

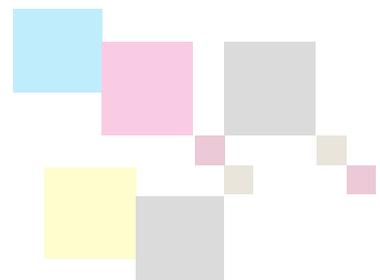


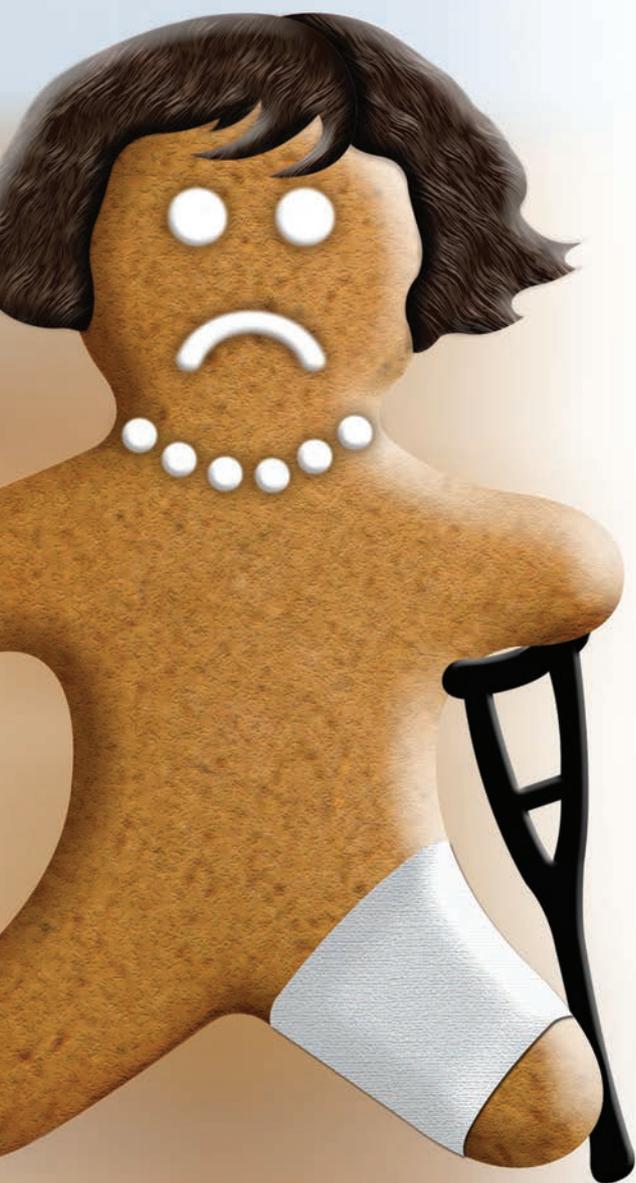
ÓRGANO DE DIFUSIÓN OFICIAL

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

# Reumatología al Día

ISSN: 1390-9185  
Volumen 11, año 2016





No permitas que tus huesos pierdan su **DUREZA** y se conviertan en una galleta!!!

Hoy para tratar la **OSTEOPOROSIS** existe

**1 SOLA DOSIS AL AÑO\***

*Consulte a su médico*

**SANDOZ** A Novartis Division

 **NOVARTIS**

Novartis Ecuador S.A.  
Av. Amazonas N37-29 y Unión Nacional de Periodistas  
Edificio Eurocenter piso 2. PBX 3990000  
Quito - Ecuador

\*. ACLASTA® 5 mg solución para infusión. NPI-Hocal; versión 2.1, 13 Agosto 2015

## REUMATOLOGÍA AL DÍA

Órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología  
ISSN: 1390 - 9185

Publicada desde 1994  
Volumen 11, Edición 2016

### DIRECTIVA ACTUAL

Período 2016 - 2018

#### PRESIDENTE

DR. CARLOS RIOS ACOSTA

#### COORDINADORES

DRA. ROSA ELENA SALAZAR  
DRA. AMADA BARCIA CASINO  
DRA. HOLGER DUTÁN ERRÁEZ

#### SECRETARIO

DR. RAFAEL LÓPEZ MARTÍNEZ

#### TESORERO

DR. EMILIO AROCA BRIONES

#### COMITÉ CIENTÍFICO

DR. CARLOS VALLEJO FLORES  
DRA. MARILÚ MESTANZA PERALTA  
DRA. CLAUDIA VERA BARREZUETA  
DR. MARIO MORENO ÁLVAREZ  
DR. HERNÁN URGILÉS MOREJÓN  
DRA. YELENA SÁNCHEZ CANTOS

### DIRECTIVA ANTERIOR

Período 2014 - 2016

#### PRESIDENTE

DR. CARLOS VALLEJO FLORES

#### COORDINADORES

DR. SERGIO GUEVARA PACHECO  
DR. CARLOS RIOS ACOSTA  
DRA. YELENA SÁNCHEZ CANTOS

#### SECRETARIA

DRA. WENDY CALAPAQUI AGUIRRE

#### TESORERA

DRA. VERÓNICA VILLACÍS VILLA

#### COMITÉ CIENTÍFICO

DR. LUIS ZURITA GAVILÁNEZ  
DR. RÓMULO VILLACÍS TAMAYO  
DRA. MARÍA OCHOA PALACIOS  
DR. MARIO MORENO ÁLVAREZ  
DR. MARÍA GÓMEZ CABALLERO

## SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA

### MISIÓN

Brindar una información amplia y actualizada sobre las enfermedades reumáticas a través de cursos de pre y postgrado universitario, de educación médica continuada, congresos, conferencia, etc. y así facilitar a sus miembros una actualización continua.

### VISIÓN

Ser una sociedad pionera en el campo de la educación reumatológica en el Ecuador, tanto para la clase médica ecuatoriana como para el público en general, manteniendo entre sus miembros un nivel científico y humano acorde a las necesidades del mundo actual.

### OBJETIVOS

Ser una sociedad científica sin fines de lucro dedicada a la investigación, actualización y difusión de la ENFERMEDADES REUMÁTICAS en el Ecuador.

[www.serecuador.com.ec](http://www.serecuador.com.ec)  
[reumatologiaaldia@gmail.com](mailto:reumatologiaaldia@gmail.com)

serecuador2014 

serecuador1 

# REUMATOLOGÍA AL DÍA

Órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994  
Volumen 11, Edición 2016

## CONSEJO EDITORIAL

**Dr. Carlos Rios Acosta**

CERER - Centro de Reumatología y Rehabilitación, Guayaquil - Ecuador

**Dr. Mario Moreno Álvarez**

Hospital Luis Vernaza, Jefe Departamento Reumatología, Guayaquil - Ecuador

**Dr. Luis Zurita Gavilánez**

UNERA - Unidad de Enfermedades Reumáticas, Guayaquil - Ecuador

## COMITÉ CONSULTIVO INTERNACIONAL

- Dr. Juan Anaya, Colombia
- Dr. Juan Barreira, Argentina
- Dr. Mario Cardiel, México
- Dr. Ricard Cervera, España
- Dr. Gustavo Citera, Argentina
- Dra. Graciela Espada, Argentina
- Dr. Luis Espinoza R., USA
- Dr. Daniel Messina, Argentina
- Dr. Enrique Soriano, Argentina

## COMITÉ EDITORIAL

- Dr. Claudio Galarza Maldonado, Cuenca - Ecuador
- Dra. María Gómez Caballero, Quito - Ecuador
- Dr. José González Paredes, Guayaquil - Ecuador
- Dr. Rafael López Martínez, Guayaquil - Ecuador
- Dra. Patricia Merlo Maldonado, Quito - Ecuador
- Dr. Iván Moreno Badillo, Quito - Ecuador
- Dr. Carlos Salvador Molina, Quito - Ecuador
- Dr. Carlos Vallejo Flores, Quito - Ecuador
- Dra. Sara Vargas López, Guayaquil - Ecuador
- Dra. Claudia Vera Barrezueta, Guayaquil - Ecuador
- Dr. Rómulo Villacís Tamayo, Quito - Ecuador

## PROPIEDAD INTELECTUAL

Para reimpresión o reproducción parcial o total se requiere la autorización del Consejo Editorial y del Consejo Científico o directamente de los autores de cada artículo.

La revista de la SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA difunde lo expresado por los autores y entrevistados para conocimiento de sus lectores. Sugerencia y comentarios:

reumatologiaaldia@gmail.com  
criosacosta@gmail.com  
mjmadocor@hotmail.com  
luis\_zurit@hotmail.com

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS  
SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA  
SER

EDITOR RESPONSABLE  
**DR. CARLOS RIOS ACOSTA**

EDICIÓN  
**SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA**

IMPRESIÓN  
**NEGOCIOS GRÁFICOS GRAFINPREN S.A.**

TIRAJE  
**BIANUAL - 5000 VOLÚMENES**

**GUAYAQUIL - ECUADOR**

**REUMATOLOGÍA AL DÍA**

Órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994

Volumen 11, Edición 2016

**EDITORIAL****LAS REDES SOCIALES Y LA EDUCACIÓN EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

Las redes sociales son un medio de comunicación muy importante y de gran aceptación en el público de toda edad, sexo y condición social. Según el Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censos (INEC), durante los últimos cinco años la cantidad de usuarios de teléfonos inteligentes se ha multiplicado, actualmente son más de 3'000.000 (<http://www.ecuadorencifras.gob.ec/en-cinco-anos-se-quintuplicaron-los-usuarios-de-telefonos-inteligentes/>). En números Ecuador: ocupa a la fecha el puesto 39 en el ranking de países de usuarios de la red social Facebook con más 9'000.000 de cuentas, Instagram registra más de 1'700.000 cuentas, LinkedIn cuenta con 1'200.000 y Twitter registra 860.000 cuentas de usuarios (<https://www.brandwatch.com/es/2016/08/96-estadisticas-redes-sociales-2016/>).

Esta suma de factores nos hace ver como una sociedad altamente conectada y activa, dependiente de la tecnología de comunicación que cabe en la palma de la mano. Adicionalmente, cada vez más son los lugares donde los usuarios ávidos de esta conectividad pueden disfrutar del servicio de acceso a la web de forma gratuita: servicios municipales, restaurantes, locales comerciales, oficinas, en fin.

Los profesionales de la medicina como todas las personas tenemos alguna cuenta en alguna de las redes sociales. Entonces, debemos recordar y tener presente que nuestros comentarios en algún momento pueden llegar a ser públicos, a pesar de todas las seguridades de las que disponen dichas redes.

Cuando absolvemos una consulta hecha en una de las redes sociales, nuestra cuenta de mail, un chat o cualquier otro medio electrónico, debemos recordar la solemnidad profesional que debe envolver nuestros actos.

Así mismo, debemos tener presente que las redes sociales son un poderoso instrumento de comunicación y educación; y, que actualmente es la vía más rápida de hacer conocer a nuestros pacientes las diferentes enfermedades reumáticas y sus complicaciones.

A pesar de que existen páginas con información sobre estas enfermedades, muchas de las mismas no son redactadas por personal calificado y es aquí donde las sociedades científicas deben hacer un esfuerzo para crear y mantener espacios en la web con información de calidad y de fácil entendimiento.

PANLAR - Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología, ha emprendido una intensa campaña de educación que puede ser replicada de forma gratuita por todas las asociaciones regionales de reumatología y sus afiliados. Nuestra sociedad también mantiene espacios educativos permanentes en las redes sociales con el objetivo de que los pacientes conozcan sobre las enfermedades reumáticas y donde pueden consultar con un reumatólogo

Ecuador actualmente tiene una población estimada de 15,223 680 millones de habitantes, siendo Guayaquil la ciudad más poblada con 2,350 915 habitantes, seguida de Quito con unos 2,239 191 millones de habitantes. Esto quiere decir que a cada uno de los 63 reumatólogos que tiene el Ecuador le tocaría atender más de 240.000 pacientes, pero la realidad demográfica es totalmente diferente para cada provincia, hay unas más y otras menos pobladas.

La provincia del Guayas tiene más de 3'500.000 habitantes, con 19 reumatólogos, concentrados en la ciudad de Guayaquil. Si hacemos un cálculo solamente con la artritis reumatoide, que afecta entre el 1 y 3% de la población tendría aproximadamente entre 35.000 y 105.000 pacientes. No hay forma de que los 19 profesionales de la reumatología puedan llegar a este universo.

La educación es el camino, las redes sociales son el medio, los destinatarios son nuestros pacientes y nuestros colegas.

La solución se encuentra al alcance de nuestras manos: LAS REDES SOCIALES son la herramienta ideales para hacer el trabajo que tenemos pendiente: la educación a la comunidad.

**Dr. Carlos Rios Acosta**  
**PRESIDENTE SER**

**REUMATOLOGÍA AL DÍA**

DEFINICIÓN DE LA REVISTA

Esta es una revista científica educativa, órgano oficial de difusión de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología que esta dirigida a toda la comunidad médica.



# REUMATOLOGÍA AL DÍA

Órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994  
Volumen 11, Edición 2016

ÍNDICE DE CONTENIDOS	
PÁGINAS	TEMAS
1	<b>DIRECTIVA ACTUAL</b>
2	<b>CONSEJO EDITORIAL</b>
3	<b>LAS REDES SOCIALES Y LA EDUCACIÓN EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS</b> Ríos Carlos MD
4	<b>ÍNDICE DE CONTENIDOS</b>
5	<b>PREVALENCIA DE HIPERLAXITUD LIGAMENTARIA Y SU ASOCIACIÓN CON DOLOR ARTICULAR CRÓNICO</b> Argüello Natalia MD, Charpentier Natalia MD, Vallejo Carlos MD
10	<b>COMORBILIDADES EN PACIENTES ECUATORIANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE</b> Ferro Christian MD, Maldonado Génessis MD, Ríos Carlos MD, Intriago María Srta., Aguirre Claudia Srta., Paredes Carlos MD
14	<b>CÉLULAS DENDRÍTICAS E INTERFERONES COMO FUTUROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN LUPUS</b> Encalada Carlos MD
19	<b>TOFACITINIB: REVISIÓN</b> Ríos Carlos MD, Maldonado Génessis MD
27	<b>ASPERGILOSIS PULMONAR DISEMINADA EN UN PACIENTE CON LUPUS</b> Cruz Y, Gómez María MD, Escudero Julio MD, Salazar Rosa MD, Villacís Verónica MD, Villacís Rómulo MD
32	<b>REPORTE DE CASO: GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS SIMULANDO TUBERCULOSIS CAVITARIA</b> Córdova Rosana; Erazo Lizceth ; Buitrón Alexei; Escudero Julio MD; Gómez María MD; Villacís Rómulo MD; Villacís Verónica MD; Salazar Rosa MD
37	<b>REPORTE DE CASO: ENFERMEDAD DE STILL ASOCIADA A SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA VS. SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA</b> Erazo Lizceth, Córdova Rosana, Villacís Verónica MD, Gómez María MD, Salazar Rosa MD, Escudero Julio MD, Villacís Rómulo MD
42	<b>POSTERS PRESENTADOS EN EL 16<sup>to</sup> CONGRESO DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA</b>
51	<b>NORMAS DE PUBLICACIÓN</b>

## PREVALENCIA DE HIPERLAXITUD LIGAMENTARIA Y SU ASOCIACIÓN CON DOLOR ARTICULAR CRÓNICO

Argüello Santillán. Natalia. MD<sup>1</sup>, Charpentier Boada. Natalia. MD<sup>1</sup>, Vallejo Flores. Carlos MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Católica del Ecuador, <sup>2</sup>Centro de Artritis. Quito

### RESUMEN

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo  
Recibido: 7/nov/2016  
Aceptado: 30/nov/2016  
On-line: 20/dic/2016

#### Palabras clave:

Síndrome de Hiperlaxitud Ligamentaria, Test de Beighton, Dolor Articular Crónico

El Síndrome de Hiperlaxitud Ligamentaria (SHL) es una entidad que asocia un rango de movilidad articular mayor al normal junto con alteraciones musculoesqueléticas. Este estudio busca determinar la prevalencia del SHL en adultos jóvenes y su asociación con dolor articular crónico. **Métodos.**- Se realizó un estudio observacional, descriptivo, correlacional y transversal de estudiantes de 18 a 26 años de edad en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) en el 2013. **Resultados.**- El estudio se analizó con 324 estudiantes, 164 mujeres y 160 hombres. La prevalencia del SHL fue de 42.59% (IC 95%: 37.2-48). La prevalencia del SHL en hombres fue de 31.3% (IC 95% 24.1-38.4) y en mujeres fue de 53.7% (IC 95% 46-61.3) con un valor de p de 0.157. Las variables de sexo y SHL están relacionadas, se obtuvo un OR de 0.39 (IC 95% 0.25-0.62) con un valor de p de 0.008, por lo cual, pertenecer al sexo masculino es un factor de protección para desarrollar SHL. De los 138 participantes con SHL, 45 (32.61%) se refirieron dolor; de éstos, 39 (86,67%) referían dolor crónico. Al asociar SHL con dolor crónico, el OR es de 5.88 (IC 95% 2.04-16.98), con un valor de p de 0.001. **Conclusiones.**- El SHL es una entidad prevalente entre la población de adultos jóvenes en Ecuador y se asocia al dolor articular crónico. Además, las mujeres tienen 1.7 veces más prevalencia del SHL.

### ABSTRACT

#### ARTICLE INFORMATION

Article history:  
Received: November 7th, 2016  
Accepted: 3 November 30th, 2016  
On-line: December 20th, 2016

#### Keywords:

Joint hypermobility syndrome, test of beighton, chronic joint pain

The Joint Hypermobility Syndrome (JHS) associates an abnormal joint mobility range with musculoskeletal damage. The study tries to determine the prevalence of JHS in young adults and its association with chronic joint pain. **Methods.**- This is an observational, descriptive, transversal and correlated study in students between the ages of 18 to 26 at Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) in 2013. **Results.**- The research analyzed data from 324 students, 164 females and 160 males. The prevalence of JHS was 42.59% (IC 95%: 37.2-48). The prevalence of JHS in males was 31.3% (IC 95% 24.1-38.4) and in females was 53.7% (IC 95% 46-61.3); the p-value was 0,157. JHS and gender are related, its OR was 0.39 (IC 95% 0.25-0.62) and its p-value was 0.008, that means that being a male is a protective factor from developing JHS. From 138 joint hypermobile students, 45 (32.61%) referred to pain, while 39 (86,67%) of them suffered chronic pain. The relation of JHS to chronic pain, yields an OR of 5.88 (IC 95% 2.04-16.98), the p-value was 0.001. **Conclusions.**- Joint Hypermobility Syndrome is prevalent in young adult Ecuadorian population and it is related to chronic joint pain. Also, we found that women have 1.7 times more prevalence of JHS.

#### CORRESPONDENCIA

**Natalia Charpentier Boada,**  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador  
nc\_charp@hotmail.com  
Quito, Ecuador

#### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Argüello N, Charpentier N, Vallejo C. Prevalencia de la hiperlaxitud ligamentaria y su asociación con dolor Articular crónico. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 5 - 9. Disponible en: [www.sereecuador.com.ec/revista/](http://www.sereecuador.com.ec/revista/)

## INTRODUCCIÓN

El SHL, es una entidad que asocia la hiperlaxitud de las articulaciones con molestias musculoesqueléticas en ausencia de una enfermedad reumatológica sistémica demostrada. Una articulación hiperlaxa, es aquella que excede el rango normal de movilidad para un individuo, tomando en cuenta edad, sexo y raza del mismo<sup>1</sup>.

Las personas con SHL, tienen una menor resistencia y una mayor inestabilidad articular, presentando en su cuadro clínico afectaciones articulares como: dislocaciones, esguinces, subluxaciones, fatiga muscular y como síntoma principal el dolor articular<sup>2</sup>.

Lies Rombaut y col. evaluaron el impacto del dolor articular en mujeres, el 45% de ellas demostraron deterioro en la calidad de vida, además, describen tres fases de afectación: fase de hipermovilidad, fase de dolor y fase de inestabilidad articular y señalan que el dolor articular representa el síntoma más severo, con un 67.6%. La disfunción causada por el dolor se refleja en las actividades de la vida diaria, como el trabajo, recreación y quehaceres domésticos<sup>3</sup>.

En Ecuador, existe un estudio enfocado en población adulta, pero con la característica específica de pertenecer a un grupo de bailarines profesionales de ballet y danza en el que se observó una prevalencia del 46%<sup>4</sup>. Otro estudio publicado en nuestro país, es el de la Dra. Alma Torres, quien estudió la hipermovilidad articular benigna en niños sanos de tres escuelas fiscales de Guayaquil y encontró una prevalencia del SHL de 33% en niños de 6-12 años<sup>5</sup>.

El objetivo de este estudio es identificar la prevalencia del SHL en la población de adultos jóvenes y determinar su asociación con el dolor articular.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional, transversal y observacional de 378 estudiantes, de 18 a 26 años de edad en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) en el 2013. Se escogieron aleatoriamente 189 mujeres y 189 varones. Se realizó la muestra con estudiantes de cada una de las facultades de la PUCE, usando una proporción de estudiantes representativa, según el número de alumnos de cada facultad, en relación al universo. Además, se seleccionó igual número de hombres y mujeres en cada grupo. El proceso aleatorio consistió en escoger a cada estudiante que saliera por la puerta principal de su facultad, alternando cada 2 personas.

Cada participante se sometió a dos procesos con aceptación previa por medio de un consentimiento informado. El primer proceso se trató de una encuesta donde se interrogó datos personales de los participantes. Al dolor agudo se lo definió como un dolor menor a 3 meses, mientras que el dolor crónico, se estableció como un dolor igual o mayor a 3 meses de evolución. El segundo proceso se realizó una evaluación física de movilidad articular de acuerdo a los criterios de Beighton<sup>6</sup>.

Este test fue creado por Carter y Wilkinson en 1964 y fue modificado por Beighton en 1965, convirtiéndose en la herramienta más utilizada al momento de buscar un diagnóstico para Hiperlaxitud Ligamentaria. La escala cuenta con una evaluación articular pasiva que evalúa los siguientes parámetros:

1. Extensión del quinto dedo de la mano a más de 90 grados.
2. Tocar, en forma pasiva, el antebrazo con el primer dedo, teniendo la muñeca en flexión.
3. Hiperextensión de los codos de más de 10 grados.
4. Hiperextensión de las rodillas de 10 grados.
5. Tocar el suelo con la palma de las manos al agacharse sin doblar las rodillas.

Todos los ítems, se evalúan de manera bilateral, a excepción de la quinta maniobra. Cada maniobra recibe un punto, al ser positiva y se establece diagnóstico de hiperlaxitud ligamentaria con mínimo 4 criterios positivos de nueve posibles. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de patología reumatológica diagnosticadas, realizar deporte de manera profesional, que requiera entrenamiento continuo, discapacidad física, tener menos de 18 años y mayor a 26 años.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS 19.0. Se obtuvo la prevalencia del SHL con la obtención de límite superior e inferior. Además, se realizó el cruce de variables en tablas de 2x2, para obtener la asociación entre hiperlaxitud ligamentaria y dolor articular. Se obtuvo el riesgo calculado a través de la razón de productos cruzados (OR) y significancia estadística (valor de p).

## RESULTADOS

Fueron escogidos 324/378 estudiantes, 164 mujeres y 160 hombres, comprendidos entre 18 y 26 años; fueron excluidos 54 estudiantes por cumplir criterios de exclusión (Tabla 1).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	NÚMERO DE PARTICIPANTES EXCLUIDOS
Antecedentes de patología reumatológica diagnosticadas.	6
Realizar deporte de manera profesional que requiera entrenamiento continuo.	43
Discapacidad Física.	1
Tener menos de 18 años y más 26 años.	4
TOTAL	54

Del total de la población estudiada, 138 participantes (42.59%) presentan un puntaje de Beighton mayor a 4/9, es decir cumplen con criterios suficientes para ser considerados hiperlaxos. El total de mujeres hiperlaxas es de 88 (53.65%) y el total de hombres con hiperlaxitud es de 50 (31.25%).

La prevalencia del SHL en nuestro estudio fue 42.59% (IC 95%: 37.2-42). Las mujeres son 1.7 veces más hiperlaxas que los hombres. La prevalencia del SHL en hombres es de 31.3% (IC 95% 24.1-38.4) y en mujeres 53.7% (IC 95% 46-61.3). El análisis de los 138 participantes con SHL demostró que 45 (32.61%) se quejan de dolor; de éstos, 39 (86,67%) se quejan de dolor crónico (Gráfico 1).

el riesgo de presentar dolor articular crónico en sujetos con hiperlaxitud es de 5.88 (IC 95% 2.04-16.98), frente a aquellos que no la padecen.

## DISCUSIÓN

En Ecuador, hasta ahora, se ha realizado un estudio de SHL en población adulta, pero con la característica específica de pertenecer a un grupo de bailarines profesionales del ballet y danza, en donde se obtuvo una prevalencia del 42%<sup>7</sup>.

La otra referencia bibliográfica que tenemos en nuestro país, es el estudio realizado en Guayaquil por la Dra. Alba Torres, en donde se tomó una muestra de 458 escolares, entre 6 y 12 años de edad en donde se obtuvo una prevalencia del 33%<sup>8</sup>.

En datos de nuestra región, Thelmo Fidel y col., en su estudio realizado en Perú con 2019 personas, de 5 a 45 años, calculó una prevalencia en la población general de 21.2%(IC 95% 19.5–22.8)<sup>9</sup>.

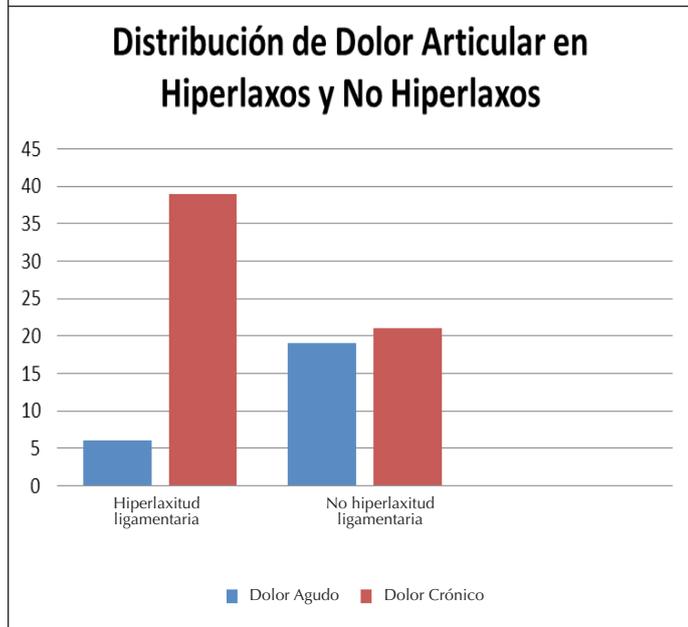
En Holanda, Desiree G.A. y col. compararon dos poblaciones con distintos grupos de edad. La primera con de 252 individuos entre 4 y 13 años cuya prevalencia fue del 15.5%, la segunda de 658 entre 12 y 17 años con una prevalencia del 13.4%. Además, mostró que existe una diferencia significativa en cuanto a sexo, que solo se resalta en el segundo grupo de adolescentes en donde las mujeres fueron 2,5 veces más hiperlaxas que los hombres (19.1% vs 7.5%) respectivamente<sup>10</sup>.

En un estudio comparativo entre la población de Maori (n 438) y Europeos (n 354) de Nueva Zelanda, realizado por P. Klemp y col., se obtuvo una prevalencia mayor en el grupo de Maori (6%) respecto al grupo Europeo (4%). Sin embargo en ambas poblaciones, en cifras generales, las mujeres mostraron mayor laxitud que los hombres 7.5% y 2.2% respectivamente<sup>11</sup>.

En el Reino Unido, Jaqui Clinch y colaboradores, en su estudio dirigido directamente a 6022 adolescentes de 14 años, obtuvieron una prevalencia de 27.5%(p<0.001) en mujeres y 10.6%(p<0.001) en hombres<sup>12</sup>. En contraste, Muhammad Ishaq en un estudio en Pakistán, realizado en 1000 personas entre 14 y 60 años, encontró un comportamiento inverso, en donde los hombres presentan mayor hiperlaxitud que las mujeres (68.5% vs 28.5%)<sup>13</sup>.

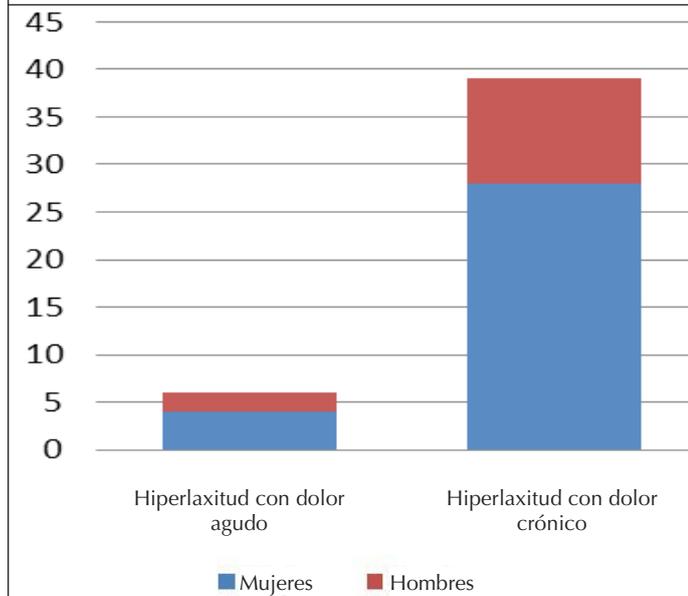
En Bélgica, Inge de Walele y Lies Rombault, en su estudio con 78 pacientes diagnosticados con Síndrome de Ehlers Danlos tipo IV, evalúa el dolor mediante la Escala Multidimensional del Dolor, determinaron que el 100% de los pacientes refirieron dolor y molestias musculoesqueléticas<sup>14</sup>. Lies Rombaut y col., compararon a 206 mujeres, para evaluar el impacto del dolor articular en mujeres. Se dividió en tres grupos, 72 mujeres con SHL, 69 con fibromialgia y 65 con Artritis Reumatoide, 100% de pacientes con SHL reportaron dolor articular, el 88.7% de este grupo afirman tener disfunción articular y el 67% refieren que el dolor es el síntoma más severo de su enfermedad<sup>15</sup>.

**Gráfico 1.-** Distribución del dolor articular crónico y agudo entre hiperlaxos y no hiperlaxos



En cuanto a sexo y dolor, las mujeres presentan más dolor que los hombres (Gráfico 2).

**Gráfico 2.-** Distribución de dolor articular crónico y agudo según sexo en hiperlaxos.



En el estudio la correlación entre SHL y dolor articular muestra un OR de 1.76 (IC 95% 1.07-2.9). Esto nos indica que sí existe una relación entre quienes padecen SHL y entre el dolor articular y que ser hiperlaxo significa tener 1.76 veces más riesgo de presentar dolor articular. Por otro lado,

# PALEXIS<sup>®</sup>

## TAPENTADOL

- » Innovación y confianza en el control del dolor.
- » Nuevo mecanismo de acción, MOR-NRI.<sup>1</sup>
- » Perfil de seguridad superior, comparado con otros opioides.<sup>2</sup>



#### Referencias:

1. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? Eur J Pain. 2010 Sep;14(8):781-3. 2. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto a, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled Phase 3 study. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(11):1787-804.



En Cuba, F.M. Menéndez, en un estudio de 321 individuos entre 15 y 17 años, encontró que el dolor somático está presente en el 100% de hiperlaxos y corrobora que el SHL es la principal causa de dolor articular crónico a esta edad<sup>16</sup>.

Anubha Sacheti y colaboradores en USA, con 51 individuos con diagnóstico de Ehlers Danlos, entre 9 y 70 años, el 90% reportó tener dolor crónico articular y al analizar solo a la población adulta (n=45), el 89% recordaron tener dolor articular crónico desde su adolescencia y solo 2 personas (4.4%) declararon ser libres de dolor. El 43% de participantes se quejaron de dolor en codo, el 80% en hombros, 38.75% en manos, 36.71% en rodillas, 34.67% en columna y el 70% en articulaciones inferiores<sup>17</sup>.

En el presente estudio la prevalencia de SHL encontrada en la población de los estudiantes de la Universidad Católica del Ecuador, de 18 a 26 años de edad, en el 2013 fue de 42.59% (IC 95%:37.2-42). Por otro lado, nuestro estudio muestra que las mujeres son 1.7 veces más hiperlaxas que los hombres, con una prevalencia del 46.7% (IC 95% 45.7-60.9) y del 30.5% (IC 95%:23.6-37.5) respectivamente. Este comportamiento es similar a la mayoría de estudios revisados. Además, comprueba que existe asociación entre el SHL y el dolor crónico articular, con un OR de 5.88 (IC 95% 2.04-16.98). Por lo tanto, quien tiene hiperlaxitud ligamentaria tiene 5.88 veces más riesgo de tener dolor crónico articular que quienes no presentan la entidad.

## CONCLUSIONES

El SHL es una entidad prevalente entre la población de adultos jóvenes en Ecuador. Es poco conocido en el medio y sin ningún tipo de tamizaje en la práctica médica general. Además, el SHL está asociado con el dolor articular crónico. Se deben establecer guías de manejo en quienes acuden a la consulta médica por dolor articular, incorporando un examen físico articular en donde el SHL se convierta en una hipótesis diagnóstica.

El SHL con una identificación temprana y con un manejo direccionado al fortalecimiento muscular disminuye la probabilidad de complicaciones futuras y previene constantes daños musculoesqueléticos.

En Ecuador, la información referente al SHL es limitada. Sería un buen aporte que se realicen más estudios en base a este tema que nos permitan tener una mayor visión del comportamiento del SHL en nuestra población y de su asociación con la patología reumatológica.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

*Los autores no declaran conflicto de intereses.*

## REFERENCIAS

- Kirk A. J., Ansell M.B., Bywaters G.E., The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility, *Ann Rheum Dis*, 1967; 26: 419-452.
- Arocena J. Ocaña Casas I., Benito Ortiz L., Laxitud Articular: prevalencia y relación con dolor musculoesquelético, *An. Pediatr* 2004; 61: 162-168.
- Rombault L., Malfait F., De Paepe A., y cols, Impairment and Impact of Pain in Female Patients with Ehlers Danlos Syndrome, *Arthritis Rheum*, 2011; 63 (7):1979-1987.
- Almeida Caiza D., Flores Cordova P., Vallejo Flores C., Prevalencia de Hiperlaxitud Ligamentaria Asociada a Alteraciones Musculoesqueléticas en Bailarines Profesionales de Ballet y Danza Contemporánea, de la Ciudad de Quito, Período Agosto-Diciembre, 2014, *Reumatología al Día*, 2015; 10(1), 5-12.
- Torres A. Hiper movilidad Articular Benigna en Niños Sanos de Tres Escuelas Fiscales de Guayaquil, Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, 2003,(Online) [www.medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com).
- Van Horebeek E., Beighton Score, Tomado de: [http://www.physio-pedia.com/Beighton\\_score](http://www.physio-pedia.com/Beighton_score).
- Almeida Caiza D., Flores Cordova P., Vallejo Flores C., Prevalencia de Hiperlaxitud Ligamentaria Asociada a Alteraciones Musculoesqueléticas en Bailarines Profesionales de Ballet y Danza Contemporánea, de la Ciudad de Quito, Período Agosto-Diciembre, 2014, *Reumatología al Día*, 2015; 10(1), 5-12.
- Gando A. Hiper movilidad Articular Benigna en Niños Sanos de Tres Escuelas Fiscales de Guayaquil, Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, 2003,(Online) [www.medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com).
- Barrantes Ramirez T., Ramos Vizcarra S., Vega Vásquez N., y cols, Síndrome Benigno de Hiper movilidad: análisis de Prevalencia, datos somatométricos y asociaciones clínicas frecuentes, *CIMEL*, 2001; 6:39-43.
- Rikken Bultman D.G., Wellink L., Van Dongen PW., Hypermobility in two Dutch School Populations, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 1997; 73:189-192.
- Klemp P., Williams SM., Stansfield S., Articular Mobility in Maori and Europeans New Zealanders, *Rheumatology*, 2002; 41:554-557.
- Clinch J., Deree K., Sayers A., Epidemiology of Generalized Joint Laxity (Hypermobility) in Fourteen-Year-Old Children From the UK, *Arthritis and Rheumatism*, 2011; 63(9): 2819-2827.
- Ishaq M., Ishaq S., Kumar A., Chand S., Joint Laxity and Hypermobility in Adults at an Industrial Area of Karachi, *J Coll Physicians Surg Pak*, 2010; 20(11): 753-756,
- De Walele I., Rombault L., Malfait F., y cols., Clinical Heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome, *Research in Developmental Disabilities Magazine*, 2012; 34: 873-881.
- Rombault L., Malfait F., De Paepe A., y cols, Impairment and Impact of Pain in Female Patients with Ehlers Danlos Syndrome, *Arthritis and Rheumatism*, 2011; 63(7):1979-1987.
- Menéndez A., Diaz Lazaga D., Torrez Cárdenas V.F, y cols., Síndrome de Hiper movilidad Articular en una Población Juvenil Cubana, *Reumato Clin*, 2009; 5:244-247.
- Sacheti A., Szemere J., Bernstein B., y cols., Chronic Pain is a Manifestation of The Ehlers Danlos Syndrome, *J Pain Symptom Manage*, 1997; 14: 88-93.

## COMORBILIDADES EN PACIENTES ECUATORIANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE

Ferro C<sup>1</sup>, Maldonado G<sup>2</sup>, Intriago MJ<sup>2</sup>, Aguirre C<sup>2</sup>, Paredes P<sup>2</sup>, Lopez R<sup>3</sup>, Martínez J<sup>3</sup>, Córdova N<sup>3</sup>, Moreno M<sup>3</sup>, Vera C<sup>4</sup>, Vargas S<sup>4</sup>, Vallejo C<sup>4</sup>, Ríos C<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidad Católica Santiago de Guayaquil, <sup>2</sup>Universidad de Especialidades Espíritu Santo,

<sup>3</sup>Hospital Luis Vernaza, Servicio de Reumatología, <sup>4</sup>Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, <sup>5</sup>Centro de Reumatología y Rehabilitación

### RESUMEN

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo  
Recibido: 9/nov/2016  
Aceptado: 24/nov/2016  
On-line: 20/dic/2016

Palabras clave:  
Artritis Reumatoide, comorbilidades, epidemiología

**Introducción:** La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por producir compromiso poliarticular y gran discapacidad en el paciente. En promedio un paciente con AR presenta aproximadamente 1.6 comorbilidades, siendo mayor a medida que aumenta la edad. **Materiales y métodos:** Estudio transversal descriptivo de selección de pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide, que además acudían a consultorios públicos o privados de reumatología en la ciudad de Guayaquil, Ecuador. La selección se llevó a cabo mediante criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Se analizaron 400 pacientes con diagnóstico establecido de AR, más del 50% de los participantes demostró tener alguna comorbilidad, las más frecuentes fueron: dislipidemias (55%), enfermedad gástrica (28%), hipertensión arterial (24%), obesidad y depresión (20%), seguidas de enfermedad tiroidea (15%), alergias (11%), hipertransaminasemia (10%), anemia (9%) y diabetes mellitus (7%). **Conclusión:** Los pacientes con AR tienen múltiples comorbilidades. Este es el primer estudio descriptivo de comorbilidades en sujetos con artritis reumatoide en Ecuador.

### ABSTRACT

#### ARTICLE INFORMATION

Article history:  
Received: November 9th, 2016  
Accepted: November 24th, 2016  
On-line: December 20th, 2016

Keywords:  
Rheumatoid Arthritis, comorbidities, epidemiology

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by polyarticular involvement and great disability in the patient. On average, a patient with RA presents approximately 1.6 comorbidities, increasing as aging occurs. **Methods:** Descriptive cross-sectional study of selected patients with and established diagnosis of rheumatoid arthritis, who had also attended public or private rheumatology clinics in Ecuador. The selection was carried out using inclusion and exclusion criteria. **Results:** A total of 400 patients with an established diagnosis of RA were analyzed. More than 50% of the participants showed comorbidities. The most frequent were: dyslipidemia (55%), gastric disease (28%), hypertension (24%), obesity, depression (20%), followed by thyroid disease (15%), allergies (11%), hypertransaminasemia (10%), anemia (9%) and diabetes mellitus (7%). **Conclusion:** Patients with RA have multiple comorbidities. This is the first descriptive study of comorbidities in subjects with rheumatoid arthritis in Ecuador.

#### CORRESPONDENCIA

**Christian Ferro Gutierrez**  
Universidad Católica Santiago de Guayaquil  
ferroarna92@hotmail.com  
Guayaquil, Ecuador

#### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Ferro C, Maldonado G, Intriago MJ, Aguirre C, Paredes P, Lopez R, Martínez J, Córdova N, Moreno M, Vera C, Vargas S, Vallejo C, Ríos C. Comorbilidades en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 5 - 9. Disponible en: [www.serecuador.com.ec/revista/](http://www.serecuador.com.ec/revista/)

## INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por producir compromiso poliarticular y gran discapacidad en el paciente. La prevalencia en la población adulta es de aproximadamente del 0.5-1% en la mayoría de los países y la edad más común de inicio es entre la cuarta y sexta década de la vida. En los últimos años, el desarrollo de terapias más efectivas y el monitoreo cercano de los pacientes hasta lograr la remisión o una baja actividad de la enfermedad han logrado mejorar su pronóstico<sup>1</sup>. Sin embargo, la AR se asocia a diversas comorbilidades que disminuyen la expectativa de vida<sup>2</sup>. Esta enfermedad se asocia a un porcentaje alto de mortalidad, principalmente por las enfermedades concomitantes como las de riesgo cardiovascular e infecciosas<sup>3,4</sup>. Aunque el progreso en cuanto al manejo de la AR ha evolucionado, la presencia de comorbilidades en estos pacientes sigue siendo un problema serio. Estas comorbilidades pueden estar asociadas al proceso reumático en sí, a su tratamiento o pueden ser independientes.

Entre las comorbilidades de la AR más frecuentes tenemos: anemia, osteoporosis, fracturas, infecciones, linfoma, úlceras gástricas, infarto de miocardio, depresión, cáncer de piel y otras neoplasias<sup>3</sup>. Un paciente promedio con AR desarrolla aproximadamente 1.6 comorbilidades, cantidad que se hace mayor a medida que aumenta su edad<sup>4</sup>.

El estudio más reciente COMORA (Comorbilidades en AR) demuestra una alta prevalencia de comorbilidades y sus factores de riesgo, entre ellas depresión en un 15%, asma en 6.6% y riesgo cardiovascular en un 6%, hubo además una variabilidad significativa entre los países y las enfermedades coexistentes además del cumplimiento de recomendaciones para el manejo y prevención de las mismas<sup>5</sup>. Dentro de las estrategias que se han planteado para sobrellevar esta situación tenemos el diagnóstico precoz de AR, tratamiento eficaz para disminuir la inflamación, métodos de detección y vigilancia adecuada para las comorbilidades y la colaboración entre las diferentes especialidades médicas para un correcto enfoque terapéutico de las enfermedades coexistentes.

El propósito de este estudio es identificar las principales comorbilidades en pacientes ecuatorianos que padecen AR y crear estrategias que mejoren el manejo de la misma.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo de selección de pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide, que además acudían a consultorios públicos o privados de reumatología en distintas ciudades de Ecuador (Guayaquil, Quito y Manta). La selección se llevó a cabo mediante criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico establecido de AR de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología 1987.
- Edad mayor a 18 años

Criterios de exclusión:

- Padecer de otra enfermedad del tejido conectivo.

Los pacientes que ingresaron al estudio firmaron un consentimiento informado y los datos fueron registrados en una ficha técnica, la cual incluía datos demográficos, comorbilidades, hábitos, tratamientos, laboratorio, número de articulaciones tumefactas y dolorosas, Escala Visual Analógica (EVA), índices de actividad y discapacidad (DAS28 y HAQ-DI)<sup>7</sup> y depresión (PHQ-9)<sup>6</sup>.

Las siguientes comorbilidades fueron incluidas:

- Hipertensión Arterial: 2 o más tomas de presión arterial > 140/90 en 2 o más visitas al consultorio médico<sup>5</sup>.
- Diabetes Mellitus: ya sea tipo 1 o 2 causando variaciones en los niveles de glicemia en ayuno o postprandial, con terapéutica oral de hipoglucemiantes o insulina inyectable<sup>5</sup>.
- Enfermedad Tiroidea: se toma en cuenta hipotiroidismo o hipertiroidismo diagnosticado con exámenes de laboratorio y con su respectivo tratamiento establecido<sup>5</sup>.
- Enfermedad gástrica: se hace referencia principalmente a gastritis de tipo no especificada con su control adecuado<sup>5</sup>.
- Alergias: principalmente reacciones a alimentos, fármacos u otras sustancias, a las que los pacientes presenten hipersensibilidad y necesiten medicación para controlar dicha reacción<sup>5</sup>.
- Neoplasia: presencia de algún tipo de tumoración maligna confirmada por patología que haya requerido algún tipo de intervención quimioterapéutica<sup>5</sup>.
- Obesidad/Sobrepeso: se la mide con el IMC de los pacientes teniendo como referencia un valor > 25<sup>5</sup>. (>25 es solo sobrepeso)
- Hipertransaminasemia: aumento de enzimas hepáticas TGO/ALT (rango normal 5-40 u/L) o TGP/AST (rango normal 7-56 u/L) comprobadas por examen de laboratorio<sup>5</sup>.
- Depresión: categorizada según el cuestionario PHQ-9 validado al español, 0-4: sin depresión, 5-9: depresión leve, 10-14: moderada, 15-19: moderada a severa y 20-27: severa<sup>6</sup>.
- Dislipidemia: elevación de colesterol total y/o triglicéridos evidenciados en examen de laboratorio<sup>5</sup>.
- Anemia: un valor de hemoglobina inferior 12.5 mg/dL<sup>5</sup>.

Las comorbilidades fueron confirmadas mediante exámenes de laboratorio con vigencia de al menos tres meses de ingresar al estudio, diagnóstico establecido por un médico certificado y que el paciente este recibiendo medicación para la misma.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos obtenidos fueron analizados en el programa estadístico SPSS V.22, con el que se calcularon medidas de tendencia central (media) para variables cuantitativas y medidas estadísticas descriptivas como frecuencias absolutas y relati-

vas para variables cualitativas, se calculó el OR (IC 95%) y correlación de Pearson con corrección de Fisher en el grupo de estudio, a su vez los valores considerados estadísticamente significativos fueron aquellos con una  $p < 0.001$  con dos colas.

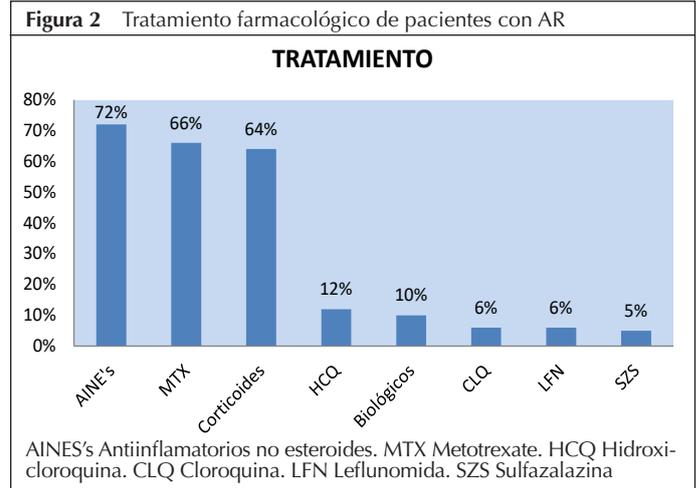
## RESULTADOS

Se analizaron 400 pacientes con una media de edad de 50 años, 353 mujeres (88%) y 47 hombres (12%) de raza mestiza en su mayoría (94%) según el registro del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC)(Tabla 1).

Datos demográficos	n	%
Edad media en años	50 (18 - 90)	
Masculino	47	12
Femenino	353	88
<b>Raza</b>		
Blanca	14	3.5
Mestiza	375	94
Afroecuatoriano	5	1
Indígena	6	2
<b>Atención</b>		
Estatal	92	23
Mixta	179	45
Privada	129	32
<b>Procedencia</b>		
Urbana	47	12
Rural	353	88

Más del 50% de los participantes demostró tener alguna comorbilidad, tal como se evidencia en la figura 1.

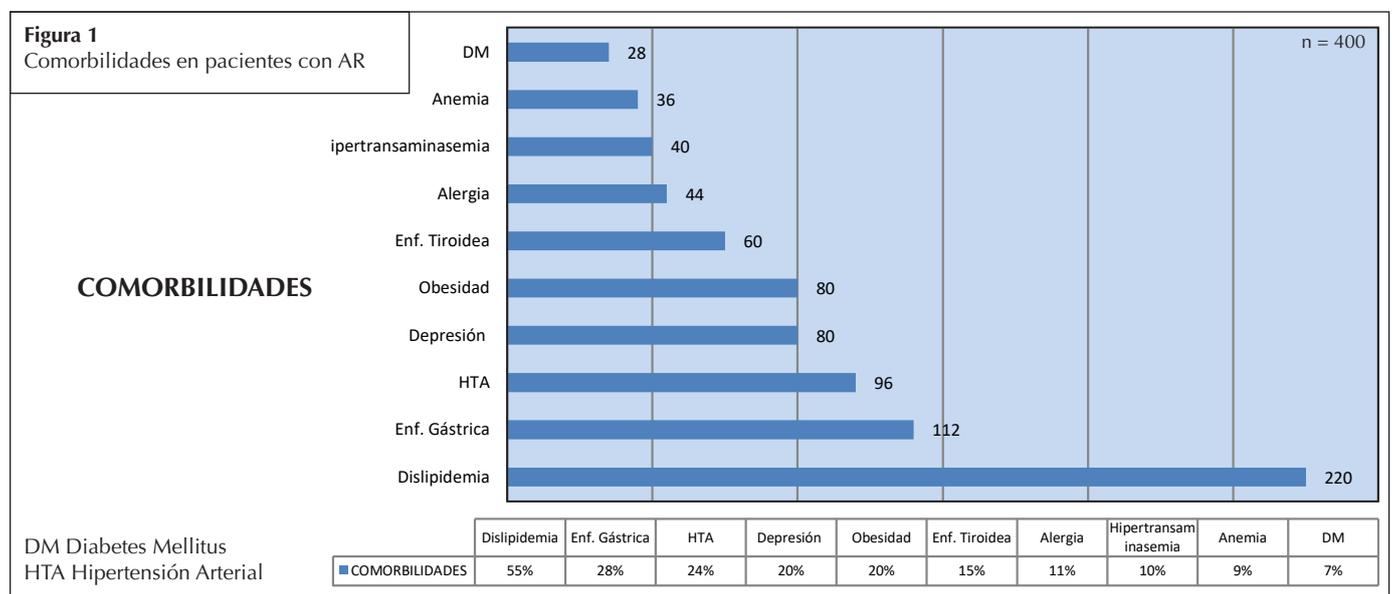
En cuanto al tratamiento la mayoría utilizaba AINE's (72%), metotrexate (66%) y corticoides (64%)(Figura 2).



La media de actividad de la enfermedad por DAS-28/PCR fue de 3.3 (0.67 - 7.59), lo que indica actividad moderada, un HAQ-DI con un valor promedio de 0.8 (0 - 3) que nos indica discapacidad leve y un PHQ-9 con promedio de 5.3 (0 - 22) que muestra un grado de depresión leve (Tabla 2).

Actividad de la enfermedad	n = 400 (%)
DAS-28 media	3.3
HAQ-DI	0.8
Discapacidad funcional (HAQ<1.5)	108 (26.9%)
Discapacidad severa (HAQ>1.5)	28 (7%)
PHQ-9	5.3 [0-22]

Se establecieron relaciones de las comorbilidades las cuales tendrían concomitancia con la AR ya sea historia de la enfermedad o tratamiento y se encontró que los pacientes con depresión<sup>22</sup> obtenían una puntuación alta en el cuestionario HAQ-DI ( $p < 0.000$ , IC 95%) y un DAS-28 con enfermedad activa ( $p < 0.002$ , IC 95%); se demostró también que la anemia presentaba relación con un DAS-28 en enfermedad activa ( $p < 0.006$ , IC 95%) y con respecto al tratamiento se evidenció que los pacientes que utilizaban corticoides padecían obesidad ( $p < 0.02$ , IC 95%).



Se evidenció una relación entre la depresión y la discapacidad de la enfermedad, aquellos pacientes con niveles elevados en el cuestionario PHQ-9 tenían puntuaciones más altas en el cuestionario HAQ-DI (p 0.000, IC 95%), además aquellos pacientes que presentaron depresión tenían un DAS-28 sugestivo de enfermedad activa (p 0.002, IC 95%), en referencia a los datos de laboratorio se demostró que la anemia presentaba relación con un DAS-28 en enfermedad activa (p 0.006, IC 95%).

## DISCUSIÓN

Se encontró un gran número de comorbilidades en estos pacientes con AR. La comorbilidad más común fue la dislipidemia con 55%, seguido por enfermedad gástrica con 28% e hipertensión arterial con 23%. En el estudio COMORA que incluyó 3920 pacientes de 17 países, la comorbilidad más común fue la depresión, 15% menor a lo encontrado en el presente estudio que fue del 20%<sup>5</sup>.

Los pacientes con AR presentan una elevada morbimortalidad debido a eventos cardiovasculares, sin embargo la hiperlipidemia que constituye un factor de riesgo en la población general no se ha asociado a riesgo en pacientes con AR, posiblemente atribuido a la paradoja lipídica que se produce por el estado inflamatorio no controlado<sup>8</sup>.

La enfermedad gástrica fue la segunda comorbilidad más común, en contraste con el estudio de Steen y col. donde la incidencia fue de 1.2%, relacionado a mayor edad, historia GI previa y uso de AINE's, teniendo en cuenta que Ecuador es un país en vías de desarrollo donde la infección por H. Pylori es más común, a la cual podría atribuirse la causa de esta alta incidencia de enfermedad gástrica en nuestro estudio<sup>9,11</sup>. En el estudio de Innala y col., se encontró que un 8% de los pa-

cientes presentaban diabetes mellitus, similar a este estudio<sup>10</sup>. Dickens y col. demostraron que existe una mayor prevalencia de depresión en aquellos pacientes con elevada actividad de la enfermedad; además Wang y col. confirmaron que existe una relación directa entre la depresión y los síntomas de dolor<sup>6,7,12,13</sup>, datos similares a los demostrados en nuestro estudio.

Se evidenció además una relación entre la anemia y un valor alto en el DAS28/PCR (p 0.006, IC 95%) lo cual concuerda con el estudio de Wilson y col. que indica la anemia como un resultante o marcador de una AR activa muy sintomática<sup>14</sup>. En cuanto a las comorbilidades asociadas a los tratamientos de la AR, uno de los fármacos más utilizados en nuestra población fueron los corticoides los cuales son conocidos por aliviar y controlar las articulaciones tumefactas y dolorosas en la AR en un periodo corto de tiempo pero así mismo producen ciertos efectos adversos entre ellos el aumento de peso<sup>15</sup>, en este estudio se estableció un vínculo entre el uso de estos fármacos y la obesidad (p 0.02, IC 95%).

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con AR tienen una alta prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo por lo cual los médicos deben estar preparados para implementar medidas de prevención y manejo precoz de las mismas. Se recomienda la toma sistemática de signos vitales y la realización de exámenes de laboratorio de acuerdo al perfil de riesgo de cada paciente con el fin de detectar comorbilidades que no se habían reconocido.

## CONFLICTO DE INTERESES

*El autor declara no tener ningún conflicto de interés.*

## REFERENCIAS

- Schoels m, knevel r, aletaha d, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann rheum dis* 2010;69:638-43.
- Gabriel se. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann rheum dis* 2008;67:30-4.
- Gabriel se, michaud k. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis res ther* 2009;11:229.
- Wolfe f, michaud k: the risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis rheum*. 2008, 58: 2612-2621
- Dougados et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (comora). *Ann rheum dis*. 2014 Jan;73(1):62-8.
- Patient health questionnaire (phq-9). National council for osteopathic research. Ncor.2013.
- Cardiel mh , abello-banfi m , ruiz-mercado r , alarcon-segovia d ; how to measure health status in rheumatoid arthritis in non-english speaking patients: validation of a spanish version of the health assessment questionnaire disability index (spanish haq-di). Department of immunology and rheumatology, instituto nacional de la nutrición salvador zubirán, mexico city, mexico. *Clinical and experimental rheumatology* [2003, 11(2):117-121]
- Semb ag et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the apolipoprotein-related mortality risk (amoris) study. *Ann rheum dis*. 2010;69(11):1996-2001.
- Steen k, Nurmohamed m, Visman i, Heijerman m, Boers m, Dijkman b, Lems w. Decreasing incidence of symptomatic gi ulcers and ulcer complications in patients with ra. *Ann rheum dis*. 2008 Feb;67(2):256-9. Epub 2007 jun 29.
- Innala I, sjöberg c. Et al. Comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis-inflammation matters. *Arthritis research & therapy*. 2016,18:33.
- R.H. Hunt chair et al. Helicobacter pylori in developing countries. World gastroenterology organization global guideline. *J gastrointest liver dis*. September 2011 vol 20 no #, 299-304.
- Dickens chris, mcgowan linda, clark-carter david et al. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic medicine* 64:52-60.2002.
- Wang shu, chang cheng, hu li et al. Risk of developing depressive disorders following rheumatoid arthritis : a nationwide population-based study. *Plos one* 9(9): e107791. Doi:10.1371/journal.Pone.0107791. 2014.
- Wilson alisa, Yu hsing-ting, Goodnough lawrence tim, Nissenson allen r. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of literature. *The american journal of medicine*. Elsevier volume 116, issue 7, supplement 1, 2004, 50-57.
- King bruce m. Glucocorticoids and hypothalamic obesity. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. Elsevier. Volume 12, issue 1, spring 1988, pages 29-3.

## CÉLULAS DENDRÍTICAS E INTERFERONES COMO FUTUROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Encalada C.

Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes del Hospital Regional Docente Vicente Corral Moscoso – MSP. Cuenca - Ecuador

### RESUMEN

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo  
Recibido: 24/oct/2016  
Aceptado: 8/nov/2016  
On-line: 20/dic/2016

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico, células dendríticas, interferón

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es un trastorno autoinmune con base genética, caracterizado por la aparición de autoanticuerpos, formación y depósito de complejos inmunes circulantes e inflamación crónica en varios órganos. La etiología es multifactorial y en individuos genéticamente predispuestos, factores medioambientales y componentes hormonales juegan un rol clave en el sistema inmune de ésta enfermedad. Las células dendríticas se han descrito como reguladoras de la inmunidad al promover el crecimiento y la diferenciación de células B a células plasmáticas, a través de la secreción de IL-12, IL-6, IL-10, factor activador de la células B (BAFF) y factor estimulador de la proliferación de la células B (APRIL). Existen dos tipos de células dendríticas: convencionales (CDC) y plasmocitoides (CDP). Las CDP participan en la inmunidad innata contra virus y bacterias intracelulares a través de sus receptores tipo toll: TLR7 y TLR9 localizados en el endosoma, y cuya activación resulta en la secreción de interferones tipo I y entre ellos, IFN- $\alpha$ . Por ello se investiga el potencial de las CDP como diana terapéutica en LES a través de la inhibición de los TLR, pretendiendo con ello frenar el inicio de la señalización intracelular que culminará en la síntesis de IFN- $\alpha$ .

### ABSTRACT

#### ARTICLE INFORMATION

Article history:  
Received: October 24th, 2016  
Accepted: November 8th, 2016  
On-line: December 20th, 2016

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus, dendritic cells, interferon.

**Abstract:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder with genetic basis, characterized by the presence of autoantibodies and deposition of circulating immune complexes which results in a systemic chronic inflammation. The etiology is multifactorial, in genetically predisposed individuals, environmental factors and hormonal components play a key role. Dendritic cells have been described as regulating immunity by promoting the growth and differentiation of B cells into plasma cells through the release of IL-12, IL-6, IL-10, B cell activating factor (BAFF) and B cell proliferation stimulating factor (APRIL). There are two types of dendritic cells: conventional (cDC) and plasmacytoid (pDC). pDCs participate in the innate immunity against viruses and intracellular bacteria through their toll-like receptors: TLR7 and TLR9 located in the endosome, and whose activation results in the secretion of type I interferons and among them, IFN- $\alpha$ . To investigate the potential of pDC as a therapeutic target in SLE through the inhibition of TLR, thereby attempting to stop the onset of intracellular signaling that will result in the synthesis of IFN- $\alpha$ .

#### CORRESPONDENCIA

Carlos Encalada García, carloencaladag@gmail.com  
Hospital Regional Docente Vicente Corral Moscoso  
Cuenca, Ecuador

#### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Encalada C. Células dendríticas e interferones como futuros enfoques terapéuticos en lupus eritematoso sistémico. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 10-14. Disponible en: [www.serecuador.com.ec/revista/](http://www.serecuador.com.ec/revista/)

## INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune cuya patogénesis es multifactorial, causada por factores genéticos, medio ambientales y alteraciones del sistema inmunológico<sup>1</sup>.

La prevalencia de la enfermedad en Estados Unidos varía según el lugar. En San Francisco se estima en 51/100.000 habitantes con una incidencia de 7.6 casos sobre 100<sup>2</sup>. El estudio más grande hecho en Latinoamérica se realizó en 9 países y fue denominado GLADEL; en el que se incluyeron 1214 pacientes con diagnóstico establecido de lupus, 437 fueron mestizos, 507 fueron blanco y 152 afroamericanos<sup>3</sup>.

La enfermedad sigue un curso crónico con períodos de remisión y exacerbación. Casi cualquier órgano puede verse afectado; su presentación es heterogénea, siendo desde una manifestación cutánea leve hasta manifestaciones del sistema nervioso central o renal que ponen en peligro la vida<sup>4</sup>.

Varios genes se han asociado a la susceptibilidad de LES; cada uno de ellos presenta un pequeño efecto que sugiere esta asociación. Sin embargo las interacciones entre el gen y el medio ambiente son todavía motivo de investigación.

Con respecto al sistema inmunológico las células B han sido los primeros target terapéuticos en el LES, la importancia del sistema inmune innato y en particular las vías implicadas en la señalización del interferón están emergiendo. En la actualidad hay datos que apoyan un papel clave para las células dendríticas plasmocitoides con un número de agentes terapéuticos biológicos e inhibidores de molécula pequeña que se encuentran en fase de ensayos clínicos<sup>5</sup>.

Datos recientes apuntan a formas alternativas de modulación de la vía del interferón y de los receptores de reconocimiento de patrones<sup>5</sup>.

## CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las Células Dendríticas (CD) son las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) más importantes que activan a las células T vírgenes y desempeñan funciones en las respuestas innatas frente a las infecciones y en forma conjunta entre el sistema inmune innato y adaptativo<sup>6</sup>.

Estas células tienen proyecciones membranarias largas y con capacidad fagocítica; distribuidas ampliamente en los tejidos linfáticos, el epitelio mucoso y el parénquima de los órganos<sup>7</sup>. La mayor parte de las células dendríticas provienen de la línea mielocítica de las células hematopoyéticas y surgen de un precursor que puede diferenciarse también en monocitos, pero no en granulocitos<sup>7</sup>.

La maduración de las células dendríticas depende de una citocina hematopoyética llamada ligando Flt3, que se une al receptor tirosina cinasa Flt3 situado en las células precursoras. De forma análoga a los macrófagos, las células dendríticas expresan receptores que reconocen moléculas producidas habitualmente por microbios, llamados recep-

tores celulares de reconocimientos de patrones secretando posteriormente citocinas<sup>8</sup>.

Una subpoblación de células dendríticas, llamadas células dendríticas plasmocitoides (CDP) responde pronto a la infección vírica. Reconociendo ácidos nucleicos de los virus intracelulares y secretando proteínas solubles llamadas Interferones (IFN) que tienen potentes actividades antivíricas.

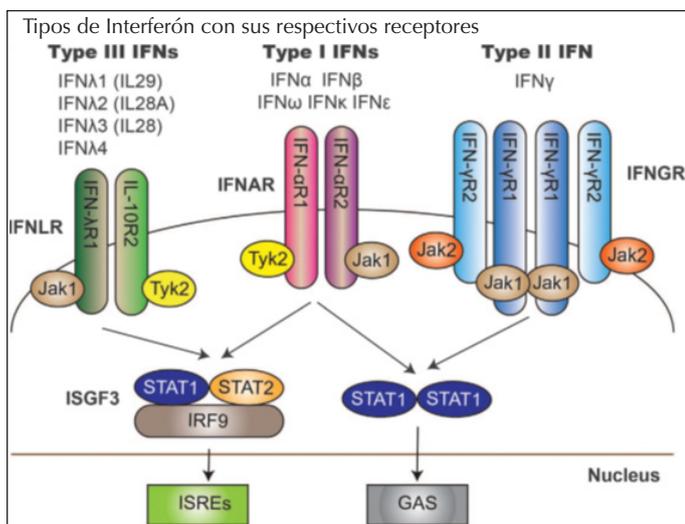
Los pacientes con LES tienen una disminución de 50 a 100 veces en el número de CDP en la sangre<sup>9,10</sup>. Esta disminución parece estar causada por la activación in vivo y por la migración de células en los tejidos linfoides periféricos y en los sitios de inflamación. Estas células, cuando son activadas por procesos virales, pueden producir grandes cantidades del IFN- $\alpha$ . Una creciente evidencia apoya la idea de que la activación de los receptores tipo toll (TLR) juega un papel central en el mantenimiento y la progresión de la enfermedad, mediante la producción elevada de IFN- $\alpha$ . TLR7 y TLR9 son particularmente relevantes para LES y la estimulación a través de estos receptores conduce a niveles muy altos de producción de IFN- $\alpha$ . Se esperaría que los virus exógenos que actúan a través de estos TLR exacerben la enfermedad, y esto es consistente con la asociación observada de brotes de la enfermedad establecida con infecciones virales. El reconocimiento de los TLR permite la absorción del ácido nucleico en los compartimentos endosomales<sup>11,12</sup>. Estos circuitos integrados son por lo tanto inductores endógenos de IFN- $\alpha$ , y la producción resultante podría perpetuar el proceso autoinmune.

La disfunción de la apoptosis y su relación con las CD, conduce a la liberación de autoantígenos que inician una respuesta inmunológica; por lo tanto se piensa que es una de las bases fisiopatológicas del LES<sup>13</sup>. Las CD reconocen y procesan antígenos para su presentación a los linfocitos T CD4, y en modelos animales se demostró que la pérdida de la auto tolerancia conduce a la hiperactividad de las células T CD4 y finalmente el desarrollo de la patología autoinmune. La fagocitosis del producto final de la apoptosis conduce a la maduración de las Células Dendríticas Mieloides (CDM) y la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6<sup>14</sup>. En presencia de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias, las CDM maduras pueden inducir la activación de células Th1, Th2 y Th17, mientras que la IL-6 inhibe el desarrollo y la actividad de las células T reguladoras (Treg) en LES<sup>14</sup>.

En el LES, los niveles elevados de IFN- $\alpha$  están íntimamente asociados con manifestaciones de la enfermedad, incluyendo la producción de los auto anticuerpos (por ejemplo: anti-DNA) y manifestaciones renales, hematológicas y del sistema nervioso central<sup>6</sup>. Los recientes hallazgos en estudios con animales, sin embargo, han delineado específicamente la contribución funcional de las CDP en el desarrollo de LES. En un modelo experimental BXSB, que produjo una disminución transitoria de las CDP, dio lugar a la mejoría clínica que coincidió con la reducción de la transcripción genética de los IFN sobre todo el IFN- $\alpha$ <sup>15,17</sup>. Efectos protectores similares se observaron también en el haplotipo TCF4, que carecía de TLR7 y en modelos de lupus B6.Sle1.Sle3 en el que las CDP fueron inhibidas funcionalmente mediante

la supresión del factor de transcripción génica E2-2<sup>18</sup>. Hay tres tipos de interferones conocidos hoy en día (IFN I, IFN II, e IFN III). Quizá el más estudiado y mejor conocido es el IFN I. Estos de tipo I, son codificados por genes situados en el cromosoma 9. Los interferones del tipo I más importantes en la defensa frente a los virus son el IFN- $\alpha$  y el IFN  $\beta$ <sup>19</sup>.

Los IFN I y en particular IFN- $\alpha$ , han surgido como citocinas patógenas clave en LES. En los seres humanos, los IFN I comprenden 13 subtipos: además del IFN- $\alpha$ , existe el IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$  y IFN- $\omega$ . Sus funciones son: antivíricas, anti-proliferativas y con efectos inmunomoduladores. La señalización a través del IFN I se inicia tras la unión con el receptor de IFN (IFNAR): un complejo receptor que consta de dos proteínas transmembrana, IFNAR1 e IFNAR2, que junto a la unión con dos tirosina quinasas citoplasmáticas, JAK1 y TYK2; permite la fosforilación de las dos proteínas (STAT 1 y STAT 2), sumado a ello, el IRF9, forman en conjunto el complejo del factor de transcripción: ISGF3, que finalmente estimula en el núcleo factores genéticos para la formación de interferones<sup>20</sup>. El IFN I induce una variedad de efectos biológicos que pueden aumentar la autoinmunidad a través de la alteración de la función de las células efectoras clave, tales como células B, células T y células dendríticas (Figura 1). Por ejemplo, in vitro, IFN- $\alpha$  promueve la diferenciación de las células B autoreactivas en las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas y regula la secreción de BAFF (Factor activador de las células B) y APRIL (Factor de proliferación de células B) por sus siglas en inglés, lo que permite la activación, diferenciación y proliferación de las células B. El IFN en el LES induce la diferenciación CDM y los monocitos hematopoyéticos CD34+ y también causa la regulación de moléculas coestimuladoras de células T HLA de clase II, CD80 y CD86 in vitro. El IFN- $\alpha$  también induce la diferenciación de células T vírgenes en células T cooperadoras<sup>8</sup>. Además, el IFN- $\alpha$  provoca la inactivación de las Treg mediante la regulación de AMP intracelular y la regulación de la señalización de receptores de células T y estimula la generación de células T en los ganglios linfáticos foliculares residentes<sup>20</sup>.

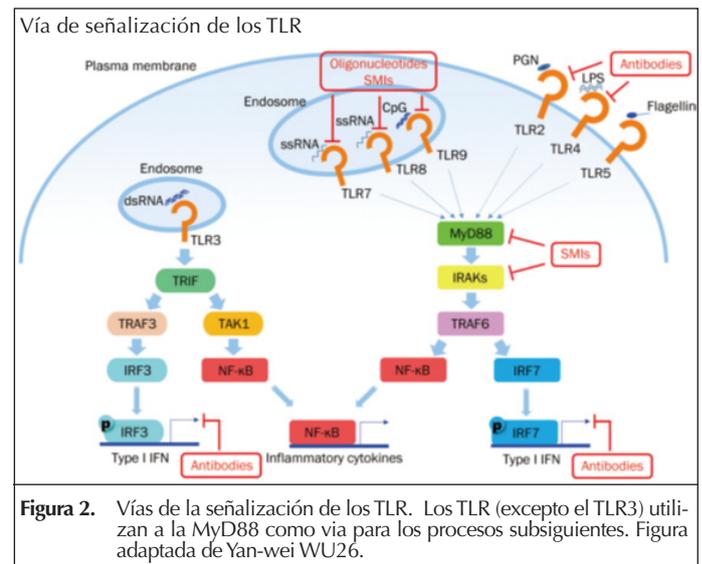


**Figura 1.** Los tres tipos de interferón con sus respectivas vías de señalización intracelular. Los IFN tipo I, II y III se acoplan a través de receptores distintos (IFNAR, IFNGR y IFNLR, respectivamente) con la transducción de señales mediada por la activación de JAK / STAT. STAT: (Transductor de señal y activador de la transcripción). FEG3: (Factor estimulador gen 3). FR91: (Factor regulador 9 del Interferón). SPAIG: (Secuencia promotora activada del INF gamma). EDER1: (Elemento de estímulo de respuesta del IFN). Figura adaptada de Amezcua-Guerra<sup>20</sup>.

Los estímulos más potentes para la síntesis de I IFN I son los ácidos nucleicos virales. Por lo tanto los receptores del tipo RIG (Rig-Like Receptors) y los TLR (Toll-Like Receptos) 3, 7, 8, y 9 en las vesículas endosómicas, reconocen ácidos nucleicos víricos e inician vías de transmisión de señales que activan a la familia de factores de transcripción del IFN. Igualmente el efecto de los interferones de tipo I, es la inducción de una molécula en los linfocitos, llamada CD69, que forma un complejo con el receptor para la 1 – fosfato de esfingosina (S1p) S1PR1 y reduce su expresión en la superficie. Por lo tanto, la disminución de S1PR1 inhibe la salida de los linfocitos de los tejidos linfáticos.

El factor de diferenciación mieloides 88 (MyD88) es una proteína presente en la mayoría de las vías de señalización de los TLR<sup>23</sup>. Debido a que, tanto TLR7 y TLR9 utilizan esta proteína, MyD88 es un excelente objetivo para el tratamiento en el LES. La inhibición del MyD88 en ratones muestra una disminución ostensible de patologías autoinmunes con por ejemplo nefropatía lúpica<sup>24</sup>. Teichmann y colaboradores investigaron más a fondo el mecanismo patológico de MyD88 en diferentes tipos de células, revelando que MyD88 regula a las células B<sup>25</sup>.

Otro objetivo potencial en la inhibición de la señalización de TLR en el LES son las quinasas asociadas con IL-1R (IRAK's). IRAK1 e IRAK4 son activadas por el MyD88 y a su vez activan a TRAF6 en la señalización de TLR. Todos los TLR, excepto TLR3, requieren IRAK's y MyD88 para su señalización<sup>21,22</sup>. Los pacientes con deficiencia de IRAK4 o MyD88 no muestran producción de autoanticuerpos en sangre y no desarrollan por lo tanto enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que la inhibición de estas vías es esencial en la patogénesis del LES. (Figura 2).



**Figura 2.** Vías de la señalización de los TLR. Los TLR (excepto el TLR3) utilizan a la MyD88 como vía para los procesos subsiguientes. Figura adaptada de Yan-wei WU<sup>26</sup>.

## PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS: ACTUALES Y FUTURAS

La Hidroxicloroquina (HCQ) medicamento usado contra la malaria es un antagonista de los TLR 7 / 8/9. La actividad de la HCQ se ha atribuido a la reducción de la acidificación endosomal que se requiere para la activación de TLR. Evidencias más recientes sugieren que la HCQ se une directamente a los ácidos nucleicos, causando modificaciones estructurales.

**Tabla 1.** Objetivos terapéuticos de la vía del Interferón en el LES

Blanco Terapéutico	Nombre	Fase de estudio
<b>IFN Tipo I</b>		
Am. Anti-IFNAR	Anifrolumab	Fase III
Am. Anti-IFN $\alpha$	Sifalimumab	Fase II
Am. Anti-IFN $\alpha$	Rontalizumab	Fase II
Am. Anti-IFN $\alpha$	ASG-009	Fase I
Vacuna IFN-Kinoid	IFN-K	Fase II-b
<b>IFN Tipo II</b>		
Am. Anti-IFN $\alpha$	AMG-811	Fase I
<b>CDP</b>		
Am. Anti-BDCA2	BIB059	Fase I
Inhibidor Bcl-2	ABT-199 ABT-737	Fase I
Am. Anti-CD123	CSL362/JNJ-473	Preclínico
<b>DNA/RNA</b>		
Proteína de fusión Fc-RNAsa	RSLV-132	Fase II-a
DNAsa 1 recombinante		Fase I-b
<b>TLRs</b>		
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	DV-1179	Fase I-b/II-a
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	IRS-954	Preclínico
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	IMO-3100	Preclínico en el LES / Fase II en psoriasis
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/8/9	IMO-8400	Preclínico en el LES / Fase II en psoriasis
Inhibidor de molécula pequeña TLR 7/8/9	CpG-52364	Fase I
<b>MyD88</b>		
Inhibidor MyD88	ST-2825	Preclínico
<b>JAK/STAT</b>		
Inhibidor JAK1 / JAK3	Tofacitinib	Fase I
Inhibidor JAK1	GSK2586184	Fase II
Inhibidor JAK/SYK	R333	Fase I
Inhibidor JAK2	CEP-33779	Preclínico
Abreviaturas: Am (Anticuerpo Monoclonal)		

Numerosos agentes terapéuticos en desarrollo dirigen su atención a los TLR, o sus moléculas, incluyendo oligonucleótidos e inhibidores de molécula pequeña. Varios oligonucleótidos actúan como antagonistas de los TLR. En un estudio en fase Ib / IIa, DV-1179, un antagonista dual de TLR7 / 9, fue bien tolerado, pero no alcanzó su punto final farmacodinámico en la reducción del IFN<sup>27</sup>.

Estudios preclínicos con otro antagonista dual de TLR 7 / 9, el IRS -954, mostró inhibición de la producción de IFN en las CDP en respuesta a los virus de ADN / ARN y una disminución de los complejos inmunes circulantes y mostró eficacia en modelos murinos<sup>28</sup>.

Curiosamente, un aumento de la sobrevida de las CDP mediada por TLR7 y TLR9, también fue revertido con el tratamiento del IRS-954 en ratones con lupus<sup>28</sup>.

Otro compuesto, OMI-3100, demostró que no sólo inhibe al IFN- $\alpha$  sino también a la IL-17 a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)<sup>26</sup>.

Un antagonista TLR7 / 8/9, el OMI-8400, mostró una eficacia en modelos animales. Y está actualmente en fase I para él LES<sup>27,28</sup>. Tanto OMI-3100 como OMI-8400 han sido bien tolerados y curiosamente, fueron eficaces en ensayos de fase II en la psoriasis, otra patología autoinmune asociada al INF<sup>31</sup>.

Inhibidores de molécula pequeña tienen la ventaja potencial de su disponibilidad oral, y los compuestos han sido diseñados para apuntar a los TLR y proteínas de señalización de esta vía, como el MyD88. El derivado de quinazolina, CpG-52364, un inhibidor de molécula pequeña de TLR7 / 8/9, ha demostrado ser seguro y más eficaz que la HCQ en los estudios preclínicos con animales<sup>32,33</sup> que ha completado la fase I de ensayos clínicos en él LES, aunque no se han reportado aún resultados. El inhibidor de la dimerización de MyD88, ST-2825, interfiere con la activación de IRAK4 y IRAK1 través de MyD88, e inhibe la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la proliferación de células B inducida por TLR9 y su diferenciación<sup>34,35</sup>.

## CONCLUSIONES

Las células dendríticas como principal exponente de secreción de los interferones, que a través de sus diferentes receptores, que si bien faltan concluir las diferentes etapas de estudios clínicos, abren un camino más para futuros enfoques de tratamiento en el Lupus Eritematoso Sistémico.

## CONFLICTO DE INTERESES

*El autor declara no tener ningún conflicto de interés.*

## AGRADECIMIENTO

Dr. Gonzalo Pacheco, Reumatólogo e Inmunólogo Hospital Carlos G Durand, Buenos Aires - Argentina por su revisión y lectura crítica.

## REFERENCIAS

1. S.R. Christensen, M.J Shlomchik. Regulation of lupus – related autoantibody production and Clinical disease by Toll – Like receptors. *Semin Immunol*, 19 (2007), 11 – 23.
2. Libro de Reumatología. Dr. José A. Maldona Cocco. Primera edición 2010. Capítulo 22. Lupus Eritematoso Sistémico. P 290.
3. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH; et col. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. 2015 May; 24(6):536-45.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. Varios autores. Edición 2016.
5. Walter A. Sifuentes Giraldo, María J. García Villanueva. New therapeutic targets in systemic lupus. *Reumatología Clínica* 2012;8:201-7 -Vol. 8 Núm.4
6. Heather M. Seitz, Glenn K. Matsushima. Dendritic Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2010 Apr; 29(2): 184–209.
7. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology. Elsevier 2015: 18-20.
8. Un Ziegler, Martí E, Summerfield A, Baumann A. Identification and characterization of equine blood plasmacytoid dendritic cells. *Dev Comp Immunol*. 2016 Dec; 65:352-7.
9. Blanco P, AK Palucka, M Gill, V Pascual, and J. Banchereau. 2001. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*. 294:1540–1543.
10. Cederblad B, S. Blomberg, H. Vallin, A. Perers, G. Alm, and L Ronnblom. Patients with systemic lupus erythematosus have reduced numbers of circulating natural interferon-alpha producing cells. *J. Autoimmun*. 1998. 11:465–470
11. Means T.K, E Latz, F Hayashi, MR Murali, DT Golenbock, and A.D. Luster. 2005. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin. Invest*. 115:407–417.
12. Bave U, M. Magnusson, M.L. Eloranta, A. Perers, G.V. Alm, and L. Ronnblom. 2003. Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG. *J. Immunol*. 171:3296–3302.
13. Fransen J. H. et al. The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 12, 207, (2010).10.1186/2966.
14. Banchereau J, Steinman R. M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392, 245–252, (1998).10.1038/32588.
15. Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science* 299, 1033–1036, (2003).10.1126.
16. Bengtsson A.A., Sturfelt G., Truedsson L., Blomberg J., Alm G., Vallin H., Ronnblom L. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with anti-retroviral antibodies. *Lupus*. 2000; 9:664–671.
17. Dowland S.L., Riggs J.M., Gilfillan S., Bugatti M., Vermi W., Kolbeck R., Unanue E.R., Sanjuan M.A., Colonna M. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *J. Exp. Med*. 2014;211:1977–1991. doi: 10.1084.
18. Sisirak V., Ganguly D., Lewis K.L., Couillault C., Tanaka L., Bolland S., D'Agati V., Elkon K.B., Reizis B. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med*. 2014;211:1969–1976. doi: 10.1084.
19. Hagberg N, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus a disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol* 2015; 82: 199–207.
20. Amezcua-Guerra LM, Ferrusquia-Toriz D, Castillo-Martinez D, Márquez-Velasco R. Chávez-Rueda AK, Bojalil R. Limited effectiveness for the therapeutic blockade of interferon alpha in systemic lupus erythematosus: a possible role for type III interferons. *Rheumatology* 2015; 54: 203–205.
21. Fossati L, Sobel ES, Iwamoto M, Cohen PL, Eisenberg RA, Izui S. The Yaa gene-mediated acceleration of murine lupus: Yaa- T cells from non-autoimmune mice collaborate with Yaa+ B cells to produce lupus autoantibodies in vivo. *Eur J Immunol*. 1995 Dec; 25 (12): 3412-7.
22. Chan VS, Nie YJ, Shen N, Yan S, Mok MY, Lau CS. Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *AutoimmunRev* 2012; 11: 890–897.
23. Deguine J, Barton GM. MyD88: a central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep* 2014;6: 97.
24. Sadanaga A, Nakashima H, Akahoshi M, Masutani K, Miyake K, Igawa T, et al. Protection against autoimmune nephritis in MyD88-deficient MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1618–28.
25. Teichmann LL, Schenten D, Medzhitov R, Kashgarian M, Shlomchik MJ. Signals via the adaptor MyD88 in B cells and DCs make distinct and synergistic contributions to immune activation and tissue damage in lupus. *Immunity* 2013; 38: 528–40.
26. Wu YW, Tang W, Zuo JP. Toll-like receptors: potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36:1395–1407.
27. Dynavax regains full rights to investigational TLR7/9 inhibitor DV1179 following expiration of collaboration with GSK 2014. Available from <http://investors.dynavax.com/releasedetail.cfm?releaseid=885172>. Accessed 3 February 2016.
28. Barrat FJ, Meeker T, Chan JH, Guiducci C, Coffman RL. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms. *Eur J Immunol* 2007; 37: 3582–3586.
29. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chaussabel D, Meeker T et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature* 2010; 465: 937–941.
30. Zhu F, Jiang W, Dong Y, Kandimalla E, La Monica N, Agrawal S. IMO-8400, a novel TLR7, TLR8 and TLR9 antagonist, inhibits disease development in lupus-prone NZB/WF1 mice. *J Immunol* 2012; 188:12.
31. Arcudi L. Idera pharmaceuticals announces completion of patient enrollment in phase 2 trial of IMO-3100 in patients with psoriasis. Available from <http://ir.iderapharma.com/phoenix.zhtml?c=208904&p=iro-newsArticle&ID=1745127>. Accessed 31 January 2016.
32. Masangkay EG. Idera reports top-line trial data for IMO-8400 in psoriasis. Available from <http://www.clinicalleader.com/doc/idera-reports-top-line-trial-data-for-imo-in-psoriasis-0001>. Accessed 31 January 2016.
33. Lipford G, Forsbach A, Zepp C, Nguyen T, Weeratna R, McCluskie M et al. Selective toll-like receptor 7/8/9 antagonists for the oral treatment of autoimmune diseases. Paper presented at: 2007 American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, USA [abstract 1596]. Available from <https://acr.confex.com/acr/2007/web-program/Paper8044.html>. Accessed 28 March 2016.
34. Loiarro M, Capolunghi F, Fantò N, Gallo G, Campo S, Arseni B et al. Pivotal advance: inhibition of MyD88 dimerization and recruitment of IRAK1 and IRAK4 by a novel peptidomimetic compound. *J.LeukocBiol*.2007; 82:801–810.
35. Capolunghi F, Rosado MM, Cascioli S, Girolami E, Bordasco S, Vivarelli M et al. Pharmacological inhibition of TLR9 activation blocks autoantibody production in human B cells from SLE patients. *Rheumatology* 2010; 49: 2281–2289.

## TOFACITINIB: REVISIÓN

Ríos C<sup>1</sup>, Maldonado G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Reumatología y Rehabilitación, <sup>2</sup>Universidad de Especialidades Espíritu Santo

### RESUMEN

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo  
Recibido: 17/nov/2016  
Aceptado: 3/dic/2016  
On-line: 20/dic/2016

#### Palabras clave:

Tofacitinib; biológicos; artritis reumatoide

Tofacitinib es un inhibidor selectivo de la familia de janus quinasa y bloquea la señalización intracelular de citoquinas involucradas en la cascada inflamatoria. Debido al papel causal en las enfermedades reumáticas y su importancia central en la respuesta del sistema inmune, esta vía de señalización se ha convertido en los últimos años en el objetivo para el desarrollo de agentes terapéuticos tanto para entidades hematológicas y trastornos del sistema inmune. Tofacitinib es la primera molécula pequeña dirigida y aprobada en el uso de artritis reumatoide, demostrando su eficacia, seguridad y reproducibilidad en pacientes con estas condiciones.

### ABSTRACT

#### ARTICLE INFORMATION

Article history:  
Received: November 17th, 2016  
Accepted: December 3rd, 2016  
On-line: December 20th, 2016

#### Keywords:

Tofacitinib; Biologics; rheumatoid arthritis

Tofacitinib is a selective inhibitor of the janus kinase family and blocks the intracellular signaling of cytokines involved in the inflammatory cascade. Due to the causal role in rheumatic diseases and their central importance in the immune response, this signaling pathway has become, in recent years, the objective for the development of therapeutic agents for both hematological entities and disorders of the immune system. Tofacitinib is the first small molecule, approved in the use of rheumatoid arthritis, demonstrating their efficacy, safety and reproducibility in patients with these conditions is the objective of this review.

#### CORRESPONDENCIA

**Carlos Ríos Acosta**

Centro de Reumatología y Rehabilitación  
criosacosta@gmail.com  
Guayaquil, Ecuador

#### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Ríos C, Maldonado G. Tofacitinib: Revisión. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 15-21. Disponible en: [www.serecuador.com.ec/revista/](http://www.serecuador.com.ec/revista/)

### INTRODUCCIÓN

El enfoque terapéutico para las enfermedades reumáticas siempre ha sido un proceso de evolutivo. En la década de los noventa surgió un cambio radical en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR), se introdujo la terapia biológica, esto fue el resultado del estudio de moléculas mediadoras de procesos inflamatorios que están involucrados en el desarrollo de la AR<sup>1</sup>.

Los primeros agentes publicados fueron aquellos que inhibían la actividad del factor de necrosis tisular, citoquina que no solo está involucrada en contribuir en procesos infecciosos y malignos, sino también forma parte esencial de la respuesta inflamatoria de la AR, lo que conduce a la proliferación

sinovial y destrucción ósea, característica de esta entidad<sup>1,2</sup>. A partir de estudios inmunológicos se crearon nuevos blancos terapéuticos en base a la patogenésis de la AR entre ellos: inhibidores de los receptores de interleucinas IL-1 y IL-6 (anakinra y tocilizumab respectivamente), inhibidores de CD20 en células-B (rituximab), moléculas inhibitoras de CTLA-4 (abatacept) e inhibidores de la familia janus quinasa (tofacitinib)<sup>1,3</sup>.

Tofacitinib (CP-690,550) es un inhibidor selectivo de la familia de janus quinasa y bloquea la señalización intracelular de citoquinas involucradas en la cascada inflamatoria<sup>4</sup>. Fue desarrollado con el fin de ser un agente inmunosupresor, antiinflamatorio, tratamiento/prevenición de rechazo agudo de aloinjerto, AR, artritis psoriática y otras enfermedades autoinmunes<sup>5-10</sup>.

Fue aprobado en el 2012 por la FDA (US Food and Drugs Administration) para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en una dosis de 5mg dos veces al día<sup>11</sup>; este año fue aprobado por la FDA 10 mg de tofacitinib (tableta de liberación prolongada) para el tratamiento de AR con una actividad de la enfermedad moderada-severa<sup>12</sup>. El objetivo de esta revisión es destacar la importancia del tofacitinib en cuanto a su eficacia, seguridad en AR y sus nuevas aplicaciones terapéuticas en enfermedades reumáticas.

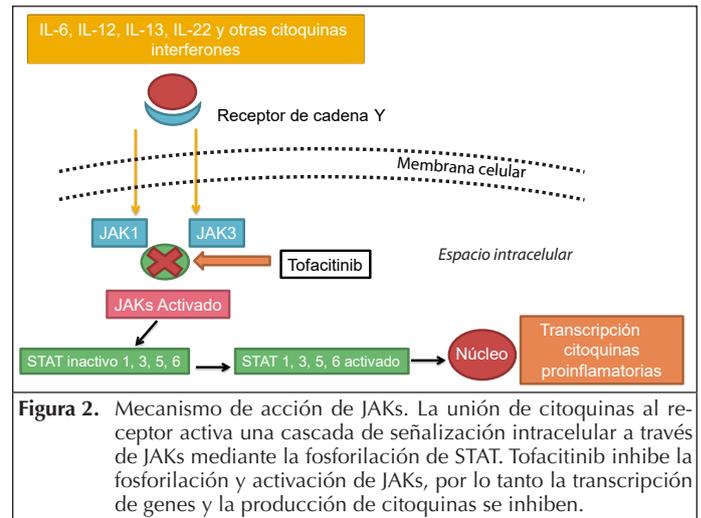
## VÍA DE SEÑALIZACIÓN JAK/STAT Y TOFACITINIB

Los janus quinasa son proteínas de transición descritas por primera vez por Ihle en 1994<sup>13</sup>, estas proteínas son parte de la cascada de señalización de varios procesos (homeostasis, hematopoyesis, desarrollo de células inmunes, mantenimiento de células en médula ósea, crecimiento orgánico, desarrollo glandular) desencadenada por citoquinas y hormonas (Figura 1)<sup>13-15</sup>.

Su función principal es de actuar como tirosin-quinasa y existen cuatro tipos de JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2<sup>14</sup> (Tabla 1), y siete STATs; cada uno de ellos se activan dependiendo de la especificidad del tejido y receptor involucrado en la señalización que se encuentren<sup>15</sup> (Figura 2).

Familia janus quinasa	Descripción
JAK1	Asociada a IFN, IL-6, IL-10 y receptores que tienen la cadena $\gamma$ en común
JAK2	Relacionada con receptores hematopoyéticos, IL-12 y IL-23
JAK3	Actúa selectivamente con receptores que tienen la cadena $\gamma$ en común (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21) son cruciales para la función linfocítica
TYK2	Asociada a IFN, IL-12, y IL-23.

**Tabla 1** Familia JAK/STAT

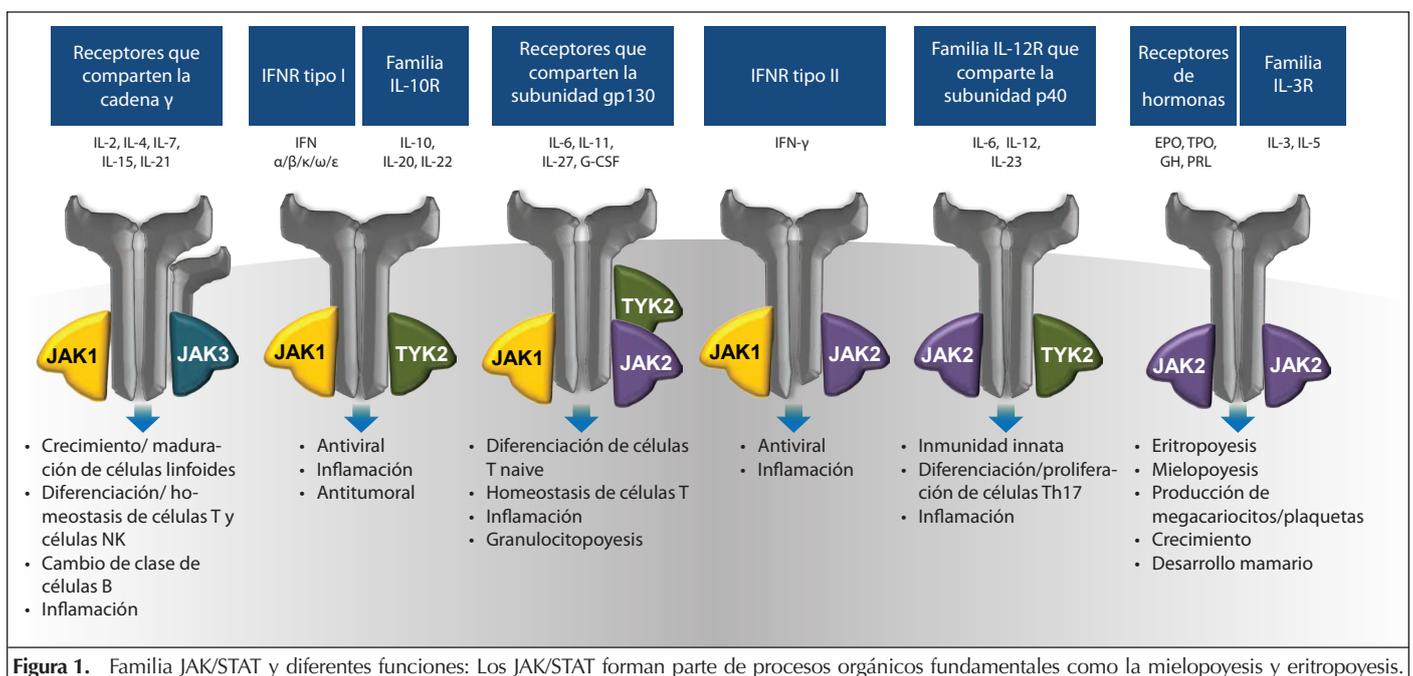


Alteraciones en el mecanismo de estas proteínas han sido relacionadas al desarrollo de entidades como: policitemia vera, trombocitopenia esencial, mielofibrosis, inmunodeficiencias congénitas y síndrome de hiperinmunoglobulinemia E<sup>14,16</sup>.

Debido al papel causal en las enfermedades descritas previamente y su importancia central en la respuesta del sistema inmune, esta vía de señalización JAK se ha convertido en los últimos años en el objetivo para el desarrollo de agentes terapéuticos tanto para entidades hematológicas y trastornos del sistema inmune<sup>17,18</sup>.

## ARTRITIS REUMATOIDE Y TOFACITINIB

La AR es una enfermedad crónica autoinmune de etiología desconocida, caracterizado por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones con posible compromiso sistémico, afecta en su mayoría al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad<sup>19</sup>. Los criterios diagnósticos actualizados por el Colegio Ame-



ricano de Reumatología en el año 2010, tienen como objetivo identificar AR de corta evolución, de manera que se pueda establecer un tratamiento lo antes posible y establecer ensayos terapéuticos<sup>20</sup>, debido a esto se han identificado nuevas moléculas que han demostrado eficacia terapéutica entre ellas, tofacitinib.

En la AR el proceso inflamatorio se lleva a cabo mediante la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas factores de crecimiento y citocinas que van a participar en todas las etapas de la enfermedad<sup>21</sup>.

Las vías dependientes de las citocinas regulan, al menos, cuatro componentes tisulares críticos en la inflamación sinovial de la AR<sup>22</sup>:

1. Reclutamiento celular
2. Activación/organización inmunológica
3. Retención celular y supervivencia
4. Respuesta tisular

La caracterización de las distintas funciones de estas diversas citoquinas, así como el conocimiento de las vías de la señalización implicadas y de los patrones de expresión de los receptores de citoquinas, son importantes en la selección de los objetivos más apropiados para futuros tratamientos.

Estímulos inflamatorios activan sistemas complejos de señalización, la vía JAK/STAT es una de ellas y su activación va a generar factores locales y sistémicos.

Se ha demostrado que tofacitinib induce una rápida mejoría clínica en los pacientes con AR que fallaron al tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) o anti-TNF<sup>23-31</sup>.

En noviembre del 2012, se convirtió en el primer inhibidor de JAK en obtener la aprobación de la FDA para su uso en pacientes con AR de moderada a severa actividad que han tenido una respuesta inadecuada a los FME o intolerables al metotrexate<sup>32</sup>, a partir de lo cual se publicaron varios estudios clínicos (Tabla 2)<sup>20,22,24,27,30-33</sup>.

## INDICACIONES

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AR de moderada-severa actividad que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato<sup>11</sup>. Además puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con metotrexate u otro FME<sup>37</sup>.

No se recomienda utilizar tofacitinib en combinación con otros biológicos o inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina<sup>11</sup>.

## DOSIS E INTERVALOS RECOMENDADOS

La dosis recomendada de tofacitinib es 5 mg dos veces al día ya sea como monoterapia o en combinación con FME, además no se debe administrar en combinación con biológicos.

No es necesario el ajuste en la dosis de metotrexato cuando se administra junto con tofacitinib. En algunos pacientes se debe disminuir la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día. Dichos pacientes incluyen aquellos<sup>11</sup>:

- Con insuficiencia renal de moderada a grave
- Con trastorno hepático moderado
- Que reciben inhibidores fuertes de citocromo P450 3A4 (fluconazol, ritonavir, macrólidos, azoles antifúngicos)

No se recomienda la administración de tofacitinib en pacientes con trastornos hepáticos graves<sup>11</sup>.

## EFFECTOS ADVERSOS

Al igual que otros tratamientos para AR, el incremento de riesgo de infecciones es mayor en este grupo de pacientes. Dentro de las infecciones reportadas se encuentran: neumonía, celulitis, herpes zoster e infecciones del tracto urinario, a su vez, las infecciones oportunistas juegan un papel importante siendo la tuberculosis e infecciones por micobacterias las más comunes, también se ha descrito el desarrollo de criptococosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zoster multidermatomatal y citomegalovirus<sup>11</sup>.

En pacientes bajo tratamiento con tofacitinib se evidenció una mayor tasa de neutropenia (< 2000 células/mm<sup>3</sup>), debido a esto se debe evitar el uso de este medicamento en paciente con un recuento bajo de neutrófilos (< 1000 células/mm<sup>3</sup>), se recomienda monitorizar el recuento al momento de iniciar el tratamiento, a la cuarta y octava semana durante el tratamiento y cada 3 meses<sup>11</sup>.

## TUBERCULOSIS

Los pacientes que van a iniciar tratamiento con tofacitinib, necesitan tener una evaluación específica enfocada a la detección de tuberculosis (TB) latente o activa<sup>11</sup>.

Un metanálisis realizado por Souto y col. evaluó el riesgo de tuberculosis activa en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes en tratamiento con biológicos y tofacitinib en estudios controlados aleatorios y de extensión a largo plazo; se identificaron 31 casos de TB activa con anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept) y un caso con abatacept; no se presentaron casos con rituximab, tocilizumab, ustekinumab y tofacitinib<sup>38</sup>.

Se cree que la reactivación de tuberculosis en estos pacientes se deba al mecanismo de acción de los biológicos, estudios in vitro e in vivo demuestran que los anticuerpos cruzados y transmembrana de los TNF inducen a la apoptosis de células T, lo cual es fundamental para la integridad de los granulomas<sup>38</sup>.

Los JAK1 y JAK3 bloquean la señales intracelulares mediante citoquinas que regulan la respuesta inmune, en modelos de animales se ha evidenciado que tofacitinib reduce la capacidad del huésped para contener la TB en estado latente lo que favorece a la reactivación de la infección<sup>39-41</sup>.

Autores/año	Fase	Población	Dosis/tratamiento	Seguimiento	Eficacia
Kremer y col. -2009 <sup>20</sup>	Ila	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a FME – n=264	Tofacitinib monoterapia 5, 15, 30 mg 2 veces/día vs placebo	12 semanas	ACR20 5mg: 70.5% 15mg: 81.2% 30mg: 76.8%
Tanaka y col. -2011 <sup>22</sup>	II	AR activa con respuesta inadecuada a MTX (Japón) – n=140	Tofacitinib (+MTX) 1, 3, 5, 10, 15 mg 3 veces/día, VS placebo (MTX)	12 semanas	ACR20 1mg: 64.3% 3 mg: 77.8% 5mg: 96.3% 10mg: 80.8%
Kremer y col. -2012 <sup>30</sup>	IIb	AR activa con respuesta inadecuada a MTX n=507	Tofacitinib (+MTX) 1, 3, 5, 10, 15, 20 mg 2 veces/día VS placebo	24 semanas	ACR20 3mg: 52.9% 5mg: 50.7% 10mg: 58.1%
van Vollenhoven y col. -2012 <sup>24</sup>	III	AR activa con respuesta inadecuada a MTX ORAL STANDARD – n=717	Tofacitinib (+MTX) 5, 10 mg 2 veces/día o Adalimumab 40 mg/ 2 semanas VS placebo (MTX)	48 semanas	ACR20 5mg: 51.5% 10mg: 52.6%
Fleischmann y col. -2012 <sup>31</sup>	IIb	AR activa con respuesta inadecuada a FME ORAL SOLO – n=610	Tofacitinib monoterapia 5, 10 mg 2 veces/día, VS placebo (en semana 12ava todos pasan a tofacitinib)	24 semanas	ACR20 5mg: 59.8% 10mg: 65.7%
Fleischmann y col. -2012 <sup>32</sup>	III	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a FME n=384	Tofacitinib monoterapia 5, 10 mg 2 veces/día VS placebo (en semana 12ava todos pasan a tofacitinib)	24 semanas	ACR20 3mg: 39.2% 5mg: 59.2% 10mg: 70.5% 15mg: 71.9%
Van der Heijde y col. -2013 <sup>25</sup>	III	AR activa con respuesta inadecuada a MTX ORAL SCAN – n=797	Tofacitinib monoterapia 1, 3, 5, 10, 15 mg 2 veces/día VS placebo VS adalimumab, (en semana 12ava grupo placebo sin respuesta pasan a tofacitinib)	24 semanas	ACR20 5mg: 51.5% 10mg: 61.8%
Burmester y col. -2013 <sup>26</sup>	III	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a agentes ant-TNF $\alpha$ ORAL STEP – n=399	Tofacitinib (+MTX) 5, 10 mg 2 veces/día VS placebo (MTX) (en semana 24ava grupo placebo sin respuesta pasan a tofacitinib)	48 semanas	ACR20 5mg: 41.7% 10mg: 48.1%
Kremer-2013 <sup>27</sup>	-	AR activa con respuesta inadecuada a FME ORAL Sync – n=792	Tofacitinib 5, 10 mg 2 veces/día (+ diferentes FME) VS placebo (+FME) (en mes 6to grupo placebo pasa a tofacitinib)	12 meses	ACR20 5mg: 21.2% 10mg: 25.8%
Wollenhaupt y col. -2014 <sup>33</sup>	-	AR activa con respuesta inadecuada a DMARs – n=4102	Datos combinados de dos estudios abiertos Tofacitinib (+MTX o monoterapia) 5, 10 mg 3 veces/día	60 meses	ACR20, ACR50, ACR70 72.5% 48.0% 27.4%
Lee y col. -2014 <sup>28</sup>	III	AR activa vírgenes de MTX ORAL Start – n=958	Tofacitinib 5, 10 mg 2 veces/día VS MTX 20 mg/semana por 24 meses end points primarios a 6 meses, progresión Rx, svdH, ACR 70	24 meses	ACR70 5mg: 25.5% 10mg: 37.7%

**Tabla 2** Características de los principales estudios para evaluación de eficacia y seguridad de Tofacitinib, comparado con placebo, FME y Adalimumab.

## SEGURIDAD

Tofacitinib en dosis de 5 o 10 mg BID en monoterapia o en combinación con FME en pacientes con AR demostró un perfil de seguridad coherente hasta 60 meses en estudios clínicos abiertos<sup>11</sup>.

En estudios clínicos controlados se ha demostrado una disminución del recuento linfocitario menor a 500 células/mm<sup>3</sup> en un 0.04% en pacientes que recibían 5-10mg durante los primeros tres meses de exposición<sup>23</sup>, a su vez, el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> ocurrió en aproximadamente 0.07% de los pacientes<sup>23</sup>; los niveles de enzimas hepáticas pueden ascender hasta tres veces el valor normal y el perfil lipídico puede elevarse durante los primeros tres meses de tratamiento<sup>23,25,35,42</sup>, sin embargo, la media de los valores totales para los parámetros de seguridad de laboratorios fueron coherentes con los hallazgos en estudios de fase 2 y fase 3 y en general se estabilizaron en el tiempo con tratamiento a largo plazo usando tofacitinib sin cambios sustanciales<sup>11,43</sup>.

## REACTIVACIÓN VIRAL

Se observó reactivaciones del virus herpes en pacientes bajo terapia con tofacitinib, sin embargo, el impacto del agente en la reactivación de la hepatitis viral crónica es desconocido<sup>11,44</sup>, debido a que los pacientes con hepatitis B y C fueron excluidos de los estudios clínicos randomizados.

Winthrop K. y col. determinaron que el tratamiento con tofacitinib aumentaba el riesgo de Herpes Zoster (HZ) en pacientes con AR, se identificaron 239 casos (4.9%) de HZ asociado a tofacitinib, sin embargo, no se reportaron complicaciones severas del HZ en estos pacientes<sup>45</sup>.

## EMBARAZO

Tofacitinib demostró ser teratogénico en estudios preclínicos con modelos de animales con una dosis mayor a 13 veces la dosis estandarizada (5-10mg), entre las malformaciones se describen defectos del septum membranoso ventricular y malformaciones y/o variaciones esqueléticas/craneales<sup>11</sup>.

No se han realizado estudios clínicos randomizados en mujeres embarazadas, sin embargo tofacitinib es capaz de atravesar la placenta y debido a los posibles riesgos desconocidos (madre-feto), se requiere el uso de anticonceptivos en mujeres con edad fértil y ser discontinuado en mujeres embarazadas<sup>12</sup>.

## VACUNACIÓN

Las guías del Colegio Americano de Reumatología, recomiendan la colocación de vacunas previo y durante la administración de biológicos<sup>46</sup>(Tabla 3).

	VACUNAS INACTIVADAS			VACUNAS RECOMBINANTES	VACUNAS CON VIRUS ATENUADO
	PNEUMOCÓCICA	INFLUENZA	HEPATITIS B		
<b>Antes de iniciar la terapia</b>					
Monoterapia FME	√	√	√	√	√
Combinación de FME	√	√	√	√	√
Biológicos anti-TNF	√	√	√	√	√
Biológicos no anti-TNF	√	√	√	√	√
<b>Mientras usa la terapia</b>					
Monoterapia FME	√	√	√	√	√
Combinación de FME	√	√	√	√	√
Biológicos anti-TNF	√	√	√	√	No se recomienda
Biológicos no anti-TNF	√	√	√	√	No se recomienda

**Tabla 3.** Recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología acerca la vacunación en pacientes con AR.

Aquellos pacientes que inicien terapia con tofacitinib, se recomienda la colocación de vacunas inactivadas: pneumocócica, influenza y hepatitis B y vacunas recombinantes: papiloma humano; es importante recalcar que no se recomienda la colocación de vacunas vivas atenuadas (HZ) en estos pacientes debido al riesgo de reactivación del virus<sup>46</sup>. La incidencia de HZ en población general es de aproximadamente 4 casos por 1000 habitantes anualmente; en pacientes que reciben tofacitinib la incidencia es de 4.4 por 100 pacientes, sin embargo, la tasa varía de acuerdo a la región y edad del paciente, ya que la edad avanzada y zonas endémicas son factores de riesgo para la reactivación del virus<sup>45</sup>.

## MONITOREO

Se recomienda controles de laboratorio debido a los cambios observados en el recuento de linfocitos y neutrófilos, niveles de hemoglobina y lípidos junto con los exámenes de función hepática.

Se deben medir los recuentos linfocitarios al inicio y cada 3 meses a partir del inicio del tratamiento, los recuentos de neutrófilos y niveles de hemoglobina se deben medir al inicio, entre la cuarta y octava semana y cada 3 meses<sup>11</sup>.

El perfil lipídico se debe medir entre cuarta y octava semana de tratamiento, a su vez se recomienda estudiar la función hepática rutinariamente<sup>11</sup>(Tabla 4).

PARÁMETROS	AL INICIO	4-8 SEMANAS	CADA 3 MESES
Linfocitos	√		√
Neutrófilos	√	√	√
Hemoglobina	√	√	√
Lípidos		√	
Enzimas hepáticas	Se recomienda el monitoreo de rutina de los exámenes hepáticos		

**Tabla 4.** Recomendaciones de Monitoreo

## PSORIASIS Y TOFACITINIB

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente la piel, se caracteriza por la presencia de placas eritematosas descamativas, además 4-30% de los pacientes presentan compromiso musculoesquelético, abordado como artritis psoriática<sup>47-52</sup>.

El abordaje está enfocado en la utilización de medicamentos y herramientas tópicos, en casos leves se limita el uso de medicamentos tópicos, el uso de fototerapia y terapias sistémicas son aplicadas en casos moderados a severos<sup>53</sup>.

Debido a que la base fisiopatológica es inflamatoria, en la última década se ha introducido agentes biológicos específicos a la inhibición de ciertos factores desencadenantes, como: factor de necrosis tisular (TNF-α), interleucinas (IL-6, IL-12, IL-17, IL-20, IL-23) y citoquinas con el fin de inhibir la activación y proliferación de queratinocitos epidermales<sup>54</sup>.

Tofacitinib actúa inhibiendo JAK1/JAK3, a su vez, bloquea la vía de señalización proinflamatoria y la expresión de receptores de IL-23, IL-17A, IL-17F y IL-22; en modelos murinos tofacitinib demostró inhibir la expresión del receptor de IL-23 lo que bloquea la diferenciación de células Th17, que ha demostrado ser un factor desencadenante de la enfermedad<sup>55</sup>.

Existen estudios que demuestran la eficacia de tofacitinib en pacientes con placas psoriáticas moderadas-severas. Un estudio fase III, realizado por Papp y col. evidenciaron una mejoría de placas psoriáticas con 10mg de tofacitinib dos veces al día, después de 16 semanas se evidenció una reducción del PASI75 del 59.2%<sup>56</sup>.

Bissonnette y col. estudiaron los resultados después de la retirada de tofacitinib en aquellos pacientes que habían logrado una reducción del PASI75 y buena respuesta de la escala visual analógica ("claro" o "casi claro"), 49,9% de los pacientes que recibieron dosis de 10mg mantuvieron

escalas analógicas visuales elevadas y aproximadamente el 92.3% no recayeron, aquellos pacientes que recayeron 60% recapturaron una respuesta positiva al tofacitinib<sup>57</sup>.

A pesar de evidenciar resultados positivos del tofacitinib en psoriasis la FDA no ha aprobado este medicamento, debido a que dosis mayor a 10mg dos veces al día pueden ser requeridas para eficacia óptima<sup>58</sup>.

## OTROS USOS DE JAKnibs

Se ha demostrado la eficacia del tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib en alopecia areata y alopecia universalis ya que inhibe la señalización JAK-STAT lo que produce el crecimiento del cabello mediante la iniciación del anágeno, a su vez, tofacitinib ha demostrado una efectividad elevada en el tratamiento de vitiligo<sup>44,59-63</sup>.

## CONCLUSIONES

En las últimas dos décadas se han evidenciado avances en la comprensión de citoquinas y regulación de autoinmunidad, lo que ha generado un impacto positivo en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, la creación de moléculas pequeñas como el tofacitinib representa una nueva fase en la terapia dirigida.

Tofacitinib fue la primera molécula pequeña dirigida, que se aprobó en pacientes con AR, demostrando su eficacia, seguridad y reproducibilidad en pacientes con estas condiciones.

## CONFLICTO DE INTERÉS

*Los autores no declaran conflicto de intereses.*

## REFERENCIAS

- Upchurch K, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51:v28-vi36.
- Criscione L, StClair E. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:204-11.
- Furst D, Keystone E, Braun J. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):i2-36.
- Meyer D, Jesson M, Li X, Elrick M, Funckes-Shippy, CL Warner J. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm*. 2010;7(41):12.
- Changelian P, Flanagan M, Ball D, Kent C, Magnuson K, Martin W, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific janus kinase 3 inhibitor. *Science* (80- ). 2003;302:875-8.
- Borie D, O'Shea JJ, Changelian P. Jak3 inhibition, a viable new modality of immunosuppression for solid organ transplants. 2004. *10AD*;532-541).
- Ortmann R, Cheng T, Visconti R, Frucht D, O'Shea JJ. Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development, and immunoregulation. 2000. *2AD*;16-32.
- Kudlacz E, Perry B, Sawyer P, Conklyn M, McCurdy S, Brissette W, et al. The novel JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models. *Am J Transpl*. 2004;4:51-7.
- O'Shea JJ, Pesu M, Borie D, Changelian P. A new modality for immunosuppression: Targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:555-64.
- Pesu M, Candotti F, Husa M, Hofmann S, Ntarangelo L, O'Shea JJ. Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs. *Immunol Rev*. 2005;203:128-42.
- Pfizer Inc. Xeljanz prescribing information. 2014.
- Clowse MEB, Feldman S, Isaacs J, Kimball A, Strand V, Warren R, et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39:755-62.
- Ihle J. The janus kinase family and signaling through members of the cytokine receptor superfamily. *Prox Soc Exp Biol Med*. 1994;206(3):268-72.
- Ghoreshi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273-387.
- Schindler C, Plumlee C. Interferons pen the JAK-STAT pathway. *Semin Cell Dev Biol*. 2008;19:311-8.
- Jatiani S, Baker S, Silverman L, Reddy E. JAK/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: Approaches for targeted therapies. *Genes Cancer*. 2010;1:979-93.
- Pesu M, Laurence A, Kishore N, Zwillich S, Chan G, O'Shea J. Therapeutic targeting of janus kinases. *Immunol Rev*. 2008;223:132-42.
- Haan C, Behrmann I, Hann S. Perspectives for the use of structural information and chemical genetics to develop inhibitors of janus kinases. *J Cell Mol Med*. 2010;14:504-27.
- Maldonado-Cocco J, Citera G. *Reumatología*. 1era. Edic. Azurras; 2010.
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis and Rheum*. 2010;62(9):2596-2581.
- Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin*. 2010;6(SUPPL. 3):20-4.
- McInnes I, Liew F. Cytokine networks--towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pr Rheumatol*. 2005;1(1):31-9.
- Kremer J, Bloom B, Breedveld F, Coombs J, Fletcher M, Gruben D. The safety and efficacy of a Jak inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double blind placebo controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-905.
- Coombs J, Bloom B, Breedveld F, Fletcher M, Gruben D, Kremer J. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised double blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):413-6.
- Tanaka Y, Suzuki S, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Tofacitinib Study Investigators.: Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res*. 2011;63(8):1150-8.

26. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C a., Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507.
27. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide J a., Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–19.
28. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–70.
29. Burmester G, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B. Tofacitinib (CP-690-550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–60.
30. Kremer J, Zhan-Gou L, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253–61.
31. Lee E, Fleischmann R, Hall B. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377–86.
32. Food and Drug Administration. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. Available from: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm)
33. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell C a., French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970–81.
34. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C, Bradley J. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507.
35. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese M, Lee E, Kanik KS, Sadis S. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012;3(64):617–29.
36. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee E, Curtis J, Wood S, Soma K. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus Kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. *J Rheum*. 2014;41(5):837–52.
37. Singh JA, Tanjong Ghogomu E, Mudano A, Tugwell P, Wells G. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(CD012437).
38. Souto A, Maneiro J, Carmona L, Gomez-Reino J. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*. 2014;53:1872–85.
39. Winthrop K, Park S, Gul A. Tuberculosis and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis and Rheum*. 2012;64(10):1268.
40. Maiga M, Lun S, Guo H. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis*. 2012;205:1705–8.
41. Rosengren S, Corr M, Firestein G, Boyle D. The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:440–7.
42. Kremer J, Cohen S, Wilkinson B, Connell C, French J, Gomez-Reino J. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970–81.
43. Lundquist L, Cole S, Sikes M. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014;5(4):504–11.
44. Winthrop K. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;
45. Winthrop K, Hisashi H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and Tofacitinib Therapy in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2675–84.
46. Singh JA, Saag KG, Jr SLB, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;
47. Shbeeb M, Uramoto K, Gibson L. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27:1247–50.
48. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):441.
49. Gelfand J, Gladman D, Mease P, Smith N, Margolis D, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.
50. Haroon M, Kirby B, Fitzgerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):736–40.
51. Walsh N, Crotti T, Goldring S. The effect of inflammation on bone. *Immunol Rev*. 2005;208:228–51.
52. Mease P, Gladman D, Helliwell P, Khraishi M, Fuiman J, Bananis E, et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):649–55.
53. Di Lernia V, Ficarelli E, Lallas A, Ricci C. Familial aggregation of moderate to severe plaque psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;39:801–5.
54. Boehncke W. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:665–75.
55. Di Lernia V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:533–9.
56. Papp K, Menter M, Abe M. . Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173:949–61.
57. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1395–406.
58. Schwartz D, Bonelli M, Gadina M, O'Shea J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36.
59. Jabbari A. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK½ Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine*. 2015;2:351–5.
60. Craiglow B, King B. Tofacitinib Citrate. for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA*. 2015;
61. Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi A. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2015;90:82–3.
62. Xing L. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20:1043–9.
63. Harel S. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv*. 2015;1:e1500973–e1500973.



# Remsima<sup>®</sup>

HEALTHCARE  
**CELLTRION**

 **xialfarm**

“MEDICAMENTOS Y COMPROMISOS DE VIDA”

Distribuidor exclusivo para Ecuador

El Primer  
Biosimilar mAB  
aprobado por  
la EMA y la FDA



© 2014 Celltrion Inc.

## ASPERGILOSIS PULMONAR DISEMINADA EN UN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Cruz Y<sup>1</sup>, Gómez ME<sup>2</sup>, Escudero S<sup>3</sup>, Salazar R<sup>2</sup>, Villacís V<sup>2</sup>, Villacís R<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Residente del programa de Medicina Interna Universidad Central del Ecuador,  
<sup>2</sup>Reumatóloga, Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín  
<sup>3</sup>Internista adscrito a la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín  
<sup>4</sup>Reumatólogo, Jefe de la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín

### RESUMEN

Las infecciones representan en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) la principal causa de morbimortalidad. Alrededor del 20-40% de las muertes en pacientes por lupus se atribuyen a procesos infecciosos relacionados a la actividad de la enfermedad y al tratamiento inmunosupresor. A continuación, presentamos el caso de una paciente con lupus quién desarrolló infección diseminada por aspergillus con afectación en pulmón, globo ocular derecho y piel.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo  
 Recibido: 9/nov/2016  
 Aceptado: 11/nov/2016  
 On-line: 20/dic/2016

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico, mi-  
 cosis invasiva, aspergilosis disemi-  
 nada, corticosteroides, inmunosu-  
 presión

### ABSTRACT

Infections in Systemic Lupus Erythematosus (LES) represent the main cause of morbidity and mortality. Around 20-40% of deaths in patients with lupus are due to infections related to disease activity and immunosuppressive therapy. This article will present the case of a patient with lupus who developed a disseminated infection caused by Aspergillus that compromised lung, right eyeball and skin.

### ARTICLE INFORMATION

Article history:  
 Received: November 9th, 2016  
 Accepted: November 11th, 2016  
 On-line: December 20th, 2016

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus,  
 invasive mcosis, disseminated  
 aspergilosis, Corticosteroids,  
 immunosuppression

### CORRESPONDENCIA

**Yessenia Cruz Castillo**  
 Universidad Central del Ecuador  
 yessemallito@hotmail.com  
 Quito, Ecuador

### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Cruz Y, Gómez-Caballero ME, Escudero S, Salazar-Ponce R, Villacís V, Villacís R. Aspergilosis pulmonar diseminada en un paciente con lupus. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 23-28. Disponible en: [www.serecuador.com.ec/revista/](http://www.serecuador.com.ec/revista/)

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la principal causa de muerte en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ha sido la actividad de la enfermedad. Esto ha cambiado en la actualidad debido al diagnóstico y tratamientos oportunos, siendo las infecciones y enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte<sup>1-3</sup>. Se estima que alrededor del 50% de pacientes con LES sufrirán un episodio infeccioso severo durante la evolución de la enfermedad<sup>4</sup>.

Se han descrito todo tipo de infecciones asociadas a LES: tuberculosis, toxoplasmosis, infecciones por *Candida*, crip-

tocosis, siendo poco frecuente la aspergilosis, esta última reportada en la literatura alrededor de 40 casos<sup>5</sup>. De acuerdo a las directrices de la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer/Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y el Grupo de Estudio de Enfermedades por Infecciones Fúngicas (EORTC/MSG), hay tres niveles de probabilidad de infección fúngica invasiva: probada, probable y posible. El diagnóstico de una posible infección por hongos se basa sólo en los síntomas clínicos y los factores de riesgo en un paciente. Infecciones probadas y probables son, además, clasificadas de acuerdo con una muestra positiva resultante del cultivo y/o la detección de antígeno en suero<sup>6</sup>. En la Figura 1 se presenta los detalles

de la clasificación de acuerdo con las directrices EORTC/MSG. Además, en la tabla 1 se muestra los estudios tanto prospectivos y retrospectivos de infección fúngica en LES y en la tabla 2 las características de los pacientes con LES que desarrollaron micosis invasiva.

La aspergilosis invasiva es la primera causa de infección fúngica producida por hongos filamentosos<sup>2,7</sup>. Los factores de riesgo para adquirir aspergilosis en LES son: alta actividad de la enfermedad, neutropenia, corticoterapia y otros inmunosupresores e infecciones bacterianas concomitantes<sup>5,8</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 43 años de edad, residente en la ciudad de Quito, con antecedentes de síndrome antifosfolípido diagnosticado a raíz de trombosis venosa profunda en dos ocasiones y tromboembolia pulmonar por lo cual la paciente requería anticoagulación crónica con warfarina, portadora de prótesis de cadera derecha desde hace 15 años por necrosis avascular de cabeza femoral y lupus eritematoso sistémico. Su LES fue diagnosticado a los 24 años en otra institución, por lo que no hubo perfil inmunológico, presentó durante su evolución manifestaciones hematológicas (linfopenia y anemia de la enfermedad crónica), renales (proteinuria) y cutáneas (livedo reticularis, rash malar). En los dos últimos años en tratamiento con dosis alta de corticoide (prednisona 20-40 mg) y cloroquina 250 mg/día debido a múltiples recaídas y procesos infecciosos acompañantes.

En el 2014 presentó infección periprotésica de cadera por *Micobacteria kansasii* multiresistente y recibió tratamiento antifúngico por un año y medio. Además presentó ruptura timpánica complicada con mastoiditis hace 10 meses, pancreatitis aguda por páncreas divisum hace 6 meses el que requirió ingreso a terapia intensiva. Último cuadro infeccioso, neumonía adquirida en la comunidad dos meses previos a su ingreso.

La paciente fue admitida al servicio de emergencia por cuadro de 7 días de evolución con secreción conjuntival en ojo derecho que incrementó en forma progresiva, y se acompañó de dolor localizado y alza térmica, catalogada como endoftalmítis endógena aguda con necesidad de resolución quirúrgica. De manera concomitante, durante los últimos días la paciente presentó lesiones en piel predominantemente en brazos y piernas, induradas, eritemato-violáceas dolorosas a la palpación (figura 2) y, además, desde su última hospitalización persistió con tos y expectoración purulenta.

En tomografía de tórax se evidenció infiltrado paracardíaco derecho y parches múltiples bilaterales. Inicialmente se sospechó neumonía estafilocócica, por lo cual la paciente recibió terapia antibiótica de amplio espectro posterior a la toma de pancultivos. Se procedió a broncoscopia directa en la que se observó lesiones ulceradas en bronquio principal izquierdo, se tomó biopsias y se realizó lavado bronquio-alveolar con resultado de citología compatible

PROBADA	PROBABLE	POSIBLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen citológico o histopatológico de tejido pulmonar que muestra la hifa/cultivo positivo para <i>Aspergillus</i> sp.</li> <li>Anormalidad clínica/radiológica consistente con la infección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Factores de riesgo</li> <li>Microscopía positiva para <i>Aspergillus</i> sp. o cultivo de esputo o LBA o ensayo de antígeno positivo</li> <li>Criterios clínicos consistente con la infección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Factores de riesgo</li> <li>Criterios clínicos consistentes con la infección</li> </ul>

Figura 1. Clasificación de infección invasiva de acuerdo a las guías EORTC/MSG 6

Referencias	Tipo de estudio	Ciudad	Total casos LES	Casos de LES + IFI	Periodo de estudio (años)	Prevalencia (%)	Incidencia (%/y)
Chen et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	Taiwán (Toayuan)	2344	15	26	0.64	0.02
Fan et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	China (Jinan)	1534	18	6	1.17	0.20
Gladman et al.	Estudio prospectivo de casos y controles de infecciones en LES ambulatorios	Canadá (Toronto)	363	1	5	0.28	0.06
Khalifa et al.	Cohorte retrospectiva de infecciones en LES hospitalizados	Tunisia (Sousse)	75	1	14	1.33	0.10
Kim et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	Corea del Sur (Seúl)	1155	12	15	1.04	0.07
Martínez-Martínez et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	México (San Luis Potosí)	309	10	7	3.24	0.46
Nishimaki et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados, incluido autopsias	Japón (Fukushima)	132	1	20	0.76	0.04
Weng et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	Taiwán (Tainan)	2397	20	21	0.83	0.04

Tabla 1. Prevalencia estimada de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y características de estudios sistemáticos que involucran enfermedad fúngica y lupus

**Tabla 2** Características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con infección fúngica invasiva (IFI)

Características de los pacientes	Estadística	n (Total de reportados)
<b>Demográficos</b>		
Hombres: Mujeres	47:248	295
Edad al inicio de IFI (años)	35.8 (DE=13.5)	264
Duración de LES (años)	2 (RIQ: 0.5-7)	156
Nº. dentro del primer año de diagnóstico	67 (39%)	170
Nº. concurrente IFI con la primera actividad de LES	15 (9%)	163
<b>Comorbilidades</b>		
Diabetes mellitus	23 (27%)	85
Tuberculosis	6 (13%)	48
Otras infecciones	8 (13%)	64
<b>LES manifestaciones orgánicas</b>		
Renal	162 (87%)	186
SNC	20 (19%)	106
Pulmonar	28 (34%)	82
Hematológica	83 (67%)	124
Inmunológica	86 (90%)	96
<b>Características de LES</b>		
SLEDAI a la presentación	11 (RIQ: 7-18)	103
Nº. de LES activo (SLEDAI ≥4)	135 (86%)	157
Nº. uso de corticoides a la presentación de IFI	248 (90%)	277
Dosis media de corticosteroides (mg/día, equivalente a prednisona)	20 (RIQ 10-50)	211
Nº. dosis altas de corticosteroides (≥ 60 mg/d)	72 (33%)	216
Nº. de concurrente/reciente pulso de corticosteroides	29 (21%)	137
<b>Uso de inmunosupresores y otros agentes</b>		
Total, del número de otros inmunosupresores	117 (53%)	222
Azatiopirina – Ciclofosfamida (reciente o concurrente)	41	
Micofenolato de mofetilo	37	
Ciclosporina	20	
Mizoribine	8	
Rituximab	5	
Metotrexate	4	
6-Mercaptopurina	3	
Etanercept	2	
Interferón	1	
Metoxsalen	1	
Otros agentes	1	
Hidroxicloroquina	14	
Plasmaféresis	2	

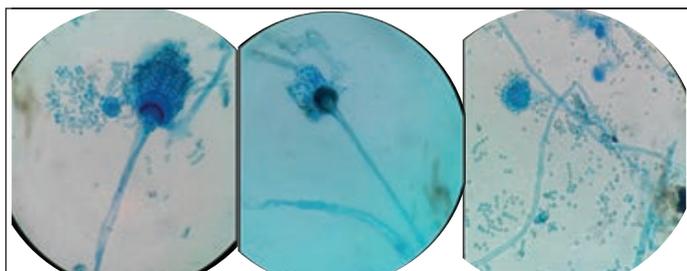
La estadística es reportada en porcentaje, media y desviación estándar (DE), o mediana y rangos intercuantiles (RIQ), dependiendo de la distribución de los datos.

Sistema Nervioso Central (SNC), infección fúngica invasiva (IFI), lupus eritematoso sistémico (LES), índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI)

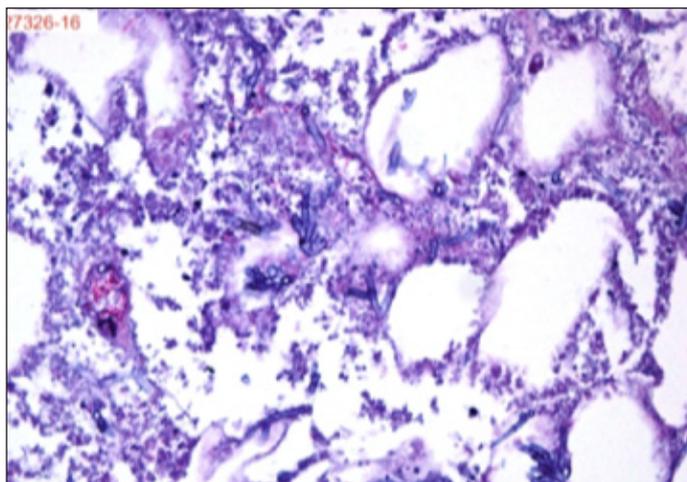


con proceso inflamatorio agudo severo. En cultivos realizados tanto de la secreción ocular y tejido ocular extirpado se aislaron colonias verduscas en medio de Sabouraud las mismas que fueron tomados para estudio microscópico evidenciando micelios compatibles con *Aspergillus fumigatus* (figura 3). En estudios histopatológicos realizados tanto en biopsia de piel y biopsia pulmonar se evidenció presencia de microorganismos con morfología compatible con *Aspergillus* (figura 4). De acuerdo a exámenes complementarios y cuadro clínico de la paciente se determinó actividad severa de enfermedad.

Ante la presencia de aspergilosis invasiva de origen respiratorio con diseminación sistémica, compromiso ocular y cutáneo en paciente inmunosuprimida por corticoterapia y patología de base se inició tratamiento antifúngico con respuesta parcial al mismo luego de lo cual presentó cuadro de sepsis con insuficiencia respiratoria aguda que no respondió a maniobras invasivas con posterior fallecimiento.



**Figura 3.-** Visualización mediante microscopía óptica de la hifa de *Aspergillus fumigatus* obtenido del cultivo de tejido ocular, de piel y de lavado bronquio-alveolar.



**Figura 4.-** Biopsia de piel muslo izquierdo en lente de 40x, a nivel del tejido celular subcutáneo se observan áreas de necrosis, asociadas a polimorfonucleares entre los adipocitos. Adicionalmente en las áreas de necrosis, se observan hifas gruesas con bifurcaciones a 45° y espora compatible con paniculitis lobulillar y micosis profunda altamente sugestiva de aspergillus.

## DISCUSIÓN

La inmunosupresión secundaria a la enfermedad o al tratamiento predispone al paciente con LES a contraer infecciones en mayor proporción que la población general. Las infecciones son la principal causa de mortalidad en estos pacientes debido a la disfunción de los fagocitos, linfopenia, disminución de producción de citoquinas, reducción de producción de inmunoglobulinas y el complemento, entre otras muchas alteraciones presentes<sup>1</sup>. El espectro de agentes infecciosos y factores de riesgo predisponentes de infección en los pacientes con LES varía significativamente en los diferentes grupos étnicos<sup>2</sup>. En un estudio retrospectivo por 10 años en pacientes con LES se evidenció que la principal etiología de mortalidad por infección está determinada por bacterias seguida por virus y finalmente por hongos<sup>3</sup>. Las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con LES varía ampliamente entre el 0.64% y 1.33%, y se cree que esta tasa es subestimada por un alto porcentaje de diagnóstico post-mortem. Las infecciones se presentan con mayor frecuencia en el LES durante estadios tempranos de la enfermedad, asociados también con alta actividad de la enfermedad y el uso de corticosteroides<sup>6</sup>. Nuestra paciente recibió alta dosis de corticoide debido a la elevada actividad del LES.

*Aspergillus* spp. es un hongo ubicuo adquirido por inhalación de esporas del ambiente. Hay tres formas de aspergilosis:

alérgica, crónica (saprofítico) e invasiva. El subtipo alérgico típicamente afecta a pacientes con asma y el subtipo saprofítico generalmente constituye formas leves de la enfermedad. La aspergilosis invasiva ha emergido como una causa de infección potencialmente grave en pacientes inmunocomprometidos<sup>9</sup>. Esta micosis ha sido documentada en pacientes con anemia aplásica, post-quimioterapia, VIH y receptores de trasplante de órganos, reportada con poca frecuencia en LES, posiblemente por falta de reconocimiento temprano, así como por el solapamiento frecuente entre actividad inflamatoria de la enfermedad y proceso infeccioso que en la mayoría de ocasiones dificulta su diagnóstico oportuno<sup>1, 2</sup>.

En el caso presentado el compromiso fue pulmonar con diseminación a otros órganos como fue la piel y el globo ocular.

A pesar de que el hongo *Aspergillus* sp sea ubicuo, la coexistencia con LES no ha sido reportada extensamente, siendo el compromiso pulmonar el síndrome clínico más prevalente. El compromiso multisistémico por este germen oportunista, suele corresponder a estados avanzados de la enfermedad con una mortalidad mayor al 90% a pesar del tratamiento oportuno. Para poder tener éxito, primero se debe sospechar la entidad, sobre todo en pacientes con algún grado de inmunosupresión, tanto endógena como exógena, para así instaurar tratamientos tempranos agresivos e incluso empíricos ya que muchas veces se documenta este hongo solo en autopsias.

El diagnóstico de aspergilosis invasiva es complejo debido a la poca especificidad de signos y síntomas, ya que la participación multisistémica puede imitar manifestaciones del LES. De hecho, en nuestro caso la paciente cursaba con actividad alta de su enfermedad y fue el compromiso ocular severo y la extirpación emergente del mismo que permitió el aislamiento del germen y sospechar que el mismo era el causante de las manifestaciones pulmonares y cutáneas.

El diagnóstico estándar de aspergilosis incluye tomografías computarizadas, biopsias, imágenes microscópicas y cultivos de muestras de tejidos. La determinación de componentes de la pared (galactomanano) mediante ELISA en suero también se realiza en líquido de lavado bronquioalveolar (LBA), siendo este último, más sensible y específico<sup>6</sup>. En el caso presentado se aisló el hongo en cultivo de sabouraud y se visualizó directamente por microscopía óptica tanto en el LBA como en la biopsia pulmonar y de piel que permitió su diagnóstico.

Los factores de riesgo para la aspergilosis invasiva incluyen neutropenia prolongada (<500 células. mm<sup>3</sup> por >10 días), trasplantados (pulmonar, hematológica), terapia inmunosupresoras incluyendo dosis altas de corticosteroides de forma prolongada (> 3 semanas), neoplasias hematológicas, quimioterapia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzada (SIDA) y enfermedad crónica granulomatosa<sup>5</sup>. En la población con LES los factores de riesgo más importantes para micosis invasiva están relacionados con la actividad de la enfermedad (leucopenia, linfopenia y neutropenia) y su tratamiento (inmunosupresores y corticoides)<sup>9</sup>. En el caso presentado se evidenció enfermedad muy activa con SELENA-SLEDAI de 19, en la tabla 2 un valor mayor a 4 fue ca-

racterístico en pacientes con infecciones fúngicas invasivas; y uso de corticoides en dosis altas prolongadas que llegaron hasta 40 mg diarios previo a su hospitalización.

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse tempranamente especialmente con anfotericina B, voriconazol, itraconazol y equinocandina. El voriconazol es el tratamiento actual de elección para aspergilosis, sin embargo, la anfotericina B liposomal debe indicarse en los casos de intoleran-

cia a la droga o enfermedad refractaria.

La muerte asociada con aspergilosis invasiva en pacientes con lupus fue descrito en 50%<sup>9</sup>. El compromiso multisistémico alcanza una mortalidad superior al 90% y ocurre en estados avanzados de la enfermedad<sup>1</sup>. Siempre es prioritario descartar la presencia de infecciones oportunistas desde el primer momento que un paciente inmunocomprometido presenta fiebre y síntomas respiratorios.

## REFERENCIAS

1. Cendales JG, Gómez M, Silva LE, Prada LP, Buitrago AF. Falla orgánica múltiple por aspergilosis angio- invasiva en un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico : correlación clínico patológica Multiple organ failure due to an angioinvasive aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus : patholog. 2012;14(1):45-48.
2. Chen D, Xie J, Chen H, et al. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. *J Rheumatol*. 2016. doi:10.3899/jrheum.151523.
3. Fei Y, Shi X, Gan F, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):57-63. doi:10.1007/s10067-013-2383-3.
4. Vinicki JP, Catalan Pellet S, Pappalardo C, et al. Invasive fungal infections in Argentine patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(9):892-898. doi:10.1177/0961203313496342.
5. Pamuk ON, Pamuk GE, Barutcu E, Celik AD. The development of pulmonary aspergillosis and pneumothorax in a patient with neutropenic systemic lupus erythematosus and successful treatment of the first case. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:2013-2015. doi:10.1136/bcr-2013-200818.
6. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):325-330. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
7. Lumbreras C, Gavaldá J. [Invasive aspergillosis: clinical manifestations and treatment]. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20(3):79-89.
8. Macêdo DPC, Heraldo MSJ, De Souza-Motta CM, Milan EP, Neves RP. Invasive aspergillosis associated with systemic lupus erythematosus and cardiac postoperative complication. *Brazilian J Microbiol*. 2009;40(1):180-183. doi:10.1590/S1517-838220090001000031.
9. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, et al. Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2012;21(9):1011-1016. doi:10.1177/0961203312442752.

## REPORTE DE CASO: GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS SIMULANDO TUBERCULOSIS CAVITARIA

<sup>1</sup>Cordova R; <sup>1</sup>Erazo L; <sup>1</sup>Buitron A; <sup>2</sup>Escudero J; <sup>3</sup>Gómez ME; <sup>4</sup>Villacis R; <sup>3</sup>Villacis V; <sup>3</sup>Salazar RE

<sup>1</sup>Médico Postgradista Medicina Interna Universidad Central Del Ecuador; <sup>2</sup>Médico Tratante Medicina Interna Hospital Carlos Andrade Marín; <sup>3</sup>Médico Tratante Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín; <sup>4</sup>Jefe De Servicio Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín

### RESUMEN

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo  
Recibido: 7/nov/2016  
Aceptado: 9/nov/2016  
On-line: 20/dic/2016

Palabras clave:  
Granulomatosis, poliangeítis, compromiso pulmonar.

Granulomatosis con Poliangeítis es una enfermedad multisistémica autoinmune, caracterizada por inflamación granulomatosa necrotizante con afectación de vasos de cualquier órgano, principalmente pulmón y riñón. A nivel pulmonar, se puede presentar atípicamente con infiltrados difusos, consolidaciones, cavitaciones y nódulos, representando un desafío para diagnóstico y tratamiento. En un país endémico de tuberculosis, el diagnóstico diferencial puede ser desafiante por el solapamiento de síntomas entre estas dos entidades.

### ABSTRACT

#### ARTICLE INFORMATION

Article history:  
Received: November 7th, 2016  
Accepted: November 9th, 2016  
On-line: December 20th, 2016

Keywords:  
Granulomatosis, polyangiitis, lung compromise.

Granulomatosis with polyangiitis is an autoimmune multisystemic disease characterized by necrotizing granulomatous inflammation. It affects the small vessels of any organ, mainly lungs and kidneys. In the lungs, it can atypically be present as diffuse pulmonary infiltrates, consolidations, cavitations and nodules, a challenge for diagnosis and treatment. In an endemic country of tuberculosis, the differential diagnosis may be challenging because of the overlapping of symptoms between these two entities.

#### CORRESPONDENCIA

**Córdova Serrano Rosana Daniela,**  
Universidad Central del Ecuador  
rosyc3555@gmail.com  
Quito, Ecuador

#### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Cordova R, Erazo L, Buitron A, Escudero J, Gómez ME, Villacis R, Villacis V, Salazar RE. Reporte de caso: granulomatosis con poliangeítis simulando Tuberculosis cavitaria. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 29-32. Disponible en: [www.serecuador.com.ec/revista/](http://www.serecuador.com.ec/revista/)

## INTRODUCCION

Granulomatosis con poliangeítis es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por inflamación granulomatosa necrotizante y vasculitis pauci-inmune, asociada altamente con la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA)<sup>1,2</sup>.

Afecta principalmente al tracto respiratorio superior (sinusitis, otitis, ulceraciones, deformidad ósea, estenosis subglótica), inferior (tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico) y riñones, en 90 y 80% de casos respectivamente, pudiendo tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas<sup>3</sup>.

A nivel pulmonar el compromiso puede ser asintomático, insidioso o severo, presentándose como infiltrados pulmonares en un 71% de los pacientes, tos 34%, hemoptisis 18%, dolor torácico 8%, disnea 7% y hemorragia alveolar difusa 4%<sup>4</sup>.

En los estudios de imágenes, los hallazgos mejor descritos en tomografía axial computarizada incluyen nódulos, cavitaciones, opacidades en vidrio esmerilado, infiltrados alveolares difusos, estenosis y ulceración de vía aérea, pudiendo simular neumonía, tuberculosis, embolia séptica y neoplasias<sup>5</sup>.

Aunque no siempre se realiza, y no es requisito indispensable para el inicio de tratamiento, la referencia estandar para el diagnóstico es la biopsia, mostrando a nivel renal glomerulonefritis no específica que puede ser focal, crescénica, mixta y esclerótica y a nivel pulmonar vasculitis necrotizante de pequeños vasos<sup>6</sup>.

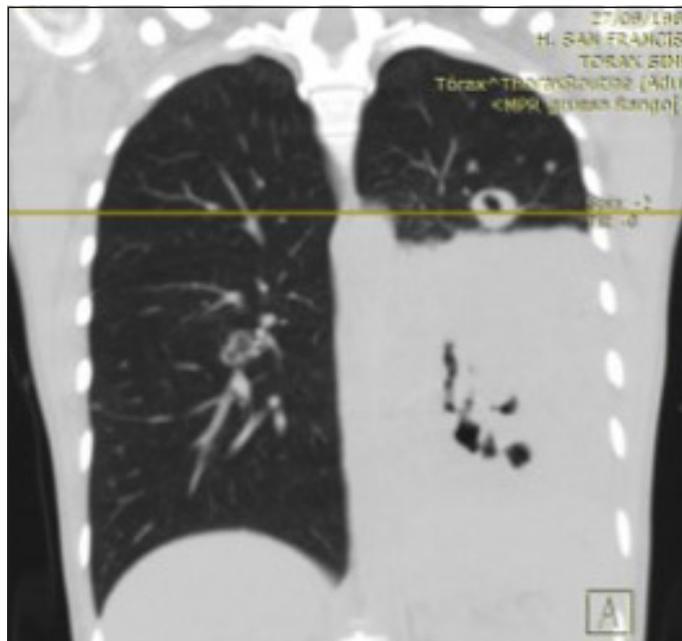
Reportamos un caso de GPA donde el diagnóstico de tuberculosis fue considerado, presentado retraso en el diagnóstico y dificultades terapéuticas.

## CASO

Paciente ecuatoriana de 31 años sin antecedentes patológicos de importancia acude por cuadro clínico de aproximadamente 1 mes de evolución caracterizado por otalgia derecha con otorrea amarillenta, a lo que se añade una semana después, tos productiva con expectoración amarillenta, en primera instancia no presentó hemoptisis pero si alza térmica no cuantificada, astenia, diaforesis nocturna y pérdida de peso de aproximadamente 10 kilos, es diagnosticada de manera ambulatoria de neumonía y otitis para lo cual recibió varios esquemas de antibióticos de amplio espectro, sin presentar respuesta favorable. Ante persistencia de sintomatología, a la que se añade disnea de moderados esfuerzos e hipoacusia bilateral, es ingresada con diagnóstico inicial de neumonía comunitaria para lo cual recibe antibioticoterapia endovenosa con Piperacilina Tazobactam por 10 días con leve mejoría reflejada en disminución progresiva de leucocitosis, pero clínicamente persistía fiebre y tos con expectoración de color marrón.

Los estudios de laboratorio presentaron leucocitosis persistente > 15000  $\mu\text{m}/\text{l}$ , con neutrofilia marcada, PCR elevado, serologías virales negativas, inmunoglobulinas dentro de rangos

de normalidad. Tomografía Axial Computada (TAC) de tórax que revela cavernas bilaterales + infiltrado alveolar intersticial + consolidación izquierda de densidad 21 UH. (Figura 1 y 2).



**Figura 1.** Caverna en lóbulo superior de pulmón izquierdo, con zona de consolidación de densidad 21 uh.

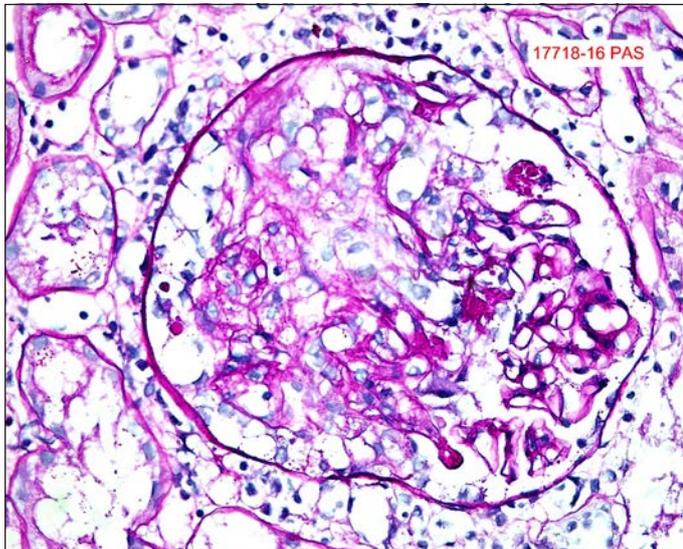


**Figura 2.** TAC de tórax: caverna en campo pulmonar derecho.

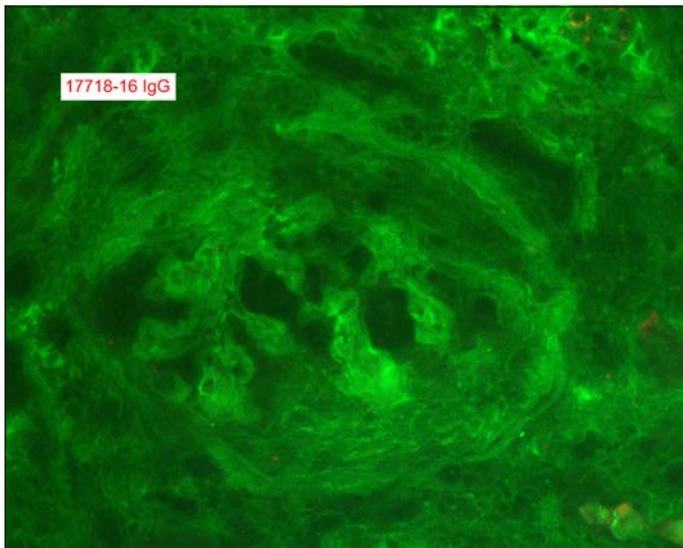
Considerando la posibilidad de masa o consolidado se realiza broncoscopia y toma de biopsia de pulmón, nos reportan necrosis licuefactiva en diferentes focos, rodeados por abundantes histiocitos epiteloideos que rodean y limitan las áreas de necrosis. Además presencia de células gigantes multinucleadas tipo Langhans, con abundantes PMN, a favor de tuberculosis. En este contexto se inicia medicación antituberculosa y antifúngica. Llama la atención tinción de Ziehl y BAAR negativos, debido a que el cuadro persiste, es transferida al Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM).

En su evolución a pesar de tratamiento indicado, persiste con alza térmica y taquicardia a lo que se suma cuadro de epiescleritis, proteinuria y hematuria. Se repite broncosco-

pía con infiltrado inflamatorio y estenosis moderada a severa en bronquio izquierdo, lo cual aumenta sospecha de vasculitis; se solicita ANCA PR3 >100 UI/ml. Biopsia renal demuestra glomerulonefritis focal y segmentaria. Figura 4.



**Figura 3.** Parénquima renal demuestra glomérulo con colapso de las luces capilares y formación de esclerosis segmentaria, podocitos hipertróficos e hiperplásicos



**Figura 3.** Inmunofluorescencia directa IGG, IGA, IGM, C3, C4, C1q, kappa, lambda negativos.

Se establece diagnóstico de GPA y con score de severidad BVAS 9 se inicia metilprednisolona intravenoso y como inducción a la remisión ciclofosfamida obteniéndose mejoría clínica notoria. Los resultados de BAAR en esputo y aspirado bronquio alveolar fueron negativos. El cultivo de Lowenstein negativo y tuberculosis ADN-PCR negativo, se suspende tratamiento antifímico.

Posteriormente la paciente es valorada en consulta externa de reumatología presentando evolución clínica favorable luego del 6to pulso de ciclofosfamida, se mantiene en tratamiento y seguimiento en esta casa de salud.

## DISCUSIÓN

La granulomatosis con poliangeítis es una enfermedad multisistémica rara, caracterizada por necrosis granulomatosa de vasos de pequeño calibre y vasculitis pauci inmune, asociada con la presencia de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), que puede tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas dependiendo del órgano afectado, y en ocasiones constituyendo una enfermedad con alto riesgo para la vida del paciente y un reto diagnóstico para el reumatólogo<sup>1</sup>.

El compromiso pulmonar es una característica común e importante de esta entidad presentándose con tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, pleuritis, fibrosis e hipertensión pulmonar<sup>4,7</sup>.

Radiológicamente se puede presentar como nódulos o masas en un 40 a 70% de casos, siendo los primeros bilaterales, difusos y sin predilección por una zona específica del parénquima pulmonar y aumentan de tamaño a medida que progresa la enfermedad pudiendo coalescer hasta formar lesiones mayores a 10 cm de diámetro, que pueden simular tuberculosis, neumonía aguda bacteriana, viral o fúngica, neumonitis por hipersensibilidad. En algunos casos muestran atenuación central implicando necrosis. El 50% se resuelven en respuesta al tratamiento, 40% disminuyen de tamaño y en un 10% de casos pueden permanecer sin cambios<sup>5</sup>.

Estos se pueden asociar con cavitaciones en el 25 - 35% de casos, que fácilmente se pueden confundir con metástasis, infarto séptico o abscesos pulmonares<sup>5</sup>.

Como cualquier cavitación, las de esta entidad se pueden sobreinfectar, adoptando características tomográficas con características de consolidación y aparición de gas a nivel central, como ocurrió en nuestra paciente y que podría explicar la respuesta parcial inicial a antibioticoterapia.

En un 30% de casos, puede presentarse con consolidación y opacidad en vidrio esmerilado, siendo la segunda manifestación radiológica más frecuente. En el caso de la primera, se puede confundir con neumonía y realizándose el diagnóstico tardíamente una vez que exista persistencia de la misma. La opacidad en vidrio esmerilado por lo general se asocia con hemorragia alveolar en un 10% de casos<sup>5</sup>.

Como se mencionó, hay una amplia gama de patologías con las que se debe establecer un diagnóstico diferencial, siendo la más importante la tuberculosis ya que radiológicamente puede presentar imágenes similares y los anticuerpos usados para el diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis pueden estar positivos en tuberculosis con títulos bajos, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo y manejo inapropiado<sup>8,9</sup>.

Aunque es raro, la presentación concomitante de ambas patologías puede suceder entorpeciendo el tratamiento, por lo que en el caso descrito se inició tratamiento para ambas patologías hasta excluir por completo tuberculosis.

## CONCLUSIÓN

El espectro de hallazgos a nivel pulmonar en Poliangeítis con Granulomatosis es amplio, pudiendo presentarse con nódulos, masas, consolidación y opacidad en vidrio esmerilado, lo que puede simular otras condiciones como neumonía, infecciones micóticas y tuberculosas neoplasias y otras enfermedades inflamatorias no infecciosas, que pueden implicar un retraso diagnóstico, en algunas ocasiones un ses-

go diagnóstico y empeorar el pronóstico del paciente. Por lo que el reconocimiento de sus manifestaciones pulmonares puede ayudar a sugerir el diagnóstico cuando exista sospecha clínica y exigen la realización de un estudio exhaustivo.

Es importante tener en cuenta el diagnóstico diferencial con tuberculosis, ya que en nuestro medio dicha patología es frecuente y puede simular muchos hallazgos clínicos, analíticos e inmunológicos de enfermedades sistémicas.

## REFERENCIAS

1. Watts, R; Lane, S; Koldingsnes, W; et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. December. 2001. 60 (12): 1156-7.
2. Castañer, E; Alguersuari, A; Gallardo, X; et al. When to suspect pulmonary vasculitis: Radiologic and Clinical Clues. 2010. *RadioGraphics* 2010; 30:33–53
3. Frankel, S; Cosgrove, G; Fischer, A; Meehan, R; Brown, K. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129: 452–465
4. Manganelli, P; Fietta, P; Carotti, M; Pesci, A; Salaffi, F. Respiratory system involvement in systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006. 24: s48-s59.
5. Ananthakrishnan, L; Sharma, N; Kanne, J. Wegeners Granulomatosis in the Chest: High – Resolution CT Findings. *AJR* 2009. 192.
6. Berden, A; Ferrario, F; Hagen, E; et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1628.
7. Gómez-Puerta, J; Hernández-Rodríguez, J; López-Soto, A; Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136:1101.
8. Mahmood, F; Schwatz, E. A diagnostic dilemma: differentiating between granulomatosis with polyangiitis and tuberculosis *Clinical Medicine* 2013, Vol 13, No 4: 411–3
9. Flores-Suárez, L; Saldarriaga Rivera, L. Cavitary tuberculosis and tracheal stenosis simulating granulomatosis with polyangiitis *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Mar;19(3):369-70
10. Lutalo P, D’Cruz D. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis *Journal of Autoimmunity* 48-49 (2014) 94e9j8

# Farma D<sup>®</sup>

Vitamina D<sub>3</sub>  
Más que salud Ósea



Todo el poder del sol  
en una



Ahora con **2000 UI**



La deficiencia de **Vitamina D**  
está asociada a padecer:

- Osteopenia y/u Osteoporosis
- Sarcopenia y caídas por debilidad
- Fracturas

**DOBLE  
CONCENTRACIÓN**



Asegura dosis exactas

Sin desperdicios por residuos

**DOBLE  
ADHERENCIA**



Exclusiva microcápsula

Sin la discrecionalidad del paciente

**DOBLE  
COMODIDAD**



Mejor deglución,  
fácil y práctico  
para tomar

Sin cucharaditas incómodas

## REPORTE DE CASO: ENFERMEDAD DE STILL ASOCIADA A SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA VERSUS SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

Erazo L<sup>1</sup>, Córdova R<sup>1</sup>, Villacís V<sup>2</sup>, Gómez ME<sup>2</sup>, Salazar R<sup>3</sup>, Escudero S<sup>3</sup>, Villacís R<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Postgradista de Medicina Interna de la Universidad Central del Ecuador, <sup>2</sup>Médico Tratante Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, <sup>3</sup>Médico Internista adscrito a la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, <sup>4</sup>Jefe de la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín

### RESUMEN

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo  
Recibido: 13/nov/2016  
Aceptado: 15/nov/2016  
On-line: 20/dic/2016

Palabras clave:  
Still, Artritis, Sistémico

La enfermedad de Still es un trastorno inflamatorio sistémico de etiología desconocida, con tendencia a la cronicidad y recidivas; caracterizado principalmente por artritis, fiebre y rash maculopapular evanescente, menos frecuente odinofagia, hepato-esplenomegalia y adenopatías; además se han descrito casos de su asociación con neoplasias, síndrome de activación macrofágica y amiloidosis. El objetivo de la revisión de este caso es, que si bien esta patología es un diagnóstico de exclusión es parte del diagnóstico diferencial de muchas patologías, lo que dificulta su diagnóstico, pero al mismo tiempo sabemos que es necesario su identificación temprana por su alta mortalidad, lo que hace importante aplicar criterios clínicos y de laboratorio que nos permitan acercarnos a un diagnóstico más preciso y un apoyo multidisciplinario adecuado.

### ABSTRACT

#### ARTICLE INFORMATION

Article history:  
Received: November 13th, 2016  
Accepted: November 15th, 2016  
On-line: December 20th, 2016

Keywords:  
Still, Arthritis, Systemic

Still's disease is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology with a tendency to chronicity and recurrence; mainly characterized by arthritis, fever and evanescent maculopapular rash; sore throat, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy are less frequent; in addition there have been reports of its association with cancer, amyloidosis and macrophage activation syndrome. The aim of the review of this case is that although this disease is a diagnosis of exclusion, it is part of the differential diagnosis of many diseases, making it difficult to diagnose, but at the same time we know that early identification is necessary, because of its high mortality, which makes it important to apply clinical and laboratory criteria that allow us to approach a more accurate diagnosis and a multidisciplinary assessment.

#### CORRESPONDENCIA

**Erazo Ayala Lizceth Gabriela,**  
Universidad Central del Ecuador  
liz88\_ea@hotmail.com  
Quito, Ecuador

#### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Erazo L, Córdova R, Villacís V, Gómez ME, Salazar R, Escudero S, Villacís R. Reporte de caso: enfermedad de still asociada a síndrome de activación Macrofágica vs síndrome linfoproliferativo en Artritis idiopática juvenil sistémica. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 29-32. Disponible en: [www.serecuador.com.ec/revista/](http://www.serecuador.com.ec/revista/)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still del adulto descrito por primera vez por Eric George Laphorne Bywaters en 1971 en 14 pacientes mayores de 16 años con manifestaciones clínicas similares a la forma infantil y por George Frederic Still en 1897 como artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ-S)<sup>1</sup>. Es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, siendo más frecuente en paciente portadores de antígenos del complejo de histocompatibilidad clase II, además se asocia a ciertas infecciones como posibles desencadenantes por el comienzo agudo de los síntomas y la intensa reacción inflamatoria<sup>1,2</sup>. Es frecuente en adultos jóvenes y en población caucásica con una incidencia de 1/100,000 con una relación mujer/hombre 1:1<sup>3</sup>.

El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) es una complicación grave de la Artritis Idiopática Juvenil de comienzo Sistémico (AIJ-S)<sup>4</sup>.

En la patogenia está implicada una proliferación incontrolada de linfocitos T y de macrófagos que da lugar a una liberación excesiva de citocinas inflamatorias, responsables del daño tisular y de las alteraciones analíticas<sup>5</sup>. Se caracteriza clínicamente por fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia y alteración del Sistema Nervioso Central (SNC).

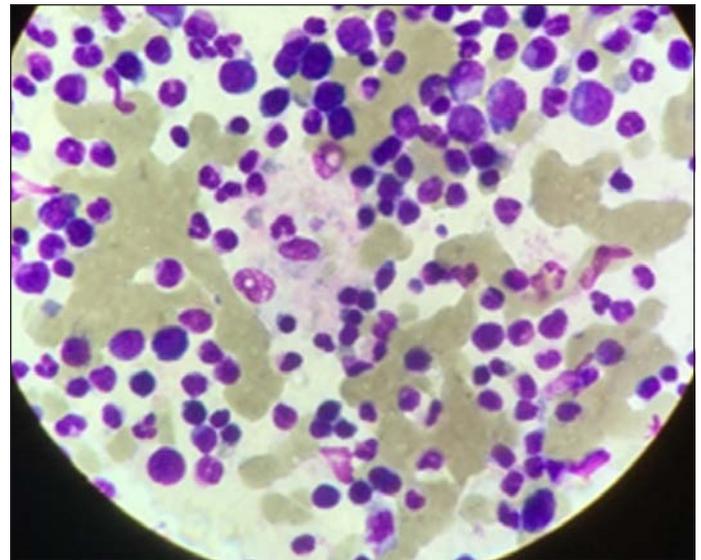
El síndrome de activación macrofágica también conocido como linfocitosis hemofagocítica descrito por primera vez en 1939, caracterizado por activación inmune patológica, puede ser primario asociado a mutaciones genéticas o secundario a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes, incidencia 1.2/1000000 casos por año; aunque puede ser subdiagnosticado, se debe tener una alta sospecha al ser su diagnóstico de exclusión; para iniciar un tratamiento temprano evitando su alta mortalidad<sup>6</sup>. Se presenta como complicación de ciertas enfermedades autoinmunes, siendo más frecuente en Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), enfermedad de Still y en otros menos frecuentes como poliarteritis nodosa, enfermedad mixta del tejido conectivo, sarcoidosis pulmonar, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren<sup>7</sup>.

## CASO

Paciente femenina de 17 años con diagnóstico de AIJ desde hace 4 años, en tratamiento con metotrexate 20 mg semanal, prednisona 5 mg diario, ácido fólico 1 mg diario y diclofenaco 50 mg en caso de dolor.

Paciente acude a casa de salud por presentar cuadro de 18 horas de evolución de dolor articular, fiebre y rash en tronco y miembros superiores. Según reporte de historia clínica de esta casa de de salud, al examen físico paciente al ingreso se encontraba febril, presentaba rash maculopapular en tronco, abdomen y miembros superiores, que respeta palmas de manos y plantas de pies, no rash malar, no úlceras orales, no adenopatías, cardiopulmonar sin patología aparente, abdomen no doloroso, no visceromegalias, extremidades no edemas, pulsos presentes, además en exámenes

de laboratorio presentó 23000 glóbulos blancos, procalcitonina 8.2, función renal y hepática dentro de parámetros normales, en el examen microscópico de orina se evidenció bacteriuria, siendo hospitalizado con diagnóstico de infección de vías urinarias, por lo que recibió recibiendo ampicilina-sulbactam, cediendo alza térmica, pero persistiendo la leucocitosis hasta 27000; servicio de Hematología realiza aspirado medular encontrando médula ósea hiper celular, presencia de megacariocitos, serie eritroide con cambios megaloblásticos leves, serie mieloide con maduración hasta segmentados, se observan algunas figuras de hemofagocitos y se determina que estos hallazgos son como consecuencia a la enfermedad de base y más signos de toxicidad por metotrexate, por lo que se suspende fármaco y se continua con prednisona a dosis bajas y se da alta. Figura 1.



**Figura 1.** Medula ósea hiper celular, hiperplasia granulocítica madura con aumento de eosinófilos, macrófagos activos con figuras de hemofagocitosis.

Una semana después del alta acude a nuestra casa de salud por persistencia de fiebre, rash, artralgias y se decide su reingreso. Al examen físico además se encontraba una artritis oligoarticular acompañado de adenopatía submaxilar izquierda, en exámenes de laboratorio: leucocitos 25030  $\mu\text{m}/\text{l}$ , hemoglobina 9.8 mg/dl, hematocrito 30.2%, volumen corpuscular medio 88, hemoglobina corpuscular media 28.6, reticulocitos 1.8, linfocitos 1180  $\mu\text{m}/\text{l}$ , neutrófilos 22890  $\mu\text{m}/\text{l}$ , plaquetas 579000  $\mu\text{m}/\text{l}$ , ferritina 864, transaminasas dentro de parámetros normales, LDH 737, PCR 28, procalcitonina 0.71, creatinina 0.4, fibrinógeno 522.2, triglicéridos 98, colesterol 104, marcadores tumorales negativos, marcadores virales negativos, examen microscópico de orina normal.

Cultivos en sangre y orina para bacterias, hongos y estudios para tuberculosis fueron negativos. La radiografía de tórax no presentó lesión pleuro-pulmonar. La ecografía de abdomen: hígado de forma normal, estructura interna homogénea, sin lesiones ocupantes de espacio, lóbulo derecho mide 11.6cm, bazo de forma y tamaño normal, riñones de forma y tamaño conservado relación corticomedular conservada. Ecografía partes blandas de cuello ganglio en región izquierda de 0.93 cm (Figura 2), el mismo que fue extirpado para estudio.



Figura 2. Eco de cuello ganglio submaxilar izquierdo.

La tomografía corporal presentó múltiples adenopatías en cuello, región axilar y pélvica que superan 1 cm de diámetro y hepato-esplenomegalia, Figura 3 y 4.

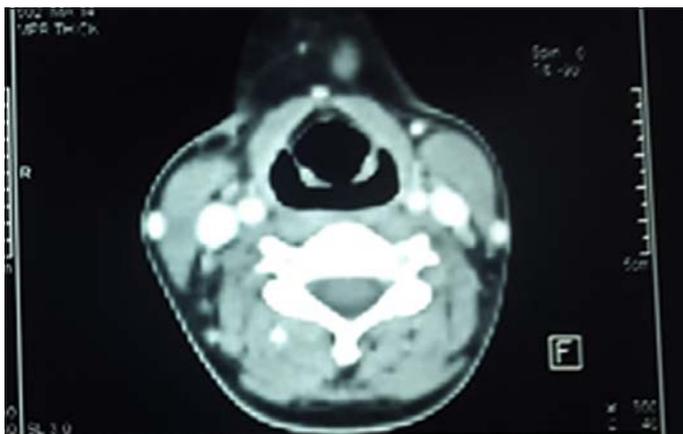


Figura 3. TAC cervical: presencia de ganglios cervicales, el de mayor tamaño de 0.93cm en región cervical nivel IA

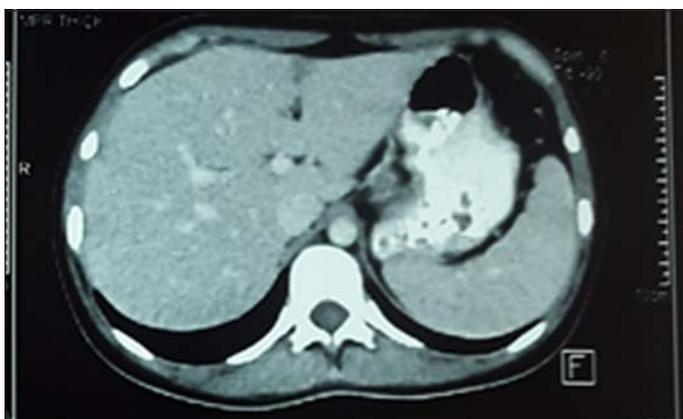


Figura 4. TAC abdomen: hepato-esplenomegalia

Por persistencia de hemofagocitos en aspirado medular y más cuadro clínico de paciente con fiebre (que no se relaciona a causa infecciosa), rash evanescente, artritis oligoarticular, anemia y ferritina > 500, se piensa en síndrome hemofa-

gocítico, por lo que se solicita valoración a hematología, quienes por falta de criterios descartan esta condición.

A las dos semanas de su ingreso a nuestra casa de salud, paciente ya no presenta leucocitosis más bien leucopenia con neutropenia severa, elevación de enzimas hepáticas y leve hipertrigliceridemia, por lo que servicio de Reumatología considera que paciente cumple con criterios para síndrome de activación macrofágica o síndrome hemofagocítico secundario a su patología de base AIJ y por el alto riesgo de mortalidad se decide iniciar con bolos de metilprednisolona (1 gramo intravenoso cada día por 3 días), con respuesta parcial, por lo se inicia estimulantes de colonias de granulocitos.

En resultados histopatológico de ganglio cervical presentó hallazgos sugestivos de una enfermedad linfoproliferativa.

Se realiza una nueva revisión de placas junto con el servicio de Hematología y se determina que los hallazgos de la biopsia son compatibles con síndrome de reactivación hemofagocítica y se descarta proceso linfoproliferativo, por lo tanto se cataloga cuadro de paciente como un síndrome de reactivación macrofágica secundario a su patología de base, artritis idiopática juvenil, que la catalogamos como sistémica o enfermedad de Still, por cuadro inicial de la paciente.

Posterior a la administración de metilprednisolona y estimulantes de colonia de granulocitos, paciente se mantiene asintomática con dosis de prednisona de 0,5mg/Kg/día.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Still del adulto es un trastorno inflamatorio sistémico con tendencia a la cronicidad y recidivas, descrita por primera vez por Eric George Laphorne Bywaters en 1971 (Londres, 1910-2003) y la forma infantil por George Frederic Still en 1897 (Londres, 1868-1941)<sup>1</sup>. Enfermedad de etiología desconocida, se cree que existe predisposición genética asociado a los antígenos del complejo de histocompatibilidad de clase II: HLA-DR2, DR4, DR7, B17, B18 Y B35<sup>1</sup>, además de otros factores como procesos infecciosos de origen viral: ECHO virus, citomegalovirus, epstein-barr, parainfluenza y bacteriano: yersenia enterocolitica, mycoplasma pneumoniae<sup>2,3</sup>. Incidencia aproximadamente 1-4/100000 casos siendo más frecuente en mujeres<sup>1</sup>.

Por la variedad de manifestaciones clínicas se la incluye dentro de síndrome de fiebre de origen desconocido ya que es necesario descartar otras patologías siendo su diagnóstico de exclusión. Dentro de las principales manifestaciones clínicas se destacan alza térmica mayor a 39°C que suele presentarse antes de otras manifestaciones, artritis de predominio en muñecas, rodillas y tobillos; es simétrica y usualmente es oligoarticular al inicio evolucionando a poliarticular; rash maculopapular o macular de color salmón evanescente, no pruriginoso predominio en tronco y extremidades proximales; faringitis que puede ser supurativa en ciertos casos puede preceder a la fiebre y erupción cutánea y está presente en recaídas<sup>8</sup> y otras manifestaciones menos frecuentes adenopatías móviles, blandas y no dolorosas de localización submandibulares, supraclavicular, axilar e in-

ginal; hepato-esplenomegalia que puede ser causa de confusión diagnóstica con neoplasias hematológicas; serositis como pleuritis o pericarditis que se presentan en un 10-20% de pacientes<sup>1</sup> y otras complicaciones como síndrome de activación macrofágica o linfocitosis hemofagocítica que se caracteriza por activación del sistema mononuclear fagocítico existiendo proliferación incontrolada no maligna de los histiocitos acompañada de fenómeno de hemofagocitosis con hipercitoquinemia<sup>9</sup>, que se presenta en un pequeño porcentaje de pacientes, 12-20%, de aquellos que cumplen con los criterios de Yamaguchi para enfermedad de Still del adulto (Tabla 1); sin embargo se cree que puede ser subdiagnosticada<sup>10</sup>.

Criterios de Yamaguchi
5 o más criterios: 2 o más deben ser mayores
<b>Criterios mayores:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre mayor a 39°C durante 1 semana o mas</li> <li>• Artralgias o artritis durante 1 semana o mas</li> <li>• Rash típico</li> <li>• Leucocitosis <math>\geq 10000/\text{mm}^3</math> con <math>\geq 80\%</math> PMN</li> </ul>
<b>Criterios menores:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odinofagia</li> <li>• Linfadenopatía diagnosticada recientemente</li> <li>• Hepatomegalia y/o esplenomegalia</li> <li>• Alteración de las pruebas de función hepática</li> <li>• FR y ANA negativos</li> </ul>
<b>Criterios exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones (especialmente sepsis y mononucleosis infecciosa)</li> <li>• Neoplasias (especialmente linfoma maligno)</li> <li>• Otras enfermedades reumáticas (especialmente vasculitis sistémicas)</li> </ul>
<b>Tabla 1.</b> Yamaguchi M. et al. J Rheumatol. 19:424-30, 1992 <sup>11</sup>

El síndrome de activación macrofágica es una complicación de trastornos inflamatorios sistémicos como AIJ, enfermedad de Still y otras enfermedades autoinmunes<sup>12</sup> que se caracteriza por una respuesta inmune desproporcionada e inefectiva secundaria al aumento en la producción de citocinas por la activación excesiva de células T, aunque su etiopatogenia aún no está del todo clara<sup>13</sup> se cree que fármacos y virus pueden ser factores desencadenantes<sup>11</sup>.

Su diagnóstico se basa en criterios realizados en conjunto por el EULAR, ACR y PRINTO que incluyen datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos (Tabla 2)<sup>10,12</sup>, usualmente el órgano más afectado es la médula ósea sin embargo el medulograma inicial puede ser no diagnóstico en 2/3 de los casos siendo importante realizar exámenes seriados. Un diagnóstico de certeza a veces no es posible en todos los pacientes por la falta de manifestaciones clínicas y estudios de laboratorio patognomónicos además que las características histopatológicas generalmente no se presentan en etapas iniciales; por lo que no se debe descartar su presencia cuando existe alta sospecha debido a su alta mortalidad según estudios aproximadamente 8%<sup>10,12,14</sup>.

Criterios Síndrome de activación macrofágica
1 criterio clínico y 2 criterios de laboratorio. Criterios histopatológico en caso de duda
<b>Criterios laboratoriales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenias: afecta a 2 o más líneas celulares: leucocitos <math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>, hb <math>\geq 9</math> gr/dl o plaquetas <math>\geq 150000</math></li> <li>• Incremento AST <math>&gt; 40</math> U/L</li> <li>• Incremento LDH <math>&gt; 567</math> U/L</li> <li>• Hipofibrinogenemia <math>\leq 150\text{mg/dl}</math></li> <li>• Hipertrigliceridemia <math>&gt; 178\text{mg/dl}</math></li> <li>• Hiperferritinemia <math>&gt; 500</math> mcg/l</li> </ul>
<b>Criterios clínicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción del SNC: irritabilidad, desorientación, cefalea, convulsiones, coma</li> <li>• Manifestaciones hemorragias: púrpura, fácil aparición de moretones, sangrado de la mucosa</li> <li>• Hepatomegalia <math>\geq 3\text{cm}</math> por debajo del reborde costal</li> <li>• Esplenomegalia: <math>\geq 3</math> cm debajo del reborde costal</li> <li>• Fiebre <math>&gt; 38^\circ\text{C}</math></li> </ul>
<b>Criterio histopatológico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de hemofagocitosis macrofágica en el aspirado de médula ósea.</li> </ul>
<b>Tabla 2.</b> Criterios síndrome de activación macrofágica <sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

Con este caso determinamos que siempre en el estudio de fiebre se debería considerar este tipo de condición, ya que al no hacerlo aumento el riesgo de complicaciones para el paciente. Es importante el apoyo de criterios tanto clínicos como de laboratorio que nos permiten un diagnóstico y tratamiento tempranos y así evitar fatales consecuencias. Es siempre necesario el apoyo multidisciplinario que nos ayude a establecer un diagnóstico más preciso, como en este caso que por el apoyo de hematología se descartó de manera definitiva una posible enfermedad linfoproliferativa.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

- Castellano J, Corts J, Pastor E. Enfermedad de Still del Adulto. Enfermedades reumáticas Actual SVR. 2014;
- Pouchot J, Sampalis J, Beudet F. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Med.* 1991;70(2):118-36.
- Olive A, Holgado S, Valls M. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reum.* 2001;28:32-7.
- Woo Keum S, Jae Kim M, Young Bae E. A Case of Macrophage Activation Syndrome Developed in Female Adolescent with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheum Dis.* 2014;21(2):96-100.
- Grom A. Natural killer cell dysfunction. A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* 2004;50:689-98.
- Espinoza K, Garciadiego O, León E. Síndrome hemafagocítico. Conceptos actuales. *Gac Med Mex.* 2013;149:431-7.
- George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69-86.
- Colebunders R, Stevens W, Vanagt E. Adult Still's Disease Caused by *Yersinia enterocolitica* Infection. *Arch Intern Med.* 1984;144(9):1880-2.
- Gerfaud M. Adult Still's Disease Caused by *Yersinia enterocolitica* Infection. *Autoimmun Rev.* 2014;
- Tapia L, Picazo A, Romero J. Síndrome de activación del macrófago secundario a enfermedad de Still. *An Esp Pediatr.* 1999;194-6.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Muzyshima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30.
- Ravello A, Minoia F, Davi S. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/ Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collabora. *Arthritis Rheumatol.* 2016;
- Bae C, Jung J, Kim H. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Med.* 2015;94(4):451.
- Stephan J, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer J, Prieur M. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: A report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11:451-6.

## RESUMEN

### PÓSTERS PRESENTADOS EN EL 16<sup>to</sup> CONGRESO DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA

Guayaquil - Ecuador  
Julio 21 - 23 del 2016

Nº	PÁGINA	POSTER
P001	43	<b>PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE</b> Barrera MJ, Intriago M, Maldonado G, Ríos C
P002	43	<b>GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS SIMULANDO TUBERCULOSIS CAVITARIA</b> Buitrón A, Escudero S, Gómez M, Villacís R, Salazar L
P003	44	<b>UTILIDAD DEL FRAX ECUADOR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE</b> Cárdenas J, Barrera MJ, Intriago M, Aguirre C, Maldonado G, Ríos C
P004	44	<b>ESCLEROSIS SISTÉMICA Y ARTRITIS REUMATOIDE: SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO INFRAESTIMADO</b> Escudero S, Carranco T, Gómez M, Villacís R
P005	45	<b>TAMIZAJE DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA, HOSPITAL ANDRADE MARÍN</b> González D, Peralta M, Villacís V, Villacís R
P006	45	<b>RESPUESTA CLÍNICA Y ECOCARDIOGRÁFICA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ESCLEROSIS SISTÉMICA</b> González D, Peralta M, Villacís V, Villacís R
P007	46	<b>TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE: ESTUDIO ABIERTO</b> González M, López R, Zúñiga A, Moreno M.
P008	46	<b>SÍNDROME DE FALCONÍ Y OSTEOMALACIA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN</b> Gutiérrez J, Zurita MF, Zurita L
P009	47	<b>COMORBILIDADES EN PACIENTES ECUATORIANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE</b> Intriago M, Cárdenas J, Aguirre C, Maldonado G, Ríos C, Moreno M
P010	47	<b>PATRONES CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS</b> Maldonado G, Intriago M, Ferro C, Paredes P, Aguirre C, Ríos C
P011	48	<b>ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS DE UNA COHORTE DE HOMBRES CON ARTRITIS REUMATOIDE</b> Maldonado G, Intriago M, Aguirre C, Ríos C, Moreno M
P012	48	<b>COMPARACIÓN DEL CUESTIONARIO DE DISCAPACIDAD HAQ-DI Y HAQ-II EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE</b> Maldonado G, Intriago M, Aguirre C, Ríos C, Moreno C
P013	49	<b>INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE POLIMIALGIA REUMÁTICA Y ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: ESTUDIO DE 15 AÑOS EN UNA ORGANIZACIÓN DE ATENCIÓN DE SALUD (HMO)</b> Pérez J, Mollerach F, Vergara F, Gandino I, Scolnik M, Rosa M, Catoggio L, Soriano E
P014	49	<b>DERMATOMIOSITIS Y MIASTENIA GRAVIS: UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE</b> Zúñiga A, Hincapié S, Coronel G, Moreno M
P015	50	<b>LUPUS INDUCIDO POR INHIBIDORES TNF-A: A PROPÓSITO DE 2 CASOS</b> Zurita MF, Gutiérrez J, Zurita L

## PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Barrera MJ<sup>1</sup>, Intriago M<sup>1</sup>, Maldonado G<sup>1</sup>, Ríos C<sup>2</sup>  
 Universidad de Especialidades Espíritu Santo<sup>1</sup>, Centro de Reumatología y Rehabilitación<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica, de origen autoinmune, progresiva, incapacitante, cuya forma de presentación más característica es la de una poliartritis bilateral y simétrica, con signos y síntomas de dolor, tumefacción, daño y deformidad de articulaciones con su consecuente discapacidad. La expectativa de vida en estos pacientes disminuye entre 3 y 18 años. Los pacientes con artritis reumatoide presentan un peor pronóstico al desarrollar osteoporosis (OP) y fracturas, debido a que hasta un 50% de los adultos mayores con osteoporosis y fractura de cadera no recuperan completamente su capacidad funcional y el 20% de los pacientes con fractura de cadera fallecen al año siguiente.

### OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de osteoporosis en pacientes previamente diagnosticados de artritis reumatoide que acuden a la consulta externa del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron estudiados 196 pacientes de la consulta externa del hospital. Los datos fueron obtenidos del sistema informático AS400 de dicho hospital. Una base de datos fue creada en Excel para recoger las características requeridas de los pacientes que: Presenten diagnóstico de artritis reumatoide. Y se hayan realizado una densitometría ósea. Estos fueron codificados e ingresados al sistema SPSS versión 22.0 para su posterior análisis.

### RESULTADOS

Se incluyeron 196 pacientes con AR que presentaron una edad media de cincuenta y cinco (40 - 78) años, 169 (86%) mujeres y 27 (14%) Hombres, el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 13,25 años y presentaron una media de índice de masa corporal de 26.67. El 19% son fumadores activos y el

6% presenta una ingesta de alcohol concurrente. El 8% de los pacientes tienen Osteopenia y 10% tuvieron antecedentes familiares de fracturas. Las enfermedades concomitantes fueron: hipotiroidismo (15%), diabetes (11%). 116 pacientes (59%) presentaron ingesta de corticoides con una dosis media de prednisona de 6.33 mg (2mg - 20mg), 172 pacientes (88%) recibieron metotrexato, 35 pacientes (18%) presentaron un tratamiento con leflunomida, y 56 pacientes (29%) recibieron biológicos, 130 pacientes consumían calcio, 11 consumían vitamina D y 47 presentaron ingesta de antiesortivos. De los 196 pacientes 96 (49%) presentaron un diagnóstico de osteoporosis. La media del tiempo de evolución de la enfermedad para el grupo con OP es de 17.2 años y para el grupo sin OP es de 9.4 años. El 28% de los pacientes con OP resultaron fumadores activos versus el 11% de los pacientes sin OP que son fumadores. 19% de pacientes con OP presentaron antecedentes familiares de fracturas mientras que sólo 1% de los pacientes sin OP presentaron antecedentes de fracturas.

Se obtuvo como resultado que el consumo de tabaco guarda relación al desarrollo de osteoporosis arrojando una p de 0.002, se encontró además que el 22% de los pacientes con AR y OP presentaron como antecedente la presencia de hipotiroidismo que mostró guardar relación con la presencia de OP en pacientes con AR otra variable que a su vez guardó relación fue la presencia de antecedentes patológicos familiares de fracturas.

### CONCLUSIÓN

Se determinó que la prevalencia de osteoporosis en los pacientes con AR es de 48,9% arrojando un valor parecido al de otros estudios. Se encontró que el IMC bajo (p=0.001), la ingesta de corticoides (p=0.008), el consumo de tabaco (p=0.002), el hipotiroidismo (p=0.006), antecedentes familiares de fracturas (p = 0.001) y el tiempo de evolución de la enfermedad (p=0.001) guardan relación y pueden considerarse como factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis.

## GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS SIMULANDO TUBERCULOSIS CAVITARIA

Buitrón Ortega A., Escudero Vallejo S., Gómez Caballero M., Villacis Tamayo R. Salazar L.  
 Unidad De Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM)

### INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangeitis (GPA) anteriormente conocido como Granulomatosis de Wegener, es una vasculitis de vasos pequeños que está altamente asociada con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA). La presentación clínica puede ser tan diversa que el diagnóstico diferencial es vasto. En un país endémico de tuberculosis, el diagnóstico diferencial puede ser desafiante por el solapamiento de síntomas entre estas dos entidades. Reportamos un caso de GPA donde el diagnóstico de tuberculosis fue considerado presentado retraso en el diagnóstico y dificultades terapéuticas.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente 31 años presenta otalgia más otorrea purulenta de 1 mes de evolución, tos expectoración, hipoacusia, fiebre, astenia, diaforesis nocturna y pérdida de peso de 10 kg. Es tratado con varios esquemas antibióticos ambulatorios en un inicio (levofloxacina + cefuroxima + azitromicina), posteriormente hospitalarios (piperacilina tazobactam). En la tomografía axial computada revelan ser revelan imágenes cavitadas de gran tamaño (figura 1), persisten marcadores inflamatorios elevados, VIH negativo, deciden realizar biopsia guiada por eco, donde por hallazgos histopatológicos necrosis licuefactiva en diferentes focos, células gigantes multinucleadas tipo langhans, inician tratamiento para tuberculosis y micosis pulmonar refiriendo al Andrade Marín.

En su evolución hay que destacar clínicamente persistía febril a pesar de 21 días con antifúngicos, taquicardia, emaciada, además con episcleritis, perforación timpánica izquierda, se identifica proteinuria más hematuria, broncoscopia con infiltrado inflamatorio y estenosis moderada a severa en bronquio izquierdo, lo

cual aumenta sospecha por vasculitis ANCA positivo, se solicita ANCA PR3 >100. Biopsia renal demuestra glomerulonefritis focal y segmentaria.

Se establece diagnóstico de GPA y con score de severidad BVAS 9 se inicia metilprednisolona intravenosa y como inducción a la remisión ciclofosfamida con una respuesta. Al disponer de resultados de BAAR en esputo y aspirado bronquio alveolar negativo, cultivo de lowenstein negativo y tuberculosis ADN-PCR negativo, se suspende tratamiento antifúngicos

La GPA puede constituir un reto para el reumatólogo en la práctica clínica por la superposición de signos y síntomas. Radiológicamente puede presentar imágenes similares y los anticuerpos usados para el diagnóstico de GPA pueden estar positivos en TB con títulos bajos, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo y manejo inapropiado pudiendo tener resultados catastróficos ya que se han reportado casos de tuberculosis miliar después de uso de inmunosupresores o por el otro lado el retraso en el diagnóstico de la GPA conlleva a la afectación de órgano diana de manera irreversible a largo plazo. Aunque es raro, la presentación concomitante de ambas patologías puede suceder entorpeciendo su tratamiento. En el caso descrito se realizó el tratamiento para las dos condiciones hasta tener un respaldo con pruebas complementarias que permitió excluir la tuberculosis

### CONCLUSIÓN

El diagnóstico de patologías como la GPA requiere un estudio exhaustivo y se debe tomar en cuenta a la tuberculosis como parte del diagnóstico diferencial ya que en nuestro medio dicha patología es frecuente y puede simular muchos de los hallazgos clínicos, analíticos e inmunológicos de las enfermedades sistémicas.

## UTILIDAD DEL FRAX ECUADOR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Cárdenas J<sup>1</sup>, Barrera MJ<sup>1</sup>, Intriago M<sup>1</sup>, Aguirre C<sup>1</sup>, Maldonado G<sup>1</sup>, Ríos C<sup>2</sup>  
Universidad de Especialidades Espíritu Santo<sup>1</sup>, Centro de Reumatología y Rehabilitación<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

La herramienta FRAX ha sido desarrollada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura en pacientes. Se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral. Los algoritmos de FRAX calculan la probabilidad de fractura cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes a 10 años.

### OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es determinar el riesgo de fractura mediante FRAX comparando la calculadora de Ecuador, Colombia y Brasil.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 196 pacientes del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo. Se les aplicó la calculadora FRAX Ecuador, Colombia y Brasil. Colocando estos valores en una base de datos del programa SPSS versión 22 para su posterior comparación. Se compararon los diferentes FRAX de acuerdo a los factores de riesgo (sexo, ingesta de corticoides, IMC, antecedentes de fracturas, etc). Se comparó además el Frax Ecuador vs Frax Colombia vs Frax Brasil

### RESULTADOS

Para la creación del modelo FRAX se requieren datos de registros nacionales de fracturas de hombres y mujeres a partir de 50 años más datos de mortalidad, el modelo de calculadora FRAX Ecuador fue realizado por una importante investigadora, epidemióloga que construyó dicha base producto de datos publicados de Ecuador en el año 2009 (Epidemiology of hip fractures in Ecuador). Sin embargo nos es llamativo que los resultados de la calculadora FRAX Ecuador den valores de riesgos de fracturas demasiado bajos en comparación con otros países. Existe una notable diferencia entre el algoritmo de la calculadora FRAX Ecuador vs FRAX Colombia y Brasil teniendo como resultado que el valor obtenido mediante la calculadora Ecuador es significativamente menor que los otros dos ( $p = 0.000$ ) mostrando a su vez que FRAX Colombia y FRAX Brasil si guardan similitud en su algoritmo.

### CONCLUSIÓN

La calculadora de riesgo FRAX Ecuador presenta un menor riesgo de fractura comparada con las de otras poblaciones similares. Parecería ser que el modelo de la calculadora FRAX Ecuador infraestima el riesgo de fracturas osteoporóticas y fracturas de cadera de la población, situación que se ha observado en otros países (ej. España).

## ESCLEROSIS SISTÉMICA Y ARTRITIS REUMATOIDE SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO INFRAESTIMADO

Escudero Santiago<sup>1</sup>, Carranco Tatiana<sup>2</sup>, Gómez Ma. Eugenia<sup>2</sup>, Villacís Rómulo<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Internista adscrito a la Unidad de Reumatología - Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador  
<sup>2</sup>Reumatóloga de la Unidad de Reumatología - Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador  
<sup>3</sup>Reumatólogo Jefe de la Unidad de Reumatología - Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) limitada o difusa, es una enfermedad autoinmune con una gran variedad de manifestaciones clínicas. En ocasiones la ES puede solaparse con alguna otra enfermedad autoinmune órgano específica o sistémica como por ejemplo síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico y otras menos comunes.

El solapamiento entre ES y AR es una entidad poco frecuente, su prevalencia se encuentra en torno del 4.3 - 5.2%. A pesar que las manifestaciones articulares inflamatorias pueden presentarse en etapas iniciales de la ES, no todos los pacientes llegar a desarrollar características clínicas e inmunológicas del síndrome de solapamiento entre ES y AR.

A continuación presentamos tres casos de la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín en la ciudad de Quito - Ecuador, quienes cumplen criterio de clasificación ACR/EULAR 2013 para Es y criterios ACR/EULAR 2010 para AR.

### PACIENTE #1

Mujer, 48 años, artralgiás de manos, rigidez matinal >1 hora, fenómeno de Raynaud en manos y pies, engrosamiento cutáneo en dorso de dedos, astenia, disnea de moderados esfuerzos, telangiectasias en pómulos, dedos puffy, sinovitis de 2da y 3ra MCF bilateral, índice de rodnan 4. Lab.: ANA 5.0 (ELISA), AntiScl-70: 53.5, FR látex: 437, Anti-ccp: >1000; esofagograma: disminución del paso contraste tercio medio y distal, Tx tórax: incremento de la imagen broncovascular, acentuación del intersticio bronco pulmonar, TACAR de tórax: patrón de vidrio deslustrado en bases pulmonares no llega a corresponder al 20%.

### PACIENTE #2

Mujer, 50 años, artralgiás de carpos y fenómeno de Raunaud en manos. Al examen físico carpo derecho limitado para la flexo extensión, carpo izquierdo leve limitación a la flexo extensión, codos en flexo, telangiectasias en pómulos, microhemorragia en 2do dedo de mano derecha. Lab.: ANA: 1:150, Anti-

centrómero: 60. FR látex: 356. Anti-ccp: >200. TACAR pulmonar: infiltrado intersticial subpleural. Capilaroscopia: capilaroscopia con presencia de abundantes capilares dilatados, hemorragias y escasos signos de neovascularización.

### PACIENTE #3

Mujer, 60 años, engrosamiento cutáneo a nivel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a MCF, tronco y cuello, disfagia a sólidos, RM 4h, telangiectasias en cara, cuello y tórax, manchas sal y pimienta, microstomía, disminución de líneas de expresión, sinovitis en todas la MCP, IPF, carpos y rodilla izquierdas, úlceras en pulpejos de dedos. Lab.: ANA: 1:160 patrón granular fino, AntiScl70: 31.2, FR látex: 4000, Anti-ccp: >200, PCR: 9.39, Rx tórax: infiltrado intersticial basal bilateral, TACAR pulmonar: compromiso difuso, más del 20% del parénquima.

### DISCUSIÓN

Las manifestaciones articulares en ES son frecuentes en especial en estadios iniciales de la enfermedad, su espectro varía desde artralgiás hasta limitación funcional articular secundaria a contracturas en flexión en las fases más avanzadas de la enfermedad. El síndrome de solapamiento ES-AR es poco frecuente y su prevalencia varía según los autores, como la descrita por Horiomoto et al (2015) alcanzando un prevalencia de 6,6% en una población de 61 pacientes con ES. En el Hospital Carlos Andrade Marín la prevalencia estimada es del 4.41%, sin embargo, la población con ES aumenta cada año y se podrán determinar nuevos casos de síndrome de solapamiento.

La descripción y estudio de solapamiento han llevado a los conceptos de: poliautoinmidad cuando hay más de una enfermedad autoinmune y síndrome de autoinmidad múltiple (MAS de sus siglas en inglés), cuando están presentes 3 o más enfermedades autoinmunes. Es importante la valoración integral del paciente tomando en consideración a los síndromes de solapamiento como en los casos mencionados ya que ciertas manifestaciones clínicas e inmunológicas pueden determinar el pronóstico y evolución de estas enfermedades y pueden presentar cambios importantes en el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

## TAMIZAJE DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA, HOSPITAL ANDRADE MARÍN

Daniel David González Castillo<sup>1</sup>, Mauricio Peralta<sup>1</sup>, Verónica del Pilar Villacís Vaca<sup>1</sup>, Rómulo Abad Villacís Tamayo<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Médico Internista Universidad Central del Ecuador, <sup>2</sup>Hospital Carlos Andrade Marín

### INTRODUCCIÓN

El compromiso pulmonar es una característica común de la esclerodermia, y la hipertensión arterial pulmonar es una causa frecuente de muerte en estos pacientes. La prevalencia de la Hipertensión arterial pulmonar probada hemodinámicamente en grandes cohortes de pacientes con esclerosis sistémica es de entre el 7 y el 12%.

### OBJETIVO

Determinar la frecuencia de hipertensión pulmonar en pacientes con Esclerosis Sistémica.

**Metodología e instrumentos:** Estudio observacional, descriptivo. Población: pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín. A todos los pacientes se les realizó un estudio ecocardiográfico, por un único operador experimentado en ecocardiografía. Los pacientes fueron catalogados según los criterios arbitrarios para calcular la presencia de hipertensión pulmonar.

**Diagnóstico ecocardiográfico:** HP improbable: Velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2,8$  m/s, presión sistólica en AP  $\leq 36$  mmHg, y sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP.

**Diagnóstico ecocardiográfico:** HP posible: Velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2,8$  m/s, presión sistólica en AP  $\leq 36$  mmHg, pero con variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP. Velocidad de regurgitación

tricuspídea de 2,9-3,4 m/s, presión sistólica AP de 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP.

**Diagnóstico ecocardiográfico:** HP probable: Velocidad de regurgitación tricuspídea  $> 3,4$  m/s, presión sistólica en AP  $> 50$  mmHg, con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar un HP.

### RESULTADOS

De los 68 pacientes sometidos a ecocardiografía, considerando los valores de presión sistólica arterial pulmonar (PSAP), en 34 pacientes (50%) el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar es improbable. En 27 (39,7%) es posible y en 7 pacientes (10,3%) la presencia de hipertensión pulmonar es probable.

De los 68 pacientes sometidos a ecocardiografía, considerando la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT), en 35 pacientes (51,5%) el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar es improbable. En 28 (41,2%) es posible y en 5 pacientes (7,4%) la presencia de hipertensión pulmonar es probable.

### CONCLUSIONES

El 10% de nuestros pacientes tienen alto riesgo de hipertensión arterial pulmonar. Se debe realizar tamizaje de hipertensión pulmonar a todo paciente con esclerosis sistémica.

## RESPUESTA CLÍNICA Y ECOCARDIOGRÁFICA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ESCLEROSIS SISTÉMICA

Daniel David González Castillo<sup>1</sup>, Mauricio Peralta<sup>1</sup>, Verónica del Pilar Villacís Vaca<sup>1</sup>, Rómulo Abad Villacís Tamayo<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Médico Internista Universidad Central del Ecuador, <sup>2</sup>Hospital Carlos Andrade Marín

### INTRODUCCIÓN

La Esclerosis sistémica e Hipertensión pulmonar son condiciones que afectan la calidad de vida. El monitoreo de la evolución de estas condiciones, a través de ecocardiografía y cateterismo cardiaco junto al tratamiento con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa debe buscar mejorar la calidad y sobrevida de quienes la padecen.

### OBJETIVOS

Evaluar la respuesta clínica, tolerancia al ejercicio, y ecocardiográfica de la hipertensión pulmonar al tratamiento con sildenafil en pacientes con Esclerosis Sistémica.

### METODOLOGÍA E INSTRUMENTOS

Estudio analítico cuasiexperimental. Población: posterior al tamizaje, los sujetos con hipertensión pulmonar, y TC6M inicial, se asignaron a dos grupos, aquellos con presión sistólica arterial pulmonar (PSAP), con valores iguales o mayores a 45 mmHg fueron asignados al grupo tratamiento y los sujetos con cifras por debajo

de este valor se asignaron al grupo control. Posterior a 12 semanas de tratamiento con Sildenafil 25 mg orales 3 veces por día, se realizó un nuevo ecocardiograma y Test de caminata de 6 minutos (TC6M) para valorar los cambios. En el análisis se aplicó el Modelo de Análisis lineal de la Regresión (ARM).

### RESULTADOS

CF: ET: 0,3 con  $p \leq 0,01$ . TC6M: efecto del tratamiento (ET), mejoría en 40 metros;  $p=0,06$ . Ecocardiograma: PSAP: ET: 9 mmHg con  $p=0,0001$  y presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD): ET: 9 mmHg con  $p=0,001$ . TAPSE: ET: 0,3 mm con  $p=0,15$

### CONCLUSIONES

La respuesta clínica, determinada por Clase Funcional demostró significación estadística. Medida por Test Caminata 6 Minutos, expresó una respuesta parcial. Ecocardiográficamente, se observó que la Presión Sistólica Arterial Pulmonar y PSVD, presentaron cambios estadísticamente significativas después del tratamiento.

## TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE: ESTUDIO ABIERTO

González M; López R; Zúñiga A, Moreno M  
 Consulta Externa, Servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza

Nos propusimos evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes con Artritis Reumatoide activa (AR), determinar la mejoría de la capacidad funcional y evaluar el riesgo de eventos adversos infecciosos y no infecciosos.

### MÉTODOS

Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con AR (ACR'87) y enfermedad activa con falla a DMARDs convencionales y/o biológicos. Se consignaron características clínicas de la enfermedad. Se realizó recuento articular de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas por un mismo reumatólogo experimentado junto con escala visual análoga. Se evaluó actividad de la enfermedad por DAS28-PCR (Disease Activity Score), capacidad funcional por HAQ (Health Assessment Questionnaire) y se registraron datos de laboratorio en forma basal y a los 3 meses.

### RESULTADOS

11 pacientes sexo femenino, con media de edad de  $46 \pm 14,85$  años, con promedio de  $11 \pm 10,32$  años de evolución de la enfermedad. Un 82% padecía enfermedad

erosiva. El 72.7% estaban en combinación con al menos 2 DMARDs al inicio de Tofacitinib, 2 de ellos con modificador biológico. Al tercer mes de tratamiento se encontró disminución de la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR ( $5,17$  a  $3,89$ ;  $p 0,0230$ ). Asimismo la dosis de prednisona se redujo significativamente a los 3 meses de tratamiento con respecto al basal ( $11,25$  vs  $5,00$ ;  $p 0,0341$ ) y no se encontró diferencias significativas en valores de perfil lipídico ni transaminasas. Hubo tendencia a mejorar la capacidad funcional por HAQ ( $1,6667$  vs  $0,8889$ ;  $p 0,0692$ ), sin registrar eventos adversos.

### CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos indican que en pacientes con AR activa en los que la respuesta a DMARDs convencionales o biológicos ha sido inadecuada, Tofacitinib disminuye la actividad inflamatoria de la enfermedad y mejora la capacidad funcional de forma temprana sin registro de efectos adversos.

## SÍNDROME DE FALCONI Y OSTEOMALACIA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Jorge Gutiérrez<sup>1</sup>, María Fernanda Zurita<sup>1</sup>, Luis Zurita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas Universidad Espíritu Santo; Guayaquil-Ecuador

<sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes; UNERA-Guayaquil-Ecuador

### INTRODUCCIÓN

- El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo. Compromete principalmente glándulas lacrimales, salivales y con menor frecuencia manifestaciones extraglandulares.
- Afecta del 1 al 3% de la población general, es más frecuente entre la quinta y octava década de vida y en mujeres 9:1.
- La nefritis tubulointersticial es la manifestación renal más frecuente en el SS. La clínica es inespecífica ocasionando errores y retraso en el diagnóstico, produciendo complicaciones que pueden llevar hasta la muerte.
- Dependiendo del tipo, extensión y tiempo del daño renal los pacientes con SS pueden presentar acidosis tubular renal distal, Síndrome de Fanconi y osteomalacia. Existen pocos reportes de pacientes con SS, acidosis tubular renal (ATR) y Osteomalacia.
- Nosotros presentamos el caso de una mujer de 34 años con SS asociado a Síndrome de Fanconi y Osteomalacia.

### PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 34 años enviada para evaluación de síndrome de sicca (24 marzo 2016). 2012 inicia xerostomía y xeroftalmia, dolores osteomusculares generalizados que progresaron hasta dificultar la marcha. Una electromiografía en esa fecha fue reportada normal. 2013 se detecta en TC fractura lineal del cuello del fémur derecho, realizándose una osteosíntesis de la cabeza del fémur. Un año después presenta nueva fractura lineal en cuello de fémur izquierdo, practicándose osteosíntesis de cabeza femoral. Luego de esto incrementa su dolor, empeora su dificultad para caminar, pierde masa muscular y llega a usar muletas para deambulación. 2016 tras un chequeo oftalmológico, la paciente es referida a Reumatología por la sospecha de Síndrome de Sjögren. Al examen físico destaca peso 45.5 kg, estatura 145 cm, PA 100/65, FC 90 lpm, lengua seca, roja y despapilada; disminución de fuerza (4/5) y masa muscular en cintura pélvica y escapular, dolor a la presión de huesos largos y pelvis. No se evidencia dolor articular ni sinovitis. Resultados completos de laboratorio Tabla 1. Una Biopsia de labio fue característica de Síndrome de Sjögren. El diagnóstico de SS se establece por xerostomía, xeroftalmia, evidencia de compromiso oftálmico, biopsia de labio compatible, AAN, Anti-Ro y Anti-La positivos. Asociado al SS encontramos un síndrome de Fanconi caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal, hipofosfatemia, hipouricemia, glucosuria (con glucemia normal), aminoaciduria y pH de 7.5 en orina a pesar de la presencia de acidosis metabólica. La osteomalacia se caracterizó por dolores óseos, fracturas, pérdida de fuerza muscular, hipofosfatemia y niveles elevados de fosfatasa alcalina. Nuestra paciente tuvo adicionalmente niveles disminuidos de vitamina D, elevados de PTHi e hipokalemia. Recibió como tratamiento bicarbonato, potasio, vitamina D, Hidroxicloroquina y Prednisona. Las alteraciones electrolíticas se corrigieron y su cuadro musculoesquelético ha ido mejorando de forma gradual.

### DISCUSIÓN

- La afectación tubular es más común que la glomerular en los pacientes con SS que presentan manifestaciones renales, siendo la acidosis tubular renal distal la más frecuente de éstas.
- El mecanismo exacto por el cual los pacientes con SS desarrollan Síndrome de Fanconi (SF) permanece incierto. Se han descrito dos posibles mecanismos; el primero es un infiltrado linfocitario a nivel renal que origina una lesión tubular, mientras que el segundo es debido a una alteración por hipergammaglobulinemia.
- La presencia de acidosis metabólica con anión gap normal, hipofosfatemia, hipouricemia y glucosuria con glicemia normal conforman el SF. Estos pa-

cientes pueden presentar hipokalemia por la acidosis metabólica asociada a pérdida de potasio por vía renal. El tratamiento consiste en reponer los electrolitos respectivos y corregir el desequilibrio ácido básico. La terapia con corticoides ha demostrado buenos resultados en estos pacientes.

- SF puede inducir el desarrollo de osteomalacia una enfermedad ósea metabólica que produce reducción de la mineralización ósea en adultos por alteración principalmente en la vitamina D o fosfatos. Los pacientes con SF desarrollan osteomalacia debido a la hipofosfatemia y acidosis metabólica. Presentan debilidad muscular, dolor óseo y fracturas; se caracteriza por hipofosfatemia con elevación de fosfatasa alcalina sérica, calcio normal o bajo y disminución de 25(OH)D sérica. El tratamiento con calcio, vitamina D y terapia alcalina mejoran notablemente las alteraciones musculoesqueléticas.
- Hasta la fecha se han reportado menos de 10 casos de pacientes con síndrome de Sjögren, Fanconi y osteomalacia.
- Es importante sospechar de osteomalacia en pacientes con síndrome de Sjögren que presenten dolores óseos, mialgias y fracturas a repetición ya que si bien no son frecuentes, la detección precoz de estas pueden mejorar la calidad de vida y prevenir las complicaciones.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

	Inicio	Valores de Referencia
<b>Suero</b>		
Glicemia	85	70-99 mg/dL
Ácido Úrico	1.28	2.6-6 mg/dL
Globulinas	3.55	2.5-3.5 g/dL
Calcio	9.2	8.4-10.2 mg/dL
Fósforo	1.46	2.3-4.7 mg/dL
PTHi	114	12-72 pg/mL
25(OH)D	22.78	32-70 ng/mL
Fosfatasa Alcalina	322	40-150 U/L
Potasio	2.85	3.5-5.1 mEq/L
Sodio	134.5	136-145 mEq/L
Cloro	111.47	98-107 mg/dL
Bicarbonato	17.6	23-32 mEq/L
pH	7.11	7.35-7.45
Anión Gap	9	8-12 mEq/L
ANA	1:2560	< 1:40
anti-Ro	145	0-16 U/mL
anti-La	89.88	0-16 U/mL
<b>Urinálisis</b>		
pH	7.5	5-7.5
Densidad	1.008	1.015-1.020
Glucosa	500	negativo (mg/dL)
Proteínas	150	negativo (mg/dL)
D-pyridinks	14.04	3-7.4 nMPPD/mM
Calcio	112	100-300 mg/24h
Fósforo	525.3	400-1300 mg/24h

## COMORBILIDADES EN PACIENTES ECUATORIANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE

Intriago M<sup>1</sup>, Cárdenas J<sup>1</sup>, Aguirre C<sup>1</sup>, Maldonado G<sup>1</sup>, Ríos C<sup>2</sup>, Moreno M<sup>3</sup>  
 Universidad de Especialidades Espíritu Santo<sup>1</sup>, Centro de Reumatología y Rehabilitación<sup>2</sup>, Servicio de Reumatología del Hospital Luis Vernaza<sup>3</sup>

**INTRODUCCIÓN.-** La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por producir compromiso poliarticular y gran discapacidad en el paciente. En los últimos años, el desarrollo de terapias más efectivas y el monitoreo cercano de los pacientes hasta lograr la remisión o una baja actividad de la enfermedad han logrado mejorar su pronóstico. Sin embargo, la AR se asocia a diversas comorbilidades que disminuyen la expectativa de vida. Estas comorbilidades pueden estar asociadas al proceso reumático en sí, a su tratamiento o pueden ser independientes, e incluyen: anemia, osteoporosis, fracturas, infecciones, linfoma, úlceras gástricas, infarto de miocardio, depresión, cáncer de piel y otras neoplasias. Un paciente promedio con AR tiene aproximadamente 1.6 comorbilidades, siendo mayor a medida que aumenta la edad.

**OBJETIVOS.-** Identificar las comorbilidades en pacientes ecuatorianos con AR.

**MATERIALES Y MÉTODOS.-** Una base de datos fue creada para recolectar información de pacientes con diagnóstico establecido de AR de acuerdo a los criterios ACR 1987, provenientes de consultorios de reumatología públicos y privados del Ecuador (Guayaquil), que incluyó: Manifestaciones clínicas, datos demográficos, comorbilidades, hábitos, tratamientos, índices de actividad y discapacidad (DAS28 y HAQ-I validado al español 1993) y depresión PHQ-9 validado al español en 2002 control. Los datos fueron cargados y analizados en un programa estadístico SPSS V. 22.

**RESULTADOS.-** Se analizaron 402 pacientes con una media de edad de 50 años, en su mayoría de sexo femenino 87.8% frente 12.2% masculino, la etnia según la clasificación del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), 93.8% fueron mestizos, 3.5% blancos, 1.5% indígenas, 1.2% afroecuatorianos. La edad media de comienzo de la enfermedad fue de aproximadamente 41 años, estos pacientes tuvieron un retraso hasta la visita con un reumatólogo de 28.7 meses y un seguimiento de 51.8 meses. Las comorbilidades fueron: 55% dislipidemias, 28% enfermedad

gástrica, 24% hipertensión, 20% obesidad, 20% depresión, 15% enfermedad tiroidea, 11% alergias, 10% hipertransaminasemia, 9% anemia y 7% diabetes mellitus. Se encontró una correlación significativamente estadística entre la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial ( $p=0.002$ ), hipertrigliceridemia ( $p=0.002$ ); hipertensión y HAQ-DI (0.001), DAS-28 ( $p=0.049$ ), DM ( $p=0.000$ ), afectación sexual ( $p=0.016$ ), depresión ( $p=0.004$ ); anemia y HAQ-DI ( $p=0.004$ ), DAS-28 (0.006); enfermedad tiroidea y factor reumatoide ( $p=0.001$ ); enfermedad gástrica y PHQ-9 ( $p=0.024$ ), HTA ( $p=0.009$ ); obesidad y EVA del paciente ( $p=0.027$ ), ingesta de corticoides ( $p=0.022$ ); y por último depresión y HAQ-D ( $p=0.000$ ), DAS-28 ( $p=0.002$ ). En referencia a la actividad de la enfermedad, la media de DAS-28 fue de 3.3, el cuestionario de discapacidad HAQ-DI la media fue 0.8, con 26.9% discapacidad funcional y 7% discapacidad severa. El 35% de los pacientes estaban en remisión de la enfermedad, 34% actividad moderada, 17% actividad baja y solo el 15% actividad alta.

**CONCLUSIÓN.-** Se encontró un gran número de comorbilidades en los pacientes con AR. La comorbilidad más común fue la dislipidemia con 55%, seguido por enfermedad gástrica con 28.4%, e hipertensión arterial con 23.6%. En el estudio COMORA que incluyó 3920 pacientes de 17 países la comorbilidad más común fue la depresión con 15%, menor a lo encontrado en el presente estudio que fue de 20%. 5 Los pacientes con AR presentan una elevada morbimortalidad debido a eventos cardiovasculares sin embargo, la hiperlipidemia que constituye un factor de riesgo en la población general no se ha asociado a riesgo en pacientes con AR, posiblemente atribuido a la paradoja lipídica que se produce por el estado inflamatorio no controlado. La enfermedad gástrica fue la segunda comorbilidad más común, en contraste con el estudio de Steen y col. donde la incidencia de eventos cardiovasculares fue de 1.2%, relacionado a mayor edad, historia GI previa y uso de AINE's. En el estudio de Innala y col., se encontró que un 8% de los pacientes presentaban diabetes, similar a este estudio.

## PATRONES CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Maldonado G<sup>1</sup>, Intriago M<sup>1</sup>, Ferro C<sup>2</sup>, Paredes P<sup>1</sup>, Aguirre C<sup>1</sup>, Ríos C<sup>3</sup>  
 Universidad Espíritu Santo<sup>1</sup>, Universidad Católica Santiago de Guayaquil<sup>2</sup>, Centro de Reumatología y Rehabilitación<sup>3</sup>

**INTRODUCCIÓN.-** La diabetes se define como estados de hiperglicemia crónicos y el desarrollo de alteraciones de la estructura vascular, se considera actualmente una enfermedad crónica con una tasa de mortalidad elevada debido a sus complicaciones a largo plazo como son las cardiovasculares y renales. La capilaroscopia es un método no invasivo, sencillo y de bajo costo para la observación de la microvasculatura capilar y ha sido utilizada a lo largo de los años para la evaluación de enfermedades del tejido conectivo, sin embargo, la utilización de la capilaroscopia para DM no es muy común, se ha demostrado que existen alteraciones capilaroscópicas en diabéticos y estos hallazgos están relacionados con la actividad de la enfermedad.

**OBJETIVOS.-** Identificar mediante la capilaroscopia las alteraciones de la microarquitectura vascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.

**MATERIALES Y MÉTODOS.-** Estudio prospectivo descriptivo observacional de pacientes con diagnóstico establecido de DM según los criterios 2016 de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), seleccionados mediante criterios de inclusión y exclusión. Pacientes que presentaban signos o síntomas, historia de colagenopatías, traumas ungueales o presencia de esmalte al menos durante dos semanas previo al estudio, fueron excluidas. Se realizó videocapilaroscopia del cuarto y quinto dedo de la mano no dominante, los datos fueron recopilados en una ficha técnica y analizados en el programa estadístico SPSS v22. La capilaroscopia se realizó en una habitación con temperatura ambiente de 20 - 23° C e interpretadas por un reumatólogo de experiencia.

**RESULTADOS.-** Se estudiaron 65 pacientes, con una media de edad de 57 años [39-80], de los cuales el 75% [49] eran mujeres y 25% [25] hombres. En cuanto a sus datos demográficos, el 99% de los pacientes estudiados fueron de raza mestiza,

frente 1% de raza afroamericana. Las complicaciones más frecuentes secundarias a la diabetes mellitus II fueron: neuropatía periférica 77% [50], infección de vías urinarias 37% [24], enfermedad vascular periférica 25% [16], esclerosis diabética 19% [12], retinopatía 19% [12], hipoacusia 17% [11], nefropatía 12% [8]; y menor frecuencia: arteriopatía 9% [6], enfermedad vascular cerebral 6% [4], úlceras 6% [4], enfermedad periodontal 5% [3], gastroparesia/diarrea 2% [1]. Los hallazgos capilaroscópicos más frecuentes fueron capilares tortuosos en un 63% [41], capilares entrecruzados 59% [38], zonas avasculares 48% [34], ectasias 31% [25], en menor frecuencia capilares gigantes 14% [9], capilares arborificados 11% [7], no se evidenciaron hemorragias, ni patrón SD, la media del número de alteraciones fue de 2 [0-6], es decir de la población estudiada cada individuo tenía al menos dos alteraciones capilaroscópicas. Los hallazgos capilaroscópicos que representan daño vascular fueron mayores en aquellos pacientes con Diabetes Mellitus frente al grupo control, es decir, las zonas avasculares, capilares gigantes y arborificados fueron más frecuentes en pacientes con diabetes mellitus, dentro del grupo de pacientes con enfermedad vascular periférica, nefropatía y neuropatía se evidenció una presencia llamativa de zonas avasculares, arborificados y capilares gigantes, hallazgos que demuestran daño endotelial.

**CONCLUSIÓN.-** Este es el primer estudio de patrones capilaroscópicos en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II del Ecuador, el patrón frecuente encontrado esta compuesto de, zonas avasculares, capilares tortuosos, entrecruzados y ectasias, con una morfología tortuosa y diámetro capilar total dentro de los límites normales. La capilaroscopia es una técnica no invasiva, reproducible y confiable para la evaluación de la microarquitectura vascular dentro de un gran grupo de enfermedades del espectro esclerodérmico, sin embargo se ha demostrado que puede ser utilizada para evaluación de otras enfermedades fuera del campo reumatológico como es la diabetes mellitus.

## ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS DE UNA COHORTE DE HOMBRES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Maldonado G<sup>1</sup>, Intriago M<sup>1</sup>, Aguirre C<sup>1</sup>, Ríos C<sup>2</sup>, Moreno M<sup>3</sup>

Universidad de Especialidades Espíritu Santo<sup>1</sup>, Centro de Reumatología y Rehabilitación<sup>2</sup>, Servicio de Reumatología del Hospital Luis Vernaza<sup>3</sup>

### INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica, de origen auto inmune, progresiva, incapacitante, multifactorial cuya forma de presentación más característica es la de una poliartritis bilateral y simétrica, con signos y síntomas de dolor, tumefacción, daño y deformidad de articulaciones con su consecuente discapacidad. La expresión y curso clínico de la enfermedad está influenciada por el género, en países desarrollados la prevalencia de la AR es de 0.5-1%, con una relación 3:1 mujeres: hombres. En estudios comparativos de género se ha demostrado que las mujeres tienen mayor discapacidad funcional, actividad de la enfermedad y dolor que los hombres.

### OBJETIVOS

Determinar las características clínicas y serológicas de una cohorte de hombres con artritis reumatoide.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Una base de datos fue creada para recolectar información de pacientes con diagnóstico establecido de AR de acuerdo a los criterios ACR 1987, provenientes de consultorios de reumatología públicos y privados del Ecuador (Guayaquil), que incluyó: Manifestaciones clínicas, datos demográficos, comorbilidades, hábitos, tratamientos, índices de actividad y discapacidad (DAS28 y HAQ-I validado al español 1993) y depresión PHQ-9 validado al español en 2002 control. Los datos fueron cargados y analizados en un programa estadístico SPSS V. 22.

### RESULTADOS

Se comparó una cohorte de 50 hombres con un grupo de mujeres control. La mayoría de hombres trabajaban mientras que las mujeres se dedicaban a QQDD (72% y 66% respectivamente  $p=0.000$ ). El consumo de tabaco y alcohol fue más común en los hombres (34% vs 8%  $p=0.001$  y 38% vs 0%  $p=0.000$ ). El retraso hasta la visita con el especialista fue menor en hombres que en mujeres (24 vs 32 meses) y éstos tenían un tiempo de seguimiento mayor (55 vs 41 meses). En cuanto a manifestaciones, las mujeres presentaron mayor fatiga (60% vs 30%  $p=0.003$ ), pérdida de peso (44% vs 20%  $p=0.010$ ), pérdida de apetito (54% vs 12%  $p=0.000$ ) y depresión (60% vs 22%  $p=0.000$ ). Los hombres tuvieron menor actividad de la enfermedad: VSG (23 vs 47  $p=0.046$ ) DAS 28 (2.5 vs 3.4  $p=0.011$ ), HAQ DI (0.37 vs 1.12  $p=0.000$ ), discapacidad funcional (12% vs 36%  $p=0.005$ ), discapacidad severa (2% vs 22%  $p=0.002$ ), articulaciones dolorosas (2 vs 8  $p=0.000$ ), articulaciones tumefactas (2 vs 6  $p=0.000$ ) y EVA del médico (2 vs 3  $p=0.047$ )

### CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio de cohorte de hombres con diagnóstico de Artritis Reumatoide en el Ecuador, los resultados fueron similares a los estudios internacionales y frente al grupo de las mujeres se ha demostrado que los hombres tienen una enfermedad menos agresiva.

## COMPARACIÓN DEL CUESTIONARIO DE DISCAPACIDAD HAQ-DI Y HAQ-II EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Maldonado G<sup>1</sup>, Intriago M<sup>1</sup>, Aguirre C<sup>1</sup>, Ríos C<sup>2</sup>, Moreno C<sup>3</sup>

Universidad de Especialidades Espíritu Santo<sup>1</sup>, Centro de Reumatología y Rehabilitación<sup>2</sup>, Servicio de Reumatología del Hospital Luis Vernaza<sup>3</sup>

### INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide puede progresar a distintos grados de discapacidad, los cuestionarios de autoreporte forman parte de las herramientas de evaluación y a su vez permiten el seguimiento de la enfermedad. El Health Assessment Questionnaire (HAQ) es un cuestionario creado en el año 1978, evalúa cinco dimensiones: discapacidad, dolor e incomodidad, efectos adversos de tratamiento, costos médicos y mortalidad. En la actualidad se crearon versiones cortas con el fin de optimizar tiempo entre cada visita al especialista, el Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), es un cuestionario enfocado en la discapacidad funcional del paciente, puede ser completado en 5 minutos y analizado en 1 minuto, el Health Assessment Questionnaire-II (HAQ-II), es una versión más corta y simple del HAQ-DI. El objetivo de este trabajo es comparar la utilidad de estos cuestionarios en una población ecuatoriana con diagnóstico establecido de AR.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Una base de datos fue creada para recolectar información de pacientes con diagnóstico establecido de AR provenientes de consultorios de reumatología Guayaquil, Ecuador. Se incluyeron datos demográficos, manifestaciones clínicas, hábitos e índices de actividad y discapacidad. Para establecer la discapacidad funcional se aplicaron los cuestionarios HAQ-DI y HAQ-II a todos los participantes.

- HAQ-DI se compone de 20 ítems distribuidos en 8 secciones.
- HAQ-II se compone de 10 variables.

Los datos fueron cargados y analizados en un programa estadístico SPSS V. 22.

### RESULTADOS

Todos los participantes desarrollaron tanto el HAQ-DI como el HAQ-DII y no se encontraron diferencias significativas en sus resultados. El índice de discapacidad medio para HAQ-DI fue 0.68 vs HAQII 0.73. 20 pacientes fueron diagnosticados con discapacidad funcional y de estos 1 con discapacidad severa según HAQ-DI. 22 pacientes fueron diagnosticados con discapacidad funcional y de estos 2 con discapacidad severa según HAQ-DI.

### CONCLUSIÓN

Estudios demuestran que el HAQ-II es tan bueno como el cuestionario original y a pesar de que es una mejor escala de medición al ser de 10 ítems, su superioridad frente a HAQ-DI es insignificante. Estudios de validación del HAQ-II indican que este puede desarrollarse tan bien como el estándar de oro HAQ-DI identificando efectos de tratamientos y prediciendo desenlaces importantes como mortalidad y discapacidad laboral. Una escala de 10 ítems es más fácil de manejar que una de 20 tanto en estudios clínicos como de investigación.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE POLIMIALGÍA REUMÁTICA Y ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: ESTUDIO DE 15 AÑOS EN UNA ORGANIZACIÓN DE ATENCIÓN DE SALUD (HMO)

Pérez J<sup>1</sup>, Mollerach F<sup>1</sup>, Vergara F<sup>1</sup>, Gandino I<sup>1</sup>, Scolnik M<sup>1</sup>, Rosa M<sup>1</sup>, Catoggio L<sup>1,2</sup>, Soriano E<sup>1,2</sup>

Sección reumatología, Servicios de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina<sup>1</sup>; Fundación P.M. Catoggio, Buenos Aires, Argentina<sup>2</sup>

### OBJETIVOS

Estimar la incidencia y prevalencia de la Polimialgia Reumática (PMR) y de la Arteritis de Células Gigantes (ACG) en una HMO asociada a un hospital universitario de América del Sur.

### MÉTODOS

Para el cálculo de incidencia se incluyeron todos los afiliados al sistema de salud del hospital Italiano (PSHI), con afiliación continua  $\geq 6$  meses a partir de enero 2000 hasta diciembre del 2015. Cada persona contribuyó tiempo de riesgo desde la afiliación (+ 6 meses), hasta que desarrollara la enfermedad (PMR o ACG), se retirara voluntariamente del PSHI, falleciera o la fecha de terminación del estudio (diciembre 2015). Los casos se obtuvieron de múltiples fuentes: base de datos de la sección de Reumatología, la historia clínica electrónica, la base de datos de laboratorio (pacientes con eritrosedimentación (VSG), o Proteína C Reactiva (PCR) elevadas), base de datos de anatomía patológica (biopsias de la arteria temporal) y base de datos de la farmacia (pacientes tratados con corticoides); Todas las historias clínicas obtenidas fueron revisadas manualmente y solo se seleccionaron casos que cumplieran los criterios EULAR/ACR 2012 para PMR, o los criterios ACR de 1990 para la ACG. La prevalencia fue calculada al 1 de enero de 2015, utilizando como denominador todos los afiliados activos  $\geq 50$  años ese día. Se calcularon las tasas de incidencia y prevalencia, globales, por grupos etarios y por sexo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

### RESULTADOS

En el periodo del estudio 176.558 personas contribuyeron con un total de 1.046.620 personas/año de las cuales 825 desarrollaron PMR para una tasa global de incidencia (casos por cada 100.000 personas/año) de 78,8 (IC del 95%; 73,4-84,2), 90,1 (IC del 95%; 82,9-97,2) en las mujeres y de 58,9 (IC del 95%; 51,1-66,6) en los hombres. Noventa personas desarrollan ACG para una tasa de incidencia global de 8,6 (IC del 95%; 6,8-10,4), 11,1 (IC del 95%; 8,5-10,6) en las mujeres y 4,2 (IC del 95%; 2,2-6,3) en los hombres. El 1 de enero de 2015 se identificaron 899 casos prevalentes de PMR y 100 casos prevalentes de ACG de una población denominador de 80.335 miembros del PSHI. Las tasas de prevalencia global de PMR fue del 11,2 por 1.000 (95% CI 10,4-11,9), 12,7 (IC del 95%; 11,8-13,7) en las mujeres y 8,2 (95%; CI 7,2-9,3) en los hombres y las tasas de prevalencia global para ACG fue de 1,2 por 1000 (IC del 95%; 1-1,4), 1,5 (IC del 95%; 1,2-1,9) en las mujeres y 6,3 (IC del 95%; 3,4-9,3) en los hombres. Las características de los paciente y las tasas de incidencia y prevalencia para los diferentes grupos de edad y género se muestran en la Tabla 1 y las Figuras 1 y 2 respectivamente.

### CONCLUSIÓN

Las tasas de incidencia y prevalencia de este estudio están en el rango superior de las tasas que se encuentran en todo el mundo. La edad pico de incidencia para PMR fue en la octava década para ambos sexos y para ACG fue en la séptima década para ambos sexos.

## DERMATOMIOSITIS Y MIASTENIA GRAVIS: UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE

Andrés Zúñiga<sup>1,2,3</sup>, Sofía Hincapié<sup>1</sup>, Guillermo Coronel<sup>1</sup>, Mario Moreno Álvarez<sup>1,2</sup>  
 Universidad Católica de Santiago de Guayaquil<sup>1</sup>, Hospital Luis Vernaza<sup>2</sup>, Omni Hospital<sup>3</sup>

### PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 48 años de edad sin antecedentes de interés. En feb/2016 inicia con edema facial y leve disfagia. En mayo de 2016 se añaden lesiones cutáneas sugestivas de Dermatomiositis (DM), paresia muscular proximal, elevación de enzimas musculares y patrón miopático en la electromiografía con ANA 1:2560 patrón moteado. Biopsia de piel y diagnóstico clínico de DM. El tratamiento con corticoides mejora parcialmente las lesiones cutáneas, la disfagia progresa hasta precisar sonda nasogástrica. Se realiza terapia con inmunoglobulinas, metotrexato y posteriormente rituximab. Mejoría clínica salvo de disfagia que precisa gastrostomía. Además tras mejorar edema facial se objetiva ptosis palpebral y paresia de oculomotores (Figura 1) con mejoría evolutiva tras uso de piridostigmina. Se repitió estudio electromiográfico (Figura 2) dirigido a evaluar miastenia

gravis (MG). Se objetiva test repetitivo sugestivo de síndrome miasténico (Figura 2). Estudio negativo para síndrome paraneoplásico, solo se objetivaron lesiones micro y macroscópicas de colitis ulcerativa.

### DISCUSION

MG y DM son enfermedades autoinmunes que rara vez se presentan simultáneamente. La diferencia principal entre ambas es que en las miopatías inflamatorias los músculos oculares están respetados. Existen pocos reportes de casos de pacientes (26) con manifestaciones tanto de MG como de DM. En nuestra paciente anteriormente descrita, correspondería a un caso que presenta DM, y al objetivarse ptosis palpebral se sospechó además de MG, con datos que evolutivamente apoyaron a ese diagnóstico.



Figura 1

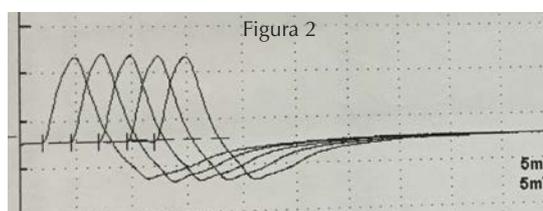


Figura 2

## LUPUS INDUCIDO POR INHIBIDORES TNF-A: A PROPÓSITO DE 2 CASOS

María Fernanda Zurita<sup>1</sup>, Jorge Gutiérrez<sup>1</sup>, Luis Zurita<sup>2</sup>  
 Facultad de Ciencias Médicas Universidad Espíritu Santo; Guayaquil-Ecuador<sup>1</sup>  
 Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes; UNERA-Guayaquil-Ecuador<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

- El Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) es una citoquina que juega un papel importante en la inflamación mediada por células T, provocando daño tisular. La inhibición del TNF- $\alpha$  ha surgido como una terapia eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como Artritis Reumatoide (AR), Espondilitis Anquilosante, Psoriasis, Artritis Psoriásica y Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Existen cinco inhibidores de TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab). El etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, el resto de iTNF son anticuerpos monoclonales.
- Con el uso de iTNF se ha reportado Lupus Eritematoso Sistémico, Psoriasis, Vasculitis, Uveitis. El Lupus inducido por iTNF es un síndrome con síntomas, signos y exámenes de laboratorio similares al LES idiopático, guarda relación con el tiempo de uso del medicamento, sin historia previa de enfermedad, cuyas manifestaciones se resuelven una vez que se retira el medicamento; el tiempo de aparición del lupus una vez recibido el iTNF ha sido reportado entre 10-54 semanas.
- Nosotros reportamos dos pacientes, una con Artritis Reumatoide que desarrolló un Lupus cutáneo subagudo y otra con Artritis Psoriásica que desarrolló un Lupus Sistémico. Ambos casos secundarios al uso de etanercept.

### CASO 1

Mujer de 64 años de edad con diagnóstico de AR desde el 2004, tratada con Metotrexate (MTX) y prednisona, sin respuesta clínica favorable. Recibe 3 dosis de Infliximab (IFX) sin conseguir baja actividad. Enero de 2006 recibe 1 g. de Rituximab (RTX), presentando un cuadro de fiebre, rash generalizado y decaimiento, ingresando al Hospital por 3 días. El cuadro fue atribuido al RTX y no se volvió a utilizar este fármaco. Mayo de 2006 inicia Etanercept (ETA) 50 mg. semanales, asociado a MTX 15 mg. semanales. Laboratorio de esa fecha muestra una enfermedad muy activa, seropositiva, con ANA negativo. El 4 de abril del 2007 presenta elevación de ALT (TGP) y AST (TGO) x 3.5 vn, los que continuaban elevados hasta dos meses después de suspendido MTX. Marcadores de virus ABC, ANA, Antimitocondriales fueron negativos. Un doppler hepático mostro signos de Hipertensión portal. Recibió Prednisona 20 mg/d, sin poder reducirlo, por lo que se reintrodujo ETA 50 mg semanales en monoterapia, mejorando cuadro clínico, reduciendo Prednisona a 5 mg/d. El 16 de mayo del 2008 refiere xerostomía y xerofthalmia. Un examen oftalmológico evidencia ojo seco, considerándose un Sjogren secundario a su AR, iniciando tratamiento con lubricante y pilocarpina. Junio de 2014 presenta úlceras orales y lesiones papuloescamosas en tórax y espalda, por el que recibe múltiples tratamientos locales y aumento de esteroides sin respuesta clínica. Una biopsia de labio es compatible con Síndrome de Sjogren, biopsia de tórax fue compatible con Lupus Cutáneo subagudo. El laboratorio mostro ANA patrón moteado 1:1280, anti Ro y anti La positivos, Anti SM, Anti Rnp y Anti DNA negativos, C3 y C4 valores normales. Electroforesis de proteínas séricas sin componente monoclonal. El ETA fue suspendido, mejorando en 3 semanas su cuadro clínico. Consideramos que en nuestra paciente presento un lupus cutáneo subagudo inducido por Etanercept (ETA).

### CASO 2

Mujer de 64 años con diagnóstico de Artritis Psoriásica desde el 2004. Recibe Leflunomida (LEF) por un año, suspendida por falta de respuesta. Metotrexate desde el 2008-2010, suspendida por hepatotoxicidad. Recibe prednisona 5 a 10 mg. diarios. Mayo 2012 presenta poliartritis asimétrica, compromiso de interfa-

lángicas proximales 4 y 5 de mano izquierda y Psoriasis que compromete tronco y extremidades. Es candidata a recibir un iTNF. Diciembre 2012 inicia Etanercept 50 mg. semanales sc, mejorando su cuadro articular y cutáneo. Noviembre 2015 presenta fiebre, poliartritis que compromete manos y pies, caída de cabello con placas de alopecia, pérdida de peso, xerostomía, xerofthalmia y Raynaud. Laboratorio tabla 1. Consideramos que nuestra paciente presenta un Lupus Eritematoso Sistémico inducido por suspendiendo este fármaco 10 mg. de prednisona diarios, mejorando su cuadro clínico.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

	28 dic 2015	Valores de referencia
ANA homogéneo	1:320	<1:40
ANA moteado	1:2560	<1:40
Anti-Dna	1:10	Negativo
Anti-Ro	Positivo	Negativo
Anti-Sm	Positivo	Negativo
Anti-Rnp	Positivo	Negativo
Anti-La	Negativo	Negativo
PCR	2.7	<5 UI/dl
FR	155	<20 UI/dl
Anti-CCP	2.5	<5 UI/dl

### DISCUSIÓN

- El Lupus inducido por etanercept ha sido reportado aproximadamente en 0,18%.
- Es más frecuentemente reportado con Infliximab. La mayoría de las características clínicas que presentan son cutáneas; rash malar, aftas orales, alopecia. También existen síntomas constitucionales como fiebre, malestar general, pérdida de peso con asociación de serología positiva.
- En la paciente uno predominaron las manifestaciones cutáneas (Lupus cutáneo subagudo y úlceras orales), en la paciente dos predominó el cuadro sistémico.
- No existen criterios diagnósticos establecidos para esta afectación, pero habitualmente las manifestaciones severas son poco frecuentes. 3 Para diagnosticar un Lupus inducido por iTNF se deben considerar la exposición y el tiempo al iTNF, por lo menos un criterio serológico (AAN o anti-Dna positivo), y uno clínico (artritis, serositis, alopecia o eritema), establecidos por el Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de LES idiopático.
- Nuestras pacientes cumplían con los criterios de clasificación para Lupus.
- El mecanismo para presentar un Lupus inducido no se conoce con exactitud. Una hipótesis es que los anti-TNF  $\alpha$  suprimen la producción de Th1, alterando la respuesta de Th2, IL-10, y IFN- $\alpha$  produciendo autoanticuerpos, y a un síndrome de Lupus-Like. Otra hipótesis es que estos agentes alteran la apoptosis por disminución de CD44. Esto promueve la producción de autoanticuerpos contra DNA y otros antígenos nucleares.

## REUMATOLOGÍA AL DÍA

Órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994

Volumen 11, Edición 2016

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

PROCESO DE EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MANUSCRITOS

## CRITERIOS

Los manuscritos deberán ser enviados al mail de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología: [reumatologiaaldia@gmail.com](mailto:reumatologiaaldia@gmail.com).

El manuscrito iniciará un proceso de selección en el cual será revisado por el editor y verificará que cumpla con las normas exigidas en las "Indicaciones a los Autores" y una notificación de recibido será enviada a los autores principales.

**Procedimiento.-** Los manuscritos que cumplan con los requisitos iniciales, serán enviados arbitrariamente a dos revisores académicos científicos especialistas en el tema, nacionales e internacionales que evaluarán exhaustivamente los artículos. En caso de discrepancia entre los dos revisores se recurrirá a un tercer revisor. El proceso de selección de revisores se realizará de manera arbitraria y doble ciego para mantener la identidad de los autores en anonimato. La lista de revisores se encuentra en todos los números de la revista Reumatología al Día.

**Plazos de revisión.-** La revisión de cada manuscrito durará aproximadamente 20 días. Cada cinco días se les enviará un recordatorio a los revisores. Finalizada la revisión, los revisores dan un veredicto, si es aceptado el manuscrito será enviado al editor y éste a su vez remite el manuscrito al autor principal, quien deberá realizar las modificaciones en un plazo de 3 semanas. El manuscrito corregido será enviado al autor principal en formato PDF para la corrección de pruebas por parte de los autores, el mismo que debe ser enviado a la revista en un máximo de tres días.

## ENVÍO Y PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

**Envío.-** Para enviar los manuscritos el autor debe enviar un correo electrónico [reumatologiaaldia@gmail.com](mailto:reumatologiaaldia@gmail.com)

**Preparación de los manuscritos.-** La revista Reumatología al Día recibe manuscritos de acuerdo con la siguiente clasificación: Investigación original (tipo 1 Publiindex), Revisión de temas (Mínimo de 50 referencias)(tipo 2 Publiindex), Artículos de reflexión (tipo 3 de Publiindex), Reporte de casos.

En general, las normas deben seguir los lineamientos expresados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas sobre requerimientos uniformes para enviar manuscritos a revistas biomédicas: <http://www.icmje.org> o en su versión al español disponible en la Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Salud Pública 2004;15:41-57) en: <http://journal.paho.org>.

**Presentación del manuscrito.-** Para enviar el manuscrito debe adjuntar de la siguiente manera los documentos:

- Carta de presentación del manuscrito:
  - La sección de la revista en la que se desea publicar;
  - Una breve explicación de cuál es la aportación original y la relevancia del trabajo;
  - La declaración de que el manuscrito es original y no se ha remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista; y,
  - Que se han observado las presentes "instrucciones para los autores".

- Lista de autores con información de correspondencia del autor principal: Nombres de los autores, filiaciones (servicio, departamento e institución) y correo electrónico.
- Manuscrito original sin información de los autores. Resumen en español e inglés, incluyendo las palabras claves en los dos idiomas. Texto, referencias y tablas en un mismo archivo, junto con los pies de figura. Las imágenes deberán ser remitidas en un archivo separado en formato .jpg o .tiff; La resolución mínima de las imágenes deberá ser de 300 ppp (puntos por pulgada). Para el caso de los cuadros o gráficos estos deberán ser remitidos en archivo aparte en Microsoft® Excel® en formato editable.

Los documentos deben tener estar hechos en formato editable Microsoft® Word®.

**Nombres de los autores.-** Los nombres de los autores deben ser expresados de la siguiente manera: Apellido y nombre.

Nombre y dirección de la institución a la que pertenecen los autores, incluyendo ciudad y país, si fue soportado por alguna beca o fondos de farmacéuticas. Además del correo electrónico de cada autor.

**Título.-** El título del artículo en español e idioma inglés, debe ser conciso y claro, debe reflejar el contenido del manuscrito y no se aceptan abreviaciones.

**Resumen.-** El resumen debe constar de 100 - 250 palabras en los artículos originales, revisión y reflexión, para los reportes de casos clínicos el resumen debe constar de 50 - 100 palabras. Se debe incluir el resumen en idioma inglés.

El resumen de trabajos originales debe estar estructurado de la siguiente manera: introducción, objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones. No se deben incluir abreviaciones.

**Palabras claves.-** Todos los manuscritos deben incluir de 3 a 10 palabras claves (key words). Se deben utilizar los términos enlistados en el Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus, los cuales se pueden consultar en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

**Texto.-** El texto del manuscrito debe incluir: Introducción, métodos, resultados, discusión, conclusiones, declaración de conflictos de intereses, fuentes de financiación y referencias.

**Tablas o figuras.-** Cada tabla o figura se debe citar en el texto en orden numérico. Las figuras se incluyen cada una en una página aparte, con sus leyendas correspondientes. Las tablas deben ser elaboradas en formato Microsoft® Word®.

**Referencias.-** Las referencias bibliográficas deben estar escritas en formato Vancouver, con un orden de aparición con números arábigos.

Los títulos de revistas deben estar escritos según el estilo empleado en el **Index Medicus**, disponible en: <http://www.nlm.nih.gov>.

**Ética.-** Los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

# SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA

**CURSO INTERNACIONAL  
DE  
ARTROSIS Y OSTEOPOROSIS**



**19 - 21 de octubre  
del 2017  
Quito - Ecuador**

**PRIMERAS JORNADAS DE  
TERAPIA BIOLÓGICA EN  
ENFERMEDADES  
REUMÁTICAS**





## PRIMER Y ÚNICO TRATAMIENTO 100% HUMANO DIRIGIDO SELECTIVAMENTE A LA IL-17A<sup>7</sup>

### ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

- 80%** Respuesta rápida y sostenida: más del **80%** de pacientes nuevos en biológico lograron **ASAS20 a 1 año**.<sup>2</sup>
- Beneficios rápidos y clínicamente significativos en** <sup>1,3</sup>:  
- **Signos & síntomas** - **Función física**
- 80%** de los pacientes **no** tuvieron **progresión radiográfica** a lo largo de 2 años<sup>3</sup>



### ARTRITIS PSORIASICA

- Beneficios rápidos y clínicamente significativos en** <sup>4,5</sup>:  
- **Síntomas articulares** - **Síntomas cutáneos**  
- **Dactilitis y entesitis**
- 80%** de los pacientes nuevos en biológico alcanzaron **ACR20 a 1 año**.<sup>4,5</sup>
- 80%** **No** tuvieron **progresión radiográfica a 2 años**.<sup>6,7</sup>
- 8/10** Cada **8 de 10** pacientes alcanzaron **PASI 90 a la semana 16**.<sup>7</sup>

**Registro sanitario:** 34-MBE-1115  
**Presentación comercial:** Caja x 1 pluma precargada SensoReady® (Autoinyector) 150 mg/1 mL.  
**Condiciones de Almacenamiento:** Conservar entre 2°C – 8°C (refrigerar). No congelar. Conservar en el envase original. Proteger de la luz.

1. Ficha técnica de Cosentyx 2. Baeten D, et al. N Engl J Med 2015;373:2534-2548 3. Baraliakos X, et al. Aethritis Rheum 2015;67(S10):3939-Resumen 6L en American College of Rheumatology (ACR), 10 de noviembre de 2015, San Francisco, EE.UU. 4. McInnes IB, et al. Lancet 2015; E-pub ahead of print. 5. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2015;74 (S2):345-6. Poster THU0411 at European League Against Rheumatology (EULAR), 10 June, 2015, Rome, Italy. 6. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2015;67 (S10):2573; Oral Presentation 2146 at the American College of Rheumatology (ACR), November 2015, San Francisco, USA. 7. Datos en archivo Novartis 2015, FUTURE 2 Semana 52 Informe del Estudio Clínico, Mease P, et al. Arthritis Rheum 2015;67 (S10):2576; Oral Presentation 2148 at the American College of Rheumatology (ACR), 9 November 2015, San Francisco, USA.

**Cosentyx® Nota importante:** Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información para la prescripción. **Presentación:** Secukinumab, Polvo para solución inyectable por vía subcutánea, solución inyectable por vía subcutánea en jeringa precargada o pluma precargada que contiene 150 mg de secukinumab. **Indicaciones:** **Psoriasis en placas:** Estados Unidos/Canadá: Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que sean candidatos a terapia sistémica o fototerapia. **Alternativa:** Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en adultos que no han respondido a otras terapias sistémicas o que presentan una contraindicación para recibir dichas terapias o que son intolerantes a las mismas, como la ciclosporina, el metotrexato o la terapia con un psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA). **Artritis psoriásica:** Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Cosentyx puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato. **Espondilitis anquilosante:** Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. **Posología y administración:** **Psoriasis en placas:** La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg. **Artritis psoriásica:** La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF $\alpha$  y los pacientes con psoriasis en placas concomitante entre moderada y severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg. **Espondilitis anquilosante:** La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). **Contraindicaciones:** - Cosentyx está contraindicado en los pacientes que presentan o han presentado reacciones graves de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones:** - **Infecciones:** Precaución en los pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que la infección se haya resuelto. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx en los pacientes con tuberculosis latente. Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. - **Enfermedad de Crohn:** Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha. - **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han observado casos aislados de reacciones anafilácticas durante los ensayos clínicos. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx y tomar las medidas terapéuticas adecuadas. - **Personas con alergia al látex:** El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx contiene un derivado del látex (o goma) natural. - **Vacunas:** Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx. **Embarazo:** Cosentyx debe administrarse durante la gestación únicamente cuando sus beneficios justifiquen claramente los riesgos. **Lactancia:** Se debe tener cautela a la hora de administrar Cosentyx a una madre lactante. **Reacciones adversas:** **Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ):** Infecciones de las vías respiratorias altas (rinofaringitis), infección de las vías respiratorias altas, rinitis, faringitis, sinusitis, amigdalitis. **Frecuentes (entre el 1 y el 10%):** Herpes bucal, diarrea, urticaria, rinorrea. **Infrecuentes (entre el 0,1 y el 1%):** Candidiasis bucal, neutropenia, tiña del pie (dermatofitosis digitoplantar o pie de atleta), conjuntivitis. **Interacciones:** Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx. **Fecha de distribución:** 9 de diciembre de 2015. **Número de referencia:** No aplicable (sin cambios en comparación con la versión anterior). **Registro Sanitario:** 34-MBE-1115. Aprobado por ARCSA el 16 de noviembre de 2015.

# Reumatología al Día

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

ÓRGANO DE DIFUSIÓN OFICIAL



[www.serecuador.com.ec](http://www.serecuador.com.ec)



Sociedad Ecuatoriana de Reumatología



@serecuador1

