

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Osteomielitis crónica multifocal recurrente: Perspectivas actuales en fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico

Daniella Vargas Morales,<sup>1</sup> Juan Zambrano Álvarez,<sup>1</sup> Dilan Alvarado Venegas,<sup>2</sup> María Chacón Vera,<sup>1</sup> Paulina Betancourt Pereira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Samborondón, Ecuador.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

**Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Current perspectives in pathophysiology, diagnosis and therapeutic management**

**PALABRAS CLAVE**

*Osteomielitis multifocal crónica recurrente, osteomielitis crónica no bacteriana, CRMO, CNO*

**KEYWORDS**

*Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, chronic nonbacterial osteomyelitis, CRMO, CNO*

**CORRESPONDENCIA**

María Gracia Chacón Vera  
mgchaconmd@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 10/03/2026

Fecha de aceptación: 31/03/2026

**RESUMEN**

**Introducción:** La Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente (CRMO, por sus siglas en inglés, Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) es un trastorno óseo autoinflamatorio poco frecuente que afecta a niños y adolescentes. Se caracteriza por lesiones óseas inflamatorias estériles que simulan una osteomielitis infecciosa.

**Metodología:** Se realizó una revisión narrativa en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Google Scholar, incluyendo publicaciones entre 1972 y 2026. Los términos de búsqueda incluyeron "CRMO", "CNO", "autoinflammatory bone disease" y "non-bacterial osteitis".

**Discusión:** La fisiopatología de la CRMO se vincula a una activación defectuosa de la vía MAPKs ERK y falta de fosforilación de la histona H3 Ser10, reduciendo citocinas antiinflamatorias (IL-10, IL-19) y sobreexpresando la IL-20. Clínicamente, destaca la variabilidad de presentaciones y la capacidad de la RM de cuerpo entero para detectar lesiones activas y no activas. El manejo ha evolucionado hacia un tratamiento guiado por objetivos, empleando AINEs, bisfosfonatos para compromiso axial y bloqueo de TNF- $\alpha$  en casos refractarios. Pese a la alta tasa de remisión, presenta un curso fluctuante con recaídas y secuelas permanentes. La identificación de biomarcadores y subtipos moleculares es fundamental para alcanzar la remisión radiológica definitiva y prevenir deformidades estructurales.

**Conclusión:** La CRMO es un trastorno cuyo diagnóstico temprano es clave para distinguirlo de otras patologías. Su fisiopatología

revela un desequilibrio de citocinas, lo que ha impulsado terapias estratificadas con AINEs, bisfosfonatos y biológicos para frenar la remodelación ósea patológica. El objetivo actual es lograr la remisión radiológica para prevenir secuelas crónicas como fracturas vertebrales y deformidades esqueléticas permanentes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) is a rare autoinflammatory bone disorder primarily affecting children and adolescents. It is characterized by sterile inflammatory bone lesions that mimic infectious osteomyelitis.

**Methods:** A narrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and Google Scholar databases, including publications from 1972 to 2026. Search terms included "CRMO," "CNO," "autoinflammatory bone disease," and "non-bacterial osteitis."

**Discussion:** The pathophysiology of CRMO is linked to a defective activation of the MAPKs ERK pathway and a lack of histone H3 Ser10 phosphorylation, which reduces anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-19) and overexpresses IL-20. Clinically, the disease is noted for its variability in presentations and the ability of whole-body MRI (WB-MRI) to detect active and non-active lesions. Management has evolved toward a treat-to-target strategy, utilizing NSAIDs, bisphosphonates for axial involvement, and anti-TNF in refractory cases. Despite high remission rates, the disease presents a fluctuating course with risks of relapse and permanent sequelae. The identification of biomarkers and molecular subtypes is fundamental to achieving definitive radiological remission and preventing structural deformities.

**Conclusion:** CRMO is an autoinflammatory disorder where early diagnosis, supported by WB-MRI, is key to distinguishing it from other pathologies. Its pathophysiology reveals a cytokine imbalance, which has driven stratified therapies with NSAIDs, bisphosphonates, and biologics to halt pathological bone remodeling. The current goal is to achieve radiological remission to prevent chronic sequelae such as vertebral fractures and permanent skeletal deformities.

## INTRODUCCIÓN

La osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO, por sus siglas en inglés, Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) es un trastorno óseo autoinflamatorio poco frecuente que afecta principalmente a niños y adolescentes. Fue identificada por primera vez en 1972 como una forma de "osteomielitis simétrica subaguda y crónica", distinguida por lesiones óseas inflamatorias estériles que pueden simular clínicamente una infección piógena.<sup>1</sup> Investigaciones posteriores establecieron la CRMO como un síndrome clínico-radiológico distinto, separándolo de las etiologías infecciosas.<sup>2</sup>

La enfermedad se caracteriza por un inicio insidioso de dolor óseo, tumefacción localizada y un curso clínico fluctuante marcado por exacerbaciones y remisiones espontáneas.<sup>3</sup> El examen histopatológico suele revelar una progresión desde una inflamación aguda temprana con infiltración de leucocitos polimorfonucleares hasta estadios crónicos definidos por fibrosis y remodelación ósea esclerótica.<sup>4</sup> Aunque inicialmente se consideró una afección esquelética aislada, la CRMO se reconoce ahora como parte de un espectro más amplio de osteítis no bacteriana, frecuentemente asociada a manifestaciones extraóseas como psoriasis, acné y enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>5,6</sup>

La patogenia de la CRMO implica una compleja interacción entre la susceptibilidad genética y la desregulación de la inmunidad innata. La investigación ha identificado un locus de susceptibilidad en el cromosoma 18q21.3-18q22, lo que sugiere un fuerte componente genético en la enfermedad.<sup>7</sup> Los avances en las técnicas de imagen, particularmente la resonancia magnética de cuerpo entero (WB-MRI, por sus siglas en inglés, Whole-body Magnetic Resonance Imaging), han transformado el abordaje diagnóstico, ya que puede detectar lesiones asintomáticas y proporcionar una evaluación integral de la carga inflamatoria total, que a menudo se subestima mediante el examen físico o la radiografía convencional.<sup>8,9</sup>

A pesar de los avances en las herramientas diagnósticas, el resultado clínico a largo plazo sigue siendo variable. Muchos pacientes experimentan un curso autolimitado, mientras que otros enfrentan una morbilidad crónica, que incluye la posible evolución hacia una espondiloartropatía o el desarrollo de deformidades esquelé-

tics permanentes, como fracturas vertebrales.<sup>10,11</sup> Las actualizaciones recientes en el manejo enfatizan la importancia del diagnóstico precoz y un enfoque de tratamiento estratificado para lograr la remisión clínica y preservar la salud ósea.<sup>6,12,13</sup> Esta revisión sintetiza la evidencia actual sobre la fisiopatología, la evolución de los criterios diagnósticos y las estrategias terapéuticas modernas para la CRMO.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre CRMO con el objetivo de sintetizar la evidencia actual sobre la fisiopatología, clínica, diagnóstico y manejo terapéutico. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Google Scholar, incluyendo artículos publicados entre 1972 y 2026.

Se utilizaron términos de búsqueda como “chronic recurrent multifocal osteomyelitis”, “chronic nonbacterial osteomyelitis”, “CRMO”, “CNO”, “autoinflammatory bone disease” y “non-bacterial osteitis”.

Inicialmente, se identificaron 511 artículos. Tras la eliminación de duplicados, se realizó una revisión de títulos y resúmenes; se excluyeron aquellos que no abordan aspectos relacionados con CRMO. Posteriormente, 200 artículos potencialmente relevantes fueron analizados a texto completo para confirmar su elegibilidad. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, series de casos relevantes publicados en inglés y español. Finalmente, 51 artículos fueron seleccionados para la revisión cualitativa.

## DISCUSIÓN

### Fisiopatología y mecanismos moleculares

La fisiopatología de la CRMO sigue sin comprenderse completamente. Sin embargo, se han propuesto varias hipótesis, entre ellas factores hereditarios, mutaciones genéticas específicas, alteraciones en la regulación del sistema inmunológico, entre otros mecanismos.<sup>14,15</sup>

Una de las hipótesis más estudiadas se basa en el fenotipo molecular de los monocitos de los pacientes con CRMO. Se ha observado una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, junto con una reducción en la producción

de citocinas antiinflamatorias, lo que favorece la activación acelerada de osteoclastos, osteólisis y la remodelación ósea patológica.<sup>13,14</sup>

La expresión de citocinas antiinflamatorias se encuentra relacionada con la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos-cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (MAPKs/ERK, por sus siglas en inglés, Mitogen Activated Protein Kinases/Extracellular signal-Regulated Kinases). La correcta activación de esta vía depende de la respuesta de los receptores Toll-like 4 (TLR4) a los lipopolisacáridos, para lograr la fosforilación del factor de transcripción activador SPI1.<sup>13</sup> En el caso de la CRMO, esta activación no sucede, ocasionando una reducción en la expresión de citoquinas antiinflamatorias, principalmente IL-10 e IL-19.<sup>13</sup> Adicionalmente, se genera un acceso limitado a los promotores IL10 e IL19, dado que la histona H3 Ser10 no es fosforilada.<sup>13</sup>

Asimismo, la IL-10 y la IL-19 son correguladas con la IL-20, una citocina inflamatoria.<sup>16</sup> En los monocitos de los pacientes con CRMO, se ha observado que la reducción en la expresión de IL-10 e IL-19 causa un aumento de la expresión de IL-20. Esto se encuentra mediado por dos procesos: una disminución del mecanismo regulador por parte de IL-10 y una disminución en la metilación del gen de la IL-20.<sup>16</sup>

Por otra parte, otras hipótesis implicadas en la patogénesis de CRMO sugieren desregulaciones de la IL-1,<sup>17</sup> así como el incremento de la activación de los inflamomas NLRP3,<sup>18</sup> e incluso perspectivas proteómicas.<sup>17</sup> De acuerdo con el estudio de Kawada et al., se pudieron identificar 19 y 41 proteínas sobreexpresadas e infraexpresadas, respectivamente, en pacientes con CRMO activa comparado con los controles.<sup>17</sup> También, determinaron que dicho perfil era distinto en aquellos pacientes con CRMO inactiva. Se requiere de más estudios que logren dilucidar las implicaciones de estos hallazgos en el manejo de la CRMO.

Pese a que se han propuesto mutaciones en ciertos locus genéticos que expliquen la CRMO, como el 18q21.3-18q22, estos no logran explicar la totalidad de manifestaciones reportadas.<sup>16</sup> Hasta la actualidad, la verdadera extensión de los mecanismos moleculares y genéticos subyacentes de la CRMO no se han esclarecido del todo,<sup>18</sup> resaltando la importancia de futuras investigaciones en este aspecto, con el objetivo de desarrollar terapias más eficaces para estos pacientes.

No obstante, existen reportes de mutaciones de novo en los receptores de IL-1, como por ejemplo la p.Lys131Glu, que se han relacionado con presentaciones clínicas severas de CRMO de manera temprana,<sup>19</sup> algo que contrasta con la edad promedio de presentación de 10 años.

### Variantes genéticas

Aunque la mayoría de casos de CRMO son esporádicos, se han identificado diversas mutaciones genéticas asociadas con formas monogénicas de osteítis autoinflamatoria.<sup>16</sup> Este es el caso del síndrome de Majeed, síndrome de artritis piogénica, pioderma gangrenoso, y acné (PAPA, por sus siglas en inglés, Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne) y la deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA).

En el síndrome de Majeed, el defecto genético es de carácter autosómico recesivo, con una pérdida de función del gen LPIN2.<sup>16</sup> El efecto particular de esta mutación es la sobreactivación de las vías de TLR4, causando una sobreexpresión de citocinas inflamatorias, principalmente de la IL-1.<sup>20</sup> A diferencia de la CRMO no sindrómica, su edad de presentación es en los dos primeros años de vida.<sup>20,21</sup>

Por otra parte, DIRA es de carácter autosómico recesivo, siendo el gen IL1RN el lugar de la mutación. A partir de este gen, se codifica el antagonista del receptor de IL-1, un componente esencial para la correcta regulación inmune.<sup>16</sup>

Asimismo, en el síndrome PAPA, con un patrón de herencia autosómico dominante, se ha identificado una mutación con ganancia de función en el gen PSTPIP1, que codifica la proteína 1 interactora de serina-treonina fosfatasa y prolina (PSTPIP1, por sus siglas en inglés).<sup>22</sup>

La identificación de estos síndromes sugiere que la CRMO podría formar parte de un espectro más amplio de enfermedades autoinflamatorias óseas.

### Manifestaciones clínicas

La CRMO posee una alta variabilidad en sus presentaciones clínicas, desde pacientes asintomáticos hasta aquellos con manifestaciones severas.<sup>14</sup> La enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia entre los 7 y 12 años, pero pacientes desde los 2 hasta los 17 años han sido descritos en la literatura.<sup>14,23</sup> La edad promedio al inicio de síntomas es de 10 años, con mujeres siendo afectadas en mayor medida.<sup>15</sup> Generalmente, se caracteriza por

dolor óseo gradual, junto con edema en el área afectada, aunque presentaciones de dolor difuso también son posibles.<sup>24,25</sup> Puede seguir un curso lineal, eventualmente alcanzando la remisión clínica, o tener recaídas.<sup>26</sup>

Una de las principales variables de presentación en los pacientes es la localización de las lesiones, ubicándose generalmente en las metáfisis de huesos largos.<sup>23</sup> En un estudio realizado por Reiser et al., los lugares con mayor frecuencia reportados inicialmente fueron: tibia, fémur, pelvis, clavícula y cuerpos vertebrales.<sup>27</sup> Cabe mencionar que los autores reportan un número muy reducido de casos con afectación a nivel de extremidades superiores, rótula y costillas. La afectación multifocal es común y en muchos pacientes, las lesiones presentan una distribución relativamente simétrica.<sup>25</sup> Adicionalmente, se han documentado diferencias en las presentaciones clínicas entre sexos;<sup>28</sup> las manifestaciones multifocales se observaron con mayor frecuencia en hombres al inicio, mientras que el edema óseo fue más frecuente en mujeres.

Si bien se considera que la CRMO cursa principalmente con afectación ósea, las manifestaciones extraóseas también son posibles. Se argumenta la existencia de dos fenotipos de la CRMO,<sup>15,29</sup> aquellos con afectación predominantemente ósea, y aquellos con manifestaciones extraóseas adicionales. Las más reportadas por estos dos estudios fueron: afectaciones dermatológicas (psoriasis, estomatitis aftosa recurrentes, pustulosis palmoplantar, hidradenitis supurativa y acné severo), sacroiliitis, enteritis y manifestaciones gastroenterológicas.

Dentro de las manifestaciones extraóseas, se han descrito asociaciones con otras patologías inflamatorias, como la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>13</sup> Un estudio en Reino Unido reportó una prevalencia cinco veces mayor de estas condiciones en pacientes con CRMO comparado a la población general en dicho país.<sup>28</sup>

### Presentaciones Atípicas

Pese a la alta heterogeneidad en las presentaciones clínicas de estos pacientes, existen casos que son considerados atípicos, ya sea por la ubicación de las lesiones o por los síntomas iniciales o subsecuentes. La afectación de la órbita ocular ilustra esto, con cefaleas recurrentes localizadas como la presentación inicial. En dos reportes de caso<sup>30,31</sup> se observaron en ambos pacientes, lesiones en los huesos frontales, esfenoidales. Lesiones en el proceso zigomático fueron observadas en uno de los pacientes.

Incluso cuando la zona afectada es similar, la presentación clínica puede ser drásticamente distinta. Mudri et al., reportan un caso de afectación ocular en una paciente con antecedente de CRMO, que debutó con neuropatía óptica compresiva y pérdida irreversible de visión.<sup>32</sup>

Dado que la CRMO requiere el descarte de otros posibles diagnósticos, las confusiones diagnósticas en las presentaciones atípicas son posibles. En un estudio, se reportó un paciente con antecedentes de autismo y enfermedad inflamatoria intestinal, cuya sintomatología inicial sugería escorbuto, pero en donde finalmente se diagnosticó osteomielitis crónica no infecciosa.<sup>33</sup>

La descripción del espectro de la sintomatología de la CRMO es imperativa, pues permite que la patología se identifique de manera oportuna en los pacientes. Esto se vuelve aún más importante en las presentaciones atípicas, en donde un diagnóstico certero puede ser el factor diferenciador entre la resolución temprana, o el desarrollo de secuelas permanentes.

### Diagnóstico e Imagenología

El diagnóstico de CRMO se basa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, junto con la exclusión de otras etiologías.<sup>26</sup> Aunque se han propuesto diversos criterios de diagnóstico como Bristol y Janson, la enfermedad se sigue considerando un diagnóstico de exclusión.<sup>34,35</sup>

Las radiografías simples se utilizan esencialmente con el objetivo de descartar fracturas o la presencia de signos sugestivos de infección. A pesar de ello, en las etapas iniciales de la patología, las imágenes radiográficas con frecuencia pueden no evidenciar alguna anomalía. Acerca de las lesiones óseas inflamatorias observadas en las radiografías, estas pueden observarse como áreas radiolúcidas, lesiones osteolíticas, escleróticas o de características mixtas, según el estadio de la enfermedad.<sup>36</sup> Del mismo modo, la hiperostosis y la reacción perióstica pueden presentarse, aunque con una frecuencia mucho menor.<sup>14</sup>

Hoy en día, la resonancia magnética (RM) se considera la técnica diagnóstica más apropiada para poder detectar procesos inflamatorios activos en segmentos óseos específicos. Su alta sensibilidad permite identificar cambios inflamatorios en etapas tempranas, identificando edema óseo incluso antes de que se manifiesten modificaciones estructurales como erosiones o esclerosis.<sup>36</sup> Además, esta modalidad de imagen brinda

la posibilidad de proporcionar información sobre los tejidos blandos circundantes.<sup>37</sup>

De manera adicional, la RM ofrece el beneficio de evitar la exposición a la radiación, un aspecto significativo en el contexto de pacientes pediátricos. Esta técnica permite identificar con mayor exactitud la localización, características y patrones de compromiso óseo asociado con la CRMO. En los estudios de RM, la enfermedad en fase activa se caracteriza por la presencia de cambios medulares edematosos, incluyendo hipointensidad en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensidad en secuencias T2 y STIR (por sus siglas en inglés, Short Tau Inversion Recovery).<sup>14</sup>

En la WB-MRI, las imágenes se analizan con el fin de identificar la presencia de lesiones óseas, las cuales se organizan en lesiones radiológicamente activas (RAL) y radiológicamente no activas (RNAL). Las RAL se diferencian por presentar aumento de la intensidad de señal en las secuencias STIR y una señal de menor intensidad que la del músculo en las imágenes ponderadas en T1.<sup>38</sup> Por otra parte, las RNAL se identifican como áreas con señal hipointensa en T1 en comparación con el músculo, sin alteración de señal en las secuencias STIR. De igual forma, se evalúa la presencia de engrosamiento del periostio, similar a una reacción perióstica, el edema de tejidos blandos adyacentes y cambios hiperostóticos, tales como engrosamiento cortical o expansión ósea.<sup>38</sup>

De manera general, las lesiones se describen de acuerdo con su localización, número, tamaño, intensidad de señal y contorno, los cuales pueden ser bien o mal definidos. En los huesos tubulares, las lesiones se clasifican en epifisarias, metafisarias y diafisarias, además de su ubicación proximal, media o distal.<sup>39</sup> Por otra parte, la extensión de la enfermedad se categoriza en función del número de lesiones, clasificándose como unifocal (una sola lesión), pauci focal (dos a cuatro lesiones) o multifocal (más de cuatro lesiones).<sup>38</sup>

Un estudio retrospectivo realizado por d'Angelo et al., con 75 niños con diagnóstico de CMRO, reportó una media de seis sitios de afectación.<sup>40</sup> La localización más frecuente correspondió a los huesos largos de las extremidades inferiores (77,3%), seguida por la pelvis (38,7%), la columna vertebral (26,7%) y los huesos largos de las extremidades superiores (26,7%).<sup>40</sup> De los pacientes incluidos, 68 fueron evaluados mediante WB-MRI, identificando

82 lesiones epifisarias, 80 metafisarias y 5 fisarias en los huesos tubulares largos; estas últimas se asocian con afectación metafisaria o epifisaria.<sup>40</sup> Así mismo, 27 pacientes presentaron lesiones diafisarias (en los huesos largos de las extremidades inferiores). El estudio concluyó que el fémur, la tibia y la pelvis constituyen los sitios de afectación más frecuentes.<sup>40</sup>

De forma similar, otro estudio que incluyó 37 niños con CRMO evaluados mediante WB-MRI, evidenció enfermedad multifocal en el 89% de los casos, identificándose los siguientes patrones: multifocal, tibiopendicular, paucifocal clavículo espinal y cruzado tibioclavicular.<sup>41</sup> En este análisis, los sitios de afectación más comunes fueron la tibia (68%), el fémur (43%), la clavícula (38%) y la pelvis (22%).<sup>14,41</sup> En el 30% de los casos puede observarse compromiso de la articulación adyacente con engrosamiento sinovial o daño del cartilago articular.<sup>14</sup>

En este contexto, resulta fundamental que los radiólogos identifiquen las características imagenológicas de las lesiones óseas asociadas a la CRMO y sugieran oportunamente la realización de una WB-MRI en casos con sospecha clínica.<sup>14</sup>

### Manejo terapéutico

El paradigma del tratamiento de la CRMO ha evolucionado desde un enfoque sintomático empírico hacia una estrategia de tratamiento guiado por objetivos. El consenso actual en reumatología pediátrica destaca que la remisión clínica debe ser validada mediante la resolución de la actividad inflamatoria en la resonancia magnética, con el fin de mitigar el riesgo de daño estructural permanente y trastornos del crecimiento.<sup>6,13,27</sup>

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con el naproxeno como agente de elección (10-20 mg/kg/día), constituyen el tratamiento de primera línea inicial tras la confirmación diagnóstica.<sup>6,24</sup> Su mecanismo de acción se centra en la modulación de la respuesta inflamatoria aguda; no obstante, datos de cohortes longitudinales indican que solo un 40-50% de los pacientes mantienen una respuesta sostenida bajo monoterapia.<sup>42</sup>

El uso de bisfosfonatos (pamidronato, zoledronato) ha pasado de ser una terapia de rescate a considerarse una intervención de primera línea en fenotipos con compromiso axial o riesgo de colapso vertebral.<sup>12,43</sup> Al inhibir la actividad osteoclástica exacerbada, estos agentes no solo inducen una analgesia potente y rápida, sino que pro-

mueven la recuperación de la altura vertebral en casos de fracturas por compresión.<sup>44</sup> El estudio de Schnabel et al. destaca que la intervención temprana con bisfosfonatos se asocia con una mejora significativa en los puntajes de salud ósea y una reducción en la carga de lesiones activas en comparación con el manejo inicial con AINEs.<sup>42</sup>

Los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), predominantemente el metotrexato y, en menor medida, la sulfasalazina, se han utilizado históricamente como ahorradores de glucocorticoides en casos de persistencia de la enfermedad.<sup>3,6</sup> Aunque los corticoides orales pueden emplearse como terapia puente (0.1-0.2 mg/kg/día) ante una respuesta insuficiente a los AINEs, su perfil de efectos secundarios limita su uso prolongado.<sup>36</sup> Por lo tanto, la indicación principal de los FARME se orienta a pacientes con compromiso multifocal o aquellos que presentan manifestaciones sindrómicas como psoriasis, acné fulminante o sinovitis asociada.<sup>13</sup> Sin embargo, la evidencia actual sugiere que los FARME presentan una eficacia limitada para inducir la remisión de las lesiones óseas aisladas y para prevenir la progresión radiológica en comparación con terapias más dirigidas.<sup>12,13,43</sup>

El bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) representa el avance terapéutico más significativo para la CRMO refractaria. Los inhibidores de TNF, específicamente el Adalimumab y el Etanercept, han demostrado una eficacia robusta en la resolución de la inflamación ósea persistente y en el control de la sintomatología sistémica.<sup>36</sup> Estudios de cohortes recientes confirman que el bloqueo de la vía del TNF- $\alpha$  induce tasas de remisión clínica y radiológica superiores al 70% tras la instauración de anti-TNF en pacientes que fallaron a la terapia de primera línea.<sup>5,25</sup> La estratificación mediante análisis clúster ha permitido identificar fenotipos de alta carga inflamatoria, caracterizados por niveles elevados de CRP, IL-6 y TNF- $\alpha$ . En estos pacientes se ha documentado mejores resultados clínicos tras la introducción temprana de biológicos para evitar el daño estructural irreversible, tales como puentes óseos y anquilosis vertebral.<sup>44,45</sup>

La variabilidad en la respuesta terapéutica ha impulsado la búsqueda de biomarcadores específicos. Avances en proteómica sérica han identificado perfiles inflamatorios distintivos en pacientes con CRMO, lo que sugiere que en el futuro la selección del biológico (por ejemplo, anti-TNF) podría individualizarse según el subtipo molecular del paciente para maximizar la tasa de remisión.<sup>17,46</sup>

### Remisión, recaídas y pronóstico

A largo plazo, el curso clínico de la CRMO se caracteriza por una marcada heterogeneidad. Mientras que algunos pacientes presentan una evolución autolimitada, otros desarrollan cronicidad con reactivaciones frecuentes.<sup>42</sup> Estudios reportan una incidencia de recaídas entre el 50–83% de los casos,<sup>24</sup> con mayor frecuencia en los dos primeros años tras el inicio del manejo terapéutico.<sup>51</sup> Aun después de alcanzar la remisión clínica, pueden presentarse recidivas anuales dentro de los primeros cinco años de tratamiento,<sup>42</sup> aunque se han documentado casos entre 0.5 a 15 años después del diagnóstico inicial.<sup>42</sup> Además, en aproximadamente el 30% de los pacientes en remisión sostenida, la actividad de la enfermedad puede persistir durante décadas.<sup>47</sup>

La secuela más descrita es el compromiso vertebral, el cual incluye patologías como la escoliosis y cifosis.<sup>48</sup> Este se caracteriza por una presentación de fracturas vertebrales acompañadas de dolor crónico o deformaciones estructurales.<sup>48</sup> Casos diagnosticados con WB-MRI han presentado fracturas vertebrales una década después del diagnóstico inicial, resaltando la variabilidad de secuelas a largo plazo.<sup>48</sup>

El uso de bisfosfonatos en pacientes con compromiso vertebral permite alcanzar la resolución radiológica, en promedio, al año del diagnóstico inicial.<sup>48</sup> Uno de los medicamentos más notables en alcanzar buenos resultados a largo plazo es el pamidronato, con una media de estabilización clínica después de 2 años.<sup>42,49</sup>

La remisión de la CRMO comúnmente se define como ausencia del dolor junto con la estabilización de marcadores inflamatorios por un mínimo de 6 meses consecutivos,<sup>50</sup> mientras que otros estudios lo denominan como la resolución sintomática acompañada de la normalización de estructuras óseas evidenciada con WB-MRI.<sup>48</sup> Esta distinción se debe a la diferencia entre la remisión clínica y la remisión radiológica, siendo esta última el objetivo terapéutico definitivo para prevenir secuelas a largo plazo.

Se ha observado que la remisión se alcanza en la mayoría de los casos, sin embargo, el tiempo necesario para alcanzarla varía entre los distintos estudios realizados. Un estudio de cohorte con seguimiento longitudinal de 11 años encontró que el 84% de los pacientes lograron una remisión completa.<sup>50</sup> Por otro lado, otro estudio reportó que sólo el 62.5% de los pacientes habían alcanzado este

objetivo desde el diagnóstico de la enfermedad.<sup>24</sup> Esta disparidad se puede atribuir a la diferencia de periodos de seguimiento, criterios clínicos utilizados para definir la remisión y la heterogeneidad de los subtipos de la enfermedad incluidos en cada estudio.

Aún no se ha identificado un predictor definitivo de recurrencia. Sin embargo, la mayoría de los casos se han atribuido a un control insuficiente de la actividad inflamatoria a lo largo de la enfermedad. Las causas más comunes son el manejo farmacológico subóptimo y la propia naturaleza de la patología, caracterizada por su curso clínico fluctuante.<sup>51</sup> Por ejemplo, se ha observado que pacientes, previamente asintomáticos, eventualmente presentan progresión de lesiones osteolíticas o aparición de nuevos focos inflamatorios en la WB-MRI.

### CONCLUSIÓN

La CRMO es una enfermedad ósea autoinflamatoria heterogénea cuyo diagnóstico temprano continúa siendo un desafío. Esto se debe a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas, la ausencia de biomarcadores diagnósticos específicos y la necesidad de excluir múltiples etiologías como infecciones o neoplasias.

Los avances recientes en la comprensión de sus mecanismos inmunológicos y moleculares han permitido consolidar a la CRMO como un trastorno de la inmunidad innata más que como una entidad exclusivamente inflamatoria localizada. La WB-MRI ha adquirido un papel central tanto en el diagnóstico como en la monitorización de la enfermedad. Asimismo, la incorporación escalonada de bisfosfonatos, FARME y terapias biológicas ha ampliado las opciones terapéuticas en pacientes refractarios o con fenotipos de mayor gravedad. La identificación de biomarcadores confiables y una mejor caracterización de los distintos subtipos clínico-moleculares representan pasos fundamentales para optimizar los desenlaces a largo plazo y reducir la carga de secuelas estructurales.

### REFERENCIAS

1. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. [Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis]. *Ann Radiol (Paris)*. 1972;15(3):329–42. PubMed PMID: 4403064.

2. Solheim LF, Paus B, Liverud K, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A new clinical-radiological syndrome. *Acta Orthop Scand*. febrero de 1980;51(1):37-41. <https://doi.org/10.3109/17453678008990766> PubMed PMID: 7376842.
3. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2005;64(2):279-85. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.023838> PubMed PMID: 15647436; PubMed Central PMCID: PMC1755336.
4. Björkstén B, Boquist L. Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. agosto de 1980;62(3):376-80. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.62B3.7410472> PubMed PMID: 7410472.
5. Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. enero de 2007;46(1):154-60. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken190> PubMed PMID: 16782988.
6. Taddio A, Zennaro F, Pastore S, et al. An Update on the Pathogenesis and Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Paediatr Drugs*. junio de 2017;19(3):165-72. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0226-4> PubMed PMID: 28401420.
7. Golla A, Jansson A, Ramser J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet*. marzo de 2002;10(3):217-21. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200789> PubMed PMID: 11973628.
8. Guérin-Pfyffer S, Guillaume-Czitrom S, Tammam S, et al. Evaluation of chronic recurrent multifocal osteitis in children by whole-body magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine*. diciembre de 2012;79(6):616-20. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.12.001> PubMed PMID: 22284608.
9. Roderick MR, Shah R, Rogers V, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) - advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 30 de agosto de 2016;14(1):47. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0109-1> PubMed PMID: 27576444; PubMed Central PMCID: PMC5006369.
10. Vittecoq O, Said LA, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis towards spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum*. enero de 2000;43(1):109-19. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1%3C109::AID-ANR14%3E3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1%3C109::AID-ANR14%3E3.0.CO;2-3) PubMed PMID: 10643706.
11. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)*. septiembre de 2008;47(9):1397-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken249> PubMed PMID: 18621750.
12. Buch-Larsen K, Thuesen A, Brøns C, et al. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcified Tissue International*. mayo de 2019;104. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0495-0>
13. Roberts E, Charras A, Hahn G, et al. An improved understanding of pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis pathophysiology informs current and future treatment. *Journal of Bone and Mineral Research*. agosto de 2024;39(11):1523-38. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae141>
14. Nico MAC, Araújo FF, Guimarães JB, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: the role of whole-body MRI. *Insights into Imaging*. 16 de septiembre de 2022;13(1):149. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01288-3>
15. Robert M, Giolito A, Reumaux H, et al. Extraosseous manifestations in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a retrospective study. *Rheumatology*. septiembre de 2023;63(SI2):SI233-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead473>
16. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(11):1956-64. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160256>
17. Kawada J ichi, Yamaguchi M, Haruta K, et al. Serum proteomic profiles of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology*. mayo de 2024;64(3):1138-46. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae301>
18. Charras A, Hofmann SR, Cox A, et al. P2RX7 gene variants associate with altered inflammasome assembly and reduced pyroptosis in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO). *Journal of Autoimmunity*. 2024;144:103183. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103183>

19. Wang Y, Wang J, Zheng W, et al. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design. *Immunity*. 11 de julio de 2023;56(7):1485-1501.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.05.014>
20. Haşlak F, Akay N, Gül Ü, et al. Autoinflammatory Bone Diseases. *Balkan Med J*. 2 de enero de 2025;42(1):5-13. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-11-129> PubMed PMID: 39757386; PubMed Central PMCID: PMC11725671.
21. Drago E, Bertoni A, Grossi A, et al. Majeed syndrome: first description in a patient of central-European ancestry. *Rheumatology*. septiembre de 2024;64(5):3069-73. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae480>
22. Satoh TK. Genetic mutations in pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa, and associated autoinflammatory syndromes: Insights into pathogenic mechanisms and shared pathways. *The Journal of Dermatology*. 2024;51(2):160-71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1346-8138.17028>
23. Opala A, Hofman J, Hutny M, et al. A Successful Bisphosphonates Monotherapy in Spinal Form of Paediatric Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO)-Case Report. *Metabolites*. 25 de febrero de 2023;13(3). <https://doi.org/10.3390/metabo13030344> PubMed PMID: 36984784; PubMed Central PMCID: PMC10053061.
24. Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K, et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Children. *Children (Basel)*. 25 de junio de 2021;8(7). <https://doi.org/10.3390/children8070551> PubMed PMID: 34202154; PubMed Central PMCID: PMC8303960.
25. Loconte R, Donghia R, Francavilla M, et al. Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis (CNO) in a Tertiary Center in Southern Italy: Response to Treatment and Outcome Stratification. *Children*. marzo de 2025;12:451. <https://doi.org/10.3390/children12040451>
26. Lisbona R, Martínez-Morillo M, Méndez M, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente: claves para el diagnóstico. *Anales de Pediatría*. 2023;98(6):470-2. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.03.015>
27. Reiser C, Klotsche J, Hospach T, et al. Long-term follow-up of children with chronic non-bacterial osteomyelitis—assessment of disease activity, risk factors, and outcome. *Arthritis Research & Therapy*. 28 de noviembre de 2023;25(1):228. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03195-4>
28. Chia DT, Toms AP, Sanghrajka A, et al. Incidence of chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adolescents in the UK and Republic of Ireland. *Rheumatology*. agosto de 2024;64(4):2162-70. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae447>
29. Cebecauerová D, Malcová H, Koukolská V, et al. Two phenotypes of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with different patterns of bone involvement. *Pediatric Rheumatology*. 1 de diciembre de 2022;20(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00772-w>
30. Wedman J, Weissenbruch R van. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2005;114(1):65-8. <https://doi.org/10.1177/000348940511400112> PubMed PMID: 15697165.
31. Barrani M, Massei F, Scaglione M, et al. Unusual onset of a case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatric Rheumatology*. 12 de diciembre de 2015;13(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0058-0>
32. Mudri J, Lock J, Phadke O, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis causing optic neuropathy. *J AAPOS*. febrero de 2022;26(1):43-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.09.003> PubMed PMID: 34813967; PubMed Central PMCID: PMC8976710.
33. Goldfarb A, Breitling S, Amadasun O, et al. Chronic Non-infectious Osteomyelitis Mimicking Scurvy as the Presenting Sign of Crohn's Disease: Case Report. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;Volume 10-2022. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.871993>
34. Ramanan AV, Roderick MR, Shah R, et al. A75: Proposal of the Bristol Criteria for the Diagnosis of Chronic Non-bacterial Osteitis From a Cohort of 41 Patients. *Arthritis & Rheumatology [Internet]*. 2014;66. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:73224065>
35. Wobma H, Jaramillo D, Imundo L. When Local Bone Pain Is Just the Tip of the Iceberg—A Case Report of Three Patients With Chronic Multifocal Recurrent Osteomyelitis and Some Red Flags to Help Make the Diagnosis. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;Volume 7-2019. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00407>

36. Hassan M, Assi H, Hassan M, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. agosto de 2023;15(8):e43118. <https://doi.org/10.7759/cureus.43118> PubMed PMID: 37692753; PubMed Central PMCID: PMC10483435.
37. Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, et al. Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(8):1455-62. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141026>
38. Arnoldi AP, Schlett CL, Douis H, et al. Whole-body MRI in patients with Non-bacterial Osteitis: Radiological findings and correlation with clinical data. *Eur Radiol*. junio de 2017;27(6):2391-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4586-x> PubMed PMID: 27663226.
39. von Kalle T, Heim N, Hospach T, et al. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rofo*. julio de 2013;185(7):655-61. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335283> PubMed PMID: 23696017.
40. d'Angelo P, de Horatio LT, Toma P, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis — clinical and magnetic resonance imaging features. *Pediatric Radiology*. 1 de febrero de 2021;51(2):282-8. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04827-6>
41. Andronikou S, Mendes da Costa T, Hussien M, et al. Radiological diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using whole-body MRI-based lesion distribution patterns. *Clinical Radiology*. 1 de septiembre de 2019;74(9):737.e3-737.e15. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.02.021>
42. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol*. julio de 2017;44(7):1058-65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161255> PubMed PMID: 28461645.
43. Lassoued Ferjani H, Makhlof Y, Maatallah K, et al. Management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review and update on the treatment protocol. *Expert Opin Biol Ther*. junio de 2022;22(6):781-7. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2078161> PubMed PMID: 35574685.
44. Petukhova VV, Maletin AS, Mushkin AY, et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis - diagnostics, treatment and what remains in the shadows: A literature review. *World J Orthop*. 18 de octubre de 2025;16(10):109095. <https://doi.org/10.5312/wjo.v16.i10.109095> PubMed PMID: 41181034; PubMed Central PMCID: PMC12576743.
45. Yue T, Yu C, Yan Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis based on cluster analysis: a 6-year cohort study. *Ital J Pediatr*. 20 de agosto de 2025;51(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02091-8> PubMed PMID: 40830883; PubMed Central PMCID: PMC12366167.
46. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. diciembre de 2017;15(6):542-54. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0405-9> PubMed PMID: 29080202; PubMed Central PMCID: PMC5705736.
47. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 19 de junio de 2015;13:25. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0023-y> PubMed PMID: 26088861; PubMed Central PMCID: PMC4473828.
48. Chighizola CB, Di Taranto R, Amati A, et al. Vertebral fractures and bone health in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis at disease onset: insights from the monocentric CAMELOT cohort. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2025;17:1759720X251375183. <https://doi.org/10.1177/1759720X251375183> PubMed PMID: 41113089; PubMed Central PMCID: PMC12534819.
49. Bouchalova K, Pytelova Z. Chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) with a focus on pamidronate therapy. *Biomedical papers*. 2024;168(3):191-9. <https://doi.org/10.5507/bp.2024.007>
50. Ashari KA, Mousavi M, Sharabian FT, et al. Diagnostic and therapeutic insights from a cohort of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) patients. *BMC Rheumatology*. 1 de julio de 2025;9(1):70. <https://doi.org/10.1186/s41927-025-00537-4>
51. Başaran Ö, Yıldız AE, Bilginer Y, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: current perspectives in pediatric practice. *The Turkish Journal of Pediatrics*. Febrero de 2026;68(1):1-17. <https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2026.7367>