémica y/o picadura de garrapata. Es importante tenerla en cuenta, en vista del aumento de pacientes procedentes de áreas endémicas para la enfermedad. La presentación de la enfermedad no siempre coincide con la descripción clásica. Se podrían describir dos patrones de afección articular: a) cuadros de artralgiás pasados unos meses tras la infección, que pueden seguirse de b) episodios de artritis intermitente o migratoria que pueden cronificarse, si no se instaura una correcta antibioterapia. Una serología positiva confirma la sospecha clínica, no siendo necesario recurrir a otros exámenes por su baja rentabilidad diagnóstica. Los pacientes suelen responder al tratamiento con doxiciclina por vía oral. Aun así, se dan casos de fracaso terapéutico, siendo necesario recurrir a antibioterapia endovenosa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004 Apr; 113 (8): 1093-101 Review.
- 2.- Steere AC. Lyme disease: a growing threat to urban populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 91, pp. 2378-2383, March 1994.
- 3.- J Hytönen, P Hartiala, J Oksi, MK Viljnen. Borreliosis: recent research, diagnosis, and management. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 161-172
- 4.- Dinser R, Jendro MC, Schnarr S, Zeidler H. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr; 64 (4): 519-23.
- 5.- Steere AC, Schoen RT, Taylor E: The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 725-731.
- 6.- Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease. *The Western Journal of Medicine*; 154 (6): 706-714, June 1991.
- 7.- Consensus conference of Lyme disease. *Canada Medical Association Journal* 1991.
- 8.- Schmidt BL. PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 185-201, Jan 1997.

Avances en el conocimiento de la fisiopatología ósea: Rank/Rankl/Osteoprotegerina

MARTÍN R, ROSAS J, SANTOS G

Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante

Correspondencia: Dra. Martín Doménech - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ rmartin236s@cv.gva.es

RESUMEN

El esqueleto humano es un órgano dinámico que se encuentra sometido a un proceso de regeneración constante a lo largo de la vida. La sustitución de hueso viejo por hueso nuevo se produce a través del remodelado óseo, conservando de esta manera sus propiedades biomecánicas y metabólicas. A partir de los años 90 se han producido grandes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la diferenciación y activación de los osteoclastos. El descubrimiento más importante ha sido la identificación del sistema Osteoprotegerina (OPG) / receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANK) / ligando RANK (RANKL). Su implicación en la osteoclastogénesis y su papel fundamental en el mantenimiento de la densidad mineral ósea han sido demostrados en distintos modelos murinos. El sistema OPG/ RANK/ RANKL se ha visto implicado en la patogenia de trastornos metabólicos óseos en los que la pérdida de masa ósea es el proceso subyacente, por lo que se ha convertido en diana terapéutica para la prevención y tratamiento de estos trastornos.

Palabras clave: RANK, osteoprotegerina, osteoporosis

INTRODUCCIÓN

El remodelado óseo es el proceso mediante el cual se produce la sustitución de hueso viejo por hueso nuevo, es llevado a cabo por un grupo de células que de forma colectiva se denominan unidad de remodelado óseo (URO)¹. Existen más de un millón de URO activas a la vez, de forma que a lo largo de un año se produce una renovación del 5-10% del esqueleto de un adulto, manteniendo de esta forma sus propiedades biomecánicas y metabólicas.

El remodelado óseo consta de cuatro fases: activación, resorción, proliferación y formación. En una primera fase se produce la formación de preosteoclastos a partir de células de la extirpe monocito-macrófagos de la circulación. Para la "osteoclastogénesis" son necesarias dos citocinas locales: el ligando RANK y el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF / CSF-1)^{2,3}, ambas producidas por las células estromales de la médula ósea y sus osteoblastos derivados. Otros factores implicados en esta fase son citocinas: Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) y hormonas sistémicas: parathormona (PTH), 1,25-dihidroxivitamina D3 y calcitonina^{2,4}. Entre la matriz ósea y el osteoclasto activado se crean las cavidades de resorción ósea, un microentorno con un PH ácido que facilita la acción de las enzimas proteolíticas liberadas para

destruir la matriz ósea. Esta fase de resorción termina con la apoptosis de los osteoclastos⁵. Por último el remodelado concluye con las fases de proliferación y formación donde los osteoblastos van a sintetizar matriz orgánica y producir la mineralización del hueso⁶ dando lugar a la formación de un nuevo osteón.

Desde los años 90 se han producido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología ósea, se han identificado un grupo de proteínas pertenecientes a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) que participan de una manera decisiva en las distintas fases del remodelado óseo, nos referimos al sistema Osteoprotegerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANK) y el ligando RANK (RANKL), cuyo equilibrio a nivel molecular, permiten mantener el balance entre resorción y formación manteniendo una densidad mineral ósea adecuada. Los avances a nivel del conocimiento de estos mecanismos se ha traducido en nuevas líneas de investigación para la prevención y tratamiento de los trastornos metabólicos óseos en los que el aumento de resorción ósea esta implicada.

IDENTIFICACIÓN DEL SISTEMA OPG/ RANK / RANKL

IDENTIFICACIÓN DEL SISTEMA OPG/ RANK / RANKL

En 1997 se describe una glicoproteína soluble expresada en gran variedad de tejidos y células del organismo entre las que se encuentran las células osteoblásticas del hueso⁷. Su sobreexpresión en ratones transgénicos provocaba un aumento de la densidad mineral ósea (osteopetrosis), de la misma manera que se observó que su bloqueo en ratas ovariectomizadas aumentaba la pérdida ósea (osteoporosis)⁸. Esta glicoproteína recibió el nombre de Osteoprotegerina, por su aparente función protectora sobre la densidad ósea.

A través de la interacción entre la OPG y el Ligando RANK se descubrió el papel del RANKL en la diferenciación de los osteoclastos⁹. El ligando RANK es una proteína transmembrana tipo II que puede encontrarse tanto en la superficie celular de las células que lo expresan como en su forma soluble.

ANEXO 1	
ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL SISTEMA RANKL/ RANK / OPG	
1. Trastornos metabólicos óseos	<ul style="list-style-type: none"> a) Osteoporosis postmenopausica b) Osteoporosis corticoidea c) Hiperparatiroidismo d) Enfermedad de Paget (no familiar)
2. Enfermedades malignas	<ul style="list-style-type: none"> a) Mieloma múltiple b) Metastasis oseas osteolíticas <ul style="list-style-type: none"> - Cancer de mama - Cancer de próstata - Neuroblastoma - Carcinoma de celulas escamosas de pulmon c) Hipercalcemia tumoral (PTH rp)
3. Enfermedades metabólicas oseas hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> a) Enfermedad de Paget familiar b) Hiperfosfatasia

Tabla adaptada³⁰ *Clinical implications of Osteoprotegerin / RANKL / RANK system for bone and vascular disease.*

Está presente en las células estromales de médula ósea, osteoblastos, células sinoviales, linfocitos T activados y algunas células tumorales entre otras¹⁰. Los estudios realizados en ratones knockout mostraban el papel decisivo de este ligando en la diferenciación y activación de los osteoclastos, de forma que aquellos que no expresaban los genes tanto para ligando RANK como para su receptor (RANK) presentaban una osteopetrosis severa¹¹. En presencia de osteoprotegerina se inhibía la activación de los osteoclastos maduros. También se demostró mediante estos modelos el aumento de la supervivencia de los osteoclastos al utilizar medios complementados con CSF-1 y RANKL¹².

El receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANK), proteína transmembrana tipo I, es el responsable de las acciones del ligando RANK, cuando se produce su unión se desencadenan una cascada de señales intracelulares responsables de la activación y actividad de los osteoclastos. Es expresada por múltiples células, en glándulas mamarias y algunas células cancerígenas de tumores con alto potencial metas-

tásico (cáncer de mama, adenocarcinoma de próstata¹³.

En los últimos años además se han identificado mutaciones genéticas en humanos asociadas al RANK que se han asociado con formas familiares de Hiperfosfatasia y enfermedad de Paget¹⁴, lo que apoya aún más el papel de este sistema en los trastornos metabólicos óseos.

Tras la identificación del ligando RANK y RANK los esfuerzos en los últimos años están basados en identificar el camino de señales que son activadas en el osteoclasto (célula responsable de la resorción ósea) y determinar más detalladamente la extensión del ligando RANK en la biología molecular así como su implicación en las enfermedades óseas metabólicas.

PAPEL DEL SISTEMA OPG/ RANK/ RANKL EN LA REGULACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

El contacto entre las células estromales y células de medula ósea es fundamental para que se inicie el proceso de remodelado, en primer lugar se produce la liberación de ligando RANK y CSF-1 ambas citocinas necesarias y suficientes

para iniciar la osteoclastogénesis y para producir la activación del RANK en la superficie de los precursores hematopoyéticos⁹. Estos dos factores inducen la expresión de los genes que tipifican el linaje de los osteoclastos, fosfatasa ácido tartrato resistente (TRAP), captasina K, receptor calcitonina e integrina B3, necesarias para el desarrollo del osteoclasto maduro¹⁵.

En respuesta a la activación del RANK por su ligando, el osteoclasto realiza cambios en su estructura interna que lo preparan para la resorción ósea. La supervivencia de los osteoclastos maduros y su participación en este proceso es regulada en parte por hormonas calciotropas y citocinas¹⁶.

La osteoprotegerina contribuyó de manera decisiva en el conocimiento de cómo se regula la osteoclastogénesis. En el año 97 se demuestra que esta proteína bloqueaba la formación de osteoclastos “in vitro” y la resorción ósea “in vivo”. Su administración sistémica es capaz de frenar e incluso bloquear la resorción ósea patológica en modelos animales⁸. No sorprendió por tanto que otra proteína relacionada con la familia del TNF fuera identificada como la citocina clave en la regulación de la osteoclastogénesis y resorción. La osteoprotegerina actúa como un receptor señuelo para bloquear la unión del ligando RANK a su receptor RANK. Es producida por los osteoblastos en respuesta a agentes anabólicos como los estrógenos y factores de crecimiento¹⁷.

Se sabe que el ligando RANK se encuentra presente en la fase formadora de los osteoblastos con lo cual juega un papel de “acoplamiento” entre la fase de resorción y formación ósea¹⁷.

Por lo tanto de forma resumida podríamos concluir que la expresión del ligando RANK y OPG por los osteoblastos, van a controlar la resorción ósea a través de la activación de su receptor (RANK) en los osteoclastos. Debe de existir un equilibrio entre ambos, de forma que cuando este se pierde se producirá un aumento o disminución de la densidad mineral ósea, dependiendo de la proteína que predomine.

No debemos olvidar que existen otros factores implicados en la biología del osteoclasto independientemente del sistema RANKL / RANK / OPG como son las interleucinas pro-resortivas (IL1-IL6-TNF alfa). Se siguen realizando investigaciones, siendo un campo complejo, más 60 moléculas diferentes se han implicado hasta el momento.

Diferentes loci o genes (hasta un total de 24) se han identificado como reguladores de la osteoclastogénesis al descubrirse mediante modelos murinos o de forma casual en humanos, mutaciones que resultaban en altos niveles de mineralización ósea ².

REGULACIÓN DEL SISTEMA RANKL/ RANK/ OPG

La regulación de la densidad mineral ósea y homeostasis cálcica por el sistema RANKL/ RANK/ OPG, está a su vez influenciado por hormonas, citocinas y mediadores humorales que son secretados en otros órganos. La mayoría de ellas han demostrado su acción al aumentar la expresión del mRNA del ligando RANK en los osteoblastos^{17, 18}. Pero otras como las citocinas proresortivas (IL-1, IL-6 y TNF alfa) además, han demostrado que al unirse a sus receptores en los osteoclastos tienen un efecto en la activación de la señal intracelular (TRAF 6), similar a la desencadenada con la activación del RANK (sinergia)¹⁹.

Factores calciotropos como TNF alfa, IL-1beta, vitamina D3 y parathormona péptido relacionada (PTH rp), requieren de un correcto funcionamiento del sistema RANKL / RANK que se ha demostrado por la ausencia de resorción ósea en aquellos modelos murinos deficitarios en RANK¹¹.

Los linfocitos T activados producen un aumento de la osteoclastogénesis y resorción ósea por la liberación de ligando RANK, explicando la pérdida de masa ósea que se produce en enfermedades inflamatorias crónicas (a nivel local, erosiones en AR) y en diversos tipos de leucemias^{20,21}.

Por último destacar la acción de determinados factores humorales como los estrógenos que actúan reduciendo el

número de osteoclastos y sobre los osteoblastos aumentando la producción de osteoprotegerina inhibiendo la activación de ligando RANK²².

Aunque no son moléculas endógenas los fármacos también pueden influir en el equilibrio del sistema OPG/ RANKL /RANK, la administración de inmunosupresores como la Ciclosporina. Al uso de Glucocorticoides pueden disminuir e incluso suprimir los niveles de osteoprotegerina ²³.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

a) Patogénesis de enfermedades metabólicas óseas

Independientemente de su causa la pérdida patológica de hueso se debe a un desequilibrio entre la degradación de hueso por osteoclastos respecto a la formación por osteoblastos. Los conocimientos sobre el sistema RANKL/ RANK/ OPG han contribuido de manera fundamental al estudio de los mecanismos moleculares que se producen en distintas enfermedades metabólicas óseas, produciendo nuevas líneas de investigación para la prevención y tratamiento de estos procesos

Numerosas patologías ven alterado el balance entre RANKL/ OPG (tabla 1). En las osteoporosis postmenopausica se ha observado que la expresión del ligando RANK se relaciona directamente con los marcadores de resorción ósea, mientras que es inversamente proporcional a los niveles de 17 beta estradiol. Los estrógenos también producen aumento de la producción de OPG por parte de los osteoblastos, que descienden cuando se produce el déficit estrogénico²⁴.

En la osteoporosis corticoidea se ha observado un aumento del RANKL y disminución de OPG producida por los osteoblastos²⁵.

Los efectos de los análogos de la parathormona (PTH) no han sido evaluados en humanos, pero a nivel experimental en modelos murinos se ha visto que los niveles mantenidos de PTH (hiperparatiroidismo) producen un efecto catabólico sobre el hueso al aumentar el ratio RANKL/ OPG y promover la diferenciación de los osteoclastos,

mientras que los niveles intermitentes estimulan la expresión de genes de los factores de crecimiento anabólicos²⁶.

Basándose en modelos animales, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, a través de diversas citocinas locales va a hacer que el balance RANKL/ OPG sea favorecedor del daño óseo, produciéndose erosiones por pérdida localizada de masa ósea. Se ha demostrado el papel de los linfocitos T activados al aumentar la producción de ligando RANK por los osteoblastos²¹.

Un campo importante se abre al ver la implicación del sistema RANKL/ RANKL /OPG en determinados cánceres con especial tendencia a afectación metastásica ósea como son el cáncer de mama, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de células escamosas de pulmón y neuroblastoma. Se ha observado que actúan aumentando el ligando RANK directamente, secretando su forma soluble, o estimulando directamente las células estromales de la médula ósea aumentando el ratio RANKL/ OPG^{27,28}.

En el mieloma múltiple se ha observado que sus células expresan RANKL y que su inmunoreactividad posiblemente se puede relacionar con el número de lesiones osteolíticas ²⁹.

Mutaciones genéticas en los genes que codifican RANKL u OPG se han identificado en diferentes enfermedades familiares Hiperfosfatasa y enfermedad de Paget juvenil.

b) Terapéutica potencial de la inhibición del RANKL

Dada la participación del ligando RANK/ OPG en la pérdida ósea de diversos trastornos, su bloqueo se ha convertido en una de las actuales líneas de investigación para el tratamiento e incluso prevención de los trastornos metabólicos. La inhibición del ligando RANK se ha testado en modelos preclínicos y en ensayos clínicos usando dos moléculas fundamentalmente: La OPG-FC proteína de fusión obtenida mediante ingeniería genética³¹ y Anticuerpo monoclonal humano frente a RANKL (AMG162). Este último debido a su alta

especificidad y afinidad para el ligando RANK tiene claras ventajas frente a OPG dado que no inhibe otras moléculas de la familia de TNF (TNF alfa, TRAIL) produciendo de esta manera menor número de efectos secundarios³².

Se están desarrollando ensayos clínicos en diferentes fases en los trastornos metabólicos óseos (osteoporosis postmenopausica, corticoidea), enfermedades inflamatorias crónicas (Artritis Reumatoide) y enfermedades malignas (mieloma múltiple, cánceres metastásicos con tropismo óseo), obteniéndose hasta ahora buenos resultados respecto a seguridad y aumento de densidad mineral ósea.

CONCLUSIONES

El esqueleto humano se encuentra en constante renovación. El sistema RANKL/ RANK/ OPG se ha visto implicado en el mantenimiento de la masa ósea. Gran número de modelos murinos han confirmado la participación de este sistema en la regulación del osteoclasto principal célula encargada de la resorción ósea.

Los trastornos metabólicos óseos se producen por un desequilibrio entre la formación y la destrucción de hueso. El equilibrio entre RANKL/ OPG se ve alterado en estos trastornos, de forma que las investigaciones en los últimos años van dirigidas a reestablecer este balance, mediante administración de proteínas exógenas (OPG) o anticuerpos monoclonales frente a RANKL principalmente. Ambas vías son válidas para bloquear la resorción ósea. En los ensayos clínicos realizados en humanos se observa que cuando se bloquea el ligando RANK, por anticuerpos monoclonales o por aumento de su receptor señuelo mediante OPG exógena, se produce un aumento en los niveles de marcadores de formación ósea con una disminución de los de resorción.

Cada vez se producen más avances en el conocimiento de la fisiopatología ósea se siguen describiendo nuevas proteínas que participan en el remodelado óseo y se amplía el campo de investigación de nuevas terapias.

Por último señalar que aunque en esta revisión hemos intentado señalar la impor-

tancia de ligando RANK y osteoprotegerina a nivel óseo, no debemos olvidar que también actúan a nivel de otras células del organismo, sirviendo como ejemplo la actuación de la osteoprotegerina en las células endoteliales y la relación entre osteoporosis y calcificaciones vasculares en mujeres postmenopausicas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Parfitt AM. Problems in the application of in vitro systems to the study of human bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1995; 56 (suppl 1): S5-S7 (bone)
- 2.- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42 (bone)
- 3.- Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of the receptor activator of nuclear factor k-B ligand osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2355-63
- 4.- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-64
- 5.- Dempster DW. Anatomía y funciones del esqueleto adulto. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6 ed. 2007; pag 10
- 6.- Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheumatol Rep*. 2003; 5: 222-26
- 7.- Aubin JE, Bonny E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for the regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteopor Int* 2000; 11:905-13
- 8.- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-19
- 9.- Hsu et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1999; 96: 3540-45
- 10.- Anderson DM, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-79
- 11.- Li J, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc. Nat Acad Sci. USA* 2000; 97: 1566-71
- 12.- Lacey DL, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000; 157:435-48
- 13.- Chen G, Sircar K, Aprikian A, et al. Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as marker of disease stage and functional regulation. *Cancer* 2006; 107: 289-98
- 14.- Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, et al. Osteoprotegerin deficiency in juvenile Paget's Disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 175-84
- 15.- Lacey DL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76
- 16.- Rodan GA. Bone homeostasis. *Proc Natl Acad. Sci. Usa*. 1998; 95: 13361-62
- 17.- Udagawa N, et al. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology* 2000; 141: 3478-84
- 18.- Lories RJ, Luyten FP. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 3-9
- 19.- Mak TW, Yew WC. A block at the toll gate. *Nature* 2002; 418: 835-36
- 20.- Kong YY, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-23
- 21.- Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304-309
- 22.- Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* 2003; 32: 136-41
- 23.- Schoppet M, Preissner KT, Holbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:549-53
- 24.- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL: Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J. Clin Invest*. 2003; 111: 1221-30
- 25.- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4382-89
- 26.- Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediator of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem*. 2003; 89: 180-90
- 27.- Michigami T, Ihara-Watanabe M, Yamazaki M, Ozono K. Receptor activator of nuclear factor KB ligand (RANKL) is a key molecule of osteoclast formation for bone metastasis in a newly developed model of human neuroblastoma. *Cancer Res* 2001; 61: 1637-44
- 28.- Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, et al. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999; 140: 4451-58
- 29.- Heider U, Langelotz C, Jakob C, et al. Expresión de receptor activador de NF-KappaB ligand on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2003;9: 1436-40
- 30.- Lorenz C, Hofbauer MD, Schoppet MD. Clinical implications of the Osteoprotegerin / RANKL / RANK system for bone and vascular disease. *JAMA* 2004; 292(4): 490-95
- 31.- Hamdy NA. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8(1): 50-4
- 32.- Schawrz EM, Ritchlin CT, Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(Supp. 1): S7

Mujer de 36 años con síndrome febril, rash cutáneo y dolor en miembros superiores

GONZÁLEZ FERRÁNDEZ JA, NOGUERA PONS JR, TOVAR BELTRÁN JV, NAVARRO BLASCO FJ
Unidad de Reumatología - HGU Elche

Correspondencia: José A. González Ferrández - HGU Elche - Reumatología - Camí de L'Almassara 11 - 03203 Elx

✉ gonzalez_josfer@gva.es

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 36 años de edad que ingresa procedente de urgencias por cuadro de 3 semanas de evolución consistente en síndrome febril, rash cutáneo pruriginoso y dolor en MMSS. En la exploración física destacó la presencia de lesiones eritematosas con descamación superficial distribuidas por el tronco y MMSS, adenopatías subcentrímetricas en cuello y limitación dolorosa sin sinovitis en hombro y muñeca derechas. Se describe el diagnóstico diferencial y los hallazgos de la biopsia de una adenopatía cervical, que finalmente permitieron el diagnóstico de una enfermedad de Kikuchi.

Palabras clave: Adenopatías cervicales, Enfermedad de Kikuchi, Lupus Eritematoso Sistémico

CASO CLÍNICO

Mujer de 36 años de edad, con antecedentes de hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas, de nacionalidad ecuatoriana. Acude a puerta de urgencias por cuadro de 3 semanas de evolución consistente en síndrome febril (con fiebre de hasta 39° C en los últimos 3 días), malestar general, artralgias en MMSS de intensidad creciente y lesiones pruriginosas en tronco y MMSS, no refiriendo mejoría del cuadro a pesar del tratamiento con ibuprofeno 1.800 mg/día y metamizol 500 mg/6 hs. La exploración física al ingreso constató la fiebre, y se apreciaron lesiones cutáneas eritematosas con leve descamación superficial distribuidas por la parte anterior del tronco y ambos MMSS (Figura 1). Además destacó la presencia de una limitación dolorosa en hombro y muñeca derechos sin signos flogóticos, y adenopatías firmes, dolorosas, de menos de 1 cm, en la cade-

na occipital y ambas regiones laterocervicales. No se objetivó rash malar ni lesiones vasculíticas y la exploración neurológica fue normal.

Ante un cuadro de una mujer joven con fiebre, rash cutáneo, artralgias y adenopatías cervicales se plantearon las siguientes hipótesis diagnósticas: proceso linfoproliferativo, enfermedad de Still del adulto, conectivopatía tipo LES, sarcoidosis e infección viral.

La analítica realizada al ingreso mostró los siguientes resultados: Hgb 10,9 g/dL, VCM normal, 9.700 leucos/mm³ (7.000 Ne, 1250 linfos), 312.000 plaquetas/mm³. VSG 77 mm, PCR 122,46 mg/L. Glucosa, creatinina, transaminasas e iones normales. LDH 537 U/L (N<390). Ferritina 435 ng/mL, Fe 15 mcg/dL. Proteinograma normal. TSH normal. Estudio de coagulación normal. FR (-), Ig normales. ANA (+) 1/80, DNA (-), Sm (-), Ro y La(-), AL (-), ac ACL (-). ECA normal. Marcadores

tumorales (-). El sedimento de orina no mostró alteraciones y la morfología de sangre periférica fue así mismo normal.

Los resultados microbiológicos fueron: hemocultivos x 3 negativos, serología hepatitis B y C (-), VIH (-), serología VEB, CMV y parvovirus B19 (-), Serología Brucella (-), serología Rubeola (-), Mantoux (-).

Respecto a las pruebas de imagen, la Rx de tórax fue normal, el TAC tóraco-abdominal no mostró alteraciones significativas y el TAC de la región cervical objetivó ganglios linfáticos subcentrímetricos en regiones laterocervicales, occipital y supraclaviculares (Figura 2).

La paciente recibió tratamiento con naproxeno y anti-histamínicos, mejorando las artralgias y las lesiones cutáneas y permaneciendo afebril, pero en los siguientes días se apreció un aumento de tamaño de las adenopatías cervicales y los reactantes de fase aguda permanecieron elevados. En este punto de la evolución se decidió realizar una biopsia ganglionar como prueba diagnóstica, y el resultado anatomopatológico informó de un ganglio linfático con arquitectura parcialmente conservada, sin evidencia de infiltración de la cápsula ni del hilio ganglionar, con proliferación de inmunoblastos en área paracortical (linfocitos activados B y T) con transformación xantomatosa y proliferación de eosinófilos e histiocitos. No se apreciaron granulocitos y llamaba la atención la existencia de abundantes focos microscópicos de necrosis con restos celulares y detritus leucocitario (Figura 3), sin mitosis atípicas ni otros signos de malignidad. El estudio se completó mediante tinción histoquímica (mostrando positividad en células reticulares para CD3, CD43 y CD68 y negatividad para CD30, CD15, CD10, CD21 y S100, con Sonda HIS para EBV negativa) y un estudio de reordenamiento y translocaciones mediante PCR (que objetivó policlonidad en CDRII y CDRIII de linfocitos B y policlonidad en TCR1 y TCR2 de linfocitos T).

El diagnóstico anatomopatológico final fue de linfadenitis reactiva de carácter inmunoblástico compatible con Enfermedad de Kikuchi.

FIGURA 1

RASH ERITEMATOSO DISCRETAMENTE SOBREELEVADO CON FINA DESCAMACIÓN SUPERFICIAL EN MIEMBROS SUPERIORES



En la revisión efectuada a los 3 meses del diagnóstico la paciente permanece asintomática y los reactantes de fase aguda se han normalizado.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Kikuchi (o Kikuchi-Fujimoto o linfadenitis histiocítica necrotizante) es una rara y habitualmente benigna enfermedad que se presenta con fiebre y adenopatías cervicales, usualmente en mujeres jóvenes, descrita inicialmente en Japón en 1972^{1,2}. Su presentación clínica obliga a descartar otras enfermedades, incluyendo infecciones, conectivopatías y enfermedades malignas.

Inicialmente descrita en mujeres pero también puede afectar a varones (proporción 4:1). La mayoría de los pacientes tienen menos de 40 años al diagnóstico aunque se han descrito casos a cualquier edad (rango 6-80 años). La media de edad en la serie más amplia publicada fue de 30 años. Aunque la descripción original fue en dos mujeres japonesas, la EFK ha sido comunicada en diversos países y

en diferentes grupos étnicos. Su frecuencia parece no obstante superior en asiáticos. La etiología de la enfermedad de Kikuchi (EFK) es desconocida, pero su curso y los cambios histológicos que la caracterizan sugieren una respuesta inmune de los histiocitos y los linfocitos T a algún agente infeccioso. En la literatura se han mencionado varios agentes etiológicos, incluyendo el virus de Epstein Barr³, los virus del herpes humano tipos 6 y 8⁴, el VIH y el parvovirus B19⁵. Para otros autores la existencia de células linfocitarias e histiocíticas hablarían en favor de una linfadenitis hiperinmune reactiva a diversos factores no sólo infecciosos, sino también irritativos, tóxicos e incluso neoplásicos.

De especial interés para los reumatólogos, la EFK comparte con el LES su predisposición por afectar a mujeres jóvenes así como ciertos hallazgos histológicos. Algunos autores han llegado a proponer que la EFK refleja una entidad autolimitada, LES-like, causada por linfocitos transformados por una infección viral previa.

En los últimos años se han comunicado con cierta frecuencia casos de pacientes con diagnóstico AP de Kikuchi que en su posterior evolución han desarrollado un cuadro típico de LES⁵⁻⁷.

La presentación clínica más habitual de la EFK es fiebre y linfadenopatía cervical en mujeres jóvenes y previamente sanas. La fiebre es el síntoma primario en más de la mitad de los casos. Suele ser moderada y persiste alrededor de 1 semana (rara vez 1 mes o más). En una revisión reciente⁸ los síntomas más comunes en un total de 244 pacientes fueron fiebre (35%), astenia (7%) y dolor articular (7%). Los hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes fueron las adenopatías (100%), rash (30%), artritis (5%), hepatoesplenomegalia (3%), aumento de la VSG (70%) y anemia (23%). Los ANAs suelen ser negativos o positivos a títulos bajos (1/160 o inferior). Una extensa variedad de manifestaciones sistémicas menos comunes han sido comunicadas en la literatura: meningitis aséptica, tiroiditis, polimiositis, panuveítis, síndrome antifosfolípido, etc⁹⁻¹¹.

El diagnóstico de la EFK se basa en la biopsia ganglionar, cuyos hallazgos permiten distinguirla de otros procesos como el linfoma, la TBC, la enfermedad de Kawasaki o la sarcoidosis. La EFK viene definida histológicamente por áreas circunscritas de células eosinofílicas con procesos necróticos, de predominio paracortical, abundantes cariorexis con detritus nucleares en las zonas de necrosis, ausencia de granulocitos y pocas células plasmáticas, abundantes linfocitos transformados (immunoblastos) de origen T y presencia de monocitos plasmocitoides¹². Los hallazgos histológicos en los ganglios pueden ser difíciles de distinguir de los encontrados en el LES, pero ayuda la ausencia de granulocitos, trombosis vascular y cuerpos hematoxilínicos en la EFK. Finalmente los estudios inmunohistoquímicos son característicos, mostrando en la EFK positividad en linfocitos T para CD3 y CD 43, negatividad para CD15-CD30 (propio de linfoma de Hodgkin) e histiocitos CD68 (+).

La EFK es una enfermedad habitual-

mente autolimitada. Los síntomas suelen resolverse en un período de 1 a 3 meses. Se recomienda tratamiento sintomático con AINEs y antihistamínicos. Los casos con síntomas severos o persistentes pueden manejarse con corticosteroides a dosis bajas (10-15 mg/día). Como se ha comentado, son cada vez más frecuentes los casos comunicados de EFK que acaban evolucionando a un LES. En la actualidad no disponemos de ningún marcador que prediga esta evolución, por lo que se nos antoja obligado el seguimiento periódico clínico y serológico de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakki Zasshi* 1972; 35:379-80.
2. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotising lymphadenitis: A new clinicopathological entity. *Naika* 1972; 20:920-7.
3. Yufu, Y, Matsumoto, M, Miyamura, T, et al. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997; 96:868.
4. Chiu, CF, Chow, KC, Lin, TY, et al. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein-Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. *Am J Clin Pathol* 2000; 113:774.
5. El-Ramahi KM, Narrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3:409-11.
6. Martínez Vázquez C, Hughes G, Bordon J et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1997; 90:531-3.
7. Goldblatt F, Andrews J, Russell A, Isenberg D. Association of Kikuchi-Fujimoto's disease with SLE. *Rheumatology* 2008; 47:554-5.
8. Kucukardali Y, Solmazgui E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto's Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26:50-4.
9. Sato Y, Kuno H, Oizumi K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with aseptic meningitis. *J Neurol Sci* 1999; 163:187.
10. Wilkinson CE, Nichol F. Kikuchi-Fujimoto disease associated with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1302.
11. De Larrañaga GF, Remondino GI, Forastiero RR, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and Kikuchi-Fujimoto disease: the first case reported. *Lupus* 2005; 14:967.
12. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's disease histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5:329-45.

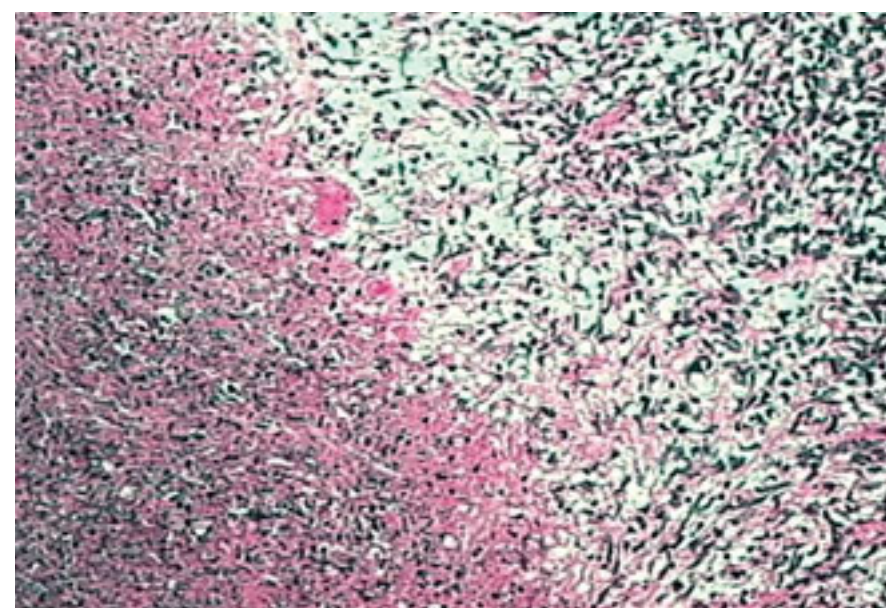
FIGURA 2

TAC CERVICAL QUE MUESTRA GANGLIOS LINFÁTICOS SUBCENTIMÉTRICOS EN REGIONES LATEROCERVICALES, OCCIPITAL Y SUPRACLAVICULARES



FIGURA 3

CORTE HISTOLÓGICO QUE MUESTRA ÁREA DE NECROSIS CON ABUNDANTES RESTOS NUCLEARES (CARIORREXIS)



Tenosinovitis por mycobacteria atípica

HORTAL R¹, ALEGRE JJ², MARTÍNEZ-ALGARRA JC³, IGUAL R⁴

¹Unidad de Reumatología - H. Francesc de Borja de Gandía; ²Sección de Reumatología - H. U. Dr Peset; ³S. de Traumatología - H. Gandía; ⁴U. de Microbiología - H. Gandía

Correspondencia: Rosa Hortal Alonso - Unidad de Reumatología - H. Francesc de Borja - Gandía - P. les Germanies 71 - 46700 Gandía - Valencia

✉hortal_ros@gva.es

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 47 años, con antecedente de enfermedad de Crohn en tratamiento inmunosupresor, que presentó una tenosinovitis tuberculosa de mano por *Mycobacteria* atípica. Las tenosinovitis por *Mycobacterias* atípicas son infrecuentes pero debemos pensar en ellas en pacientes inmunosuprimidos, puesto que un error diagnóstico podría resultar en la administración de terapias inadecuadas, incluyendo infiltraciones locales que pueden perpetuar o enmascarar la infección. Hay que sospecharlas en caso de tenosinovitis crónica unilateral. La inoculación desde fuentes ambientales parece ser la vía más probable de entrada, por lo que debería realizarse un interrogatorio dirigido a factores de riesgo de exposición ambiental. El fluido aspirado en la consulta no parece ser el medio idóneo para el cultivo de la *Mycobacteria*, y la negatividad de los cultivos no excluye el diagnóstico, dadas las dificultades para el crecimiento. Un desbridamiento quirúrgico parece ser de elección para el diagnóstico y tratamiento, en combinación con un tratamiento antimicrobiano prolongado.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 47 años, de profesión obrero de la construcción, remitido desde el Servicio de Digestivo por tumefacción del 3º dedo de la mano derecha, para valorar artropatía asociada a enfermedad de Crohn. Entre sus antecedentes personales presentaba una esteatosis hepática y una Enfermedad de Crohn fistulizante diagnosticada a los 25 años de edad, se le había realizado una resección ileocólica y había precisado varios ingresos hospitalarios por brote severo, habiendo recibido múltiples tratamientos: Mesalazina (5-ASA), Sulfasalazina, Azatioprina, Corticoides orales e intravenosos intermitentes. En el momento de la visita recibía tratamiento con Azatioprina 150 mg/día, Sulfasalazina 1g/12h y Prednisona, a dosis de 1,5 mg/kg, desde hacía 3 semanas por un brote digestivo,

y estaba pendiente de iniciar Infliximab. Refería desde hacía 2 meses dolor poco intenso y progresivo con tumefacción difusa del 3º dedo de la mano derecha. No presentaba sintomatología axial, antecedentes de psoriasis o de uveítis. No fiebre ni sensación distérmica. A la exploración física encontramos una tumefacción difusa, no caliente ni eritematosa, del 3º dedo de mano derecha, sugestiva de tenosinovitis del extensor, con dudosa artritis de interfalángica proximal (IFP), no había placas de celulitis ni lesiones nodulares cutáneas o subcutáneas. La exploración axial y el resto de la exploración periférica eran normales. Se intentó artrocentesis de la IFP que resultó infructuosa y se solicitaron pruebas complementarias. Al mes acudió a revisión, habiendo recibido ya 2 infusiones de Infliximab, con mejoría de la sintomatología digestiva pero

empeoramiento de la articular. Al examen físico se observó tumefacción eritematosa, caliente, muy dolorosa, de todo el dedo con placa de celulitis adyacente a la IPF. Ante la sospecha de artritis séptica ingresó para tratamiento antibiótico intravenoso empírico y se suspendió el tratamiento inmunosupresor con Infliximab y Azatioprina.

En la analítica había una mínima anemia, normocítica normocrómica, y ausencia de leucocitosis, con VSG y PCR normales, HLA B27 (-), VIH (-), VHB y VHC (-). Se había realizado screening de tuberculosis latente previo a Infliximab, con Mantoux y Booster negativos y Radiografía (Rx) de tórax normal. Los hemocultivos y el urinocultivo fueron negativos. En la Rx de manos (Figura 1) se apreciaba únicamente aumento de partes blandas en 3º dedo, sin sacroileítis, sindesmosifitos ni anquilosis en las Rx de pelvis y axiales. La Resonancia magnética nuclear de la mano mostró tumefacción y aumento de volumen de tejidos blandos periarticulares sin afectación articular ni tendinosa, con flemonización de tejidos blandos sin claras colecciones ni abscesificaciones. Se trató con antibioterapia intravenosa empírica con Cloxacilina y Ceftriaxona pero, ante la escasa mejoría, se realizó drenaje quirúrgico extrayendo material escasamente purulento de la zona afecta. La tinción de Gram y el cultivo de dicho material no mostraron gérmenes por lo que se mantuvo antibioterapia oral empírica ambulatoria con Rifampicina y Ciprofloxacino. En la evolución persistieron el dolor, la tumefacción y los signos inflamatorios, sin fiebre en ningún momento. Reinterrogando al paciente, refería afición a la pesca en el mar, no recordaba accidentes con el anzuelo o posibles puertas de entrada, pero sí había acudido a urgencias 1 mes antes del inicio del cuadro por un pequeño "nódulo" a nivel de falange distal del mismo dedo que fue drenado en urgencias.

Se realizó una ecografía de la mano (Figura 2) que mostraba engrosamiento y alteración de la ecogenicidad de la grasa y del tejido celular subcutáneo del dedo

con gran componente de celulitis. También había engrosamiento y alteración de la ecogenicidad del tendón extensor con proliferación sinovial en la vaina, con señal doppler, ausencia de derrame y rotura parcial de fibras tendinosas. No había afectación articular, ni de metacarpofalángica ni de interfalángica. No se realizó punción ecodirigida dada la ausencia de líquido. Se solicitó a Traumatología una segunda intervención quirúrgica con 2 objetivos: el desbridamiento quirúrgico y la recogida de muestras para cultivo (Figura 3). La tinción de Gram y el cultivo no mostraron gérmenes. El cultivo de hongos fue negativo. La tinción de Zhiel-Neelsen mostró BAAR abundantes y en el cultivo en medio de Löwenstein crecieron Mycobacterias. Se repitió el Mantoux, siendo ahora de 10 mm de induración, y los Zhiel-Neelsen en orina y esputo fueron negativos.

Con el diagnóstico de **Tenosinovitis tuberculosa del extensor del 3º dedo de mano derecha**, en un paciente inmunosuprimido por enfermedad de Crohn, y sin evidencia de tuberculosis pulmonar o a otro nivel, se inició terapia anti-tuberculosa, con claritromicina, rifampicina, y etambutol. La posterior tipificación de la Mycobacteria (mediante hibridación de ADN con sondas genéticas) identificó un *M. Kansasii*, resistente a isoniazida y sensible al resto del tratamiento instaurado.

La evolución del paciente fue favorable, con mejoría lenta y progresiva del dolor y de la tumefacción. En el momento actual el paciente lleva 5 meses con el tratamiento antituberculostático con buena tolerancia y evolución.

DISCUSIÓN

Las tenosinovitis por Mycobacterias atípicas son infrecuentes. En la revisión de la literatura encontramos múltiples publicaciones de casos aislados, pero solo 2 revisiones con mayor número de pacientes. Una francesa, que hace una revisión retrospectiva de 50 casos¹, y otra americana que incluía 22 casos de tuberculosis atípicas de miembro superior². Aunque las Mycobacterias atípicas principalmente causan enfermedad pul-

FIGURA 1

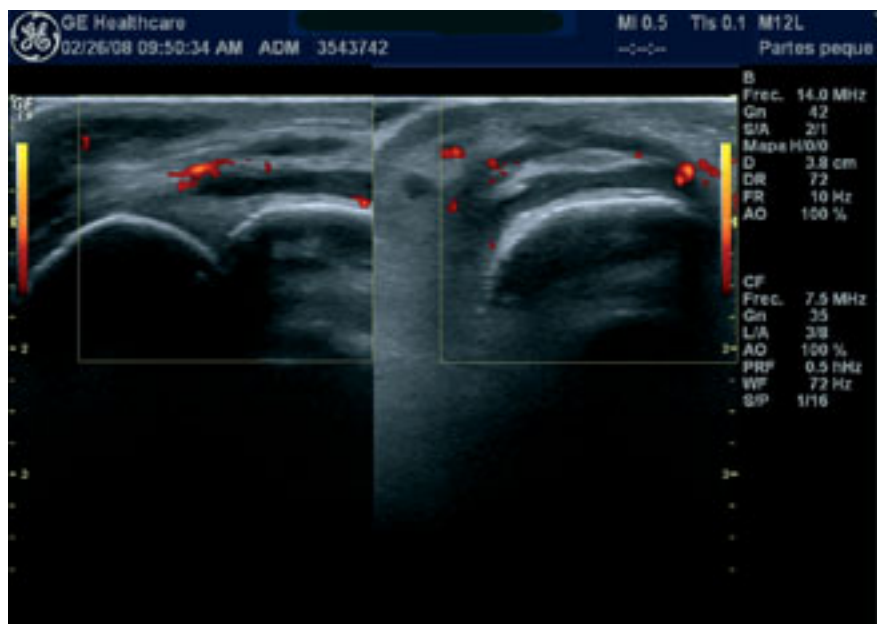
RADIOGRAFÍA SIMPLE DE AMBAS MANOS



Radiografía simple de ambas manos, en la que se observa el aumento de partes blandas del tercer dedo derecho.

FIGURA 2

ECOGRAFÍA DE LA MANO DERECHA, TRANSVERSAL, A LA ALTURA DE LA FALANGE PROXIMAL DEL 3º DEDO



Ecografía de la mano derecha, transversal, a la altura de la falange proximal del 3º dedo, en la que se observa engrosamiento y alteración de la ecogenicidad del tendón extensor con proliferación sinovial en la vaina con aumento de la señal doppler.

FIGURA 3

ASPECTO DEL 3º DEDO DE LA MANO DERECHA TRAS LA 2ª INTERVENCIÓN PARA LIMPIEZA QUIRÚRGICA Y TOMA DE MUESTRAS PARA CULTIVOS



ción por *Mycobacterias* atípicas¹. La localización en la muñeca es la más frecuente y puede dar síndrome de tunel del carpo por compresión del nervio mediano. En un tercio de los casos de tuberculosis osteoarticular se encuentra afectación pulmonar simultánea.

En cuanto al diagnóstico, destacar que la negatividad del Mantoux no lo excluye. El fluido aspirado en la consulta no suele ser el medio idóneo para el cultivo de la *Mycobacteria* y casi siempre es necesario un desbridamiento quirúrgico (tenovectomía/sinovectomía) y cultivo de muestras quirúrgicas para poder establecer el diagnóstico de certeza¹.

Por tanto, el tratamiento debe combinar el desbridamiento quirúrgico junto al tratamiento antituberculostático adecuado. El tratamiento de elección inicial debe ser con varios agentes e incluir siempre Rifampicina⁵. La resistencia a Isoniazida es inhabitual, aunque está descrita. Como opción tenemos: Rifampicina (600 mg/d) o Rifabutina (150 mg/día), Etambutol (25 mg/kg/día durante los primeros 2 meses y 15 mg/kg/día hasta completar el año) y Claritromicina (500 mg/12 h), siendo los más comúnmente prescritos Rifampicina y Etambutol. El tratamiento es oral y debe ser prolongado, oscilando entre 12 y 18 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bernard L, Vincent V, Lortholary O et al. *Mycobacterium kansasii* septic arthritis: French retrospective study of 5 years and review. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:1455-60.
- 2.- Martínez-Vidal MP, Kumar M, Plischel KD, Higginbotton P. Características de las infecciones musculoesqueléticas de la extremidad superior causadas por micobacterias atípicas. Experiencia en un hospital norteamericano. Formato Poster. Congreso SORCOM 2001.
- 3.- French AL, Benator DA, Gordin FM. Nontuberculous mycobacterial infections. *Med Clin North Am.* 1997;81:361-79
- 4.- Brown B, Wallace R. Infections caused by nontuberculous *Mycobacteria*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. *Principles and practice of Infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005;251:2909-16.
- 5.- Wallace RJ, Cook JL, Glassroth J, et al. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. American Thoracic Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156 (Suppl):S1-S25.

monar, también se describen casos de infección extrapulmonar, que pueden afectar a cualquier órgano. Las infecciones musculoesqueléticas (tenosinovitis/artritis) por *Mycobacterias* atípicas son infrecuentes. En su mayor parte aparecen en VIH, inmunodeprimidos, síndromes mielodisplásicos y enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, lupus, polimiositis y esclerosis sistémica. También se han descrito en transplantados renales³.

Mycobacterium kansasii es una *Mycobacteria* atípica fotocromógena (produce un pigmento amarillo cuando se expone a la luz) y de crecimiento lento (precisa más de 7 días para el crecimiento). Hay unas 50 especies de *M.* atípicas potencialmente productoras de enfermedad⁴. Tras el *Mycobacterium avium*, el *kansasii* es la especie atípica que con más frecuencia produce enfermedad globalmente en pacientes VIH (sobre todo pulmonar) pero raramente da infecciones musculoesqueléticas³. Son más frecuentes otras especies como *M. marinum* (en los expuestos a aguas contaminadas), *M. chelonae*, *fortuitum*,

haemophilus, *M. avium* y *terrae*. *M. kansasii* se encuentra en el agua sobre todo (mar, ríos, lagos, charcas, estanques, agua del grifo), pero también en el suelo, polvo y musgo. Desde estas fuentes puede colonizar diferentes superficies corporales y en determinadas condiciones, como la inmunosupresión, producir enfermedad. Se piensa por tanto que el agua es su principal vehículo de transmisión a humanos¹.

Generalmente dan cuadros clínicos de curso indolente, crónico y lentamente progresivo, sin fiebre o con fiebre baja, lo que contribuye a retrasar el diagnóstico. Hay que sospecharlas en caso de tenosinovitis crónica unilateral, con dolor moderado y escasos signos inflamatorios. La inoculación desde fuentes ambientales parece ser la vía más probable de entrada, por lo que debería realizarse un interrogatorio dirigido a factores de riesgo de exposición ambiental². Frecuentemente encontramos el antecedente de traumatismo local o infiltración local con corticoides. Por ello, cuando una tenosinovitis se asocia a un traumatismo se debe sospechar infec-

Síndrome de activación macrofágica en paciente con enfermedad de still

ANDRÉS M, LÓPEZ-GÓMEZ JM

Sección de Reumatología - Hospital General Universitario de Alicante

Correspondencia: Mariano Andrés - Sección de Reumatología - HGU Alicante - Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

✉ marianoandres@coma.es

RESUMEN

La enfermedad de Still en la infancia constituye un trastorno inflamatorio, de origen autoinmune, que se enmarca dentro del grupo de las artritis idiopáticas juveniles (AIJ), constituyendo probablemente la entidad más peculiar del grupo. Suele cursar en forma de brotes de actividad repetidos, intercalados por períodos de remisión. Presentamos el caso de un paciente varón de 13 años, diagnosticado de enfermedad de Still a los 2 años y medio, sin tratamiento actual, que consulta por fiebre alta persistente y malestar general, con diagnóstico de síndrome de activación macrofágica con rápida respuesta al tratamiento intensivo con glucocorticoides y ciclosporina.

Palabras clave: Síndrome de activación macrofágica, Enfermedad de Still, Síndrome febril

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil sistémica o enfermedad de Still supone aproximadamente el 10% de los casos de AIJ, aunque es el grupo en el que se encuentran los pacientes más graves y en el que adquieren especial relevancia las manifestaciones extra-articulares que, de hecho, son necesarias para establecer el diagnóstico. Con igual incidencia en ambos sexos, el 66% de los casos debutan antes de los 5 años. Clínicamente los brotes cursan con artritis, criterio imprescindible pero no constante al inicio, e importante afectación sistémica: fiebre alta intermitente de al menos 2 semanas de duración (debiendo haberse documentado que es diaria durante al menos 3 días), exantema maculo-papular evanescente, que característicamente aparece y desaparece con la fiebre, sin dejar lesión residual, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y serositis, la más frecuente es la afectación pericárdica. Analíticamente destaca la elevación de reactantes de fase aguda, anemia, leucocitosis, trombocito-

sis, hipergammaglobulinemia, e hiperferritinemia. La presencia de ANA varían entre un 10 y un 30%.

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación grave que puede aparecer en este contexto, caracterizada por hiperactividad reticuloendotelial descontrolada con hiperactividad inflamatoria potencialmente letal.

CASO CLÍNICO

Varón de 13 años, diagnosticado a los 2 años y medio de enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJS). Su enfermedad clínicamente se ha caracterizado por exantema cutáneo asalmonado, de predominio troncular y porción proximal de extremidades, persistente; episodios febriles, mono-oligoartritis y odinofagia, acompañado de elevación en plasma de leucocitos y reactantes de fase aguda (RFA), como la ferritina (Figura 1). Durante la evolución ha presentado 4 brotes de actividad, tratados con ácido acetilsalicílico, prednisona y metotrexate, no llevando ninguno en los últimos 10 meses

por permanecer asintomático.

Consultó por cuadro de 2 días de evolución de fiebre de hasta 40° C, tos escasa e improductiva, hiporexia y malestar general, sin sintomatología articular, orofaríngea ni a otros niveles, con una ferritina de 158 ng/mL (R.N. 15-150), VSG 33mm en 1ª hora y PCR 5,9 mg/dL (R.N. <0.5), sin otras alteraciones en la analítica. Se pautó prednisona 5mg/día v.o. Ante la falta de mejoría, a los 3 días se incrementó la prednisona a 20 mg/día, sin mejorar por lo que acudió a Urgencias. En analítica se objetivó discreta alteración de enzimas hepáticas (AST 165 U/L y ALT 112 U/L), con PCR similar. El estudio de sangre periférica, no objetivó blastos ni linfocitos activados y se informó como sugestivo de infección vírica. La radiografía de tórax sin alteraciones fue diagnosticado de neumonía atípica iniciándose claritromicina 500mg/12h. Tras 5 días sin presentar ninguna mejoría, el paciente ingresó por síndrome febril en paciente con AIJS, con un proceso infeccioso o un brote de actividad como principales diagnósticos diferenciales.

En la exploración a su ingreso el paciente estaba febril (Tª axilar de 38.8°C), presentando microadenopatías cervicales, auscultación cardiopulmonar normal, hepatomegalia de 3cm y esplenomegalia de 4-5cm, sin sinovitis, exantema ni signos de irritación meníngea, sin anomalías en exploración neurológica. La analítica realizada mostró los siguientes resultados: Leucocitos 6470/mm³ (Neutrófilos 1450, Linfocitos 4760), Hemoglobina 11.6 gr/dL, Hematocrito 34.4%, VCM 74.8 fL, plaquetas 107000/mm³, PCR 2.53, VSG 31, Ferritina de 30.555 ng/mL (con sideremia de 39 mcg/dL), bilirrubina total de 1.71 mg/dL (directa = 1.2 mg/dL), AST 562, ALT 465, GGT 353, LDH 5550 mg/dL (R.N. 240-480), triglicéridos 378 mg/dL, albúmina 2.8, fibrinógeno 145 (200-450) y dímero-D de 6.24. La ecografía abdominal confirmó la hepatoesplenomegalia, difusa, sin otras alteraciones. Otras pruebas realizadas (Rx Tórax, ecocardiografía, hemocultivos, uro y coprocultivo, cultivo de frotis faríngeo y serología de panel respiratorio (R. conorii, C. psittaci, C. pneumoniae, CMV, VEB, Legionella, M.

TABLA 1 ¹
LINFHISTIOCITOSIS HEMOCITOFÁGICAS (LH), CLASIFICACIÓN
LH de origen genético
<ul style="list-style-type: none"> - LH familiar (enfermedad de Farquhar) - Síndromes de inmunodeficiencia <ul style="list-style-type: none"> Sd Chediak-Higashi Sd Griscelli Sd linfoproliferativo ligado a X
LH adquiridas
<ul style="list-style-type: none"> - Por exposición a agentes exógenos (infecciones, toxinas...) <ul style="list-style-type: none"> Sd hemofagocítico asociado a infección (IAHS) - Relacionado con productos endógenos (metabolitos, daño tisular) - Enfermedades reumáticas <ul style="list-style-type: none"> Sd de activación macrofágica (SAM) - Procesos tumorales

TABLA 2 ¹⁰
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LINFHISTIOCITOSIS HEMOCITOFÁGICA
Enfermedad familiar o defecto genético conocido
Criterios clínico-analíticos (debe cumplir 5 de 8)
<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Esplenomegalia - Citopenia en 2 o más líneas celulares <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina < 9 gr/dl Plaquetas < 100 x 10⁹/l Neutrófilos < 1 x 10⁹/l - Hipertrigliceridemia ≥ 3 mmol/l en ayunas o hipofibrinogenemia < 1,5 gr/l - Ferritina ≥ 500 microgramos/l - sCD25 ≥ 2400 UI/ml - Disminución o ausencia de actividad de células NK - Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglio

TABLA 3 ¹¹
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE ACTIVACION MACROFAGICA EN LA ARTRITISIDIOPÁTICA JUVENIL SISTEMICA
Criterios de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> - Disminución del recuento de plaquetas (≤ 262 x 10⁹/l) - Aumento de GPT (> 59 UI/l) - Disminución de leucocitos (≤ 4 x 10⁹/l)
Criterios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción del SNC (irritabilidad, desorientación, letargia, convulsiones...) - Hemorragias (púrpura, sangrado gingival, etc.) - Hepatomegalia (≥ 3 cm por debajo del reborde costal)
Criterio histopatológico
-Evidencia de hemofagocitosis macrofágica en el aspirado medular

pneumoniae, VVZ, C. burnetii, VRS) fueron negativas.

Ante estos hallazgos se plantea la posibilidad de un Síndrome de activación macrofágica, por lo que se inicia tratamiento intravenoso con dexametasona 16mg/día y ciclosporina 175mg/12h, con rápida recuperación del estado general y quedando apirético al día siguiente. Dada la rápida respuesta se decidió no realizar estudio de médula ósea. Tras muy buena evolución en los días siguientes y mejoría analítica (leucocitos 6910, ferritina 399, LDH 512, GOT y GPT en rango de normalidad), se decidió alta hospitalaria.

DISCUSIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) constituye una de las formas secundarias dentro del grupo de linfocitosis hemocitofágicas (tabla 1), procesos caracterizados por infiltración multiorgánica de linfocitos T e histiocitos¹. En la etiopatogenia de estos procesos se implica el déficit de actividad citotóxica, algunos trabajos han atribuido dicha disfunción al déficit funcional y/o de síntesis de perforinas pudiendo asociar déficit poblacional y/o de actividad de células NK y linfocitos T CD 8^{1,8}, lo que permitiría un estímulo antigénico persistente con la consiguiente activación mantenida de la respuesta inmunológica, producción masiva y descontrolada de citoquinas e hiperproliferación celular. El SAM es una forma específica en el contexto de la enfermedad inflamatoria autoinmune, siendo su asociación más frecuente con la AIJIS, en algunas series se produce hasta en un 5-10% de estos casos, pudiendo aparecer en el contexto de otros procesos tales como Still del adulto, LES, dermatomiositis, Kawasaki, etc. Son muy diversos los factores que en este contexto se han asociado a la aparición del SAM (infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, parasitosis y un amplio grupo de fármacos).

Clínicamente estos procesos se caracterizan por fiebre prolongada que no cede a pesar de antibióticos, que suele diferir de la fiebre habitual de la AIJIS en que no sigue el patrón habitual en picos, manifestaciones cutáneas (rash, paniculitis), síndrome hemorrági-

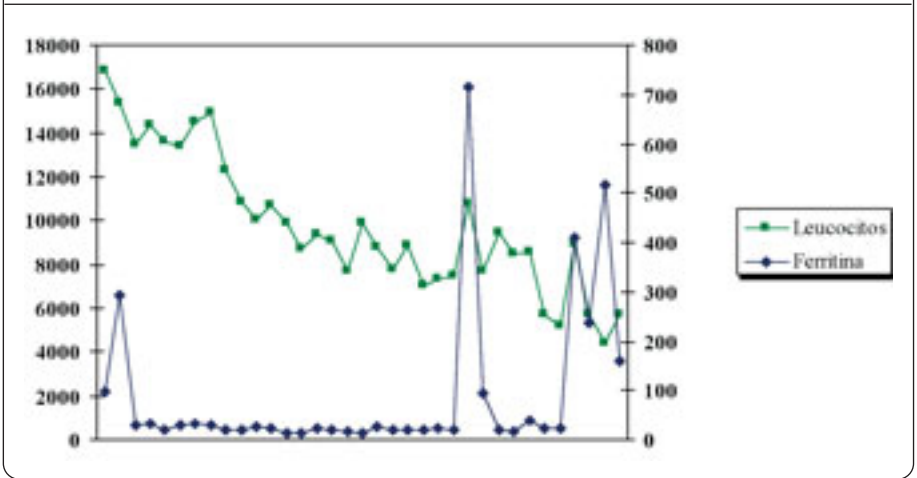
co (epistaxis, hemorragia digestiva, lesiones purpúricas, etc.), hepatoesplenomegalia que puede acompañarse de ictericia y ascitis; pancreatitis aguda, linfadenopatía generalizada, afectación del SNC (cefalea, letargia, irritabilidad, convulsiones, pudiendo llegar al coma) Se describen como menos frecuentes la afectación pulmonar (infiltrados de naturaleza inflamatoria, derrame pleural, distrés respiratorio), afectación cardíaca (miocardiopatía dilatada, pericarditis) y la afectación renal (fracaso renal agudo oligoanúrico, sd. nefrótico). Característicamente la artritis suele estar ausente. Analíticamente se caracteriza por la presencia de hipoalbuminemia, hipertransaminemia e hiperbilirrubinemia, marcada elevación de ferritina, aumento de LDH, descenso de VSG (en relación con hipofibrinogenemia), citopenia (puede afectarse cualquiera de las tres series y puede darse cualquier combinación de éstas), alteraciones de coagulación (con descenso de todos los factores y del fibrinógeno, prolongación de TP, APTT y elevación de dímero-D y los productos de degradación de la fibrina, como reflejo de la coagulopatía que suele instaurarse ya desde las primeras horas de evolución), niveles extremadamente elevados de IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF-alfa, IFN-gamma, GM-CSF, entre otras citoquinas.

Desde el punto de vista diagnóstico se han propuesto una serie de criterios clínicos, analíticos y anatomopatológicos pendientes de validación (tablas 2 y 3), es un diagnóstico en ocasiones difícil dado que los síntomas pueden ser difícilmente distinguibles de los presentes en periodos de actividad de la enfermedad de Still, los datos analíticos pueden quedar parcialmente enmascarados por el proceso de base, la característica hemofagocitosis no se objetiva hasta en un 50% de casos, y parámetros como la cuantificación de la actividad de las células NK y la determinación de sCD25 requieren técnicas escasamente disponibles.

La primera línea de tratamiento la constituyen los corticoides a dosis altas, sin embargo hay bastantes diferencias en la literatura en lo que las dosis admi-

FIGURA 1

EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS (1996-2007)



nistradas se refiere, desde dosis de metilprednisolona de 2mg/kg/día hasta pulsos de 20-30 mg/kg/día ó 1 gr/m2/día, durante 3-5 días, lo que dependerá de la gravedad del cuadro clínico. En formas corticorresistentes o graves se asocia ciclosporina, inicialmente IV en perfusión continua, en dosis de 2-5 mg/kg/día (máximo 7 mg/Kg/día), con posterior continuación oral. En casos refractarios se ha comunicado respuesta anecdótica a la administración de inmunoglobulinas IV, globulina antitimocítica, etopósido, plasmaféresis, así como a etanercept (6,9), infliximab³ y anakinra¹⁴.

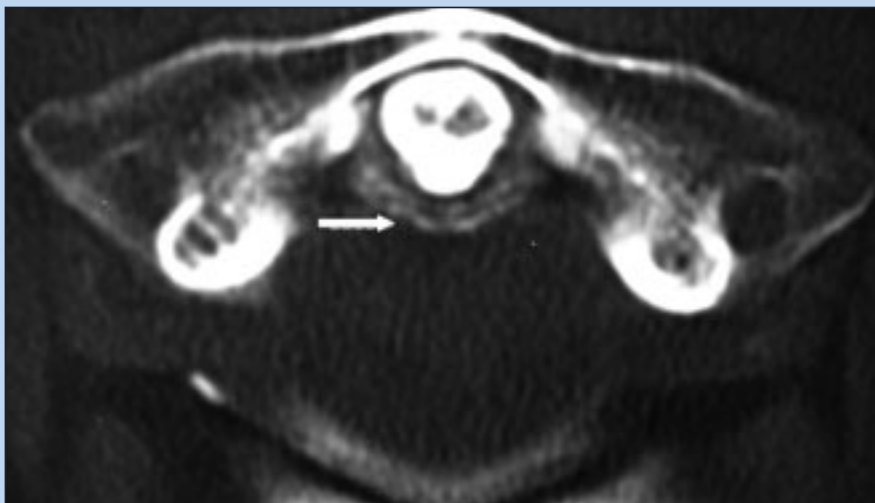
Con todo ello el síndrome de activación macrofágica constituye un cuadro potencialmente letal, mortalidad 8-22% de casos, con una tasa de recurrencias que oscila de 1 a 16%, en el que principal determinante pronóstico es la rapidez en la instauración del tratamiento, por lo que el aspecto fundamental en el manejo de estos pacientes es la alerta permanente ante la presencia de manifestaciones sugestivas de esta complicación^{1,12,13}.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.
 2.- Villanueva J. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R30-R37.

3.- Makay B. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Feb;50(2):419-21.
 4.- Prahald S, Bowe KE et al. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *Journal of Rheumatology* 2001; 28: 2120-4.
 5.- Henzan T. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2006 Jan;81(1):59-61.
 6.- Stéphan JL. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 1285-92.
 7.- García Consuegra J. Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Pediatr* 2008; 68 (2): 110-6.
 8.- Janka GE. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004; 124:4-14.
 9.- Ravelli A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr* 2005; 146:598-604.
 10.- Arlet JB. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-1601.
 11.- Cortis E. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Pædiatrica* 2006; 95 Suppl 452: 38-41.
 12.- Kounami S. Macrophage Activation Syndrome in Children with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. *Acta Haematol* 2005;113:124-129.
 13.- Sawhney S. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-426.
 14.- Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):2081-4.

GALERÍA DE IMÁGENES



Calcificación del ligamento transverso

Ivorra J, Senabre JM, Fernández-Llano N, Valls E, Chalmeta C, Alegre JJ, Beltrán E, Muñoz S, Rueda A, Román JA. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

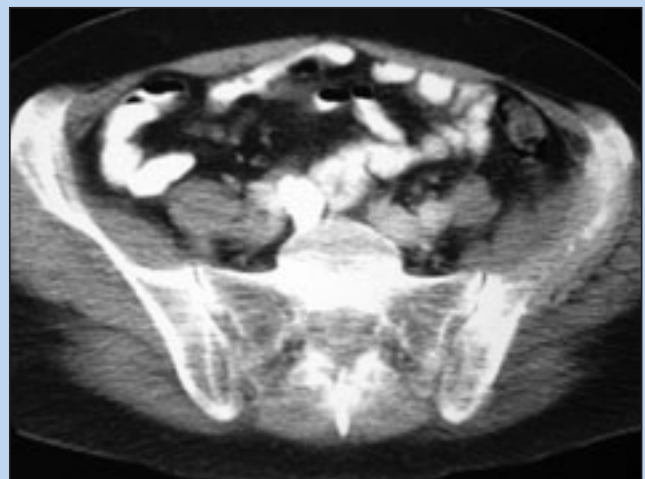
Calcificación del ligamento transverso del atlas en paciente con condrocalcinosis.

Metástasis óseas en el carcinoma de mama

Rosas J, Martín R, Santos G. Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.



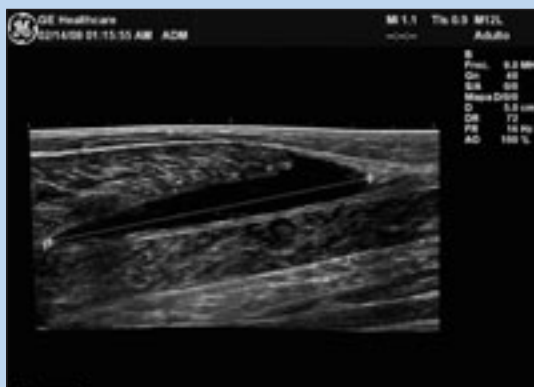
1. RX Pelvis AP. Lesión lítica destructiva y agresiva afectando hemipelvis y tercio proximal de fémur izquierdo.



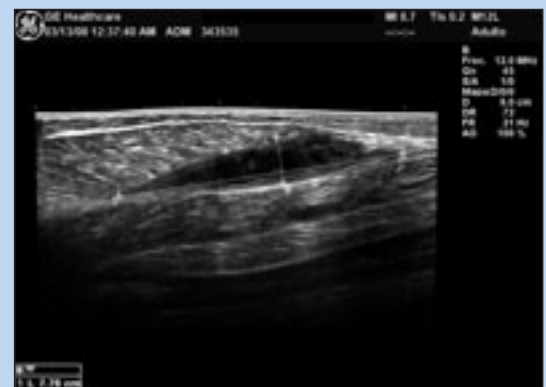
2. TAC pélvico. Lesión lítica destructiva en pala ilíaca izquierda, en paciente con carcinoma de mama.

Rotura gemelo interno

Alegre Sancho JJ. Hospital Dr Peset, Valencia



1. Rotura gemelo interno. Estudio ecográfico basal (7 días de evolución). Longitudinal.



2: Rotura gemelo interno. Estudio ecográfico de control, 1 mes después. Longitudinal.

¿Es seguro el tratamiento anti-TNF α en pacientes infectados con virus hepáticos

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

*Sección de Reumatología - Hospital Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Dra. Nagore Fernández Llanio - Sección Reumatología - Hospital Dr Peset - Avda Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

INTRODUCCIÓN

Las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC), son endémicas en casi todo el mundo, por lo que para los reumatólogos, no es raro tratar pacientes con artropatías inflamatorias e infección crónica por un virus hepático. Hasta hace poco tiempo, las hepatitis virales se consideraban contraindicaciones relativas para el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad "clásicos" (FAMEs). Actualmente nos interesa saber que ocurre si utilizamos terapia anti-TNF α , en estos pacientes. El tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) y de las espondiloartropatías, implica el uso de fármacos inmunosupresores, lo que conlleva un riesgo potencial de empeorar el pronóstico de una infección viral. En la hepatitis B crónica, existe un aumento de TNF α tanto sérico como en el hepatocito. Estudios con modelos murinos demuestran que los ratones que no tienen TNF α , presentan un defecto en la proliferación de linfocitos T citotóxicos específicos para el VHB. Por este motivo, se piensa que el TNF α tiene un papel en el aclaramiento y control del VHB, por lo que el tratamiento anti-TNF α , teóricamente podría empeorar un infección crónica por VHB^{1,2,3}. Sin embargo, en el caso de la hepatitis C, hay evidencia de que en los pacientes infectados por VHC también existe un aumento del nivel de TNF α , pero que este nivel elevado se correlaciona con el aumento de transaminasas. Este hallazgo sugiere que el TNF α está implicado en la patogenia y la destrucción del hepatocito en las hepatitis C⁴.

PREGUNTA

¿Es seguro utilizar una terapia anti-TNF α en pacientes con una infección por VHB y/o VHC?

ESTRATEGIA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica cruzando los términos anti-TNF α y VHB, VHC, virus hepáticos, hepatitis víricas, en PUBMED y la Biblioteca Cochrane Plus.

1. Con respecto al VHB se han encontrado:

a) Diecisiete casos publicados de pacientes con infección crónica por VHB, entendida ésta como presencia de Ag-VHBs positivo de forma persistente durante más de 6 meses, \pm elevación de transaminasas, \pm niveles séricos positivos de VHB-ADN. Casi todos los casos publicados fueron tratados con infliximab, 1 con etanercept, y otro primero con etanercept y posteriormente con adalimumab.

b) Casos aislados de reactivación del VHB al iniciar tratamiento con infliximab⁵ o etanercept⁶ en pacientes con Ag-HBs negativo. Se trata de una complicación infrecuente por lo que no disponemos de suficiente información para recomendar un tratamiento profiláctico, de forma rutinaria en estos pacientes⁷.

2. Con respecto al VHC se han encontrado:

a) Diez artículos con series de casos de pacientes. Uno de los artículos describe 2 pacientes con crioglobulinemia mixta asociada a VHC, tratados con infliximab. En este artículo no se describe la evolución de la función hepática,

ni la carga viral, por lo que no se pueden obtener datos concluyentes del mismo⁸. Los otros 9 artículos describen un total de 34 casos, de los cuales aproximadamente el 70 % fue tratado con etanercept, y el resto con infliximab^{9,10,11,12,13,14,15,16,17}. Solamente se ha encontrado un caso publicado de VHC y tratamiento combinado de ciclosporina A y adalimumab¹⁴, y otro en el que tras un fracaso terapéutico con etanercept, se cambió el tratamiento por adalimumab¹³.

b) Dos comunicaciones breves cada una describiendo un paciente, ambos siguieron tratamiento con etanercept^{18,19}.

c) Dos estudio prospectivo de 8 y 9 pacientes cada uno, tratados con infliximab o etanercept^{12,20}.

d) Un ensayo clínico aleatorizado y controlado que incluye a 19 pacientes con VHC, tratados con etanercept²¹.

RESULTADOS

1. Hepatitis B

Únicamente en uno de los casos clínicos los niveles séricos de VHB-ADN desaparecieron con el tratamiento con infliximab. Se trata de un paciente con AR, amiloidosis renal e infección crónica por VHB²².

En 2 casos en los que se utilizó el infliximab junto con metotrexato (MTX), se produjo una reactivación de la infección por el VHB, que se documentó por elevación de las transaminasas, así como por el aumento del nivel sérico de ADN viral (previamente estable o indetectable)^{23,24}. En uno de estos casos se discontinuó el tratamiento con infliximab y MTX, y se añadió lamivudina, consiguiéndose la normalización de las transaminasas y niveles indetectables de VHB-ADN. En el otro caso se añadió también lamivudina, sin suspender el infliximab ni el MTX, consiguiéndose igualmente la normalización de las transaminasas y niveles indetectables de VHB-ADN. En otro caso en el que se utilizó infliximab junto con 6-mercaptopurina, el comportamiento del VHB fue igual al suspender los tratamientos inmunosupresores y añadir lamivudina²⁵.

Un paciente que tenía enfermedad de Still del adulto, y que siguió tratamiento con MTX e infliximab, desarrolló una hepatitis fulminante 10 días después de la segunda infusión de infliximab, precisando un trasplante hepático. La hepatitis fulminante se consideró una reacción medicamentosa, ya que los niveles de VHB-ADN se mantuvieron negativos, y la biopsia hepática fue negativa para VHB²⁶.

Existen 4 casos en los que se ha utilizado infliximab, sin combinarlo con MTX, en los que se ha reactivado la infección crónica por VHB^{27,28,29} y un único caso en el que la infección crónica no se reactivó tras 4 años de tratamiento anti-TNF α (los niveles de VHB-ADN eran negativos antes del tratamiento, y se mantuvieron negativos durante al menos 4 años)²⁹.

En otros 7 casos publicados, el anti-TNF α se administró concomitantemente con lamivudina. En ninguno de estos 7 casos se reactivó la infección por VHB^{7,13,19,30,31}.

2. Hepatitis C

De los 36 casos descritos en series de casos y comunicaciones, 28 pacientes tenían AR, 3 tenían enfermedad de Crohn, y 5 pacientes tenían artritis psoriásica. En ninguno de estos casos se objetivó una reactivación de la infección crónica por VHC tras el inicio de la terapia anti-TNF α . Los casos están documentados con análisis con función hepática normal y/o una carga viral estable.

En los 2 pequeños estudios prospectivos realizados, se sigue a los pacientes 4 y 3 meses. No se observan cambios significativos ni en el nivel de transaminasas, ni en la carga viral. Incluso en 7 de los 8 pacientes del primer estudio, se observó un descenso de la carga viral, aunque éste no fue estadísticamente significativo.

El ensayo clínico realizado incluye a 50 pacientes con infección crónica por VHC. 32 pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento con interferón, ribavirina y placebo, y 19 fueron randomizados para recibir interferón, ribavirina y etanercept. Se observó que

la negativización del RNA-VHC ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes que siguieron tratamiento con etanercept (63%) que en los controles (32%). Además, más pacientes en el brazo de etanercept normalizaron sus cifras de transaminasas en la semana 24.

CONCLUSIONES

En la hepatitis B el TNF α promueve el aclaramiento del virus, por lo que el tratamiento anti-TNF α facilita su reactivación. Sin embargo, basándonos en los casos publicados, se observa que el tratamiento inmunosupresor combinado con lamivudina, puede estabilizar la infección por el VHB.

En la hepatitis C, el TNF α está directamente implicado en el daño hepático. Basándonos en los casos y los estudios publicados, parece que el tratamiento anti-TNF α no sólo resulta seguro, sino que la combinación del tratamiento antiviral y anti-TNF α puede resultar beneficiosa para ambas patologías, la infecciosa y la autoinmune. Con la combinación parece incluso conseguirse minimizar los efectos secundarios del tratamiento con interferón- α .

En la actualidad no existen guías de consenso sobre la estrategia que debe seguirse en los casos de hepatitis víricas. Basándonos en la evidencia publicada, se debe recomendar la realización de screening de virus hepáticos a todos los pacientes. En el caso de los pacientes con infección crónica por VHB, la mayor parte de los autores recomienda administrar un fármaco anti-viral, precediendo o de forma simultánea, al tratamiento anti-TNF α , y mantenerlo durante 6 meses tras la suspensión del tratamiento. Sin profilaxis, las reactivaciones víricas en estos pacientes se producen entre el 20 y el 50% de las veces, y son más comunes cuando el tratamiento incluye corticoesteroides. Los datos de los que disponemos se han obtenido utilizando principalmente lamivudina, pero en el caso de los pacientes reumatológicos en los que el tratamiento inmunosupresor se mantiene de forma crónica, la aparición de mutaciones que le confieran al virus resistencia frente a

la lamivudina, es una preocupación. La AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) recomienda utilizar entecavir (o adefovir) en los pacientes en los que se prevea un tratamiento inmunosupresor superior a 12 meses⁷.

En el caso del VHC, el tratamiento anti-TNF α parece seguro, e incluso beneficioso, aunque los datos de los que disponemos son todavía preliminares. En cualquier caso, un seguimiento periódico de la función hepática y de la carga viral es totalmente necesario tanto en los pacientes con hepatitis víricas por VHB, como por VHC.

Debemos también tener en cuenta que el tratamiento inmunosupresor deberá retirarse paulatinamente y con precaución, ya que su suspensión podría provocar una reactivación hepática^{27,32}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Torre D, Zeroli C, Giola M, et al. Serum levels of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis*. 1994;18:194-8.
- 2.- Fang JW, Shen WW, Meager A, Lau JY. Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:748-53.
- 3.- Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*. 2003;77:2469-76.
- 4.- Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*. 1997;42:2487-94.
- 5.- Madonia S, Orlando A, Scimeca D et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:508-9.
- 6.- Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int*. 2008;28:718-20.
- 7.- Lok AS, McMahon BJ. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
- 8.- Chandesaris MO, Gayet S, Schleinitz N, et al. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:532-3.
- 9.- Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum*. 2004;51:800-4.
- 10.- Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol*. 2004;31:107-9.

- 11.- Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:504-5.
- 12.- Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:191-2.
- 13.- Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:580-4.
- 14.- Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatolog Treat.* 2003;14:229-32.
- 15.- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078-82.
- 16.- Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1294-7.
- 17.- Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1127-9.
- 18.- Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:361-2.
- 19.- Niewold TB, Gibofsky A. Concomitant interferon-alpha therapy and tumor necrosis factor alpha inhibition for rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2335-7.
- 20.- Marotte H, Fontanges E, Bailly F, et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:97-9.
- 21.- Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:315-22.
- 22.- Anelli MG, Torres DD, Manno C, et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2519-20.
- 23.- Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:686-7.
- 24.- Wendling D, Auge B, Bettinger D, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:788-9.
- 25.- Ojiri K, Naganuma M, Ebinuma et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol.* 2008;43:397-401.
- 26.- Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:1624-5.
- 27.- Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2005;50:163-6.
- 28.- Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363-5.
- 29.- Sakellariou GT, Chatzigiannis I. Long-term anti-TNFalpha therapy for ankylosing spondylitis in two patients with chronic HBV infection. *Clin Rheumatol.* 2007;26:950-2.
- 30.- Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 2:18-24.
- 31.- Del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, et al. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:701-2.
- 32.- Colbert C, Chavarría A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1453-4.

Bloqueo cardiaco congénito y anti-Ro: ¿Se puede prevenir?

ROSAS J, SANTOS G, MARTÍN R

Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante

Correspondencia: José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ j.rosas.gs@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El lupus neonatal (LN), es una enfermedad autoinmune adquirida que afecta al 2-5% de los hijos de madres portadoras en su suero de los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, que de forma pasiva cruzan la placenta¹. El lupus sistémico, el síndrome de Sjögren y la collagenopatía indiferenciada son las enfermedades más frecuentes asociadas a la presencia de estos anticuerpos.

La manifestación clínica más grave del LN es la aparición del bloqueo cardiaco congénito (BCC). En la población general sin anomalías cardíacas estructurales,

afecta a 1 de cada 20.000 neonatos, aunque en la mayor parte de los casos (90%) se asocian a la presencia de los anti-Ro y/o anti-La en la madre. Sin embargo, el 50% de las madres no presentan ninguna enfermedad sistémica cuando se descubre el bloqueo cardiaco en los niños, aunque al menos la mitad de ellas desarrollará alguna enfermedad sistémica a lo largo de los 3 años siguientes².

La incidencia del BCC entre los hijos de madres portadoras del anticuerpo anti-Ro es del 1-2%, pero si están presentes los anti-La, la incidencia aumenta al 5%³.

Ante un hijo con BCC, el riesgo de recurrencia en próximos embarazos aumenta 10 veces (equivalente al 16%)⁴.

La fisiopatología del BCC, se basa en el paso transplacentario de los anticuerpos a partir de la 12-14 semana de embarazo. Estos anticuerpos contra las proteínas Ro y La intracelular se fijan de forma específica a las células del sistema de conducción cardíaco fetal. A mayor título de anticuerpos, mayor riesgo de afectación. La lesión más común se localiza a nivel del nodo aurículo-ventricular⁵. Diversos datos señalan al BCC de causa autoinmune. Estudios inmunohistoquímicos demuestran fijación de IgG y complemento en el miocardio así como infiltrado mononuclear. Por otra parte, se ha demostrado que la IPGH de los Antic-Ro y Antic-La de madres con hijos que han presentado BCC, son arritmogénicos⁶. De hecho, hay casos en los que se ha demostrado bradicardia sinusal sin BCC completo en fetos de madres portadoras de anti-Ro.

El BCC se suele detectar como bradicardia fetal entre la semana 16 y antes de la semana 24 de embarazo. Con bradicardia

importante puede detectarse hidrops fetal, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca, que ensombrece claramente el pronóstico. La mortalidad perinatal alcanza al 30%, e incluso puede ser mayor si se asocia a fibroelastosis endocárdica o a la aparición de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca². La mayoría de los niños que sobreviven van a necesitar un marcapasos al nacer.

Se debe realizar estudios de ecografía con Doppler y electrocardiografía fetal adecuados para detectar el BCC a partir de la semana 16 de embarazo, o antes si tecnológicamente es posible, para la detección de los diferentes tipos de grado de bloqueo hasta el bloqueo completo. La identificación precoz de bloqueos de primer grado son de mucho interés, puesto que su detección nos avisa de la presencia de enfermedad y señala pacientes para tratamiento precoz, antes de que evolucione a grados más graves de bloqueo, pues una vez que el BCC es completo ya es irreversible.

El tratamiento se ha basado en el uso de corticoides fluorados (betametasona, dexametasona), que no son metabolizados en la placenta. No se aconseja su uso de manera profiláctica en las madres con anti-Ro/anti-La, incluso si han presentado previamente un BCC completo. Algunos autores señalan la posible utilidad de inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis asociadas a corticoides para evitar la aparición del BCC.

PREGUNTA

Ante una paciente que presenta anticuerpos anti-Ro/anti-La, se nos plantean 2 preguntas:

1. ¿Se aconseja algún tratamiento en las mujeres con estos anticuerpos sin antecedentes de BCC en embarazos previos?
2. ¿Se puede evitar el BCC en mujeres con antecedentes previos?

ESTRATEGIA

Para intentar responder a las preguntas, se ha realizado una búsqueda sistemática en PUBMED y la BIBLIOTECA COCHRANE, se han utilizado sin marcar ningún límite los términos MESH: congenital heart block combinándolo con anti-SSA (81 citas), con anti-Ro (191 citas) y con lupus neonatal (347 citas).

SELECCIÓN DE ES ESTUDIOS

De las citas bibliográficas obtenidas, ninguna correspondía a ensayos clínicos aleatorizados o a metaanálisis. Se comentarán a continuación los estudios clínicos, habitualmente series de casos, que puedan ser de utilidad para las preguntas planteadas.

Pacientes con anti-Ro/anti-La sin antecedentes previos de BCC

1) Tratamiento con corticoides

- En 1995, Buyon JP, publicó los resultados de 19 neonatos que fueron tratados con dexametasona tras el diagnóstico del BCC⁷. Uno de los fetos con un bloqueo de segundo grado revirtió a ritmo sinusal con el tratamiento; y casos con bloqueos de tercer grado presentaron mejoría del grado de bloqueo cardíaco. Los autores aconsejan el uso de corticoides fluorados, que atraviesan la placenta, para el tratamiento prenatal del BCC.

- El estudio del grupo de Shinohara K⁸, publicado en 1999, presenta los resultados del uso de corticoides en 87 embarazos de 40 mujeres con anti-Ro/anti-La, con alto riesgo de BCC (niveles elevados de anti-Ro, antecedente previo de BC o ambos). Ninguno de los 26 neonatos (0%) que sus madres recibieron corticoides antes de la semana 16 de embarazo presentaron BCC (pauta: 15-20 mg/día de prednisolona antes de la semana 16, para reducir a 10 mg/día o menos, durante el resto del embarazo). Sin embargo, 15 de los 61 neonatos (25%) que sus madres no recibieron corticoides durante el embarazo o que los iniciaron después de la semana 16 de embarazo, presentaron BCC. Una vez que el BCC era completo, no respondió a los corticoides.

- Jaeggi ET et al, en un estudio retrospectivo, incluyen pacientes con BCC completo diagnosticados durante los años 1965 a 1998⁹. La mortalidad por BCC alcanzó al 43% de los fetos en esta serie, a pesar del tratamiento recibido con corticoides. Sin embargo, no se ofrecen detalles como la semana de inicio del tratamiento, etc.

- Posteriormente el mismo grupo presenta los resultados de supervivencia de 37 fetos consecutivos que presentaron BCC completo tratados o no con dexametasona¹⁰. La supervivencia fue del 90% en el

grupo tratado con dexametasona (4-8 mg/día durante 2 semanas, para continuar con 4 mg/día y en el tercer trimestre 2 mg/día), frente al 46% de los no tratados con dexametasona ($p < 0.02$).

2) Tratamiento con Plasmaféresis

Con respecto al uso de plasmaféresis se han notificado resultados en casos aislados, habitualmente con buenos resultados¹¹.

En un estudio sobre 15 embarazos de pacientes con anti-Ro/anti-La, se realizaron plasmaféresis. En la única paciente en la que no disminuyeron los niveles de anticuerpos, sino que por el contrario aumentaron, el neonato presentó BCC completo¹².

Pacientes con anti-Ro/anti-La con antecedentes previos de BCC

1) Tratamiento con Inmunoglobulinas iv y corticoides

- En el estudio de Kaaja R, publicado en el 2003¹³, se evalúa el tratamiento con inmunoglobulinas iv asociado a prednisona, en 8 pacientes (5 de ellas padecían síndrome de Sjögren), con antecedente previo de BCC completo. Una de las pacientes recibió Ig pero rechazó el tratamiento con prednisona. Las pacientes recibieron 1 gr/Kg de Ig iv, la semana 14 y 18 de embarazo. La prednisona se inició con 40 mg diarios en la semana 14 de embarazo, disminuyendo a 20 mg la semana 16 y desde la semana 24 permanecían con una dosis de 10 mg diarios el resto del embarazo. Uno de los 8 fetos (12.5%), presentó BCC completo y correspondió con la madre que no recibió prednisona durante el embarazo. En 6 de las 8 pacientes los niveles de anti-Ro disminuyeron.

Los autores concluyen que aunque el número de pacientes es escaso, sus resultados apuntan a que las Ig asociadas a prednisona administradas de forma precoz, pueden disminuir la incidencia de BCC completo.

- El estudio del grupo de Tran HD¹⁴, demuestra en un modelo animal, los que que recibieron anti-Ro con Ig iv presentaron menor tasa de anti-Ro fetal que las que no recibieron Ig iv, y además las que recibieron Ig presentaron menor afectación cardíaca.

2) Tratamiento con Plasmaféresis y corticoides

Con respecto al uso de plasmaféresis se han notificado buenos resultados en casos aislados¹⁵.

CONCLUSIONES

1. Los embarazos de mujeres con anti-Ro/anti-La, deben ser vigiladas estrechamente mediante ecografía con Doppler, cada 2 semanas al menos a partir de la semana 16 de gestación, para la detección precoz de alteraciones cardíacas.

2. Si bien en general, la recomendación es usar los corticoides no fluorados (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) en las complicaciones maternas y los corticoides fluorados (dexametasona, betametasona), en las complicaciones fetales, los estudios revisados han demostrado resultados con ambos tipos de corticoides.

3. En los embarazos de madres con anti-Ro/anti-La sin antecedentes previos de BCC, deben recibir tratamiento con corticoides si se demuestra la presencia de BCC, incluyendo los bloqueos cardíacos de primer o segundo grado.

4. En los embarazos de madres con anti-Ro/anti-La sin antecedentes previos de BCC, no se recomienda el tratamiento profiláctico rutinario con corticoides porque

la aparición de BCC es poco frecuente y su uso lleva riesgos asociados.

5. En los embarazos de madres con anti-Ro/anti-La, con antecedente previo de BCC, para prevenir la recurrencia del BCC, hay series de casos que apoyan el uso de corticoides asociado a inmunoglobulinas iv e incluso plasmaféresis, desde la semana 16 de gestación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Buyon JP, Rupel A, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes. *Lupus* 2004;13:705-712)
- 2.- Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994;120:544-551.
- 3.- Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E et al. Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* 2004;31:2480-2487.
- 4.- Brucato A, Frassi M, Franceschini F et al. Risk of congenital heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-18325.
- 5.- Ho SY, Esscher E, Anderson RH, Michaelsen M. Anatomy of congenital complete heart block and relation to maternal anti-Ro antibodies. *Am J Cardiol* 1986;58:291-294.
- 6.- Jayaprasad N, Johnson F, Venugopal F. Congenital complete heart block and maternal connective tissue disease. *International Journal of Cardiology* 2006;112: 153-158.
- 7.- Buyon JP, Waltuck J, Kleinman C, Copel J. In utero identification and therapy of congenital heart block. *Lupus* 1995;4:116-21.
- 8.- Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, et al.

Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999;93:952-957.

9.- Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block A single Institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:130-137.

10.- Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;110:1542-1548.

11.- Buyon JP, Roubey R, Swersky S, Pompeo L, Parke A, Baxi L, et al. Complete congenital heart block: Risk of occurrence and therapeutic approach to prevention. *J Rheumatol* 1988;15:1104-1108.

12.- Miyakata S, Takeuchi K, Yamaji K, et al. Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SS-A/Ro antibody and anti-SS-B/La antibody. *Ryumachi*. 2001;4:726-735.

13.- Kaaja R, Julkunen H. Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:280-281.

14.- Tran HD, Cavill D, Buyon JP, Gordon TP. Intravenous immunoglobulin and placental transport of anti-Ro/La antibodies: comment on the letter by Kaaja and Julkunen. *Arthritis Rheum* 2004;50:334-340.

15.- Yang Ch, Chen JY, Lee SCh, et al. Successful preventive treatment of congenital heart block during pregnancy in a woman with lupus erythematosus and anti-Sjögren's syndrome A/Ro antibody. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:365-369.

¿Cuál es el papel de los bifosfonatos en el tratamiento de la osificación heterotópica?

SANTOS G, ROSAS J, MARTÍN R

Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante

Correspondencia: Gregorio Santos - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ santos_gre@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La osificación heterotópica (OH, ectópica y patológica) consiste en el desarrollo de tejido óseo en estructuras donde normalmente está ausente. Se caracteriza por dolor y limitación de la movilidad articular. Su incidencia, clíni-

camente significativa, varía entre el 15 y el 20% después de ciertos procedimientos quirúrgicos, como la artroplastia de cadera y rodilla o el reemplazo de discos vertebrales¹, pacientes inmovilizados por lesiones medulares, etc. La cadera se afecta en un 77% de los pacientes

pero representa un 56% de las articulaciones afectas².

La fisiopatología del proceso muestra un periodo inicial caracterizado por edema local, dolor, limitación funcional y a veces eritema, acompañado de fiebre^{3,4}. La evolución hacia un hueso maduro suele aparecer durante los 6 meses posteriores⁵, desarrollando anquilosis articular e incluso complicaciones neurológicas y vasculares por mecanismos de compresión⁶.

La sospecha clínica precoz, se basa en el reconocimiento de los pacientes en situación de riesgo para el desarrollo de OH: encamados después de cirugía ortopédica o traumatismo medular, que ya han desarrollado previamente OH, con Hiperostosis vertebral idiopática difusa ó Espondilitis anquilopoyética, que desarrollan dolor, limitación funcional articular, acompañados de la ele-

vacación de la VSG, PCR, FA sérica, ó CPK. La zona osificante se puede detectar por Gammagrafía ósea o ecografía¹⁷, adelantándose hasta 4 a 6 semanas a la radiología simple².

Diversas estrategias se han propuesto para su manejo, con resultados dispares. Sin embargo, se debe incidir en intentar la prevención de la osificación en pacientes en situación de riesgo, con medidas preventivas (tanto primarias como secundarias) y tratamiento, cuando ya han aparecido. Dejando al margen la posibilidad de su remoción quirúrgica y la utilidad de la administración de radioterapia local, los antiinflamatorios han mostrado ampliamente su utilidad en la prevención si se administran en el perioperatorio de pacientes sometidos a artroplastia de cadera⁷ y rodilla. Algunos estudios han postulado el uso de los bifosfonatos.

Hay datos que indican que el tratamiento precoz con AINEs y etidronato tendría un efecto beneficioso en el control sintomático y en la progresión de la enfermedad, evaluadas funcionalmente, mediante la evolución de los marcadores de remodelado óseo y de la evolución de la imágenes de la Gammagrafía ósea¹⁸⁻²⁰.

En general, el tratamiento farmacológico de la OH tiene mayor probabilidad de ser eficaz si se inicia antes de que sea detectable en la radiografía simple, pero debemos ser cautos al considerar la capacidad de las intervenciones farmacológicas (incluido el etidronato y cualquier otro bifosfonato) para modificar la evolución natural a largo plazo de la OH en desarrollo o establecida^{7,8}.

Se ha sugerido que el etidronato disódico actúa al retardar, y no prevenir, la mineralización de la OH. Esta mineralización puede ocurrir en muchos casos después del cese del tratamiento, anulando el beneficio del etidronato disódico en el grado de OH final^{21,22}. Además la utilización del mismo viene limitada por la no disponibilidad actual del etidronato endovenoso, la difícil dispensación y efectos adversos que podemos suponer al tratamiento oral con dosis elevadas (en algunos ensayos se usaron tratamiento iniciales de 300 mg al día endovenosos durante 3 días seguidos de

20 mg/kg/día durante 6 meses²³).

PREGUNTA

Las preguntas a intentar contestar serían las siguientes.

1. ¿Disponemos de tratamiento para los pacientes con Osificación Heterotópica?
2. ¿Cuál es el papel de los bifosfonatos y de los AINE?

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se utilizó como estrategia de búsqueda el término [Mesh]"Ossification, Heterotopic":

1. Encontramos en la Biblioteca Cochrane Plus 2 revisiones sistemáticas: una de ellas sobre los AINES en la prevención de la OH después de artroplastia de cadera, y la segunda revisión sobre el etidronato⁶, más correctamente sobre intervenciones farmacológicas en el manejo de la OH aguda^{7,8}.

2. En PubMed, hemos detectado recogidas hasta Junio de 2008, 5.620 artículos. Estableciendo como límites: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, se redujo esta cifra a 156 artículos. Como Criterio de selección se aceptaron los ensayos controlados o no, que evaluaron la eficacia de la medicación usada para el tratamiento de la OH aguda (confirmada por escintigrafía ósea, ecografía ó radiografía). Si eliminamos los artículos que hablan exclusivamente de procedimientos quirúrgicos, quedan 70 trabajos. Solo 7 de ellos incluyen bifosfonatos: 1 para pamidronato y 6 para etidronato (solo 2 fueron incluidos en la Revision Cochrane).

RESULTADOS

1.- ¿Son útiles los bifosfonatos en el tratamiento de la Osificación Heterotópica?

Observaciones iniciales sugirieron el posible efecto de los bifosfonatos en la prevención del desarrollo de OH al bloquear la transformación del fosfato cálcico amorfo en cristales de hidroxiapatita⁹. Así, la eficacia del etidronato oral fue evaluada en la prevención del desarrollo y progresión del fenómeno de OH¹⁰⁻¹³.

Estudios con Etidronato

La Revisión Cochrane⁸ incluye dos ensayos aleatorios que comparan el etidronato disódico (EHDP, nombre genérico de disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate) versus placebo^{9,13}. Solo el estudio de Ono¹³, con 92 pacientes que presentaban OH en el contexto de lesión medular; mostró eficacia con este fármaco en la prevención de la progresión del grado de OH radiográfico, con un riesgo relativo (RR) 1,50 (IC del 95%: 1,16 a 1,93), frente al RR de 1,48 (IC 95%: 0,78 a 2,84) del estudio de Stover⁽⁹⁾; y una probabilidad significativamente mayor de mejora en el grado establecido de OH (RR 2,78(13); IC 95%: 1,66 a 4,66, frente a un RR 0,71; IC 95%: 0,20 a 2,53⁸).

En un amplio trabajo que reúne 200 artroplastias de cadera, Thomas y Amstutz^{11,12}, concluyen como ineficaz el efecto del EHDP, puesto que solo consigue demorar el proceso de mineralización mientras es administrado, sin mejorar el resultado funcional final.

En otros artículos encontramos ensayos clínicos no comparados con placebo, y series de pacientes que recibieron tratamiento con EHDP, con utilidad clínica del EHDP, aun con la reserva de su mecanismo de acción.

Estudios con Pamidronato

Atraídos por el hipotético efecto de los bifosfonatos más potentes, encontramos un estudio observacional¹⁴, que muestra la eficacia del pamidronato endovenoso para evitar la progresión y recurrencia de la OH en 5 pacientes con OH establecida y alto riesgo de recurrencia. Las infusiones fueron de 120 mg en las primeras 12 horas seguidos de una pauta descendente desde 75-60-30-15 mg/12 horas durante un periodo de 10 a 14 días, con ausencia de recurrencia ó progresión de la OH en los 5 casos, después de la escisión quirúrgica de la misma y de un periodo de seguimiento de hasta 54 meses.

Estudios con Risedronato

Una comunicación acerca de un solo caso presenta el resultado beneficioso del risedronato¹⁵.

2.- ¿Pueden prevenir los Anti-Infla-

matorios No Esteroideos (AINEs) la Osificación Heterotópica?

La *Revision Cochrane*⁷ incluye 18 ensayos clínicos con un total de 4.763 pacientes. El tratamiento con dosis de AINEs en el límite alto de su indicación, obtenían una reducción del riesgo de OH después de la cirugía de cadera del 59%; (IC 95%: 54 al 64%). Con dosis bajas de aspirina, está fue solo del 2% (IC 95%: -15% a +12%)

Esta eficacia se objetiva tanto en pautas cortas como más prolongadas administradas desde el postoperatorio inmediato, durante un periodo de 21+14 días. Variando las dosis empleadas desde 75 mg diarios divididos en 3 dosis durante 4 ó 6 semanas, e incluso pautas más cortas de 75 a 100 mg diarios durante 7 ó 14 días, se objetivó una reducción en la incidencia observada durante tiempos de seguimiento de hasta 1 año.

Diversos AINEs han sido objeto de estudio: naproxeno, tenoxicam, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofen y rofecoxib. Merece la pena destacar, la observación del efecto beneficioso de la adición de indometacina a la profilaxis postoperatoria con heparina (que no lo muestra por sí misma).

CONCLUSIONES

El tratamiento de la OH incluye la exéresis de la misma y hasta la radiación terapéutica del área afecta. Esta actuación eficaz para la prevención primaria y secundaria puede complementarse con otras medidas terapéuticas como el empleo de AINEs.

1. El tratamiento farmacológico de la OH tiene mayor probabilidad de ser eficaz si se inicia antes de que sea detectable en la radiografía simple.

2. Sin embargo, debemos ser prudentes al valorar la capacidad de las intervenciones farmacológicas (incluido el etidronato y cualquier otro bifosfonato) para modificar la evolución natural a largo plazo de la OH en desarrollo o establecida^{7,8}.

3. Respecto al empleo de otros bifos-

fonatos, en base a su mayor potencia para inhibir el proceso de formación ósea, y también a su potencial efecto analgésico, carecemos de evidencia para su empleo.

4. Se debe valorar el tratamiento con AINEs para la prevención primaria y secundaria de la misma, así como para tratamiento de la inflamación y del dolor.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Karunakar MA, Sen A, Bosse MJ, Sims SH, Goulet JA, Kellam JF. Indometacin as prophylaxis for heterotopic ossification after the operative treatment of fractures of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Dec;88(12):1613-7.
- 2.- Orzel JA, Rudd TG. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *Journal of Nuclear Medicine* 1985;26(2):125-32.
- 3.- Strakowski JA, Wiand JW, Johnson EW. Upper limb musculoskeletal pain syndromes. In: Buschbaker RM, Dumitru D, Johnson EW, Matthews D, Sinaki M, editor(s). *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:779.
- 4.- Yarkony GM, Chen D. Rehabilitation of patients with spinal cord injuries. In: Buschbaker RM, Dumitru D, Johnson EW, Matthews D, Sinaki M, editor(s). *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:1162-63.
- 5.- Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1991;(263):13-29.
- 6.- Garland DE, Keenan MA. Orthopedic strategies in the management of the adult head-injured patient. *Physical Therapy* 1983;63(12):2004-9.
- 7.- Fransen M, Neal B. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos para la prevención de la formación de hueso heterotópico después de la artroplastia de cadera (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 8.- M Haran, T Bhuta, B Lee. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la osificación heterotópica aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 9.- Stover SL, Hahn HR, Miller JM 3rd. Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury (preliminary report). *Paraplegia* 1976;14(2):

146-56. 77012528.

- 10.- Yutani Y, Ohashi H, Nishimura N, Yamano Y. Clinical effect of etidronate disodium (EHDP) on heterotopic ossification following total hip arthroplasty. *Osaka City Med J.* 1995 Dec;41(2):63-73
- 11.- Thomas BJ, Amstutz HC. Prevention of heterotopic bone formation: clinical experience with diphosphonates. *Hip.* 1987;59-69.
- 12.- Thomas BJ, Amstutz HC. Results of the administration of diphosphonate for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1985 Mar;67(3):400-3.
- 13.- Ono K, Takaoka K, Kaneda K, Takahashi H, Otani K, Yoshikawa S, et al. [A double-blind study of EHDP on heterotopic ossification after spinal cord injury using placebo]. [Japanese]. *Rinsho Hyoka [Clinical Evaluation]* 1988;16(4):581-615.
- 14.- Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. *Spinal Cord.* 2005 Oct;43(10):604-10
- 15.- Fujii N, Hamano T, Isaka Y, Ito T, Imai E. [Risedronate: a possible treatment for extraosseous calcification] *Clin Calcium.* 2005 Sep;15 Suppl 1:75-8; discussion 78-9.
- 16.- Freed JH, Hahn H, Menter R, Dillon T. The use of the three-phase bone scan in the early diagnosis of heterotopic ossification (HO) and in the evaluation of Didronel therapy. *Paraplegia* 1982;20(4):208-16.
- 17.- Pistorini C, Carlevati S, Contardi A. The echographic diagnosis of neurogenic paraoste-arthropathies in myelosis patients. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro* 1993;15(5-6):159-63.
- 18.- Dalyan M, Sherman A, Cardenas DD. Factors associated with contractures in acute spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1998 Jun;36(6):405-8.
- 19.- Meiners T, Abel R, Böhm V, Gerner HJ. Resection of heterotopic ossification of the hip in spinal cord injured patients. *Spinal Cord.* 1997 Jul;35(7):443-5.
- 20.- Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, Johnson JH, Nelson VS. Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992 May;73(5):459-62.
- 21.- Wojtowicz N, Kami_ski A, Sotowski R, Dziedzic-Goc_awska N, Stachowicz W. P [Effect of bisphosphonates (HEBP, CL2MBP) on the process of biological mineralization in fresh bone and bone tissue de novo as a result of experimental osteogenesis induction in guinea pigs] *ol Tyg Lek.* 1995 Nov;50(44-47):45-7.
- 22.- Hu HP, Kuijpers W, Slooff TJ, van Horn JR, Versleyen DH. The effect of bisphosphonate on induced heterotopic bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Nov;(272):259-67. T
- 23.- Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine* 2000;23(1):40-4.

Nacido en Cartagena (Murcia) José Carlos Rosas Gómez de Salazar -Pepe Rosas, para amigos y compañeros-, siempre ha vivido junto al mar, se siente marino y fenicio, lo quiere dejar claro. Estudió medicina y la especialidad en la Universidad de Alicante y en la de Murcia. La especialidad la realizó con el Dr. Eliseo Pascual, y nada más terminarla ejerció en el Hospital Marina Baixa, en Villajoyosa, donde continúa. “Tuve la suerte de comenzar desde cero, fui el único reumatólogo durante 9 años. Después llegó mi compañero el doctor Gregorio Santos y hace cuatro años la doctora Raquel Martín”.

“No me he equivocado con la especialidad”

JOSÉ ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR, PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE REUMATOLOGÍA

Entrevista realizada por Carmen Salvador López

Dice que escogió “reuma” por su jefe, el doctor Eliseo Pascual, de no haber sido así, posiblemente ahora fuera oncólogo. Lo conoció siendo estudiante de Medicina, “iba a la consulta, a la planta y comencé a ver pacientes. Me pareció apasionante. En aquella época se insistía que era una especialidad con mucho futuro, que lo bueno estaba por llegar. Una de las mayores satisfacciones ha sido comprobar que era cierto, y que puedo participar de ese futuro. Se que no me he equivocado con la especialidad”.

Señala que tuvo la suerte de haber vivido una “época mágica durante los años de residencia. Coincidió con personas excepcionales, cada uno en su papel que me enriquecieron; mis compañeros residentes (José Román, José Ivorra, Paloma Vela, Juan Antonio Castellano y Ana Carro) y mis adjuntos (Esteban Salas, Enrique Batlle y Chimo Esteve). Finalmente, un golpe de suerte me llevó a una estancia profesional en el Servicio de enfermedades autoinmunes del Hospital Clinic de Barcelona, del que disfruto de la amistad y admiración”.

Dice que como a la mayoría de los reumatólogos le interesa la artritis reumatoide y el lupus, pero el síndrome de Sjögren le “tira” más, porque hizo la tesis docto-

ral sobre la pilocarpina en el tratamiento de estos pacientes.

Los últimos años ha tenido que compaginar sus actividades médicas con una serie de cargos y “oficios” (Los Reumatismos), que le han permitido ver la medicina desde otro ángulo.

Ha pertenecido como vocal a la Junta Directiva de la SER durante las presidencias de los doctores Jesús Tornero y Josep Blanch. Ha sido coordinador del fondo de imagen de la SER durante las dos últimas ediciones y es Secretario de Redacción de la revista Los Reumatismos desde que se fundó hace 5 años. Fue tesorero de la SVR en la Junta de la Presidencia del doctor Eliseo Pascual y ha participado como editor en la creación de la revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología. Es decir, llega a la Presidencia de la SVR con los deberes muy bien hechos.

Y lo hace en la línea de la anterior Junta, la presidida por el doctor José Román. “donde ya se sentaron las bases para el cambio de esta Sociedad, que tiene como prioridades una mejora constante de nuestra formación tanto



a nivel general como en aspectos específicos, un ejemplo, el impulso dado a la formación en ecografía. Queremos también una Sociedad científica, de ahí que dispongamos de una revista científica propia (somos con la Sociedad de Reumatología Madrileña, las únicas que disponen de una publicación de estas características) o que hayamos publicado recientemente un libro de reumatología general. Este mismo año se ha puesto en marcha el proyecto de plataforma de bases de datos, que nos va a permitir realizar estudios clínicos de investigación con participación de gran parte de los centros de nuestra comunidad. Ya está en marcha el primero de estos proyectos, la cohorte de Artritis Reumatoide de la SVR y puedo asegurar que no va a ser el único. Como parte del organigrama contamos con una renovada página web, cada día más implicada en difusión de aspectos científicos.

“QUEREMOS COMPARTIR”

Un aspecto primordial de la SVR, que cuenta con 110 asociados - el 15% son enfermeras de reumatología- es la de compartir. Intentamos y animamos a que los socios se encuentren cómodos en su Sociedad y que participen, incluso los que no suelen hacerlo, “queremos compartir”. El 60% de los centros de la Comunidad ya ha escrito algún trabajo en la revista y todos los centros públicos y privados han participado al menos en algún capítulo del libro de la Sociedad”

¿Qué prioridades consideras más urgente a nivel autonómico?

Uno de los objetivos primordiales de la SVR es conseguir que no haya ningún área sanitaria de la Comunidad Valenciana sin una Unidad de reumatología. Actualmente el Área de la Marina Alta continúa su hospital en Denia sin la presencia de reumatólogos y no hay una razón coherente para ello. ¿Porqué los ciudadanos de la Marina Alta no disponen de la mejor atención cuando padecen una enfermedad reumática?. Hoy en día, como pasa en cualquier especialidad, la atención de numerosas enferme-

“Cuando escogí Reumatología se decía que era una especialidad con mucho futuro, que lo bueno estaba por llegar. Una de las mayores satisfacciones ha sido comprobar que era cierto”

“Uno de nuestros objetivos es que no haya ningún área sanitaria de la Comunidad Valenciana, sin una Unidad de reumatología”

dades precisa de un entrenamiento específico adecuado y las enfermedades reumáticas, especialmente las inflamato-

rias son un buen botón de muestra. Por otra parte, debemos ser los reumatólogos la referencia en el diagnóstico, tratamiento e investigación de la patología reumática. Finalmente, es un objetivo primordial conseguir el desarrollo y la dotación adecuada tanto en personal como material en las unidades ya existentes.

La Valenciana siempre ha sido una de las sociedades con más voluntad de hacer cosas, más trabajadores, ¿va a seguir siendo así?

Sin ninguna duda. Porque hay proyecto de sociedad y personas comprometidas para llevarlo a cabo. Esta es la base que nos sustenta, aunque habrá que saber en cada momento valorar el ritmo para no agotar ni al proyecto ni a las personas.

La presidencia de la SVR, la revista valenciana, Los Reumatismos, congresos, los pacientes... ¿queda tiempo de sobra?, ¿en qué lo empleas?

Bueno, yo lo que hago es organizarme. Voy apurado, pero con ilusión y adrenalina... Soy Capricornio y probablemente eso ayuda. El tiempo que sobra, pues lo utilizo para vivirlo intensamente con mi familia y algo importante, el aspecto profesional intento compartirlo con ellos, que conozcan el qué/para qué/por qué lo hago y funciona. En el tema de la familia soy muy afortunado.

Además de Capricornio no hay que olvidar que es fenicio, “me gusta la gestión, organizar y organizarme (me viene de familia), me pongo un objetivo y ¡a por él! (quien escribe estas líneas da fe de ello después de compartir con él cinco años de Los Reumatismos), pero mandón..., creo que no (si me permite decirlo, un poco sí), aunque me gusta discutir y dialogar”. Y añade algo más “trabajador insaciable”. La verdad es que son buenas referencias para un Presidente de una Sociedad científica, “una persona sola no consigue nada si no se rodea de un buen equipo, y yo tengo la suerte de contar con uno de los mejores”.

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVR

Presidente:

José Rosas Gómez de Salazar

Secretaria:

Raquel Martín Doménech

Tesorero:

Gregorio Santos Soler

Vice-presidente:

José Ivorra Cortés

Vocal por Alicante:

Mauricio Mínguez Vega

Vocal por Castellón:

Miguel Belmonte Serrano

Vocal por Valencia:

Juan José Alegre Sancho

Presidente electo:

Javier Calvo Catalá

Editora revista:

Cristina Fernández Carballido

Editora página web:

Pilar Tenor



♦ **SIMPOSIUM SVR:
INFECCIÓN
EN PATOLOGÍA
REUMÁTICA**

Organizado por la SVR y patrocinado por Laboratorios Schering-Plough, el día 20 de diciembre de 2008, de 9 a 14 horas, se desarrollará en el Museo MARQ de Alicante, el Simposium SVR sobre “Infección y Patología Reumática”. Los temas principales se desarrollarán en tres mesas, en las que se introducirá con un caso clínico.



♦ XIX CURSO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE VALENCIA: OSTEOPOROSIS

Organizado por la Sección de Reumatología y Metabolismo Óseo, se celebrará el curso sobre osteoporosis los días 13 y 14 de noviembre de 2008, en el salón de actos del Hospital General Universitario de Valencia. El curso está dirigido por el dr. Javier Calvo Catalá, consta de 12 horas lectivas y está declarado de interés sanitario por la Consellería de Sanidad y de interés científico por la SVR, SER, SEIOMM y FHOEMO. Para formalizar las inscripciones pueden dirigirse a la siguiente dirección: fundación_hgv@gva.es



♦ CURSO SVR DE ECOGRAFÍA MUSCULOESQUELÉTICA: 1º REUNIÓN MONOGRÁFICA EN PATOLOGÍA DEL HOMBRO

Organizado por la SVR y patrocinado por Laboratorios Procter & Gamble y Laboratorios Lácer, el día 19 de diciembre de 2008, tendrá lugar en el aula de docencia del Hospital de San Juan, en Alicante, la primera reunión monográfica de ecografía sobre patología del hombro. Está dirigido a los socios de la SVR, con alguna experiencia en ecografía musculoesquelética. Para formalizar las inscripciones, dirigirse a: alegre_juasan@gva.es.

Se pueden consultar los programas de los siguientes cursos en la página web de la SVR: www.svreumatologia.com

Boletín de suscripción

Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y desea recibir puntualmente nuestra revista rellene, 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 25 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