

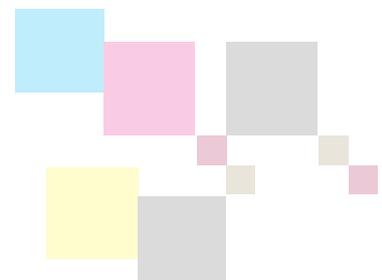


ÓRGANO DE DIFUSIÓN OFICIAL

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

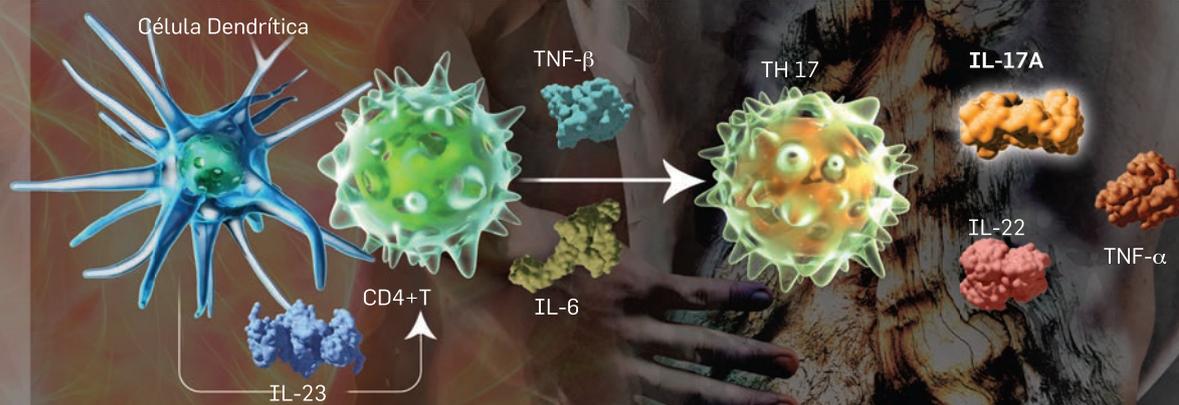
Reumatología al Día

ISSN: 1390-9185
Volumen 12, año 2017



Desde la señalización de citoquinas hasta las manifestaciones clínicas en Artritis Reumatoide y Espondiloartropatías, las investigaciones revelan diferencias claves que están cambiando la forma en que se miran estas enfermedades ^{1,2}

Algo nuevo
está por venir...
Espérelolo!



PsA

EA

Los niveles de células T que expresan IL-17A son más altos en pacientes con PsA* y EA, tanto en médula ósea, como en el líquido sinovial de las articulaciones³⁻⁶**

**PsA: Artritis Psoriasica **EA: Espondilitis Anquilosante*

1. Khan MA. Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies: the dramatic advances in the past decade. *Rheumatology*. 2011;50(4):637-639. 2. Lories RJ, Baeten DL. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 suppl 55):S10-S14. 3. Baeten D. Etiology, pathogenesis, and pathophysiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:102-113. 4. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2845-2851. 5. Jandus C, Bielek G, Rivals J-P, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2307-2317. 6. Smith JA, Colbert RA. Review: the interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):231-241

REUMATOLOGÍA AL DÍA

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

Publicada desde 1994
Volumen 12, Edición 2017

DIRECTIVA ACTUAL

Período 2016 - 2018

PRESIDENTE

DR. CARLOS RIOS ACOSTA

COORDINADORES

DRA. IVONNE QUEZADA LÓPEZ
DRA. AMADA BARCIA CANSINO
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 post-gradado 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
reumatologiaaldia@gmail.com

serecuador2014 
serecuador1 

REUMATOLOGÍA AL DÍA

Órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994
Volumen 12, Edición 2017

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Carlos Ríos 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. Romulo 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

mjmadoctor@hotmail.com

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS
SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA
SER

EDITOR RESPONSABLE
DR. CARLOS RÍOS 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 12, Edición 2017

EDITORIAL

LOS BIOLÓGICOS Y LOS BIOSIMILARES

Desde hace algunos años llegó a la medicina una nueva aliada en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias: Los medicamentos biológicos. Desarrollados por ingeniería genética, tienen una acción muy directa, son muy efectivos para las enfermedades inflamatorias, no sólo las reumáticas ya que también se están utilizando en otras especialidades de la medicina.

A pesar de los importantes beneficios que aportan los medicamentos biológicos, los profesionales deben estar debidamente entrenados por cuando su uso exige conocimientos específicos sobre los beneficios, riesgos y efectos secundarios. Funcionan a nivel molecular para bloquear las "citoquinas", moléculas causantes de los procesos inflamatorios.

Por ahora son uno de los mejores tratamientos que se tiene para enfermedades como: artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, más sin embargo no están exentos de eventos adversos, como otros tratamientos.

Debido a esto es que los reumatólogos y otros especialistas que utilizan los medicamentos biológicos deben estar entrenados adecuadamente para valorar individualmente a cada paciente y aplicar solo en los casos donde los tratamientos habituales no han sido efectivos o sus resultados no son lo suficientemente satisfactorios para la calidad de vida del paciente. Esto los convierte en una "segunda línea de ataque", primero están las terapias convencionales para enfermedades reumáticas como: metotrexato, leflunomida y sulfasalazina, que también han demostrado ser efectivos.

En su mayoría, los pacientes reumáticos responden a la terapia convencional, pero hay un porcentaje que no responde. Para estos casos está indicada la terapia biológica.

Tanto la artritis reumatoide como las espondiloartritis son enfermedades prevalentes que en la mayoría de pacientes tienen un curso progresivo y conducen a lesión estructural articular, deterioro funcional y empeoramiento de la calidad de vida. La terapia biológica ha mejorado sensiblemente la capacidad de inducir remisión en muchos pacientes y de

modificar significativamente su evolución en otros. No obstante por su alto costo y sus posibles efectos secundarios, es necesario evitar su uso indiscriminado.

Ahora ha llegado una nueva generación, "los biosimilares", versiones nuevas de los medicamentos biológicos ya conocidos y empleados para tratar enfermedades como la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. La Agencia de Fármacos y Alimentos (FDA) de EEUU ya aprobó las versiones biosimilares de infliximab (Remicade) y de etanercept (Enbrel).

Según información de la Compañía IMS Health, a finales del 2015, había al menos 40 distintos biosimilares para la artritis bajo desarrollo. La versión biosimilar de otro fármaco para la artritis inflamatoria, adalimumab (Humira), también se ha sometido a consideración de la FDA. Esto es lo que debe saber sobre los biosimilares.

"Biosimilar" no es lo mismo que "genérico", los genéricos son copias exactas de medicinas sintetizadas químicamente. Los biosimilares son copias "similares" de medicamentos biológicos derivados de células vivas que no es posible replicar a la perfección. Los biosimilares tienen la misma secuencia de aminoácidos que los biológicos, potencia, dosis, vía de administración y los efectos clínicos son idénticos. Los fabricantes de biosimilares tienen que demostrar que sus medicamentos biosimilares son tan seguros y efectivos como los biológicos de marca originales, a los que se llama "productos de referencia". Estamos preparados para los BIOSIMILARES?

Como profesionales de la medicina especialistas en reumatología debemos estar atentos a que los biosimilares que ingresen a Ecuador cumplan con todos los requisitos y pruebas necesarias que demuestren su verdadera eficacia y seguridad. De igual manera que su precio sea asequible tal como sucede en otras partes del mundo.

Tenemos la obligación por el bien de nuestros pacientes.

**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 está dirigida a toda la comunidad médica.

REUMATOLOGÍA AL DÍA

Órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994
Volumen 12, Edición 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| PÁGINAS | TEMAS |
|---------|---|
| 1 | DIRECTIVA ACTUAL |
| 2 | CONSEJO EDITORIAL |
| 3 | LOS BIOLÓGICOS Y LOS BIOSIMILARES Rios Carlos MD |
| 4 | ÍNDICE DE CONTENIDOS |
| 5 | FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA EN FIBROMIALGIA: FACTORES ASOCIADOS Gamba, J; Uña, C; Igel, A; Eraña, F; Vidal, M; Gomez, G; Redondo, G; de la Vega, M; Chiuzzi, E; Riopedre, M; de la Barrera, M; Villa, N; Mata, D; Russo, A; Messina, O. |
| 11 | TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE González M; López R; Zúñiga A, Moreno M |
| 17 | ARTRITIS PSORIÁSICA: “UNA PUESTA AL DÍA” Salazar-Ponce R, Cruz Y, Villacís V, Gómez-Caballero M.E., Escudero S, Villacís R |
| 27 | SARCOPENIA Y SU PAPEL EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS Cárdenas J, Merino J, Maldonado G, Rios C |
| 35 | SARCOIDOSIS EN PACIENTE CON POLIMIOSITIS: UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE Salazar-Ponce Rosa |
| 40 | POLIMORFISMO EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO, A PROPÓSITO DE TRES CASOS CLÍNICOS Escudero S, Cruz Y, Gómez-Caballero M.E., Salazar-Ponce R, Villacís V, Salazar J, Álvarez S, Villacís R |

FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA EN FIBROMIALGIA: FACTORES ASOCIADOS

Gamba, J; Uña, C; Igel, A; Eraña, F; Vidal, M; Gomez, G; Redondo, G; de la Vega, M; Chiuzzi, E; Riopedre, M; de la Barrera, M; Villa, N; Mata, D; Russo, A; Messina, O.
Sección de Reumatología, Hospital Gral. de Agudos Dr. C. Argerich.

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 18/jun/2017

Aceptado: 4/jul/2017

On-line:

Palabras clave:

Fibromialgia, disfunción sexual, sexualidad.

El objetivo de nuestro trabajo fue, identificar y valorar las disfunciones sexuales, estableciendo la frecuencia de cada una de ellas, correlacionando las con la intensidad del dolor, recuento de tender points, calidad de vida, depresión y severidad de la fibromialgia. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, transversal de casos y controles. Se incluyeron 104 pacientes divididos en dos grupos, grupo casos y grupo control. El grupo casos incluía mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de SFM (ACR'90) y el grupo control mujeres mayores de 18 años sanas. Se excluyeron pacientes con enfermedad endocrina no tratada, oncológica/infecciosa activa y trastornos psicóticos. En ambos grupos se consignaron: datos socio-demográficos, índice de masa corporal, actividad laboral, presencia de menopausia y función sexual mediante el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF: cuestionario autoadministrado de 6 dominios). En el grupo SFM se agregó: puntos dolorosos, tiempo de evolución, medicación, seguimiento por psicopatología; presencia de fatiga crónica (criterios Fukuda); severidad clínica (Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia -FIQ español-); depresión (Escala de Ansiedad y Depresión -HADS-); y, antecedentes de violencia psicofísica (Cuestionario de Detección de Violencia de Género). Se utilizaron prueba de Chi², t de Student y U de Mann-Whitney, según correspondiera; y correlaciones con CC de Spearman (significativo $p \leq 0.05$). **Resultados:** Se incluyeron 104 pacientes: 52 en grupo FM y 52 controles. Edad Media de 50 ± 9.2 y 47 ± 10 años, respectivamente. El grupo SFM presentó una mediana de tiempo de evolución de 60 meses (1-552), media puntos dolorosos: 15 ± 3 , mediana FIQ: 67.8 (28-86). El 73.1% recibía medicación para SFM y el 44.2% se controlaba en psicopatología. También presentaron menor nivel educativo ($p=0.001$) y menor actividad laboral ($p<0.001$). El 75% presentó antecedentes de violencia psicofísica, el 56% fatiga crónica y el 35 % depresión. Se constató deterioro de la función sexual con respecto a los controles (mediana IFSF total: 17.2 (1.2-33.3) vs 29.4 (1.2-36), $p<0.001$). Lo mismo ocurrió al analizar cada dominio. También se observó una tendencia a valores inferiores en el FSFI ante la presencia de antecedentes traumáticos, ($p=0.085$). No se halló correlación entre valores del IFSF y el resto de las variables analizadas. **Conclusion:** Las participantes del estudio con diagnóstico de SFM presentaron deterioro de la función sexual con respecto a la población general. Se observó una tendencia a mayor disfunción sexual ante antecedentes de violencia.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 18/jun/2017

Accepted: 4/jul/2017

On-line:

Keywords:

fibromyalgia, sexual dysfunction, sexuality.

The objective of our study was to identify and evaluate sexual dysfunctions, establishing the frequency of each one of them, correlating them with pain intensity, tender points, quality of life, depression and severity of fibromyalgia. **Materials and methods:** Observational, cross-sectional study of cases and controls. We included 104 patients divided into two groups, cases group and control group. The cases group included women over 18 years of age with a diagnosis of FMS (ACR'90) and the control group included, women over 18 years of age with no diagnosis of SFM. Patients with untreated endocrine disease, active oncology / infectious disease, and psychotic disorders were excluded. In both groups, socio-demographic data, body mass index, labor activity, presence of menopause and sexual function were recorded using the Female Sexual Function Index (IFSF: self-administered questionnaire with 6 domains). In the SFM group were added: pain points, time of evolution, medication, psychopathology follow-up; presence of chronic fatigue (Fukuda criteria); clinical severity (Fibromyalgia Impact Questionnaire -FIQ Spanish-); depression (Anxiety and Depression Scale -HADS-); and history of psychophysical violence (Questionnaire for Detection of Gender Violence). Chi² test, Student t test and Mann-Whitney U test were used, as appropriate; and correlations with Spearman's CC (significant $p \leq 0.05$). **Results:** We included 104 patients: 52 in FM (cases) group and 52 controls group. Mean age was 50 ± 9.2 and 47 ± 10 years, respectively. The SFM group presented a median

time of evolution of 60 months (1-552), mean pain points: 15 ± 3 , median FIQ: 67.8 (28-86). 73.1% received medication for FMS, and 44.2% were controlled in psychopathology. They also presented lower educational level ($p = 0.001$) and lower labor activity ($p < 0.001$). 75% had a history of psychophysical violence, 56% had chronic fatigue and 35% had depression. There was deterioration of sexual function with respect to controls (median IFSF total: 17.2 (1.2-33.3) vs 29.4 (1.2-36), $p < 0.001$). The same thing happened when analyzing each domain. There was also a tendency to lower values in FSFI due to the presence of traumatic antecedents, ($p = 0.085$). No correlation was found between IFSF values and the rest of the analyzed variables.

Conclusion: The participants of the study with a diagnosis of FMS presented deterioration of sexual function with respect to the general population. A trend towards greater sexual dysfunction was observed in relation to a history of violence.

CORRESPONDENCIA

Daniel Messina,

Sección de Reumatología, Hospital Gral. de Agudos Dr. C. Argerich
drosvaldodanielmessina@gmail.com
Buenos Aires, Argentina

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

González M; López R; Zúñiga A, Moreno M. Tofacitinib en artritis reumatoide. Reumatología al Día. 2017. (12), 1; 5 - 10. Disponible en: www.serecuador/vol12.pdf

INTRODUCCION

El Síndrome Fibromiálgico (SFM) fue reconocido por la OMS en 1992 y definido como "aquella alteración o interrupción de la estructura o función de una parte del cuerpo, con síntomas y signos característicos, y cuya etiología, patogenia y pronóstico pueden ser conocidos o no¹.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) en un intento de unificar criterios para la clasificación de estos pacientes promovió el uso de criterios clasificatorios que tomaban en cuenta la presencia de dolor somático diseminado de más de tres meses de duración asociado a la presencia de 11 de los 18 puntos gatillos propuestos para el diagnóstico de dicha patología².

Sin embargo, surgieron objeciones para dichos criterios, principalmente porque la evaluación de los puntos gatillos no resultaba práctico para los médicos de atención primaria, quienes tenían el primer contacto con el paciente, además no incluían características clínicas de la enfermedad, como la fatiga, manifestaciones cognitivas y la amplia variedad de síntomas somáticos, que resultan de importancia para el diagnóstico y comprensión de los pacientes con síndrome fibromiálgico.

Por ello, el CAR decidió en 2010 proponer nuevos criterios de clasificación, mediante los cuales el paciente reunirá criterios clasificatorios si; presenta un índice de dolor generalizado (WPI) ≥ 7 y una escala de severidad de los síntomas (SS) ≥ 5 o un WPI 3-6 y un SS ≥ 9 . Los síntomas deben estar presentes por un periodo no menor a tres meses y no debe existir un diagnóstico alternativo que brinde una explicación a los síntomas³.

La prevalencia reportada para el síndrome de fibromialgia en la literatura actual oscila entre el 0,6% y el 6,6% en la población general, aunque muestra un comportamiento distinto con respecto al género (mujeres 2,4% - 6,8%) y lugar de residencia (Zonas urbanas 0,7 - 11,4% y Zonas rurales 0,1- 5,2%). Se ha registrado un aumento progresivo de la prevalencia de dicha condición en los últimos años⁴. Wolfe F, Ross K, Anderson J y colaboradores, reportaron una prevalencia general de 2% con una distribución por género de 3,4% en mujeres y 0,5% en hombres⁵. Un estudio de corte transversal que evaluó la prevalencia de dolores músculo esqueléticos en una comunidad Qom en Rosario, Santa Fe, reportó una prevalencia de síndrome fibromiálgico de 0,6%⁶.

Como se mencionó anteriormente, el SFM se caracteriza principalmente por la presencia de dolor crónico generalizado, con puntos anatómicos específicos de dolor que puede llegar a ser invalidante y afectar a la esfera biológica, psicológica y social del paciente.

Los síntomas somáticos, incluyendo el dolor, la depresión y la ansiedad pueden tener efectos negativos en la función sexual de dichos pacientes. En este sentido, De Costa y colaboradores describieron, que los pacientes con fibromialgia presentaban modificaciones en la actividad sexual ($p = 0,01$), mayor dificultad para tener un orgasmo ($p = 0,01$) y una tendencia mayor hacia la autosatisfacción ($p = 0,053$) que la población control⁷.

Aunque el dolor es el síntoma más frecuente del SFM, los estados de angustia son el principal predictor de disfunción sexual⁸. La depresión, los antecedentes de abuso sexual, maltratos físicos o eventos traumáticos

también jugarían un rol en la disfunción sexual de la fibromialgia. Se ha reportado que un 57% de los pacientes con fibromialgia tienen antecedentes de abuso sexual/físico y en otros estudios se incluye también el abuso verbal. Se observó también que la disfunción sexual fue mayor en las mujeres con fibromialgia que presentaban depresión.

En cuanto a la actitud de la pareja ante la enfermedad un estudio realizado por Ryan y colaboradores, demostró que un 78% de las mujeres con fibromialgia reconoció la afectación sobre la sexualidad y un 71% refirió un aumento de los conflictos con su pareja.

Si bien los estudios relacionados con la influencia de las hormonas en los síntomas de pacientes con fibromialgia no han logrado establecer un nexo causal entre el declive hormonal del climaterio y el síndrome doloroso, hay varios estudios que relacionan el dolor, la ansiedad y la depresión con las concentraciones de hormonas esteroideas.

Dado que múltiples estudios han demostrado que la fibromialgia afecta la sexualidad y existe escasa evidencia en nuestra población en este aspecto, ya que no se tiene en cuenta habitualmente dentro de las valoraciones de los pacientes en la práctica diaria, el objetivo de nuestro trabajo fue identificar y valorar las disfunciones sexuales, estableciendo la frecuencia de cada una de ellas, correlacionando las con la intensidad del dolor, recuento de puntos dolorosos, calidad de vida, depresión y severidad de la fibromialgia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal de casos y controles. Se incluyeron en forma consecutiva pacientes mayores de 18 años de sexo femenino, que reunían los criterios de clasificación para SFM del colegio americano de reumatología 1990, para el grupo casos (grupo SFM). Las pacientes del grupo control fueron extraídas de la población del mismo medio con datos demográficos similares. Las pacientes debían estar alfabetizadas y ser capaces de completar los cuestionarios del estudio, debían concurrir a consulta habitual a nuestro servicio. Fue evaluada la vulnerabilidad de todas las pacientes y firmaron un consentimiento escrito para participar del estudio, no se incluyeron pacientes con diagnóstico de otra enfermedad dolorosa crónica, enfermedad endocrina no tratada, oncológica/infecciosa activa, trastornos psicóticos embarazadas o puérperas. En ambos grupos se consignaron: datos socio-demográficos, índice de masa corporal, actividad laboral,

presencia de menopausia y función sexual mediante el Índice de Función Sexual Femenina.

En el grupo SFM se evaluaron también: puntos dolorosos, tiempo de evolución, medicación, seguimiento por psicopatología; presencia de fatiga crónica (criterios Fukuda); severidad clínica (Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia - FIQ español-); depresión (Escala de Ansiedad y Depresión - HADS-); y antecedentes de violencia psicofísica (Cuestionario de Detección de Violencia de Género).

1. **FSFI. Female sexual function index. Índice de función sexual femenina.**- Cuestionario de 19 preguntas agrupadas en 6 dominios: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. El puntaje de cada dominio se multiplica por un factor y el resultado final es la suma aritmética de los dominios. A mayor puntaje, mejor sexualidad. Identifica disfunción sexual. Permite evaluar la sexualidad de la mujer en distintas etapas de la vida. No detecta síntomas de fibromialgia asociados a disfunción sexual. Utilizado en el estudio Tikiz y colaboradores y Rosen y colaboradores^{9,10}.
2. **FIQ. Fibromyalgia impact questionnaire. Cuestionario de impacto de la fibromialgia.**- Versión turca. Validación en español.- Cuestionario multidimensional con instrucciones que explican cómo debe ser llenado. Se compone de preguntas que hacen referencia a las actividades de la semana anterior a la realización del test. Valora los componentes del estado de salud que suelen estar más afectados en pacientes con fibromialgia. Consta de 10 ítems. El primer ítem valora la capacidad funcional del paciente mediante preguntas acerca de actividades de la vida diaria. El segundo y tercer ítems corresponden a escalas numéricas que hacen referencia a días de la semana. El resto de los ítems se valora mediante escalas visuales análogas (EVA)¹¹.
3. **HADS. Hospital anxiety and depression scale. Evaluación de la ansiedad y depresión en pacientes con fibromialgia.**- Versión de Tejero y colaboradores. Validación española¹². Vallejo y colaboradores han demostrado que el cuestionario HADS se ha mostrado útil para explorar la presencia de ansiedad y depresión en pacientes con fibromialgia. El número de puntos dolorosos no parece estar relacionado con la severidad de los aspectos psicológicos evaluados por el HADS, sin embargo si parece haber una correspondencia entre estos y la situación laboral de los pacientes. Consta de

14 preguntas, 7 preguntas orientadas a depresión y 7 preguntas orientadas a ansiedad. Cada pregunta consta 4 opciones de respuesta una escala que va de 3 a 0. Se considera que un valor total de 0 a 7 no indica caso, 8 a 10 caso dudoso y puntuaciones superiores a 11 son probablemente casos, en cada una de las sub-escalas.

4. Determinación de puntos dolorosos clásica según ACR 1990¹⁰.

5. Escala de intensidad de la fatiga.- La Escala de Intensidad de Fatiga fue diseñada por Krupp y colaboradores para la valoración de este síntoma en neurología. Se ha mostrado adecuado para valorar la intensidad de la fatiga fundamentalmente en cuadros neurológicos como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y poliomielitis, aunque también se ha utilizado en trastornos del sueño. Su principal utilidad radica en distinguir entre sujetos sanos y sujetos con enfermedades neurológicas y en la valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico o entrenamiento aeróbico.

6. Cuestionario de abuso sexual/psicológico y físico.

7. Cuestionario de evaluación de la relación conyugal.

8. Cuestionario de calidad del sueño.

Se calcularon las estadísticas descriptivas de todas las variables. Las comparaciones intergrupo se realizaron mediante la prueba de Chi Cuadrado (comparación de categorías), la prueba t de Student para muestras independientes (datos numéricos con distribución normal) y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (comparación de distribuciones asimétricas ó datos en escala ordinal). Se calculó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman (variables en escala ordinal) Se consideró significativo un valor $p \leq 0.05$ se utilizó el programa Epi Info7.

RESULTADOS

Se incluyeron 104 pacientes, divididos en dos grupos, 52 pertenecieron al grupo de pacientes con diagnóstico de SFM y 52 pacientes pertenecieron al grupo control. La media edad reportada fue de 50 ± 9.2 y 47 ± 10 años, respectivamente (Tabla 1).

En el grupo SFM se reportó una mediana de tiempo de evolución de 60 meses (1-552), la media de puntos

dolorosos reportada fue de 15 ± 3 y se describió una mediana correspondiente al cuestionario FIQ de 67.8.

Tabla 1 Datos demográficos y de índice de masa corporal en la población

| Variable | | Grupo | |
|--------------------------|--------|-------|---------|
| | | Casos | Control |
| Edad (años) | Media | 50.23 | 46.89 |
| | Mínimo | 29 | 28 |
| | Máximo | 67 | 65 |
| IMC (kg/m ²) | Media | 25.87 | 24.40 |
| | Mínimo | 16 | 18 |
| | Máximo | 42 | 35 |

El 73.1% de los pacientes en el grupo FM se encontraba en tratamiento farmacológico al momento del corte, y el 44.2% recibía asistencia psicopatológica.

Se reportó también, un menor nivel educativo ($p=0.001$) (Tabla 2) y menor actividad laboral ($p<0.001$) en el grupo de fibromialgia con respecto al grupo control.

Tabla 2 Nivel de educación de los participantes del estudio

| | | GRUPO | | Total | |
|--------------------------|---------------|-------|---------|-------|--------|
| | | Casos | Control | | |
| EDUCACIÓN $p=(0.001)$ | Primario | n | 18 | 5 | 23 |
| | | % | 78.3% | 21.7% | 100.0% |
| | Secundario | n | 17 | 16 | 33 |
| | | % | 51.5% | 48.5% | 100.0% |
| | Terciario | n | 12 | 11 | 23 |
| | | % | 52.2% | 47.8% | 100.0% |
| | Universitario | n | 5 | 12 | 26 |
| | | % | 19.2% | 80.8% | 100.0% |

El 75% presento antecedentes de violencia psicofísica, el 56% fatiga crónica y el 35 % depresión. Se constató deterioro de la función sexual con respecto a los controles (mediana IFSF total: 17.2 (1.2-33.3) vs 29.4 (1.2-36), $p<0.001$).



Tabla 3 Comparación de áreas de evaluación según cuestionario IFSF en grupo control y grupo casos

| | | Casos | | | | | |
|-------------------|------------|------------|--------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | | Válidos | | Perdidos | | Total | |
| | GRUPO | N | Porcentaje | N | Porcentaje | N | Porcentaje |
| FSFI TOTAL | Casos | 52 | 100,0% | 0 | 0,0% | 52 | 100,0% |
| | Control | 53 | 100,0% | 0 | 0,0% | 53 | 100,0% |
| FSFI DESEO | Casos | 52 | 100,0% | 0 | 0,0% | 52 | 100,0% |
| | Control | 53 | 100,0% | 0 | 0,0% | 53 | 100,0% |
| FSFI EXCITACIÓN | Casos | 38 | 73,1% | 14 | 26,9% | 52 | 100,0% |
| | Control | 49 | 92,5% | 4 | 7,5% | 53 | 100,0% |
| FSFI LUBRICACIÓN | Casos | 34 | 65,4% | 18 | 34,6% | 52 | 100,0% |
| | Control | 49 | 92,5% | 4 | 7,5% | 53 | 100,0% |
| FSFI ORGASMO | Casos | 34 | 65,4% | 18 | 34,6% | 52 | 100,0% |
| | Control | 49 | 92,5% | 4 | 7,5% | 53 | 100,0% |
| FSFI SATISFACCIÓN | Casos | 41 | 78,8% | 11 | 21,2% | 52 | 100,0% |
| | Control | 49 | 92,5% | 4 | 7,5% | 53 | 100,0% |
| FSFI DOLOR | Casos | 33 | 63,5% | 19 | 36,5% | 52 | 100,0% |
| | Control | 49 | 92,5% | 4 | 7,5% | 53 | 100,0% |
| | FSFI TOTAL | FSFI DESEO | FSFI EXCITAC | FSFI LUBRIC | FSFI ORGAS | FSFI SATISF | FSFI DOLOR |
| U de Mann-Whitney | 526,500 | 488,500 | 510,500 | 526,000 | 482,000 | 535,000 | 350,000 |
| P | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,004 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |

En el análisis por dominio del IFSF se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Deseo $p < 0,001$; excitación $p < 0,001$; Lubricación $0,004$, orgasmo $0,001$, Satisfacción $< 0,001$, Dolor $< 0,001$) (Tabla 3).

En el análisis por dominio del IFSF se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Deseo $p < 0,001$; excitación $p < 0,001$; lubricación $0,004$; orgasmo $0,001$; satisfacción $< 0,001$; dolor $< 0,001$).

También se observó una tendencia a valores inferiores en el FSFI ante la presencia de antecedentes traumáticos, ($p=0.085$). No se halló correlación entre valores del IFSF y el resto de las variables analizadas.

DISCUSIÓN

La disfunción sexual en mujeres es una afección común, que afecta cerca del 45% de las mismas a lo largo de su vida¹³. La sexualidad es un aspecto importante para la salud de los sujetos, se ve afectada directamente por una importante cantidad de aspectos sociológicos, económicos, culturales y/o demográficos, impactando sobre la funcionalidad de estas áreas. Aunque los datos reportados son actualmente escasos, principalmente por la falta de uniformidad en la nomenclatura sobre dicho tópico y la dificultad para analizar la sexualidad poblacional en términos objetivos, las alteraciones más frecuentes reportadas son las alteraciones del deseo, lubricación, dispereunia, anorgasmia y pérdida de placer.

En nuestro estudio se reportó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en todos los dominios del FSFI en los pacientes con fibromialgia y una tendencia a presentar menores valores del FSFI en los pacientes que estuvieron sometidos a situaciones traumáticas. Esto podría estar en concordancia con otros estudios en los que se relacionó la alteración sexual con las distintas alteraciones psicopatológicas asociadas a fibromialgia más que con el dolor de manera independiente^{14,15}.

La explicación que parece más acertada ante dicha situación, es que la combinación de los distintos factores tales como el dolor físico, el estrés, fatiga, ansiedad, depresión, los trastornos del ánimo y del sueño combinados tendrían un impacto negativo sobre la sexualidad de las pacientes con fibromialgia. A diferencia de lo reportado por otros grupos, en nuestro estudio no pudimos demostrar una asociación estadísticamente significativa entre depresión y trastornos de la sexualidad (p 0,825).

Existe en nuestro estudio un riesgo inherente a la utilización de auto-cuestionarios que puede conducir a respuestas incorrectas o no completamente reales debido al pudor de las pacientes participantes. Esta situación se compensa parcialmente gracias a la administración anónima de dichos cuestionarios.

CONCLUSIÓN

Las participantes del estudio con diagnóstico de SFM presentaron deterioro de la función sexual con respecto a la población general. Se observó una tendencia a mayor disfunción sexual ante antecedentes de violencia. Los datos reportados por nuestro grupo se encuentran acorde a lo reportado previamente por otros grupos de estudio y advierten sobre la necesidad de atender dicho aspecto en nuestros pacientes a fin de garantizar la mejor funcionalidad posible de los pacientes con fibromialgia.

BIBLIOGRAFÍA

- López Espino Manuel, Mingote Adán José Carlos. Fibromialgia. Clínica y Salud [Internet]. 2008 Dic [citado 2017 Sep 19] ; 19(3): 343-358. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742008000300005&lng=es.
- Wolfe f, smythe HA, Yunus MB, benett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. the American college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria comitee. Arthritis Rheum 1999 0; 33 160-72.
- FREDERICK WOLFE, DANIEL J. CLAUW, MARY-ANN FITZCHARLES, DON L. GOLDENBERG, ROBERT S. KATZ, PHILIP MEASE, ANTHONY S. RUSSELL, I. JON RUSSELL, JOHN B. WINFIELD, AND MUHAMMAD B. YUNUS, The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity Arthritis Care & Research Vol. 62, No. 5, May 2010, pp 600-610.
- Marques AP, Santo AS, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SL. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. rev bras reumatol . 2016 Dec 18.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J et al The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 1995;38; 19-28
- 5 Quintana R, Silvestre AM, Goñi M, García V, Mathern N, Jorfen M, Miljevic J, Dhair D, Laithe M, Conti S, Midauar F, Martin MC, Barrios MC, Nieto R, Prigione C, Sanabria A, Gervasoni V, Grabbe E, Gontero R, Peláez-Ballestas I, Pons-Estel BA Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in the indigenous Qom population of Rosario, Argentina. Clin Rheumatol. 2016 Jul;35 Suppl 1:5-14. doi: 10.1007/s10067-016-3192-
- De Costa ED, Kneubil MC, Leao WC, et al. Assessment of sexual satisfaction in fibromyalgia patients. Einstein 2004;2;177-81.
- Aydin G, Basar MM, Keles I et al. Relation ship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. Urology. 2006; 67; 156-61.
- Juan Enrique Blümel M.1 , Lorena Binfa E.a , Paulina Cataldo A. aAlejandra Carrasco V.a , Humberto Izaguirre L.1 , Salvador Sarrá C.1 ÍNDICE DE FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA: UN TEST PARA EVALUAR LA SEXUALIDAD DE LA MUJER. REV CHIL OBSTET GINECOL 2004; 69(2): 118-125 REV CHIL OBSTET GINEC.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston CM, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R., Jr The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. Journal of Sex & Marital Therapy. 2000;26:191-208.
- S. Monterdeia , I. Salvata , S. Montulla y J. Fernández-Ballartb; Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire , Rev Esp Reumatol 2004;31(9):507-13.
- López JC, Vázquez V, Arcila D, Sierra AE, González J, Salín R. Exactitud y utilidad diagnóstica del Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) en una muestra de sujetos obesos mexicanos. Rev Invest Clin 2002;54:403-9.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence predictors. JAMA. 1999; 281: 537-44.
- Yilmaz H, Yilmaz SD, Polat HA, et al. The effects of fibromyalgia syndrome on female sexuality: a controlled study. J Sex Med. 2012;9: 779-85.
- Shaver JL, Wilbur J, Robinson FP, et al. Women's health issues with fibromyalgia syndrome. J Womens Health (Larchmt). 2006; 15:1035-45

TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE

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

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 14/jun/2017

Aceptado: 18/jul/2017

On-line:

Palabras clave:

Artritis reumatoide activa, drogas modificadoras de la artritis reumatoide, tofacitinib.

Las drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) son la piedra angular del tratamiento de la artritis reumatoide (AR); sin embargo no siempre logran controlar el daño articular. Los agentes biológicos son generalmente más eficaces que los tradicionales DMARDs para disminuir la progresión radiológica pero incluso con éstos tratamientos no se consigue remisión de la enfermedad por pérdida de eficacia o eventos adversos, por ello se propuso evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes con AR activa, determinar la mejoría de la capacidad funcional y evaluar el riesgo de eventos adversos infecciosos y no infecciosos. Materiales y Métodos: Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con AR (ACR'87) y enfermedad activa con falla a DMARDs convencionales y/o biológicos. Se realizó recuento articular de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas junto con escala visual análoga de dolor. Se valoró capacidad funcional por HAQ (Health Assessment Questionnaire) y actividad de la enfermedad por DAS28-PCR (Disease Activity Score). Resultados: 11 pacientes sexo femenino, con media de edad de 46 ± 14 años, con promedio de 11 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 mes de tratamiento hubo disminución de la actividad inflamatoria por DAS28-PCR (5,17 a 3,89 $p=0.0230$). Hubo tendencia a la mejoría de la capacidad funcional (1,6667 vs 0,8889; $p=0.0692$) sin registrar eventos adversos. Conclusiones: 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 durante los 3 meses de estudio.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 14/jun/2017

Accepted: 18/jul/2017

On-line:

Keywords:

Active rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis modifying drugs, tofacitinib.

Rheumatoid arthritis-modifying drugs (DMARDs) are the cornerstone of the treatment of rheumatoid arthritis (RA); however, they are not always able to control joint damage. Biological agents are generally more effective than traditional DMARDs to decrease radiological progression but even with these treatments, remission of the disease is not achieved due to loss of efficacy or adverse events, therefore it was proposed to evaluate the efficacy of tofacitinib in patients with active RA, to determine the improvement of functional capacity and to assess the risk of infectious and non-infectious adverse events. Materials and Methods: Patients ≥ 18 years with RA (ACR'87) and active disease with failure to conventional and / or biological DMARDs were included. A joint count of 28 swollen and painful joints was performed along with an analogous visual scale of pain. Functional capacity was assessed by HAQ (Health Assessment Questionnaire) and disease activity by DAS28-PCR (Disease Activity Score). Results: 11 female patients, mean age 46 ± 14 years, with an average of 11 years of disease evolution. 82% had erosive disease. 72.7% were in combination with at least 2 csDMARDs at the start of tofacitinib, 2 of them with biological modifier. At month of treatment there was decrease in inflammatory activity by DAS28-PCR (5.17 to 3.89 $p=0.0230$). There was a tendency to improve functional capacity (1.6667 vs 0.8889; $p=0.0692$) without registering any adverse events. Conclusions: In patients with active RA in whom the response to conventional or biological DMARDs has been inadequate, tofacitinib decreases the inflammatory activity of the disease and improves functional capacity early without registering adverse effects during the 3 months of study.

CORRESPONDENCIA

María del Carmen González,

Servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza

mcgg_79@hotmail.com

Guayaquil, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

González M, López R, Zúñiga A, Moreno M. Tofacitinib en artritis reumatoide. Reumatología al Día. 2017. (12), 1; 11 - 16. Disponible en: www.serecuador/vol12.pdf

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por poliartritis inflamatoria sistémica, destructiva y progresiva, impulsada por la desregulación del sistema inmune. La AR afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y si no se trata adecuadamente, provoca destrucción progresiva de las articulaciones^{1,2}. Tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida; reportando un mal estado de salud, trastornos del sueño, dificultades en muchas actividades de la vida diaria, incluyendo el funcionamiento físico, las funciones sociales, ocupacionales y además de aumentar la mortalidad^{3,4}.

El tratamiento de la AR se basa en fármacos modificadores de la enfermedad convencionales o biológicos (o ambos), de los cuales el metotrexato es el más utilizado⁵. Para los pacientes que tienen una respuesta inadecuada al metotrexato, los agentes biológicos contra el factor de necrosis antitumoral (TNFi) han demostrado ser eficaces como tratamiento de segunda línea^{6,7}. Sin embargo, el 41-58% de los pacientes que reciben TNFi no obtienen una respuesta ACR 20 y otros pacientes pierden su respuesta clínica o tienen eventos adversos durante el curso de la terapia. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha para las terapias de la AR con mecanismos de acción alternativos⁸.

Tofacitinib (CP-690,550) es un inhibidor oral de la Janus quinasa (JAK) para el tratamiento de la AR, que inhibe preferencialmente la señalización a través de receptores heterodiméricos asociados con JAK3, JAK1 o ambos, con selectividad funcional sobre los receptores JAK2⁹. Por este motivo, se propuso evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes adultos con AR activa con una respuesta inadecuada a metotrexato o a TNFi, determinar la mejoría de la capacidad funcional y evaluar el riesgo de eventos adversos infecciosos y no infecciosos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR según criterios ACR'87 y enfermedad activa (actividad moderada y alta) con respuesta inadecuada o toxicidad a DMARDs y/o TNFi de la consulta externa de Reumatología del Hospital Luis Vernaza, Guayaquil. Se inició el reclutamiento desde julio del 2015 hasta abril del 2016, analizando los 3 primeros meses de tratamiento. Se consignaron datos sociodemográficos, antecedentes patológicos personales, características clínicas y tiempo de evolución de la

enfermedad además de medicación utilizada. Se realizó mensualmente recuento articular de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas por un mismo reumatólogo experimentado, se evaluó la escala visual análoga de dolor (paciente y médico). Se valoró capacidad funcional por HAQ (Health Assessment Questionnaire) y actividad de la enfermedad por DAS28 (Disease Activity Score). Se registraron datos de laboratorio de rastreo inicial (los mandatorios para inicio de terapia biológica), mensualmente se determinó PCR, al tercer mes se registró niveles de transaminasas y perfil lipídico junto con la dosis de prednisona. Se realizaron radiografías basales (manos frente, pies frente, columna cervical perfil y estándar de tórax).

Análisis estadístico: se utilizó estadística descriptiva e inferencial con Prueba T y test exacto de Fisher usando MedCalc Statistical Software version 16,4,3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Se consideró significancia estadística una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 11 pacientes de sexo femenino, la media de edad fue de 46 ± 14 años, con un promedio de 11 años de evolución de la enfermedad. Casi el 82% fueron seropositivas para Factor Reumatoide (FR) y el 72% para anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (CCP). El 82% padecían enfermedad erosiva además de alta actividad de la enfermedad (Tabla 1). El 72.77% de pacientes se encontraban en combinación con al menos 2 modificadores de la enfermedad al inicio del tratamiento con tofacitinib, 2 de ellos con modificador biológico (Etanercept).

| VARIABLES | n=11 |
|---|-------------------|
| Sexo femenino n (%) | 11 (100) |
| Media de edad años | 46,09 \pm 14,85 |
| Promedio tiempo de evolución de AR años | 11,09 \pm 10,32 |
| FR n (%) | 9 (81,81) |
| CCP n (%) | 8 (72,77) |
| Presencia de erosiones | 9 (81,81) |
| Media DAS28-PCR | 5,17 \pm 1 |

Tabla 1 Características clínicas de la enfermedad

El 60% se encontraba en moderada actividad y el 40% en alta actividad de la enfermedad al inicio del estudio, disminuyendo al tercer mes a la mitad y de ésta forma el 50% alcanzó remisión o baja actividad.

Después de un mes de tratamiento logramos ver la disminución de la actividad inflamatoria de 5,17 a 3,89, y al cabo de 3 meses logramos alcanzar un DAS 28-PCR de 3,81 siendo estadísticamente significativo ($p=0.00230$). (Figura1).

Además pudimos observar que tofacitinib logró reducir significativamente el EVA de dolor del paciente en la primera semana de tratamiento en la mayoría de los pacientes (90%) y los valores de PCR al tercer mes. Si bien es cierto no hubo significancia estadística en cuanto al conteo articular pero hubo disminución en el número de articulaciones tumefactas y dolorosas. Además la dosis de prednisona se redujo en forma significativa a los tres meses de tratamiento con respecto a la basal (11,25mg vs 5,00mg; $p 0,0341$) y no se encontró diferencias significativas en valores de perfil lipídico ni transaminasas a los 3 meses. (Tabla 2).

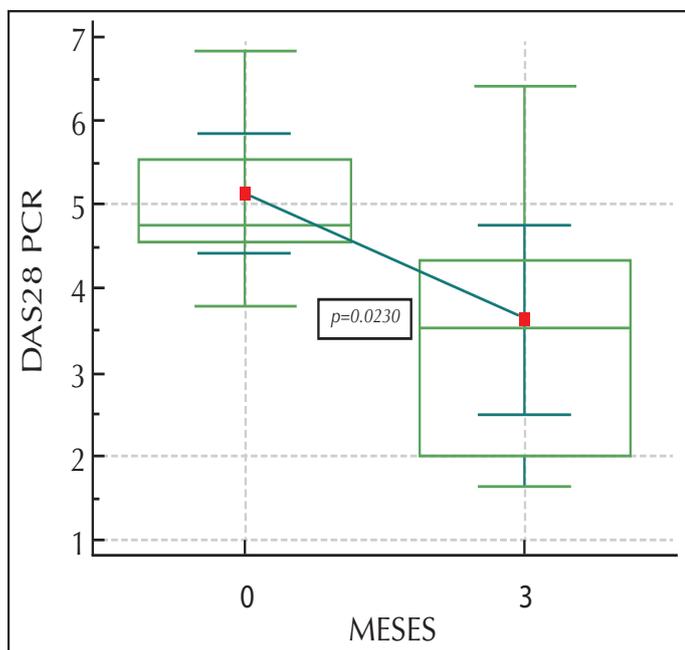


Figura 1. Significancia del DAS28-PCR

Hubo tendencia a la mejoría de capacidad funcional a los 3 meses de tratamiento (1,6667 vs 0,8889; $p 0,0692$). No se registraron efectos adversos infectológicos y no infectológicos de la medicación a los tres meses de tratamiento.

| Variables Clínicas | Inicio | 3 meses | p |
|---------------------------|--------|---------|------|
| Articulaciones dolorosas | 6,25 | 2,75 | 0,14 |
| Articulaciones tumefactas | 7,66 | 4,22 | 0,06 |
| EVA dolor paciente | 8,12 | 3,5 | 0,01 |
| Niveles de PCR | 9,45 | 4,03 | 0,01 |
| Niveles de LDL | 115,73 | 119,96 | 0,79 |
| Niveles de triglicéridos | 144,12 | 133,62 | 0,26 |
| Niveles de GOT | 22 | 21 | 0,68 |
| Niveles de GPT | 22,60 | 23 | 0,68 |
| Dosis de prednisona | 11,25 | 5,00 | 0,03 |

Tabla 2 Evaluación Clínica y de laboratorio de la enfermedad

DISCUSIÓN

En los últimos años a pesar del avance de los resultados para los pacientes con AR, debido al uso más temprano y agresivo de drogas modificadoras de la AR y a la introducción de terapias biológicas, las necesidades insatisfechas permanecen. Las terapias biológicas representan una contribución considerable a nuestro armamento terapéutico, pero sólo aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben estas terapias cumplen los criterios de baja actividad de la enfermedad ($\leq 3,2$ en el DAS28-4 [ESR]) o remisión ($< 2,6$ en el DAS28-4 [ESR]) y hay riesgos inaceptables en ciertas poblaciones de pacientes^{9,10}.

Desde el 2009 empiezan a aparecer los primeros estudios con una nueva molécula, el CP-690550 (Tofacitinib) la cual demostró a la sexta semana obtener una respuesta ACR 20 mayor al 70% en las diferentes dosis analizadas (5mg, 15mg o 30mg BID), con una mejoría en la actividad de la enfermedad vista en todos los grupos de tratamiento a la primera semana, sin la aparición de infecciones oportunistas ni muertes¹¹. Luego un grupo japonés compara eficacia, seguridad y tolerabilidad del tofacitinib combinado con metotrexato en pacientes con AR e inadecuada respuesta a metotrexato¹² y posteriormente hacen una extensión para evaluar tofacitinib como monoterapia evidenciando una respuesta ACR 20 del 96.3% y del 73.1% a dosis de 5mg BID respectivamente, con un perfil de seguridad consistente^{7,13}. Posteriormente, se publicaron los datos agrupados de 2 estudios abiertos en donde se incluyeron 4102 pacientes que habían participado en

estudios de fase I, II o III de tofacitinib para evaluar seguridad a 60 meses y eficacia a 48 meses¹⁴. Es así que en éste estudio se pudo observar la eficacia de tofacitinib, ya que el 40% y 60% de pacientes que se encontraban en alta y moderada actividad inflamatoria medida a través del DAS28-PCR respectivamente, lograron disminuir la actividad de la enfermedad al tercer mes a la mitad y de ésta forma el 50% alcanzó remisión o baja actividad con significancia estadística. Se inició con una media de DAS28-PCR de 5,17 y se logró obtener al cabo de un mes de tratamiento una media de DAS28-PCR de 3,89. Los pacientes de Latinoamérica (LA) tratados con tofacitinib mostraron mayores tasas de respuesta ACR 20/50/70 que los tratados con placebo en el mes 3, manteniendo tasas de respuesta hasta los 12 meses¹⁵.

Al evaluar el dolor y la capacidad funcional se evidenció una mejoría estadísticamente significativa del EVA de dolor en éstos 11 pacientes junto con una tendencia en la reducción clínica del HAQ de 1,66 a 0,88 en 12 semanas de tratamiento. Datos que pueden ser comparados con el grupo de Coombs et al en el cual observaron un mejoría del EVA dolor y HAQ junto con el SF-36³.

Otro punto a tratar es la terapia con glucocorticoides (GC) en la AR que sigue siendo un tema de debate, estudios previos han demostrado claramente el beneficio de la adición de GC a csDMARD monoterapia o terapia de combinación¹⁶. El Grupo de Trabajo subraya que el GC debe reducirse gradualmente y en última instancia, detenerse, normalmente en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y sólo excepcionalmente en 6 meses. El uso a largo plazo de GC, especialmente a dosis superiores a 5 mg/día, debe evitarse debido a los muchos riesgos potenciales presentados en las revisiones sistemáticas de la literatura. Por otra parte, si el GC no puede ser retirado dentro del plazo mencionado anteriormente, el tratamiento con DMARD debe ser considerado un fracaso¹⁷. En éste estudio se pudo observar la reducción de la dosis de prednisona en forma significativa a los tres meses de tratamiento con respecto a la dosis inicial (11mg/día vs 5mg/día).

El impacto de los DMARDs en los lípidos y en el riesgo cardiovascular (CV) ha sido impulsado en gran medida por los cambios en los lípidos observados en los ensayos clínicos con tofacitinib, es así que ciertos estudios en fases 2 y 3 reportan aumentos medios en el C-LDL y el HDL-C entre 10% y 20% durante las primeras 4 semanas de tratamiento y estabilización después de 3

meses de tratamiento¹⁸. Y en caso de ser necesario, la adición de atorvastatina a la semana 6 o 12 de tratamiento con tofacitinib redujo significativamente las elevaciones observadas en pacientes con AR y no redujo la eficacia de tofacitinib¹⁹.

En cuanto al perfil de seguridad de tofacitinib, se puede decir que el estudio de Cohen con 6194 pacientes tratados durante $\leq 8,5$ años representa la visión más completa de seguridad a largo plazo hasta la fecha y revelan un perfil estable frente a los estudios controlados y análisis anteriores²⁰. Así mismo, la evaluación del perfil de seguridad de tofacitinib en LA ha sido importante de analizar, especialmente por las diferencias epidemiológicas con las otras poblaciones globales. Los Eventos Adversos (EA) notificados con mayor frecuencia en los estudios fase 3 fueron similares a las poblaciones de LA y global: Cefalea, infecciones de vías respiratorias altas e infecciones urinarias y náuseas^{15,21}. Whinthrop y cols evaluaron el riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con AR tratados con tofacitinib, siendo la tuberculosis (TB) la más frecuentemente reportada pero fue rara en las regiones de baja o moderada incidencia. Aquellos pacientes en los que se reportó TB latente pueden ser tratados con isoniacida durante la terapia con tofacitinib²². El riesgo de tuberculosis (TB) con el tratamiento inmunosupresor varía de forma proporcional a la tasa de TB de fondo en la población subyacente. A pesar de la elevada prevalencia de TB en algunos países de LA, la incidencia fue baja entre los pacientes de LA con AR tratados con tofacitinib y estaba en concordancia con la observada en la población global. Las tasas de incidencia de todos los casos de Herpes Zóster (HZ) en la subpoblación de LA fueron, en general, similares a las observadas en la población general (ABC), con variaciones considerables de acuerdo a la región de inscripción, con tasas en algunos países asiáticos de el doble de los observados en Europa Occidental o América del Norte¹⁵.

En cuanto a los tumores malignos (excluyendo cáncer no melanoma), la tasa de incidencia fue de 0,89, similar a los observados en estudios previos con tofacitinib. La neoplasia maligna más frecuente fue cáncer de pulmón, seguido de cáncer de mama, linfoma y cáncer gástrico. La tasa de neoplasias malignas por intervalos de 6 meses de exposición al tofacitinib indica que las tasas se mantuvieron estables con el tiempo²³. En éste estudio podemos corroborar la seguridad de tofacitinib, ya que no se presentaron eventos adversos (infecciosos y no infecciosos) durante los 3 meses de tratamiento.

CONCLUSIONES

A pesar de que éste estudio tiene sus debilidades, entre ellas, el número pequeño de la muestra y el corto tiempo de estudio, sin embargo podemos decir que 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 durante los 3 meses de estudio. Sería recomendable a futuro agregar un grupo placebo para poder correlacionar con mayor peso estadístico nuestros resultados así como aumentar el número de pacientes y el tiempo de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of Tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1415–1424.
- Vyas D, O'Dell K, Bandy J, et al. Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of Pharmacotherapy* 2013; 47:1524–1531.
- J H Coombs, B J Bloom, F C Breedveld, et al. 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; 69:413–416.
- JA Singh, K G Saag, S L Bridges Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1):1-26.
- Strand V, Burmester G, Zerbini C. Tofacitinib with Methotrexate in Third-Line Treatment of Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-reported Outcomes From a Phase III trial. *Arthritis Care & Research* 2016; 67(4):475–483.
- Van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*, 2015; 25(4): 514–521.
- Burmester G, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:451-60.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507.
- He Y, Wong A, Chan E. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013;14:1-12.
- Kremer J M, Bloom B J, Breedveld F C, et al. 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 & Rheumatism* 2009; 60(7):1895–1905.
- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II Study of Tofacitinib (CP-690,550) Combined With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Care & Research* 2011; 63(8): 1150–1158.
- Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Research & Therapy* 2016; 18(34):1-12.
- Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee E B, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Longterm Extension Studies. *J Rheumatol* 2014;41:837-852.
- Castañeda OM, Salinas A, Citera G, et al. Safety of Tofacitinib in the treatment of Rheumatoid Arthritis in Latin America compared with the rest of the world population. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(4):193-199.
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510–515.
- Smolen J S, Landewé R, Bijlsma J, Van der Heijde D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–18.
- Charles-Schoeman C, González-Gay M, Kaplan I et al. Effects of Tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *semarthrit*.2016.03.004.
- McInnes I, Kim H, Lee S, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study*. *Ann Rheum Dis* 2014;73:124-131.
- Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-10
- Kremer J, Cohen S, Wilkinson B, et al. A Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral Jak Inhibitor Tofacitinib (CP-690,550) versus Placebo in Combination With Background Metotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone. *Arthritis&Rheumatism*2012;64(4):970-981.
- Winthrop K L, Park S H, Gul A et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–6.
- Curtis J R, Bong Lee E, Kaplan I, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor:analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–11

Farma D[®]

Vitamina D₃
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

ARTRITIS PSORIÁSICA: “UNA PUESTA AL DÍA”

Salazar-Ponce R¹, Cruz Y⁴, Villacís V¹, Gómez-Caballero M.E.¹, Escudero S², Villacís R³

¹MD Reumatóloga, Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín; ²MD Internista adscrito a la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín; ³MD Reumatólogo, Jefe de la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín; ⁴MD Medicina Interna Universidad Central del Ecuador.

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 4/jun/2017

Aceptado: 23/jun/2017

On-line:

Palabras clave:

Psoriasis, Artritis Psoriásica.

La psoriasis y la artritis psoriásica son patologías autoinmunitarias que comparten mecanismos patogénicos. No se conoce la causa ni tampoco se han desvelado completamente las bases moleculares y celulares implicadas en la patogenia de estas enfermedades. La asociación de psoriasis, dolor articular y dolor lumbar de tipo inflamatorio nos obliga a realizar un despistaje de espondiloartritis. El objetivo de esta revisión es reconocer las formas tempranas de artritis psoriásica para evitar el subdiagnóstico e implementar un tratamiento oportuno.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 4/jun/2017

Accepted: 23/jun/2017

On-line:

Keywords:

Psoriasis, psoriatic arthritis.

Psoriasis and psoriatic arthritis are autoimmune diseases that share pathogenic mechanisms. The cause is not known nor been fully revealed the molecular and cellular bases involved in the pathogenesis of these diseases. The association of psoriasis, joint pain and inflammatory low back pain forces us to make a screening of spondyloarthritis. The objective of this review is to recognize the early forms of psoriatic arthritis to avoid underdiagnosis and implement timely treatment.

CORRESPONDENCIA

Rosa Salazar Ponce

Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín

rosaelenasp@gmail.com

Quito, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Salazar-Ponce R, Cruz Y, Villacís V, Gómez-Caballero M.E., Escudero S, Villacís R. Artritis psoriásica: “Una puesta al día”. Reumatología al Día. 2017. (12), 1; 17 - 25. Disponible en: www.serecuador/vol12.pdf

INTRODUCCIÓN

La Artritis Psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria crónica¹ de forma usual seronegativa para factor reumatoide². En la década de los sesenta, la aparición de una artropatía inflamatoria en un paciente con psoriasis, era considerado como una coincidencia clínica de dos patologías distintas: artritis reumatoide y psoriasis. Con los trabajos de Wright en 1959 y Baker en 1963, se establecen las bases para comenzar a hablar de una entidad nueva: la artritis psoriásica³. La APs comparte rasgos genéticos (HLA-B27), clínicos (artritis axial, entesitis, artritis periférica) y radiológicos (sacroiliítis) y manifestaciones extraarticulares (uveítis) con las otras entidades de la gran familia de las espondiloartritis y por ello se la recoge en este grupo en la actualidad⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

En el Ecuador se desconocen datos de prevalencia e incidencia de APs. En Dallas, Texas el 26 de octubre del 2009, 26 expertos de América latina estimaron la prevalencia de psoriasis y APs. La prevalencia promedio de la región fue de 2.14% (DS, 0,92 rango 1,13%-2,9%) y la media de APs fue de 15,25% (DS, 3,88 rango 10%-18%). Los autores coincidieron en que las estimaciones estadísticas, se creen comparables entre los países latinoamericanos con los Estados Unidos y Europa⁵.

La incidencia publicada y la prevalencia estimada es problemática, por dos aspectos epidemiológicos: la incidencia y prevalencia de APs y la frecuencia de APs en pacientes con psoriasis. A escala mundial la inciden-

cia estimada y prevalencia de APs son respectivamente 3.0-23,1 casos /100.000 y 1-420 casos/100.000. En los últimos 30 años se han incrementado los casos de APs en ambos sexos, se estima que la frecuencia de APs en pacientes con psoriasis oscila en un 1% y 39%, la edad de presentación se encuentra entre los 30 y 55 años, con distribución igual para ambos sexos. La mayoría de los pacientes desarrollan psoriasis en un 70% antes del compromiso articular, en otros casos la APs precede en 1 año al desarrollo de psoriasis en aproximadamente un 15% o pueden presentarse al mismo tiempo en aproximadamente en un 15% de casos².

El curso de la APs es variable podemos encontrar formas leves a moderadas así como una enfermedad destructiva y severa con artropatía erosiva. La artritis erosiva y deformante ocurre en el 40 - 60% de pacientes con APs y es progresiva en los primeros años de diagnóstico⁶⁻⁷.

PATOGÉNESIS

La APs es una enfermedad poligénica autoinmune de etiología desconocida, ligada a implicaciones genéticas, ambientales y mecanismos autoinmunes^{8,9}. La susceptibilidad genética se encuentra reconocida en los genes de complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). La artritis periférica con HLA-B38 y HLA-B39 y la APs con compromiso axial asociado con los antígenos leucocitarios humanos clase 1 alelo B27, sin embargo la prevalencia es más baja que en la forma axial de la espondilitis anquilosante¹⁰. Se encuentra en estudio el rol que los procesos infecciosos puedan tener en la génesis de la APs^{11,12}. El microtrauma por estrés biomecánico ha sido teorizado como responsable de los cambios en articulaciones y entesis dados por citoquinas proinflamatorias en sujetos genéticamente susceptibles¹³.

La expansión clonal de linfocitos T CD8+ independiente de la participación de linfocitos TCD4+, se encuentra presente en la APs^{13,14}, similar a lo que ocurre en la piel los linfocitos T CD8+, se encuentran en las articulaciones y las entesis en APs, existe un infiltrado linfocítico, con activación de linfocitos T y la liberación de citoquinas como la interleuquina (IL)-1, IL-2, IL10, interferón (INF) y factor de necrosis tumoral (FNT)¹⁴.

Las citoquinas proinflamatorias, y especialmente el FNT α , induce activación de las células endoteliales, con la expresión de una variedad de moléculas de adhesión, incluyendo moléculas de adhesión celular

vascular con sus siglas en inglés (VCAM 1) vascular cell adhesion molecule 1, las moléculas de adhesión intracelular con sus siglas en inglés (ICAM-1) intercelular adhesion molecule 1 y E selectina, que permiten procesos de diapédesis con la consecuente migración de linfocitos a sitios de inflamación¹⁵⁻¹⁶.

El TNF α tiene un papel protagónico en la degradación del cartílago por su mecanismo en la producción de la matrix de metaloproteinasas (MMPs), lo que produce la erosión del cartílago y el incremento de la expresión de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento transformante β (TGF β), estos factores angiogénicos se encuentran expresados con mayor frecuencia en la membrana sinovial de pacientes con APs que en la membrana sinovial de los pacientes con artritis reumatoide (AR)¹⁷. Un remodelado óseo anormal es un hallazgo característico de APs el que está mediado por la sobre-expresión de TNF α en la articulación, generando el incremento de la producción de (MMPs) y destrucción del cartílago¹⁸.

También el TNF α estimula la diferenciación de monocitos en células precursoras de osteoclastos y osteoclastos maduros con activación de RANKL (receptor para el NF κ B) y IL 1 en el hueso subcondral¹⁹.

Estudios adicionales identificaron células productoras CD4 y CD8 + de interleucina-17 en el líquido sinovial de la (APs). Por otra parte, un subconjunto de linfocitos innatos (ILC-3) también expresan interleuquina-17. Estos hallazgos en tejidos humanos junto con modelos de ratones que demostraron la importancia del eje interleuquina-23-interleuquina-17 en el desarrollo no sólo de artritis sino también de entesitis, dactilitis, enfermedad axial y lesiones psoriasisiformes apoyaron el concepto de que la interleucina-23, la interleucina-17, la interleucina-22, junto con el TNF, son citoquinas claves en la patogénesis de (APs). En estudios separados, se demostró que el inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE4) elevaba los niveles de AMPc en las células inmunes y disminuía la liberación de citoquinas inflamatorias. En base a los hallazgos relacionados con la patogénesis de la psoriasis y la (APs) descritas anteriormente, se iniciaron ensayos clínicos para examinar si los agentes que se dirigen al cAMP o a las vías IL-23-IL-17 o JAK son eficaces en la enfermedad psoriásica²⁰.

CLÍNICA

Compromiso Articular

Las manifestaciones reumáticas en pacientes con psoriasis han sido descritas desde hace mucho tiempo, sin embargo, Verna Wright tiene el crédito de haber realizado una clara descripción de artropatía asociada a psoriasis²⁰. Las manifestaciones reumáticas pueden encontrarse entre el 7 - 42% de los pacientes con psoriasis²¹, los hallazgos clínicos de la APs incluyen tendinitis, entesitis, dactilitis y artritis; ésta última se presenta usualmente en un patrón mono u oligoarticular en los estadios iniciales, que en el curso de su evolución va afectando a un mayor número de articulaciones pudiendo llevar a un compromiso poliarticular²².

La APs ha sido clasificada en cinco subtipos por Moll y Wright: Oligoartritis asimétrica, poliartitis simétrica, artritis interfalángica distal (IFD), espondilitis y artritis mutilante, los autores enfatizaron que el compromiso articular asimétrico es el patrón más frecuente encontrado en APs. Estos hallazgos son importantes especialmente para distinguirlos de la Artritis Reumatoide - AR. Recientes estudios demuestran que la APs en especial en fases temprana, difiere de la (AR) por el número bajo de articulaciones comprometidas, antes que por el patrón asimétrico²³⁻²⁴. Los signos de inflamación incluyen dolor, debilidad, edema y limitación para el movimiento que se aprecia de forma evidente en el examen físico. El compromiso de rodilla asimétrico se ha reportado en alrededor del 40% y representa la mayoría de los casos de monoartritis especialmente en individuos menores de 50 años. La artritis en interfalángicas distales (IFD), representan hallazgos distintivos de APs que se ha reportado con una frecuencia de 1 al 59% de casos, con un incremento de la frecuencia en relación a la duración de la enfermedad.

La artritis de la IFD se encuentra asociada con dactilitis y distrofia ungueal²⁵. En los casos más severos la artritis erosiva causa una completa resorción interfalángica denominada artritis mutilante. Este hallazgo de forma habitual ocurre en una enfermedad de larga evolución y se ha observado en alrededor del 5% de los casos²⁶, se acompaña de colapso de tejidos blandos originando pérdida de articulaciones. Varios estudios han demostrado un curso agresivo de la enfermedad con el desarrollo de erosiones articulares y deformidad en más del 50% de los casos. Algunos predictores de severidad al diagnóstico se han identificado: Compromiso articular de más de cinco articulaciones, velocidad de sedimentación globular elevada, tiempo de evolución, HLA B27 positivo y expresión de genes de

alelos de polimorfismos TNF α 308 y TNF β 252 estos son los marcadores de un curso más agresivo²⁵.

El compromiso axial ocurre entre el 5% y 36% de los pacientes con APs, este rango refleja una amplia variedad de manifestaciones clínicas presentándose en una menor proporción con relación a la artritis periférica. Estas manifestaciones clínicas pueden ser limitadas a uno o varios segmentos de la columna vertebral, que pueden estar acompañadas de compromiso periférico^{2,3,27}.

Entesitis y Dactilitis

La sinovitis y la entesitis caracteriza la APs. La entesitis o inflamación en el sitio de inserción del tendón o ligamento en el hueso, está presente en hasta el 42% de pacientes²⁸. Hay muchas estructuras de la entesis que sirven para absorber y disipar la tensión mecánica alrededor de las estructuras articulares, la inflamación de estas estructuras resulta en tirantez clínicamente aparente en torno a las articulaciones, más notables después de períodos de descanso. La entesitis pueden afectar tanto a los sitios periféricos y axiales independiente de la implicación inflamatoria de las articulaciones. Los sitios más frecuentes de afectación de entesitis en APs incluyen la inserción del tendón de Aquiles o de la fascia plantar en el calcáneo (talón), así como los ligamentos alrededor de la caja torácica, pelvis, cuerpos vertebrales, tendón tibial posterior, músculo cuadriceps, tendón rotuliano y el codo. La entesitis se ha propuesto como un común denominador entre los cambios en las uñas psoriásica y artritis psoriásica. La resonancia magnética junto con los hallazgos histológicos sugieren una conexión entre cambios en las uñas y la entesis²⁹. La dactilitis se presenta clínicamente con hinchazón tipo salchicha de un dedo de la mano o del pie, caracterizado por hinchazón, ligero enrojecimiento y deformidad. Se cree que la dactilitis es el resultado de la inflamación concomitante de las vainas del tendón flexor de las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsofalángicas o interfalangianas. La tenosinovitis flexora puede detectarse mediante examen con resonancia magnética y ecografía. Además, la dactilitis se asocia con daño erosivo radiológicamente evidente a las articulaciones³⁰.

Síntomas extraarticulares

Al igual que en los pacientes con otros tipos de artritis inflamatoria, los que presentan APs tienen síntomas constitucionales, especialmente fatiga, a veces

anorexia, pérdida de peso y debilidad generalizada, se observa también conjuntivitis o uveítis que se caracteriza por dolor, fotofobia, lagrimeo y puede estar presente en el 7% a 33% de los casos². La afectación ocular en el APs tiende a ser crónica, bilateral y puede implicar cámaras posteriores. La insuficiencia aórtica es una complicación poco frecuente en la APs dando lugar a síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En general, se indica una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con APs y puede apoyar el aumento de la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares reportados por algunos investigadores³⁰.

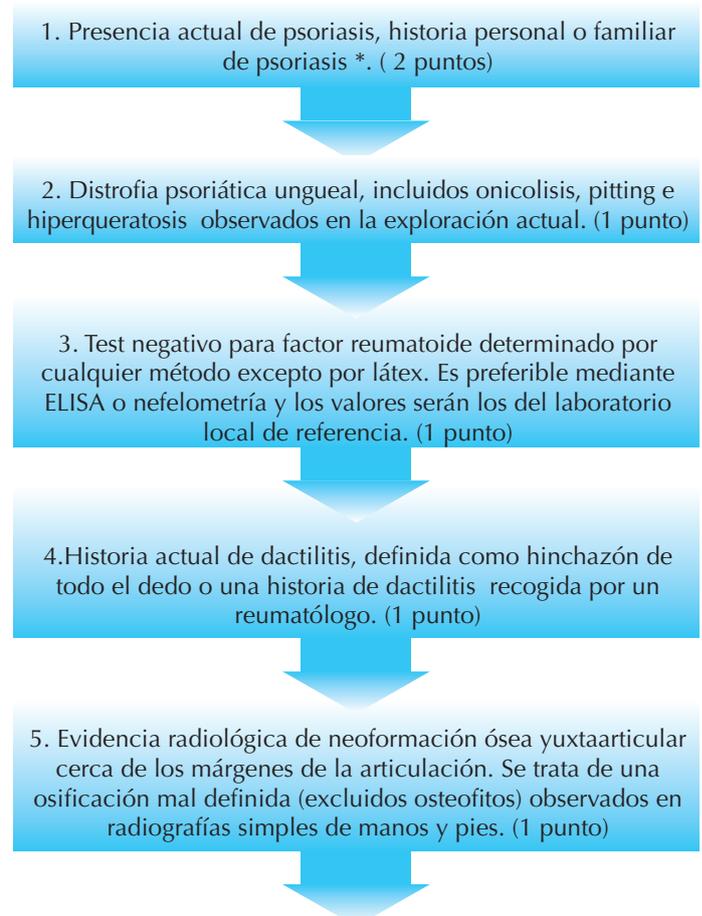
Diagnóstico

A pesar de un mayor conocimiento sobre su fisiopatología y características clínicas, la APs es una entidad que aún genera dificultades diagnósticas en la práctica clínica diaria, pudiendo llegar a constituirse en un verdadero desafío diagnóstico para el reumatólogo y aún más en el caso del médico que no tiene experiencia con las patologías reumáticas³.

Moll y Whrite en 1973 señalaron los primeros criterios de clasificación para APs, con una sensibilidad 91% y especificidad 98%, la presencia de psoriasis ungueal o en piel, antecedente de psoriasis, factor reumatoide negativo y artritis permitían el diagnóstico. Desde entonces se ha publicado varios criterios de clasificación con el fin de incluir formas clínicas, hallazgos imagenológicos y de laboratorio, que no se tomaron en cuenta en los criterios iniciales^{8,31,32}.

En el 2006 se publicaron los criterios de clasificación para APs por el grupo Criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) (Tabla 1). Estos criterios fueron desarrollados mediante la recopilación de datos de 588 casos y 536 controles (384 con artritis reumatoide, 72 con espondilitis anquilosante, 38 con artritis indiferenciada, 28 con trastornos del tejido conectivo y 28 con otras enfermedades). Estos criterios han sido validados en trabajos de Canadá y China, con una especificidad del 98%, sensibilidad 91%³³. Se ha reportado que los criterios CASPAR son fáciles y prácticos de utilizar por 3 razones. En primer lugar, la mayoría de los casos lograr cumplir los tres puntos requeridos para ser clasificados de forma rápida como son: Inflamación, presencia de psoriasis y factor reumatoide negativo. En segundo lugar, la objetividad de los criterios tiene una alta fiabilidad. En tercer lugar, se elimina el evaluar registros con lo que mejora aún más la viabilidad³²⁻³⁴.

En la actualidad el objetivo se centra en reconocer formas tempranas de la enfermedad, para ello se han diseñado algoritmos de manejo que son de ayuda para poder enfocar el cuadro clínico y evitar el subdiagnóstico de APs Figura 1. El compromiso de trabajo en conjunto de reumatólogo y dermatólogo es fundamental para un correcto manejo³⁵.



*Presencia actual de psoriasis se define como psoriasis en piel o cuero cabelludo evaluada por un reumatólogo o dermatólogo.

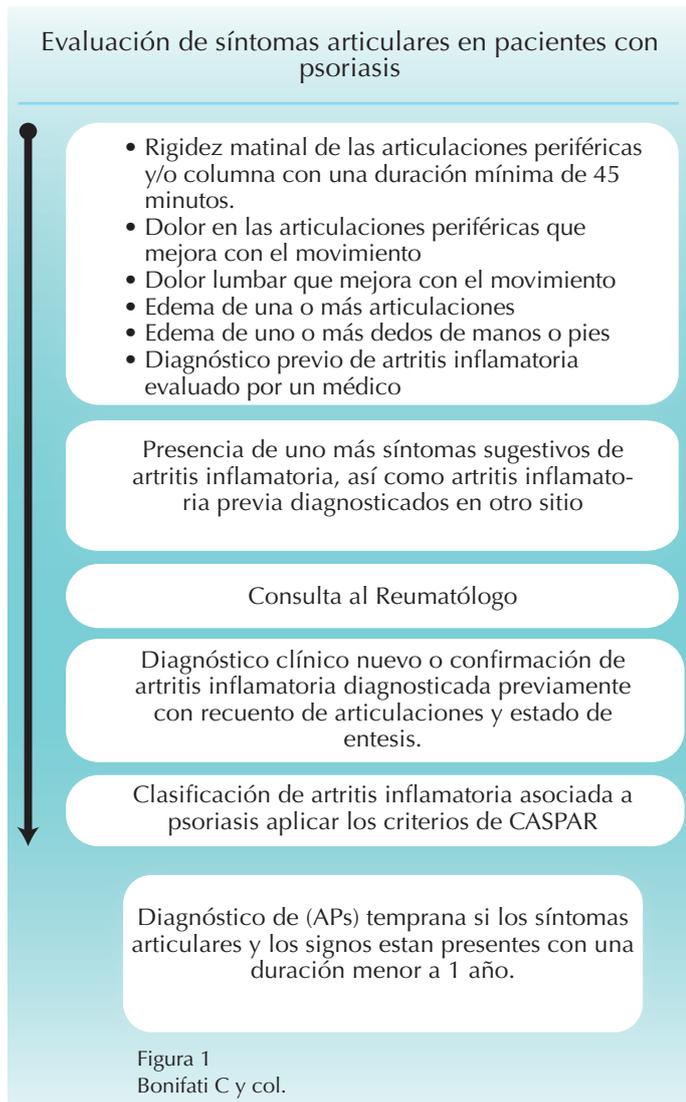
*La historia personal de psoriasis es la historia de psoriasis que puede obtenerse del paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo y otro personal sanitario cualificado.

*La historia familiar de psoriasis es la historia de psoriasis en un familiar de primero o segunda grado de acuerdo con lo referido por el paciente.

Tabla 1
Fernández D y col.

Hallazgos en imagen

Varias características radiográficas se han identificado tanto para APs periférica, incluyendo: predilección para las articulaciones interfalángicas, compromiso articular asimétrico en manos y pies, erosión marginal con proliferación óseas adyacente, falta de osteoporosis yuxtaarticular, acroosteolisis, artritis mutilante, periostitis y deformidad de lápiz en copa son características de la enfermedad.



tico. Anemia, hipergamaglobulinemia con incremento de IgA e hipoalbuminemia se observan con frecuencia. Hiperuricemia se encuentra en el 20% de pacientes²⁻³⁶.



Figura 2. 1.- Rx pie subluxaciones, erosiones distales. 2.- Columna lumbar que muestra sindesmofito. Fuente: pacientes hospital Carlos Andrade Marín

La tipificación de HLA Cw6 puede ser útil para el diagnóstico de APs los pacientes en los que se tengan dudas del diagnóstico especialmente aquellos que no han desarrollado enfermedad en piel, se lo debe pedir especialmente en aquellos con historia familiar de psoriasis².

Evaluación de la actividad en APs

La evaluación de la actividad de la enfermedad en la APs debe incluir cuidadosamente cada uno de los dominios clínicos que la caracterizan. Una medición precisa de la actividad de la enfermedad es esencial para guiar la terapia médica y supervisar la respuesta al tratamiento (Figura 3).

El compromiso axial se caracteriza por: calcificaciones del tejido blando paravertebral, osificación paravertebral asimétrica, proliferación ósea a lo largo de la espina dorsal cervical anterior, estrechamiento del espacio articular apofisario y afectación grave de la columna cervical con preservación relativa de la toracolumbar (Figura 2). La participación asimétrica de las articulaciones sacroilia-cas y la rareza de la típica columna en bambú³⁶⁻³⁷. Estas peculiaridades propias de la enfermedad suelen permitir el correcto diagnóstico en un paciente con artritis periférica o axial, es necesario entonces definir los hallazgos que podemos encontrar en APs para una adecuada evaluación de los pacientes con psoriasis³⁷.

Laboratorio

No contamos con exámenes de laboratorio específicos, sin embargo se puede observar elevación de reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y el fibrinógeno en un 50% de pacientes y representan un predictor de mal pronós-



Figura 3. 1.Hojuelos en uñas. 2.Lesiones en piel, uñas y articulaciones. 3. Dactilitis segundo dedo mano derecha. 4. Entesitis. Foto 1 y 2 cortesía Dra. Carolina Madrigal.

Evaluación de la enfermedad periférica

Gladman y colaboradores mostraron que las 68 articulaciones dolorosas y 66 inflamadas tenían una mínima variación intraobservador e interobservador. Las 68 articulaciones dolorosas y 66 inflamadas se cuentan con las articulaciones temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, hombro, codo, muñeca (incluyendo las articulaciones carpometacarpal e intercarpal como una unidad), metacarpofalángicas (MCP), interfalángicas proximales, interfalángicas distales, cadera, rodilla, talotibial, tarso incluyendo la subtalar, metatarsofalángica e interfalángica de los dedos de los pies (las articulaciones proximal y distal de cada dedo del pie se cuentan como una unidad)³⁸.

Compromiso cutáneo

Se concluyó que la puntuación de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) fue la puntuación de gravedad clínica de psoriasis más ampliamente estudiada y la más válida. Se demostró que el PASI era fiable y reproducible. Recomendaciones basadas en la evidencia para evaluar la gravedad de la psoriasis declaró que el PASI puede utilizarse en la práctica clínica diaria en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis tipo placa, en particular, si se considera un tratamiento sistémico³⁸.

Dactilitis

El instrumento Leeds Dactylitis (LDI) se desarrolló en respuesta a la necesidad de una medida validada para evaluar la dactilitis, mide la relación entre la circunferencia del dígito afectado y la circunferencia del dígito en la mano o el pie contralateral: se utiliza una diferencia mínima del 10% para definir un dígito dactilítico. Si el dígito contralateral es también dactilítico, se utiliza una tabla de valores normativos basada en promedios poblacionales para proporcionar la comparación. La proporción de la circunferencia se multiplica por un score, basado originalmente en el índice de Ritchie (clasificado 0-3), pero una modificación posterior señaló una puntuación binaria (0 para no dactilitis, 1 para dactilitis). Los resultados de cada dígito con dactilitis se suman a continuación para producir una puntuación final³⁸.

Entesitis

El Leeds Enthesitis Index (LEI) que fue publicado en 2008, es la única medida desarrollada específicamente para APs. LEI consta de 6 sitios: inserciones bila-

terales del tendón de Aquiles, cóndilos femorales y epicóndilos laterales del húmero, cuantificada sobre una base dicotómica: 0 significa no dolor y 1 significa dolor. LEI fue capaz de distinguir entre pacientes con enfermedad activa y aquellos sin enfermedad activa, mostró además una fuerte correlación con otras medidas de la actividad de la enfermedad³⁸.

Compromiso ungueal

En el 2003, un grupo de dermatólogos desarrolló el score de evaluación del compromiso ungueal, Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) que fue modificado y validado en el 2007 (m NAPSI) la valoración de las uñas fue de 0 a 3 dependiendo del número de hoyuelos presentes. La onicolisis se puntuaron de 0 a 3 dependiendo del porcentaje de la uña implicada. Las hemorragias de las astillas, la leuconiquia, las manchas rojas en la lunula, la discromia de gota de aceite y la hiperqueratosis del lecho ungueal se puntuaron individualmente como 1 si estaban presentes y 0 si estaban ausentes.

Se consideró que la discromia de gota de aceite formaba parte del mismo proceso patológico que la onicolisis y, por lo tanto, la discromia de gota de aceite y la onicolisis se clasificaron conjuntamente. Al final, el rango de puntuaciones posibles usando (mNAPSI) fue de 0 a 14 para cada uña o de 0 - 140 para las 10 uñas. Las puntuaciones de (mNAPSI) mostraron excelente consistencia interna y confiabilidad interobservador³⁸.

Valoración de la columna

El grupo de trabajo ASAS ha recomendado el Índice de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante - BASDAI para medir la actividad de la enfermedad, el Índice de la Función de la Espondilitis Anquilosante - BASFI para evaluar la capacidad funcional y Bath Spondylitis Ankylosing Metrología - BAMI para evaluar la movilidad de la columna. El estudio de INSPIRE (International Spondyloarthritis Interobserver Reliability Exercise) demostró que las medidas axiales de la movilidad espinal utilizadas en espondilitis anquilosante se comportan bien con respecto a la confiabilidad interobservadores y son igualmente reproducibles cuando se aplican a pacientes con APs³⁸.

Evaluación global del paciente

La evaluación global del paciente (EGP) de la actividad de la enfermedad es importante porque mejora la

interacción del médico con el paciente, GRAPPA organizó un estudio multicéntrico para evaluar la fiabilidad de la (EGP), medido mediante EVA de 0 - 100 mm, y la utilidad adicional de escalas EVA separadas para las articulaciones y la piel. La pregunta específica para (EGP) fue "En todas las formas en que su psoriasis y la artritis, como un todo, le afectan, ¿Cómo calificaría la forma en que se sintió durante la semana pasada?" Los resultados mostraron que (EPG) con una sola pregunta dirigida tanto a la articulación y la enfermedad de la piel es una medida fiable y sensible en la evaluación del paciente en su totalidad³⁸.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida se considera un indicador de mortalidad y puede ser una herramienta que permite evaluar y considerar cambios en el tratamiento. Las medidas más comúnmente utilizadas de la calidad de vida relacionada con la salud incluyen al cuestionario de evaluación de salud HAQ, SF-36, la Calidad de Vida de la Artritis Psoriásica - PsAQoL, el Índice de Calidad de Vida de la Dermatología - DLQI y el dominio EuroQol 5 -EQ-5D. PsAQoL es la única medida específica de evaluación de la calidad de vida en artritis psoriásica³⁸.

Medidas compuestas

Existen varios instrumentos que tiene medidas que involucran a los hallazgos clínicos característicos de la APs, DAPSA: Disease Activity for Psoriatic Arthritis; PsAJAI: Psoriatic Arthritis Joint Activity Index; CPDAI: Composite Psoriatic Disease Activity Index. El CPDAI ha sido validado en el estudio Psoriasis Randomized Etanercept en Sujetos con Artritis Psoriásica - PRESTA. En PRESTA, 752 pacientes fueron asignados al azar a un estudio doble ciego de 2 períodos que evaluó la seguridad y la eficacia de 2 dosis de etanercept sobre la piel y la enfermedad musculoesquelética. Las respuestas conjuntas fueron determinadas igualmente por los puntajes compuestos de CPDAI y DAPSA; Pero fue sólo el CPDAI, que también abarca otros dominios como la piel, entesitis y dactilitis, pudo discernir la respuesta global de tratamiento entre las 2 dosis de etanercept. Esto demuestra que el CPDAI es un instrumento más sensible para detectar cambios en los diferentes dominios de actividad de la enfermedad en la PsA³⁸.

Actividad de la enfermedad mínima

El objetivo del tratamiento en artritis psoriásica es llevar al paciente a remisión o baja actividad de enfermedad. Coates ha publicado los criterios de actividad mínima de enfermedad, los criterios establecen que un paciente ha alcanzado actividad mínima cuando cumple cinco de los siete criterios siguientes: articulaciones dolorosas 1 o menos; articulaciones inflamadas 1 o menos; área de psoriasis e índice de gravedad (PASI) 1 o inferior o BSA 3 o inferior; EVA 15 o inferior; actividad global de la enfermedad del paciente AGE 20 o inferior; cuestionario de evaluación de la salud HAQ 0,5 o menos; puntos de entesitis 1 o inferior. Por lo tanto, estos criterios incluyen medidas de un número de dominios claves en la APs incluyendo actividad articular periférica, actividad de la piel, entesitis y dolor informado por el paciente, actividad de la enfermedad y función física. Aunque no hay una medida específica para la dactilitis, se supone que esto se identificará dentro del recuento de articulaciones hinchadas^{38,39}.

Tratamiento

El tratamiento de la APs ha cambiado dramáticamente en los últimos años, gracias a que se conoce mejor su etiología así como su patogénesis. Observaciones detallan el rol protagónico que cumplen varias citoquinas lo que ha permitido la evaluación de nuevas terapias. Las recomendaciones desarrolladas por European League Against Rheumatism - EULAR para el manejo de pacientes con APs señalan que, la APs es una enfermedad heterogénea y potencialmente severa que puede requerir un tratamiento multidisciplinario, el que debe tener como objetivo la mejor atención y basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo, los reumatólogos son los especialistas que principalmente deben evaluar las manifestaciones músculo-esqueléticas en APs; en presencia de un compromiso de piel significativo el reumatólogo y el dermatólogo deben colaborar en el diagnóstico y manejo. El objetivo primario en el tratamiento de pacientes con APs es mantener por tiempo prolongado la calidad de vida relacionada con la salud, a través de control de los síntomas, prevención de daño estructural, participación social y normalización de la función, abolición de la inflamación, dirigido a la remisión. Los pacientes deben ser evaluados de forma regular y el tratamiento debe ser ajustado apropiadamente⁴⁰.

En pacientes con APs, los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser usados para aliviar los signos y síntomas músculo-esqueléticos, se sugiere diclofenaco

sódico en dosis de 100 a 150 mg / día o naproxén sódico 750 a 1000 mg /día, se debe tener especial cuidado con los efectos adversos asociados que pueden ser gastrointestinales, renales y cardíacos; en pacientes con enfermedad activa (particularmente aquellos con varias articulaciones inflamadas, daño estructural y presencia de inflamación, VSG/PCR elevado y manifestaciones extraarticulares relevantes), el tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad por ejemplo metotrexato oral o subcutáneo en dosis de 15 a 25 mg /semana, sulfasalazina 2 a 3 g por día, leflunomida 20 mg por día, pueden ser considerados en un estadio temprano.

En pacientes con APs activa y psoriasis clínicamente relevante, la droga modificadora de la enfermedad preferida es el metotrexato. La inyecciones de corticosteroide local deben ser consideradas como una terapia adyuvante en APs, los esteroides sistémicos en la dosis efectivas bajas deben ser utilizados con precaución. En pacientes con artritis activa y una respuesta inadecuada a por lo menos una droga antireumática modificadora de la enfermedad, por ejemplo metotrexato, terapia con inhibidor del factor de necrosis tumoral se puede iniciar. En pacientes con entesitis activa y dactilitis e insuficiente respuesta para drogas antiinflamatorias no esteroidales o inyecciones locales de esteroide y FARME un inhibidor del factor de necrosis tumoral deben ser considerado. En pacientes con enfermedad axial predominante que se encuentre activa con una respuesta insuficiente a drogas antiinflamatorias no esteroidales un inhibidor del factor de necrosis tumoral debe ser evaluado. Adalimumab se recomienda a dosis de 40 mg subcutáneo cada 2 semanas para compromiso articular, para el compromiso en piel la dosis recomendada es de 80 mg como dosis de carga, luego 40 mg por semana por 1 semana y luego continuar con 40 mg subcutáneo cada dos semanas; Infliximab 5 mg /kg de peso en infusión intravenosa semana 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas; Etanercept 50 mg / semana subcutáneo; Golimumab 50 mg / mes subcutáneo; Certolizumab 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas subcutáneo, los efectos adversos primordialmente se centran en procesos infecciosos y reacciones en piel. La terapia de inhibición del factor de necrosis tumoral puede ser considerada de forma excepcional en paciente con enfermedad muy activa que sea virgen de tratamiento para drogas modificado-

ras de la enfermedad (particularmente aquellos con: muchas articulaciones inflamadas, daño estructural en presencia de inflamación y manifestaciones clínicas extraarticulares relevantes, especialmente extenso compromiso de piel). En pacientes en quienes tuvieron falla terapéutica a un inhibidor del factor de necrosis tumoral, puede ser de elección otro inhibidor del factor de necrosis tumoral^{41, 42}.

En pacientes con artritis periférica y una inadecuada respuesta para uno o más FARME en quienes los inhibidores anti TNF no sea apropiado, se puede utilizar un bFARME IL12/23 como Ustekinumab subcutáneo a dosis de 45 mg/kg de peso para menores de <100 kg o 90 mg/kg para un peso \geq 100 kg semana 0, 4 y cada 12 semana o IL 17 como Secukinumab subcutáneo a dosis de 150 mg/kg de peso semana 0 a 4 y luego mensualmente, para compromiso cutáneo dominante se recomienda 300 mg/kg de peso semana 0, 4 y luego mensualmente o Ixekizumab subcutáneo 80 mg por semana, las infecciones micóticas (cándida) deben ser consideradas⁴².

En pacientes con artritis periférica y una respuesta inadecuada para uno o más csFARME o en quienes los bFARME no son apropiados, un FARME sintético por ejemplo un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) 4 puede ser considerado como Apremilast oral a dosis de 30 mg tres veces por día como efectos adversos mas frecuentes pérdida de peso y diarrea^{41, 42}.

Cuando se ajusta la terapia, factores aparte de la actividad de la enfermedad, por ejemplo comorbilidades como obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, síndrome metabólico, hígado graso y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y seguridad deben ser tomados en cuenta⁴⁰⁻⁴².

La APs es una enfermedad heterogénea, que debe ser evaluada por un grupo multidisciplinario en donde el reumatólogo y dermatólogo toman un rol importante para su correcto manejo. Conocer mejor su fisiopatología permite implementar nuevas terapias y así llegar al objetivo terapéutico que es el conseguir una mejor calidad de vida relacionada con la salud y la remisión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Helliwell P, Lewis J, McInnes I, Oliver S, Symmons D, McHugh N; British Society for Rheumatology Standards Guidelines Audit Working Group (SGAWG). Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):390-7.
2. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010 Oct;13(4):300-17.
3. Fernández D, Beltrán A, Londono J, Reyes E, Mora C, Santos P, Candia L, Valle-Oñate R. Diagnóstico de Artritis Psoriática. *Rev Colomb Reumatol*. 2009; 16: 342-51
4. Queiro Silva R, Alonso Castro S, Ballina García J. Biologic therapies different from the anti-TNFα therapy in psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2010; 6S1:41-6.
5. Toloza S, Valle-Oñate R, Espinoza L. Psoriatic Arthritis in South and Central America. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:360-368
6. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17:809-12.
7. McHugh N, Balakrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2003;42:778-83.
8. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1973; 32: 181-201.
9. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1417-21.
10. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 896-907.
11. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 2055-9.
12. Thomssen H, Hoffmann B, Shank M, et al. There is no disease-specific role for streptococci-responsive synovial T lymphocytes in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Med Microbiol Immunol*. 2000; 188: 203- 7.
13. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, et al. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. Additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol*. 2001; 28: 2155-9.
14. Veale DJ, Barnes L, Rogers S, et al. Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 450-4.
15. Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al. Immunohistochemical study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 316-21.
16. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1544-52.
17. Fearon U, Griosos K, Fraser A, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30: 260-8.
18. Fearon U, Reece R, Smith J, et al. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 878: 619-21.
19. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111: 821-31.
20. H. A. Sadek . A. M. Abdel-Nasser . T. A. El-Amawy . S. Z. Hassan. Rheumatic manifestations of psoriasis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 488-498
21. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995; 9:319-329
22. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006;24:438-447.
23. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, et al. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:113-7.
24. Helliwell PS, Hetthen J, Sokoll K, et al. Joint symmetry in early and late rheumatoid and psoriatic arthritis: comparison with a mathematical model. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 865-71.
25. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994; 33: 133-8.
26. Helliwell PS. Established psoriatic arthritis: clinical aspects. *J Rheumatol*. 2009; 36(Suppl.83), 21-3.
27. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al. Axial psoriatic arthritis: update on a long-term prospective study. *J Rheumatol*. 2009; 36: 2744-50.
28. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(suppl 1):9-13.
29. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
30. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57: 1074-80.
31. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii3-8.
32. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MH, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 ;52:98-106.
33. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, Korendowycz E, McHugh N. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39:154-6.
34. Torre Alonso JC. Use and application in clinical practice of the CASPAR criteria. *Reumatol Clin*. 2010;6S1:18-21.
35. Bonifati C, Elia F, Francesconi F, Ceralli F, Izzì S, Solivetti FM, De Mutiis C. The diagnosis of early psoriatic arthritis in an outpatient dermatological centre for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:627-33.
36. Garg A, Gladman D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:733-48; quiz 749-50.
37. Taylor WJ, Porter GG, Helliwell PS. Operational definitions and observer reliability of the plain radiographic features of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:2645-58.
38. Wong P, Leung Y, Li E, Tam L. Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis. *International Journal of Rheumatology*. 2012; 1-10
39. Coates L. Treating to target in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27:107 - 110.
40. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71:4-12.
41. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-12.
42. Ritchlin C, Colbert R, Gladman D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-970.

SARCOPENIA Y SU PAPEL EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

¹Cárdenas J, ¹Merino J, ¹Maldonado G, ²Ríos C
¹Universidad Espíritu Santo, ²CERER - Centro de Reumatología y Rehabilitación

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 1/jun/2017

Aceptado: 23/jun/2017

On-line:

Palabras clave:

Sarcopenia, Artritis, Artrosis, Osteoporosis, pérdida de masa muscular.

Introducción: La sarcopenia es un cambio asociado al envejecimiento humano y consiste en la disminución progresiva de la masa muscular esquelética que provoca disminución de la fuerza muscular y de su funcionalidad. La relación con las enfermedades reumáticas y la sarcopenia se encuentra en un contexto teórico puesto que el desgaste muscular se asocia tanto a los factores intrínsecos de la enfermedad como la producción de citoquinas y la inflamación crónica como factores externos debido a la falta de movilidad que produce desgaste articular. **Objetivo:** Realizar una búsqueda bibliográfica sobre el papel de la sarcopenia en enfermedades reumáticas. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en bibliotecas virtuales sobre la relación de la sarcopenia y las enfermedades reumáticas, se filtró la búsqueda por título, resumen y selección bajo texto completo del artículo, sin límite de tiempo. **Resultados:** 52 artículos fueron seleccionados para la realización de esta búsqueda bibliográfica. **Conclusión:** Aunque la sarcopenia en sí misma constituye un efecto adverso para la salud también lleva consigo diversas condiciones comórbidas sistémicas. La sarcopenia incrementa el riesgo de limitación física y subsecuentemente de discapacidad; debido al aumento del riesgo de caídas y otras implicaciones en la calidad de vida. No existe suficiente evidencia para relacionar la sarcopenia directamente con las enfermedades reumáticas, sin embargo, es claro que afecta a los pacientes de forma independiente y que tanto las enfermedades reumáticas como la sarcopenia intervienen de forma independiente en la pérdida de masa muscular.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 1/jun/2017

Accepted: 23/jun/2017

On-line:

Keywords:

Sarcopenia, Arthritis, Osteoporosis, osteoporosis, loss of muscle mass.

Introduction: Sarcopenia is a change associated with human aging and consists of the progressive decrease of the skeletal muscle mass that causes decrease of muscle strength and its functionality. The relationship with rheumatologic diseases and sarcopenia is in a theoretical context since the muscular attrition is associated to both the intrinsic factors of the disease as the production of cytokines and the chronic inflammation as external factors due to the lack of mobility that produces Joint wear. The diagnosis is made through the 3 criteria proposed by the European working group on sarcopenia in advanced age following a logarithm that consists of methods that evaluate the decrease of muscle, strength and functionality. **Purpose:** To perform a literature search on the role of sarcopenia in rheumatologic disease. **Methods:** A bibliographic search was performed in virtual libraries on the relationship between sarcopenia and rheumatologic diseases, the search by title, summary and selection was filtered under full text of the article, without time limit. **Conclusion:** Although sarcopenia itself constitutes an adverse effect on health, it also leads to several systemic comorbid conditions. Sarcopenia increases the risk of physical and subsequent disability limitation; Due to the increased risk of falls and other implications for quality of life. There is not enough evidence to relate sarcopenia directly to rheumatologic diseases, however it is clear that it affects patients independently, and that both rheumatologic diseases and sarcopenia are involved independently in the loss of muscle mass.

CORRESPONDENCIA

Jenny Cárdenas Patiño,
 Universidad Espíritu Santo
 jennycardenasp@hotmail.com
 Guayaquil, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Cárdenas J, Merino J, Maldonado G, Ríos C. Sarcopenia y su papel en las enfermedades reumáticas. Reumatología al Día. 2017. (12), 1; 27 - 33.
 Disponible en: www.serecuador/vol12.pdf

INTRODUCCIÓN

La sarcopenia es un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de la masa muscular y fuerza, que está estrictamente relacionada con discapacidad física, mala calidad de vida y morbilidad^{1,2}. Se encuentra en el 14% de la población mayor de 65 años pero menor de 70 y aumenta al 53% en adultos mayores de 80 años.

En el estudio inicial de Baumgartner y colaboradores³, se asoció a la sarcopenia con un riesgo de 3 veces a 4 veces mayor de discapacidad física, tanto en hombres y mujeres, también informaron de una relación entre la sarcopenia y caídas en el año anterior. Nuevas evidencias sugieren que las proporciones y la distribución corporal de la grasa y la masa muscular tienen importantes implicaciones para la salud⁴; la masa muscular reducida o sarcopenia y el exceso de grasa corporal son predictores de malos resultados de salud en la población general. La pérdida de masa muscular puede conducir a debilidad, incapacidad y anormalidades metabólicas^{3,5}.

Aunque la sarcopenia en si misma constituye un efecto adverso para la salud, también lleva consigo diversas condiciones comórbidas sistémicas. La sarcopenia incrementa el riesgo de limitación física y subsecuentemente de discapacidad; debido al aumento del riesgo de caídas y otras implicaciones en la calidad de vida.

Diversas investigaciones demuestran que la pérdida de masa muscular juega un papel importante en la etiología y desarrollo del síndrome de fragilidad en los adultos mayores, de hecho algunos estudios han demostrado que la función muscular es un predictor de discapacidad y mortalidad¹.

Por tal motivo el objetivo de este trabajo fue realizar una búsqueda bibliográfica sobre el papel de la sarcopenia en enfermedades reumáticas.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bibliotecas virtuales sobre la relación de la sarcopenia y las enfermedades reumáticas. Se filtró la búsqueda por título, resumen y selección bajo texto completo del artículo, sin límite de tiempo. Se analizaron 43 estudios.

La sarcopenia en enfermedades reumáticas

En diferentes estudios la sarcopenia se ha asociado con: aumento de grasa corporal, edad, disminución del

aporte nutricional e inactividad⁶. El padecimiento de enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide^{7,8}, osteoartritis⁹, osteoporosis¹⁰, dificulta la movilidad, el fortalecimiento muscular y se adicionan los factores inflamatorios y de desgaste que se presentan en las diversas enfermedades y que predisponen a la pérdida de masa magra^{11,12}.

A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares que conducen a la atrofia muscular en varias situaciones, la sarcopenia en enfermedades reumáticas se ha estudiado poco. Funcionalmente, los pacientes con enfermedades reumáticas tienen una reducción significativa en la fuerza muscular, pero la velocidad de contracción muscular y propiedades permanecen inalteradas¹³. Estos datos demuestran que el impacto de la enfermedad se produce a través de la pérdida de proteínas, afectando principalmente a los sarcómeros en paralelo musculares, conservando el número de sarcómeros en serie.

Las investigaciones señalan que lo que ocurre con las enfermedades reumáticas no está necesariamente relacionada con la pérdida de peso propiamente, ya que en algunos pacientes la pérdida de masa esquelética corporal es seguido por el aumento de la masa grasa, pero el peso sigue siendo estable¹⁴.

Sarcopenia y Osteoartritis

Las enfermedades crónicas pueden representar uno de varios procesos catabólicos relacionados con la edad que contribuyen a la progresión de la sarcopenia.

La osteoartritis es el padecimiento articular más común en personas adultas¹⁵, dado que existen factores comunes que pueden influir en los cambios de los diferentes componentes del sistema musculoesquelético y es posible que la osteoartritis (OA) sea predictiva del deterioro muscular durante el envejecimiento, sobretodo porque la composición corporal cambia, incluso en ausencia de un cambio en el peso corporal o índice de masa corporal (IMC). La masa grasa aumenta y la masa del músculo esquelético disminuye, resultando en el desarrollo de "obesidad sarcopénica".

Hay varias razones para que se produzca la disminución de la masa muscular esquelética y ganancia de infiltración grasa en el músculo. Se habla de un complejo juego entre factores que determinan la cantidad de masa magra y la fuerza del músculo esquelético con el envejecimiento, estos incluyen factores tales como la actividad física, la energía dietética y la ingesta de proteínas, los niveles hormonales (insulina, hormonas

sexuales, hormona del crecimiento, hormona paratiroidea y vitamina D) y el estrés oxidativo, algunos de estos factores asociados a la artrosis. La evidencia bibliográfica actual sugiere que la edad, la baja tasa de ejercicio y la condición inflamatoria explican la progresión no saludable de la OA en asociación con sarcopenia¹⁶.

Aunque la fisiopatología de la osteoartritis es poco clara, la asociación entre la OA y la obesidad es bien conocida debido a los efectos biomecánicos del incremento del peso afectan directamente a articulaciones que lo resisten como las rodillas y las caderas. El tejido adiposo es un órgano endócrino que secreta varias adipocinas como la leptina, adiponectina, resistina y visfantina en la fisiopatología de la OA⁹ y recientemente se ha propuesto el papel de la leptina que actúa haciendo sinergia con otras citoquinas inflamatorias con efectos catabólicos sobre el cartílago articular y el músculo mediante desregulación de enzimas proteolíticas.

En las enfermedades degenerativas de las articulaciones como la OA existen muy pocos estudios que avalen la relación con la sarcopenia, sin embargo en Alemania Wolfgang Kemmler¹⁷ en su estudio concluye que los participantes con artrosis en la cadera o las extremidades inferiores estaban en mayor riesgo de padecer sarcopenia. En el estudio mencionado se evidencia de que la OA ha contribuido al desarrollo de la sarcopenia en las mujeres de edad avanzada y se propone a la sarcopenia como implicación clínica importante de comorbilidades, por lo que los médicos deben ser conscientes de que existe un mayor riesgo de sarcopenia en sus pacientes con OA.

Estudios transversales han demostrado que la OA de rodilla y cadera se encuentran asociadas con una disminución de la masa muscular^{18,19} y la fuerza muscular¹⁸ en adultos mayores. Esta asociación se puede explicar por la inhibición del músculo de la articulación, donde los cambios en la aferencia de entrada de la articulación afectada resultan en la reducción de la estimulación de las neuronas motoras eferentes de los músculos esqueléticos²⁰. Si bien se ha demostrado que la debilidad del cuádriceps puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la OA, también es posible que la atrofia muscular y la fuerza concomitante disminuyan tras el desarrollo de la misma esto puede deberse al dolor articular, que puede conducir a evitar la actividad que estimula la síntesis del músculo esquelético.

El envejecimiento se asocia con un mayor riesgo de caídas y esto es a consecuencia de la debilidad muscular; la OA también se ha asociado con caídas recurrentes y la relación puede explicarse en parte por la reducción de la fuerza muscular. Se ha observado que los adultos

mayores con OA presentan una menor estabilidad postural que los sugiere a mayores caídas y disminución del movimiento por miedo a ellas²⁰.

El estudio de San Yoon²¹ afirma que la pérdida de masa muscular en miembros inferiores es independiente de la OA, sin embargo, vale la pena preguntarse, si la OA es causante de la sarcopenia o es al contrario, ya que la baja calidad muscular y el agotamiento de la masa corporal magra pueden ser considerados como una contribución mecánica a la patogénesis de la OA o que el desuso de una articulación dolorosa contribuye a disminuir el tono muscular¹⁹ y por lo tanto lleva a padecer sarcopenia. Si la OA es predictiva de la progresión de la sarcopenia y las caídas en los adultos mayores, será necesario considerar un cambio en la manera en que los investigadores y los clínicos abordan la discapacidad asociada a la OA.

Sarcopenia y Osteoporosis

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con un consiguiente aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas. Las fracturas osteoporóticas, por su parte son una de las principales causas de morbilidad en la población, se asocian con una mayor mortalidad y generan costes muy altos para la salud pública.

La disminución de la masa muscular y la densidad mineral ósea son cambios que ocurren con el envejecimiento y que a menudo se asocian con una incapacidad para adaptarse al estrés externo que resulta en caídas, traumatismos, discapacidad funcional, aumento de la hospitalización, disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad¹⁰. Por lo tanto, diagnosticar la osteoporosis y la sarcopenia no sólo es importante clínicamente, sino que también tiene importantes implicaciones en salud pública y sociales. Eliminar la relación entre la osteoporosis y la sarcopenia puede ayudar a mantener la función musculoesquelética y prevenir fracturas asociadas con caídas accidentales. Hasta ahora, se han realizado estudios de masa muscular y DMO, y mostraron que la baja masa muscular está correlacionada con una baja DMO²².

Durante la última década, el hueso y el músculo han sido reconocidos como un complejo, ya que son tejidos que interactúan, no sólo debido a sus superficies adyacentes sino también por el trabajo conjunto que realizan para soportar las cargas del cuerpo humano. La creciente evidencia demuestra que la sarcopenia y

la osteoporosis comparten muchas vías comunes, incluyendo la sensibilidad a la secreción de hormonas anabólicas reducida, el aumento de la actividad de las citocinas inflamatorias, las moléculas catabólicas liberadas por el músculo esquelético o por las células óseas y la actividad física reducida.

Isaacson - Brotto y colaboradores²³ han realizado publicaciones sobre la comunicación que existe entre el hueso y el músculo, sugieren que su vía de comunicación es endocrina y paracrina, y que estas interacciones sirven para detectar y transducir señales bioquímicas tales como descarga, carga, inactividad o ejercicio y tal vez como una traducción de la simulación hormonal sistémica en señales bioquímicas eficaces.

Tagliaferri y colaboradores²⁴ consideran el hueso como objetivo del patrón secretor del músculo esquelético y describen los efectos potenciales del hueso sobre el metabolismo muscular. Incluyen apropiadamente en su análisis el papel potencial del cartílago, el tendón y el tejido adiposo en el control del músculo esquelético, proponiéndose el concepto de "unidad ósea-muscular", que se evidencia fenotípicamente mediante la observación de una relación lineal a diferentes edades entre la densidad mineral ósea y la masa corporal magra. Además, proponen que el remodelado óseo parece ser sensible tanto a las cargas externas derivadas de la carga gravitatoria como a las cargas internas generadas por la actividad muscular y describen los mecanismos celulares y moleculares como los responsables de las adaptaciones hechas en respuesta a la sensación mecánica.

Ormsbee y colaboradores²⁵ proponen el término **osteosarcopenia** estos sugieren que un aumento en el tejido adiposo total y/o abdominal provoca un aumento de citoquinas pro-inflamatorias, así como algunas alteraciones hormonales que conducen a pérdidas de músculo y hueso. La disminución de músculo y hueso se asocia con una disminución en la actividad física que conduce a un círculo vicioso de pérdida progresiva de músculo y hueso, y una ganancia de grasa. Cederholm y colaboradores²⁶ hablan en su artículo sobre relación existente entre la sarcopenia y la aparición de fracturas osteoporóticas. Subrayan el papel crítico de las fuerzas mecánicas creadas por las contracciones musculares sobre la densidad ósea, la fuerza y la arquitectura ósea.

Además un estudio realizado en Brasil encontró que el sobrepeso, pero no obesidad serían un factor protector de sarcopenia en osteoporosis y que los pacientes con bajo peso y osteoporosis tenían un incremento de 6.2 veces más de padecer sarcopenia²⁷. Se puede explicar que el peso corporal actúa como un estresor en el sis-

tema esquelético para promover la formación ósea por estimulación mecánica¹⁰.

Se sabe que existen vías patógenas comunes para la osteoporosis y la sarcopenia incluyendo la sensibilidad a la secreción anabólica reducida de las hormonas, el aumento de la actividad de las citoquinas inflamatorias y la actividad física reducida. La importancia de niveles suficientes de vitamina D para la salud ósea y muscular es también importante para la salud muscular y esquelética.

Sarcopenia y Artritis Reumatoide

La Artritis Reumatoide - AR es una enfermedad autoinmune que afecta a múltiples articulaciones sinoviales y se asocia con manifestaciones extra articulares. La enfermedad se produce debido a que los fibroblastos sinoviales y macrófagos activados, proliferan y producen una gran cantidad de citoquinas pro-inflamatorias y proteasas catabólicas que degradan el hueso y el cartílago. Debido a la inflamación crónica, los pacientes con AR suelen padecer de un metabolismo anormal, incluyendo resistencia a la insulina²⁸.

La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide sufren de debilidad muscular. Los estudios que evalúan la composición corporal en pacientes con AR son limitados. La evidencia ha demostrado que la proporción de masa de grasa y masa magra tienen efectos importantes sobre el estado de salud. La disminución de la masa magra o sarcopenia y el aumento de la grasa son indicadores de mala salud en la población general. La pérdida de masa magra causa debilidad, discapacidad y anomalías metabólicas.

Como ha sido explicado anteriormente se sabe que la sarcopenia aparece como causa primaria con el envejecimiento, sin embargo, escasez de energía, falta de actividad física, mala alimentación, infecciones por virus como el de inmunodeficiencia humana (VIH), las enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, AR), la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo II y la reparación tisular alterada pueden conducir a sarcopenia en individuos jóvenes⁷. Se supone que la sarcopenia es una consecuencia de los cambios hormonales e inmunológicos que ocurren por el envejecimiento. Se cree que las citoquinas inflamatorias, en particular la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), aumentan y aceleran la pérdida muscular^{7,12}. En los pacientes con AR, una disminución de la actividad física, niveles elevados de TNF- α e IL-1 β , el aumento del gasto energético durante el descanso, altos niveles de proteína C reactiva (PCR), la inmovilidad secundaria a rigidez y dolor aumentan el riesgo de pa-

decer sarcopenia. Los estudios que demuestran asociación entre RA y sarcopenia, también proponen que los hombres al ser más propensos a ser obesos tienen mayor riesgo de padecer disminución de la masa magra⁸. La composición corporal, particularmente la cantidad de masa magra en los brazos y las piernas, se ha asociado con la discapacidad en los pacientes con AR³². Un gran número de pacientes con AR sufren una mayor pérdida de masa muscular con un impacto significativo en la calidad de vida³³.

La AR produce disminución de la ingesta diaria de alimentos (anorexia) y la pérdida de peso corporal, acompañado de pérdida de masa muscular²⁸. Sin embargo, los pacientes con AR no pierden necesariamente peso ya que a menudo muestran un rango normal de IMC; por lo tanto, puede no encajar en los criterios diagnósticos de la "caquexia", en su lugar, se ha propuesto un estado metabólico anormal único, llamado "caquexia reumatoide".

Se ha demostrado la relación entre la artritis y sarcopenia que individualmente representan un alto riesgo cardiovascular^{29,30}, que pueden estar asociados a: aumento de la masa grasa, disminución del músculo (después de deterioro funcional y discapacidad física) y producción de mioquinas (citocinas con efecto inflamatorio), por lo que un paciente con AR y sarcopenia tiene un riesgo cardiovascular de aumento más sustancial que para un paciente no sarcopénico³¹.

Perdida muscular en enfermedades reumáticas: Caquexia reumatoide

Desde el año 1873 James Paget reconocía el impacto nutricional de las enfermedades reumáticas, los cuales se asocian principalmente al estado inflamatorio y comprenden alteraciones nutricionales que tienen impacto tanto en la función motora como la sensitiva que resultan en atrofia muscular, debilidad y pérdida de funcionalidad. A partir de esta afirmación y entendimiento los efectos adversos que causan las alteraciones nutricionales en enfermedades reumáticas se desarrolla el término caquexia reumatoide la cual está fuertemente asociada a un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. La evolución y el pronóstico además permite identificar de una manera más apropiada los efectos que los padecimientos inflamatorios tienen sobre la masa magra, masa grasa y el gasto energético. Se reconoce además que los pacientes reumáticos con alteraciones nutricionales y pérdida de músculo tienen expectativas de vida hasta 18 años menos en comparación con pacientes que tienen enfermedades reumáticas sin desnutrición. En estudios tempranos, Roubenoff y colaboradores³⁴

documentaron disminución de la masa celular corporal (BCM) y el aumento del gasto energético de reposo en pacientes con AR, lo que sugiere la participación de las citoquinas impulsadas por el hipermetabolismo. Los autores concluyeron que la producción de citoquinas en la AR está asociada con el metabolismo energético alterado y la ingesta, a pesar de una dieta teóricamente adecuada y definió la condición de reducción de la masa corporal total sin pérdida evidente de grasa como caquexia reumatoide.

Por lo tanto, la inflamación de larga duración en la AR conduce a un estado de hipermetabolismo que resulta en el desgaste muscular. Desde el punto de vista fisiopatológico la importancia de prevenir la pérdida de masa magra es que es ahí donde ocurre el 95% de la actividad metabólica del organismo. Se han realizado varios estudios para evaluar las implicaciones clínicas de la alteración de la composición corporal en la AR y otras enfermedades reumáticas inflamatorias³⁵.

La mayoría de los informes documentan que la masa muscular en estos pacientes se reduce, mientras que la masa grasa permanece normal o se incrementa. Por otro parte, se ha reportado que el gasto energético total es menor que el de los controles sanos, esto se atribuye a una actividad física reducida inducida por el dolor³⁶. En general, el efecto combinado, es decir, la pérdida de masa muscular y el cambio en la composición de grasa, mantendrían al peso corporal dentro de un rango normal.

Varios factores intervienen en la patogénesis de la caquexia clásica, incluida la supresión del sistema de factor de crecimiento de la hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF); la deficiencia de testosterona y un exceso de miostatina y glucocorticoides. En la caquexia reumatoide, el exceso relativo de citoquinas proinflamatorias se considera la característica central. Las citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo TNF α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , actores clave de la sinovitis y manifestaciones extra-articulares, pueden activar el factor nuclear kB y conducir a un aumento de la proteólisis muscular a través de la ubiquitina-proteasoma.

La sobreexpresión de la IL-1 β también induciría a la anorexia y exacerbaría la pérdida muscular. Además, el uso de glucocorticoides como tratamiento farmacológico contra los síntomas de AR puede agravar la caquexia reumatoide. Más específicamente, se ha demostrado que los glucocorticoides inducen la atrofia muscular (miopatía esteroide) mediante la activación del factor de transcripción FOXO o la represión de la señalización mTOR, lo que conduce al catabolismo proteico²⁸.

La obesidad sarcopénica

Pérdida de masa muscular en los ancianos se asocia con un aumento de la masa grasa. El desequilibrio entre masa muscular esquelética y la masa grasa visceral en los individuos de mayor edad se produce incluso en ausencia de cambios significativos en el índice de masa corporal y puede tener efectos sinérgicos sobre los resultados de salud como los trastornos metabólicos y la mortalidad. Estos desequilibrios son extremos en algunos individuos, produciendo una condición que es una combinación de la obesidad y la sarcopenia, una condición recientemente denominada "obesidad sarcopénica".

La pérdida de masa muscular (sarcopenia) y la reducción de la fuerza reduce la actividad física durante el envejecimiento. Las reducciones en los niveles de la masa muscular y la actividad física disminuyen el gasto total de energía, lo que resulta en la acumulación de la masa grasa, especialmente grasa visceral. Junto con la acumulación de grasa visceral, la pérdida de músculo esquelético, que es el mayor tejido diana sensible a la insulina, produce resistencia a la insulina que promueve el síndrome metabólico.

Por otra parte, el aumento de la grasa visceral puede dar lugar a una mayor secreción de adipocinas proinflamatorias que promueven aún más la resistencia a la insulina, así como los efectos catabólicos potencialmente directos sobre el músculo. Por lo tanto, un círculo vicioso entre la pérdida de masa muscular y el aumento de grasa produce cambios en el cuerpo y composición corporal que puede conducir a una mayor sarcopenia y a otros problemas metabólicos e inflamatorios¹².

Tratamiento de Sarcopenia

El primer paso en el tratamiento de la sarcopenia es crear más conciencia de este problema clínico, tanto por el público en general como por los profesionales de la salud. Mantener la función muscular es vital para mantener la independencia funcional en la población de adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas. La masa muscular y la fuerza alcanzan su pico máximo entre la segunda y cuarta década de vida y luego muestran una declinación constante con la edad ante el proceso de envejecimiento, situación que es clínicamente importante ya que conduce a la reducción de la fuerza y la capacidad de ejercicio, los cuales son necesarios para llevar a cabo actividades normales de la vida diaria. Además, la pérdida de masa muscular es un fuerte predictor de la mortalidad.

El diagnóstico de sarcopenia sigue siendo raro en la comunidad médica, pero incluso si se llega al diagnóstico, el tratamiento de la sarcopenia sigue siendo un reto. Se han llevado a cabo muchos enfoques diferentes siendo el ejercicio y la ingesta de proteínas considerados como los pilares importantes tanto para la profilaxis de sarcopenia como para el manejo de la patología³⁷. El entrenamiento progresivo de la resistencia, realizando ejercicios subiendo escaleras dos a tres veces por semana por las personas mayores, ha demostrado que mejora la velocidad de la marcha cronometrada y la fuerza muscular en general³⁸. Las intervenciones nutricionales también tienen un impacto importante. Las recomendaciones actuales indican que el consumo de proteína debe ser a una tasa de 0,8 g/kg/día^{37,39}, se ha demostrado que la ingesta adicional de calorías de 360 cal por día junto con el entrenamiento con ejercicios de resistencia aumenta la fuerza muscular de las piernas en los residentes del hogar de ancianos después de 10 semanas^{37,40}. Se describieron efectos similares en pacientes caquéticos demostrando que la suplementación de aminoácidos esenciales mejora la resistencia de la mano y la distancia de 6 minutos a pie en los sujetos mayores después de 3 meses³⁷.

Otros enfoques terapéuticos incluyen el uso de testosterona, estrógenos, hormonas de crecimiento, vitamina D y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)³⁷, además, los estudios en animales han informado recientemente efectos beneficiosos del receptor de activina soluble tipo IIB (ActRIIB)⁴¹ y la inhibición de la miostatina⁴².

CONCLUSIÓN

La sarcopenia es un tema poco estudiado y que representa un gran problema de morbimortalidad en los pacientes, ya que se encuentra altamente relacionado al incremento del riesgo de caídas y como resultado fracturas que impactan en la calidad de vida y por lo tanto deben ser tomados en cuenta para la prevención del síndrome y abaratar costos de salud pública.

No existe suficiente evidencia para relacionar la sarcopenia directamente con las enfermedades reumáticas, sin embargo, es claro que afecta a los pacientes de forma independiente y que tanto las enfermedades reumáticas como la sarcopenia intervienen de forma independiente en la pérdida de masa muscular.

Aunque la sarcopenia en si misma constituye un efecto adverso para la salud también lleva consigo diversas condiciones comórbidas sistémicas. La sarcopenia in-

crementa el riesgo de limitación física y subsecuente- mente de discapacidad debido al aumento del riesgo de caídas y otras implicaciones en la calidad de vida.

Actualmente en el país no se cuenta con estudios sobre la prevalencia, incidencia o determinación de sarcopenia, de hecho como es un tema del cual recientemente se está hablando a nivel mundial, médicos generales y clínicos subestiman la pérdida de masa muscular como factor de riesgo importante asociado a la morbimortalidad, por lo que es importante generar conciencia de ello a los médicos de primer nivel de

atención y especialistas para crear medidas de profilaxis y terapias que mejoren la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en aquellos que padecen enfermedades de base inflamatorias o degenerativas como las enfermedades reumáticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):177-80.
- Morley JE, Morley JE. Frailty and Sarcopenia : The New Geriatric Giants. 2016;59-67.
- Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D MJ. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res.* 2004;12:1995-2004.
- Rom O, Kaisari S, Aizenbud D, Reznick AZ. Lifestyle and Sarcopenia – Etiology, Prevention and Treatment. *Rambam Maimonides Med J [Internet].* 2012;3(4):e0024. Available from: [http://www.rmmj.org.il/S\(1xxn4jngisn2l0q4gu0imf45\)/Pages/Article.aspx?manulid=229](http://www.rmmj.org.il/S(1xxn4jngisn2l0q4gu0imf45)/Pages/Article.aspx?manulid=229)
- Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(56):62.
- Morley JE, Cao L. Rapid screening for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):312-4.
- Do an SC, Hizmetli S, Hayta E, Kaptano lu E, Erselcan T, Güler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2015;2:57-61.
- Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res.* 2015;67(1):112-9.
- Lee S, Kim T, Kim S. Sarcopenic Obesity Is More Closely Associated With Knee Osteoarthritis Than Is Nonsarcopenic Obesity. 2012;64(12):3947-54.
- Kim S, Won CW, Kim BS, Choi HR, Moon MY. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people. *J Korean Med Sci.* 2014;29(7):995-1000.
- Care A. The "Weakness " Link : Can Muscle Impairment Be Identified As a Cause of Disability in Rheumatology Patients ? 2015;67(1):1-3.
- Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab [Internet].* 2013;20:1-10. Available from: <http://e-jbm.org/%0Ahttp://dx.doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>
- Janssen I, Heymsfield SB RR. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:889-96.
- Melo O, Almeida A De, Batista P, Maestá N. Sarcopenia da caquexia reumatoide : conceituação , mecanismos , consequências clínicas e tratamentos possíveis. 2009;49(3).
- Lee S, Kim TN, Kim SH. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: A cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):3947-54.
- Papalia R, Zampogna B, Torre G, Lanotte A, Vasta S, Albo E, et al. Sarcopenia and its relationship with osteoarthritis: Risk factor or direct consequence? *Musculoskelet Surg.* 2014;98(1):9-14.
- Kemmler W, Teschler M, Goisser S, Bebenek M, Stengel S Von, Bollheimer LC, et al. Prevalence of sarcopenia in Germany and the corresponding effect of osteoarthritis in females 70 years and older living in the community : results of the FORMoSA study. 2015;1565-73.
- Arokoski MH, Arokoski JP, Haara M, Kankaanpaa M, Vesterinen M NL. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:2185-95.
- Toda Y, Segal N, Toda T, Kato A TF. A decline in lower extremity lean body mass per body weight is characteristic of women with early phase osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000;27:2449-54.
- Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. Prospective study of self-reported pain, radiographic osteoarthritis, sarcopenia progression, and falls risk in community-dwelling older adults. *Arthritis Care Res.* 2012;64(1):30-7.
- Lee SY, Ro HJ, Chung SG, Kang SH, Seo KM. Low Skeletal Muscle Mass in the Lower Limbs Is Independently Associated to Knee Osteoarthritis. 2016;1-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166385>
- Reginster J, Beaudart C, Buckinx F, Bruye O. Osteoporosis and sarcopenia : two diseases or one ? 2016;
- Isaacson J BM. Physiology of mechanotransduction: how do muscle and bone "talk" to one another? *Clin Rev Bone Min Metab.* 2014;12:77-85.
- Tagliaferri C, Wittrant Y DM. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015;21:55-70.
- Ormsbee MJ, Prado CM II. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5:183-192.
- Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ MS. Sarcopenia and fragility fractures. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49:111-117.
- da Silva AP, Matos A, Ribeiro R, Gil Â, Valente A, Bicho M, et al. Sarcopenia and osteoporosis in Portuguese centenarians. *Eur J Clin Nutr [Internet].* 2017;71(1):56-63. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ejcn.2016.174>
- Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited : a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. 2014;1(November):1-7.
- Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis : Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:256-61.
- Trinquart L, Allanore Y, Meune C, Touze E. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years : a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology.* 2009;48(January):1309-13.
- Ngeuleu A, Allali F, Medrere L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int.* 2017;0(0):1-6.
- Berner Carolin, Erlache Ludwigr, Quittan Michael , Heinrich Fenzl Karl DTE. "Workability and Muscle Strength in Patients With Seropositive Rheumatoid Arthritis: Survey Study Protocol." *MIR Res Protoc.* 2017;6(3).
- Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Anderson RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: Association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Care Res.* 2008;59(6):807-15.
- Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H D-HB. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2379-86.
- Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia : a clinical perspective. 2008;(April):1124-31.
- Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia : metabolic abnormalities , mechanisms and interventions. 2004;43(10):1219-23.
- von Haehling S, Morley JE, Anker SD. From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: Update 2012. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3(4):213-7.
- Liu CJ LN. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3(2009;3:CD002759).
- Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Ty-lavsky FA NA. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:150-5.
- Rozentryt, P; Von Haehling, S; Lainscak, M; Nowak, JU; Kalantar- Zadeh, K; Polonski L. The effects of a high-caloric protein- rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1:35-42.
- Hagerty, L; Lachey, JL; Kumar, R; Pearsall, RS; Sherman ; Seehra J. Age-related lean tissue loss is attenuated by treatment with a form of soluble activin receptor type IIB. . *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1:65-6.
- Murphy, KT; Koopman, R; Naim, T; Léger, B; Trieu, J; Ibejunjo, C; Lynch G. Antibody-directed myostatin inhibition in 21-month-old mice reveals novel roles for myostatin signaling in skeletal muscle structure and function. *FASEB J.* 2010;24:4433-42.

En artritis reumatoide
haga la diferencia
 brindando un medicamento
 con **rápida, predecible**
 y **sostenida respuesta.**¹⁻³



cimzia[®]
 (certolizumab pegol)



cimzia[®]

- **Proporciona respuestas ACR20 desde la semana 1.¹**
- **Tiene una rápida respuesta que en la semana 12 de tratamiento predice los resultados a largo plazo.²**
- **Proporcionó mejoría sostenida en los resultados clínicos en pacientes con artritis durante 5 años de seguimiento.³**

Referencias

1. Keystone E et al. Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis Findings of a Fifty-Two-Week, Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 58, No. 11, November 2008, pp 3319-3329
2. Van der Heijde D. et al. Timing and Magnitude of Initial Change in Disease Activity Score 28 Predicts the Likelihood of Achieving Low Disease Activity at 1 Year in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Certolizumab Pegol: A Post-hoc Analysis of the RAPID 1 Trial. *J Rheumatol* 2012;39:1326-1333
3. Smolen et al. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:245

Material dirigido al cuerpo médico

CIMZIA Principio activo: Certolizumab pegol (CZP). Indicaciones: CIMZIA está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a severa; en la Enfermedad de Crohn (EC), para reducir los signos y síntomas de la enfermedad y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con la enfermedad activa de moderada a severa, y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional; en el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa (axSpA), incluyendo aquellos pacientes con Espondilitis Anquilosante y pacientes con Espondiloartritis. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones severas como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas. Advertencias y Precauciones: El tratamiento con anti-TNF puede predisponer a infecciones graves. No inicie CIMZIA durante infección activa. Se deben monitorear manifestaciones de infección. Si se desarrolla infección monitoree cuidadosamente y si la infección se torna grave suspenda CIMZIA. Precaución en pacientes con infecciones recurrentes, terapias o condiciones que predisponen a infecciones. Antes de iniciar CIMZIA evalúe factores de riesgo para TB y la presencia de TB activa o latente. Si se diagnostica TB latente, iniciar el tratamiento apropiado. Considerar profilaxis anti-TB en antecedentes de TB latente o activa en quienes no pudiera confirmarse tratamiento adecuado, o en presencia de factores de riesgo con Tuberculina negativa. Si durante el tratamiento se diagnostica TB activa se debe suspender la terapia con CIMZIA y dar tratamiento apropiado. El tratamiento con anti-TNF incluyendo CIMZIA puede llevar a incremento del riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). Se debe evaluar infección previa por VHB y monitorear adecuadamente. El uso concomitante de inmunosupresores también puede contribuir a la reactivación del VHB. Pacientes portadores del VHB que requieren de tratamiento con CIMZIA, deben ser monitoreados estrechamente. En caso de reactivación del VHB se debe suspender la terapia con CIMZIA e iniciar terapia antiviral. Una vez controlada la infección, se debe tener precaución si se reinicia tratamiento con CIMZIA. Los pacientes con AR, con EC u otras enfermedades que requieren terapias inmunosupresoras tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas; se han reportado casos de linfomas, leucemias y otras neoplasias en pacientes con anti-TNF y no se ha confirmado ni excluido la asociación de aumento del riesgo con estos tratamientos; se debe tener precaución en antecedentes factores de riesgo de neoplasias o cuando surjan linfomas y otras neoplasias durante el tratamiento. Se han reportado melanoma y carcinoma de Merkel en tratamiento de anti-TNF incluyendo CIMZIA. Se recomienda revisión periódica de la piel especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel. Precaución y vigilancia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca. Si se presentan reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad, se debe suspender la administración de CIMZIA y tratar apropiadamente. El uso de anti-TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de alteraciones hematológicas y vigilar la ocurrencia de discrasias sanguíneas o citopenias durante el tratamiento. No se recomienda el uso de CIMZIA en combinación con otros FARMACOS biológicos. El tratamiento con CIMZIA puede producir la formación de anticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. En de síndrome tipo lupus se debe suspender el tratamiento. No administrar vacunas de microorganismos vivos a pacientes en tratamiento con CIMZIA. No hay estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal, hepática, edad avanzada, o pacientes pediátricos. CIMZIA no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Las mujeres en edad fértil, deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y al menos por 10 semanas después de la última dosis. La información sobre la excreción de CZP en leche materna es limitada por tanto debe considerarse la decisión de suspender la lactancia durante el tratamiento. Reacciones Adversas: las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos de EC fueron nasofaringitis, náusea, infección de las vías urinarias, dolor abdominal, artralgias y cefalea. Las reacciones que más frecuentemente causaron suspensión del tratamiento fueron diarrea, dolor abdominal y náusea. En AR las reacciones adversas más comunes fueron infecciones e infestaciones, trastornos generales y trastornos en la piel y tejido subcutáneo. Las reacciones que más llevaron a suspensión del tratamiento fueron TB, pirexia, neumonía y exantema. El perfil de reacciones adversas en SpA y PsA fue similar a lo observado en AR. Las infecciones más comunes en EC fueron las vías respiratorias superiores, tanto de origen bacteriano como viral, entre ellas neumonía y pielonefritis. En AR las infecciones fueron principalmente en vías aéreas superiores, vías urinarias, vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. Las infecciones graves más frecuentes fueron TB y neumonía. La mayoría de los casos de TB se presentaron en países con tasas endémicas y se incluyeron casos de TB pulmonar y diseminada. También se reportaron infecciones oportunistas. Algunos casos de infección por TB y oportunistas han sido mortales. La información para prescribir ampliada incluye una lista las reacciones adversas presentadas en los estudios clínicos y en la vigilancia postcomercialización. En los estudios clínicos controlados de CIMZIA, se han presentado casos de neoplasias, linfomas (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) tanto en el grupo de tratamiento activo como de placebo, al igual que con otros anti-TNF, con un riesgo mayor en AR o que hayan recibido terapias inmunosupresoras. En pacientes con AR se han presentado nuevos casos o empeoramiento de ICC. Los anticuerpos contra CIMZIA, se ha reportado entre un 4.4% en SpA a un 11.7% en SpA después de 24 semanas de tratamiento. Los pacientes que no recibían inmunosupresores tuvieron menor tasas de desarrollo de anticuerpos. Algunos pacientes han desarrollado anticuerpos se han reportado manifestaciones de hipersensibilidad con angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de aplicación, manifestaciones generales, púrpura, exantema, enfermedad del suero, síncope. Interacciones medicamentosas: No se han encontrado efectos en la farmacocinética con la administración concomitante de metotrexato, corticoides, AINE's, analgésicos, análogos del 5-aminosalicílico o antifúngicos. CIMZIA puede provocar de manera errónea un valor elevado de pT-T. Dosificación y posología: CIMZIA se administra pro vía subcutánea. La dosis de carga de CIMZIA es de 400 mg (2 inyecciones de 200 mg por vía subcutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4. Para adultos la dosis de mantenimiento en EC es 400 mg c/4 semanas; en AR 200 mg cada dos semanas y de forma alterna, se puede considerar una aplicación de CIMZIA 400 mg cada 4 semanas. En PsA y SpA es 200 mg c/2 semanas o 400 mg c/4 semanas. CIMZIA puede ser usado como monoterapia o concomitantemente con FARMACOS biológicos, AINE's o corticoides. Pacientes de edad avanzada no requieren ajustes de dosis. CIMZIA no se ha estudiado en pacientes con compromiso de la función renal ni hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia en población pediátrica. Presentación: Caja por 2 jeringas prellenadas 1 mL de solución inyectable. Almacenamiento: Mantenga la jeringa prellenada dentro de la caja y protegida de la luz, refrigerada entre 2°C y 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento. No congelar. Si no se administra todo el producto, deseche el sobrante. Deseche la jeringa después de su uso. Venta con fórmula facultativa. Producto de uso designado, por prescripción y bajo vigilancia médica. Registro Sanitario No. H307013. Mayor información disponible en el inserto del producto, en La Información para prescribir ampliada o en Laboratorios Biopas Avenida 6 de Diciembre N63-138 y los Cedros Edificio EquiQuímica-Quito. Telefax: (593 2)2682-663. Texto IPP revisado Marzo 2014. CDS c2012-024. Versión miniIPP 26MAR2015.

SARCOIDOSIS EN PACIENTE CON POLIMIOSITIS: UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE

Salazar-Ponce Rosa

Médica Reumatóloga, Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 8/jun/2017

Aceptado: 15/jun/2017

On-line:

Palabras clave:

Sarcoidosis, polimiositis

La Sarcoidosis es una enfermedad sistémica inflamatoria, que se caracteriza por tener una presentación clínica variable por los órganos que puede comprometer, la presencia de granulomas no caseificantes en los tejidos afectados es el hallazgo histopatológico característico, esta patología puede acompañar a enfermedades autoinmunes en una frecuencia muy baja, presentamos el caso de una paciente con polimiositis que en el curso de su enfermedad presentó un cuadro compatible con las características clínicas e histológicas de sarcoidosis.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 8/jun/2017

Accepted: 15/jun/2017

On-line:

Keywords:

Sarcoidosis, polymyositis

Sarcoidosis is an inflammatory systemic disease, characterized by having a variable clinical presentation by the organs that can compromise, the presence of non-caseiform granulomas in the affected tissues is the characteristic histopathological finding, this pathology can accompany autoimmune diseases in a frequency very low, we present the case of a patient with polymyositis who in the course of her disease presented a picture compatible with the clinical and histological characteristics of sarcoidosis.

CORRESPONDENCIA

Salazar-Ponce Rosa

Médica Reumatóloga, Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín

rosaelenasp@gmail.com

Quito, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Salazar-Ponce Rosa. Sarcoidosis en paciente con Polimiositis: Una asociación infrecuente. Reumatología al Día. 2017. (12), 1; 35 - 39. Disponible en: www.serecuador/vol12.pdf

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes que pueden tener residencia y un impacto sintomático en prácticamente cualquier sistema orgánico¹. Puede involucrar a todas las razas y grupos étnicos, la mayor incidencia se reportó en los países escandinavos (15-53 casos / 100.000). En estudios realizados en los EE.UU., se reportó una mayor incidencia en personas de raza negra en relación con la raza blanca (10,9 casos / 100.000, en comparación con 35,5 casos / 100.000, respectivamente)².

Afecta al adulto joven entre 20 y 40 años y un segundo pico se presenta sobre los 50 años, es más frecuente

en el sexo femenino y su etiología es desconocida. Los ganglios linfáticos, la afectación pulmonar, ocular y cutánea son las manifestaciones más comunes de sarcoidosis. El noventa por ciento de los pacientes tendrá afectación pulmonar que tiende a ser el foco de atención clínica. Sin embargo, el compromiso neurológico, cardíaco, artropático y miopatía puede estar subreconocida y contribuir en el espectro de discapacidad leve a catastrófica y muerte en algunos casos³.

El diagnóstico de sarcoidosis plantea retos significativos. Los síntomas pueden imitar una amplia gama de enfermedades, y la sarcoidosis en sí es poco reconocida. Un diagnóstico puede basarse en la constelación de hallazgos clínicos o por biopsia combinada y sospecha clínica. Una biopsia con hallazgos clásicos de sar-

coidosis no es específica y puede observarse con otros trastornos granulomatosos como la deficiencia inmunitaria variable combinada o la beriliosis. Una biopsia positiva es de apoyo, pero no un requisito absoluto para el diagnóstico de la sarcoidosis².

Caso clínico

Mujer de 57 años nacida en la provincia de Bolívar, residente en Quito-Ecuador, casada, médica, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con losartan 50 mg por día, hipotiroidismo en manejo con levotiroxina 75 microgramos por día, dislipidemia en tratamiento con dieta, tiroidectomía total por cáncer papilar de tiroides con variante folicular, histerectomía por miomatosis uterina.

En sus antecedentes familiares destacan madre con polimialgia reumática, prima con artritis reumatoide. Sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas.

En el año 2013 la paciente debuta con cuadro de poliartrosis, fenómeno de Raynaud, debilidad muscular de cintura escapular y pelviana, acompañado de rash maculo-paular, se solicitaron estudios de laboratorio encontrando autoanticuerpos negativos, CPK elevada (Tabla 1), se complementa estudio con biopsia muscular y electromiografía que fueron concluyentes para polimiositis, iniciando terapia de inducción con prednisona a 1 mg / kg por 30 días con disminución progresiva, se añadió metotrexato 15 mg vía oral por semana, con mejoría de fuerza muscular, terapia combinada que la paciente recibe por 5 meses, como efecto adverso presentó toxicidad hepática a metotrexato evaluada por gastroenterología se desaconseja su uso y se cambia a azatioprina 150 mg por día, se mantiene prednisona a dosis de 5 mg por día este esquema recibió por 3 meses, por elevación de enzimas hepáticas se decide retirar el medicamento y pasar a micofenolato de mofetilo 1500 mg al día, se logró retirar prednisona, ha permanecido con micofenolato, por inactividad de la enfermedad se inició destete progresivo con miras a retirar el medicamento y mantener en vigilancia.

Durante su evolución aparte de la toxicidad hepática por metotrexato y azatioprina, fue diagnosticada de Ca papilar de tiroides, en el 2015 fue intervenida quirúrgicamente, se encuentra en controles periódicos con endocrinología sin evidencia de actividad tumoral.

| Prueba | Resultado |
|-----------|-------------|
| CPK | 1230 |
| ANA | 1/ 40 (IFI) |
| Jo-1 | Negativo |
| Mi-2 | Negativo |
| M-ScL | Negativo |
| PU1-snRNP | Negativo |
| Ku | Negativo |

Tabla 1 Resultados de laboratorio estudio de miopatía inflamatoria.

La paciente refirió cuadro clínico de dos meses que se caracterizó por la presencia de tos seca ocasional, fatiga EVA 7/10, y síntomas constitucionales, además notó nódulo subcutáneo en región frontal izquierda de 0.5 cc de diámetro aproximadamente, luego de cinco días presentó nódulos eritematosos dolorosos en miembros inferiores que fueron catalogados como eritema nodoso y ojo rojo, por persistencia de tos se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax que reportó la presencia de adenopatías múltiples en el mediastino (Figura 1). Al realizar el examen físico se observó un nódulo en región frontal izquierda 0,5 cm de diámetro mayor no doloroso, inyección conjuntival en ojo derecho, en cuello cicatriz quirúrgica (tiroidectomía), la auscultación pulmonar reveló discretas sibilancias bilaterales, en abdomen cicatrices de cirugías previas, en extremidades presencia de nódulos eritematosos dolorosos en número de 8 de 2 cm de diámetro mayor (figura 2), fuerza muscular C5-C6-C7-C8 5/5 bilateral, L1, L2 ,L3,L4,L5, S1 5/5 bilateral.

Se consideró recaída de enfermedad que fue descartada ya que CPK, aldolasa, enzimas hepáticas fueron normales, fuerza muscular conservada.

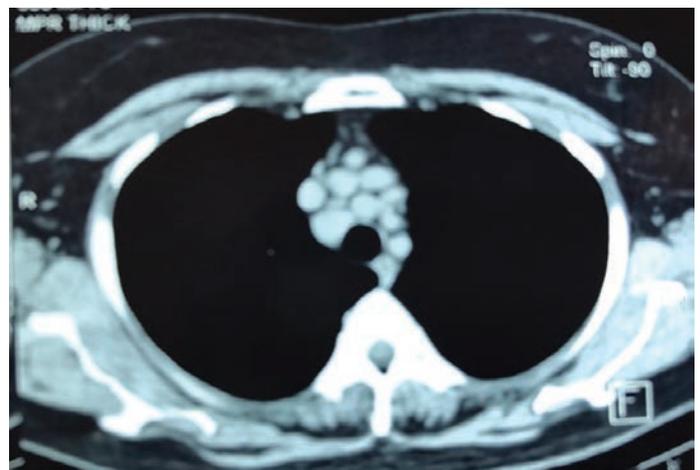


Figura 1. TAC de tórax adenopatías mediastinales niveles 2,4,7



Figura 2. Eritema nodoso

Se solicitó valoración por cardiorrespiratoria quienes señalaron que las adenopatías múltiples en mediastino tienen como primera posibilidad procesos infecciosos entre ellos tuberculosis o micosis, sin descartar neoplasia y decidieron realizar broncoscopia con biopsia más lavado bronco-alveolar más video mediastinoscopia. Encontrando bronquio principal izquierdo con atelectasia de bronquios basales posiblemente por compresión, se tomó cultivo de lavado broncoalveolar. En mediastinoscopia adenopatías en los niveles 2, 4 y 7 se tomó de biopsia. De forma concomitante se realizaron estudios para descartar procesos infecciosos (toxoplasma, citomegalovirus, Ebstein Barr, Herpes I-II, V.D.R.L., HIV, PPD, cuantiferon, aspergilliosis, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis) todos fueron negativos. Se solicitó además valoración por oftalmología descartaron uveítis, coroiditis, epiescleritis, neuritis óptica no consideran que sea secundaria a patología autoinmune, se señala proceso inflamatorio.

La biopsia de región frontal y adenopatía mediastinales fueron concluyentes para proceso granulomatoso compatible con sarcoidosis (Figura 3 - 4).

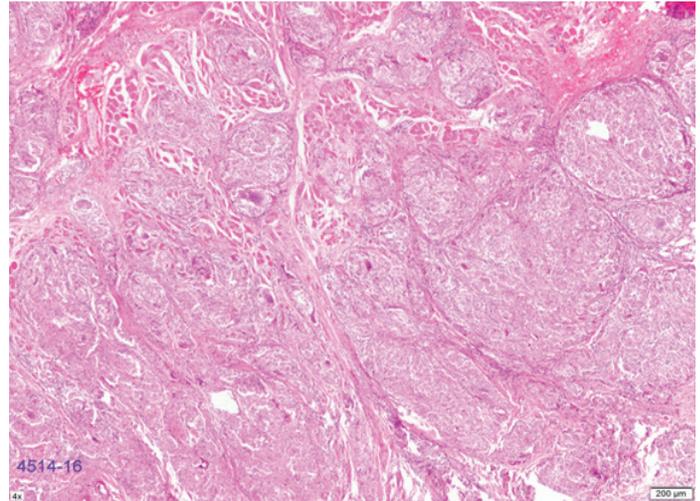


Figura 3. Biopsia de nódulo frontal granulomas duros múltiples

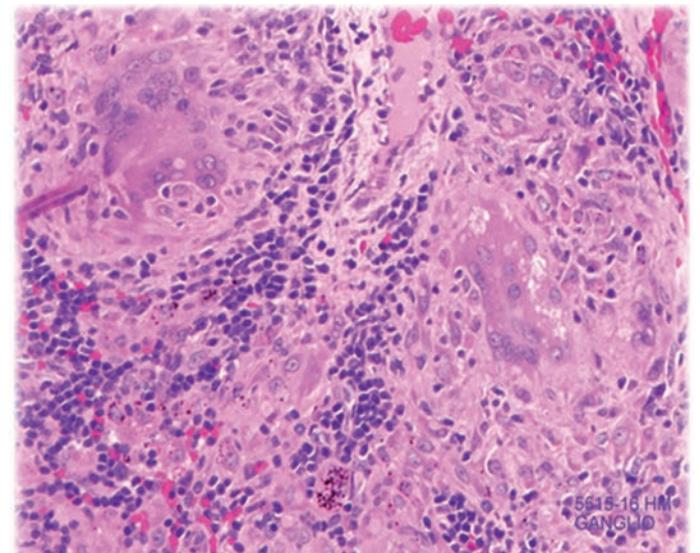


Figura 4. Biopsia de adenopatía mediastinal granulomas no caseificantes

Se confirmó entonces la presencia de una enfermedad granulomatosa en una paciente con un fondo autoinmune. Se inició tratamiento para sarcoidosis pulmonar estadio clínico 1 y compromiso cutáneo, con metilprednisolona 125 mg por tres días y seguida de prednisona 30 mg por día por un mes, actualmente recibe 5 mg de prednisona se encuentra en el séptimo mes de tratamiento las adenopatías han remitido (Figura 5), se planeó mantener esteroide por un año, por polimiositis recibe micofenolato.

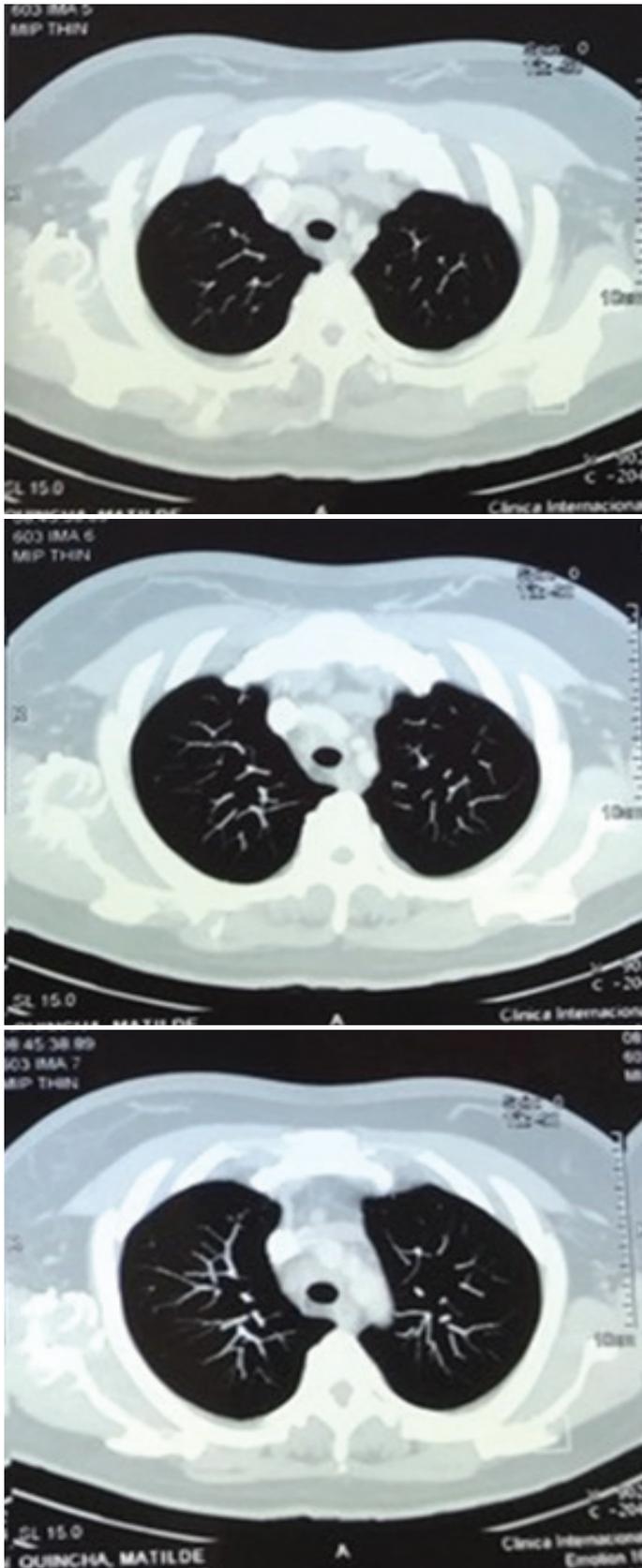


Figura 5. TAC de tórax postratamiento disminución del 70% de adenopatías luego de 1 mes con esteroides

DISCUSIÓN

En la paciente lo relevante como primera posibilidad era revalorar recaída de enfermedad (polimiositis), Agarwal y colaboradores realizaron un estudio clínico en el que se incluyeron a 51 pacientes con miopatía inflamatoria de ellos 33 recayeron es decir el 65%, 17 presentaron recaídas múltiples, los pacientes con polimiositis fueron 8 (89 %) con $2,4 \pm 1,2$ recaídas, la edad media de las recaídas se presentaron a los $50,8 \pm 13,6$ años , y eran mas frecuentes sobre los 60 años (OR 2,2; IC del 95%: 0.5-9,4), la duración del seguimiento de recaída ($73,2 \pm 40,5$ meses) y sin recidiva ($46,2 \pm 44$ meses, $p = 0,008$). La mayoría de las recaídas ocurrieron en los primeros 2 años después del inicio del tratamiento⁴, Larrauri y colaboradores realizaron un estudio en miopatías recidivantes en 7 pacientes, seguidos 305 a 3098 con una media de 1724 días, todos recayeron independiente de la forma clínica polimiositis o dermatomiositis, asociación o no a una enfermedad tumoral o de tejido conectivo⁵, en esta paciente se realizó evaluación de enzimas musculares y hepáticas sin encontrar datos patológicos, no tenia clínica de miopatía inflamatoria se descartó recaída.

Otro dato relevante fue la presencia de eritema nodoso (EN) es la variedad clínico-patológica más frecuente de paniculitis. Se considera una reacción de hipersensibilidad celular retardada, desencadenada por estímulos antigénicos muy diversos. Aunque en muchas ocasiones es idiopático, el EN puede constituir el primer signo de una enfermedad sistémica y, por lo tanto, es importante llegar a un diagnóstico correcto que permita establecer un tratamiento etiológico específico⁶, Cribier B, realizó un estudio clínico en 129 pacientes relación hombre mujer 5 a 1, con una edad media de 31 años, las causas más frecuentes fueron infecciones por estreptococo en un 28%, sarcoidosis 11%, enteropatía 1.5%, infecciones por Chlamydia ,Yersinia, hepatitis B en un 0.8%, idiopática en un 55% y un solo caso de tuberculosis⁷, Shwartz R señala que se debe sospechar en procesos infecciosos, linfomas u otras neoplasias en menos del 1%, coincide que la causa idiopática y la sarcoidosis son las patologías que con más frecuencia se asocian a EN, señala además que drogas como sulfamidas, amoxicilina y anticonceptivos orales como causas de EN en un 3 al 10%⁸, Ríos J publica una revisión de las causas de EN y las divide por procesos infecciosos en las que destacan estreptococo betahemolítico, tuberculosis, enterobacterias como Yersinia, Campylobacter, Salmonella, dentro de las enfermedades inflamatorias sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Behcet, en-

fermedades del tejido conectivo, neoplasias como linfoma o carcinoma, dentro de los fármacos suma a los ya descritos por Schawartz las pencilinas y analgésicos⁹. Por la frecuencia de los estudios y publicaciones sospechamos en tuberculosis, sarcoidosis y linfoma.

En la evaluación de adenopatías nos centramos en las mediastinales, en el estudio publicado por Evison M, se asoció adenopatías mediastinales y edad encontrando que las causas reactivas son más frecuentes entre los 60 y 70 años, la sarcoidosis entre los 45 y 55 años, tuberculosis entre los 35 a 45 años, carcinoma entre 65 a 75 años, linfoma entre 50 a 80 años, además identificaron el número de estaciones ganglionares tomadas en mediastino, la sarcoidosis y linfoma fueron las patologías que involucraban más de cinco estaciones ganglionares¹⁰, por estos hallazgos circunscribimos la valoración hacia sarcoidosis y linfoma.

Los hallazgos histopatológicos fueron concluyentes para sarcoidosis, la disposición de las adenopatías en las que se involucra mediastino son catalogadas como estadio 1 pulmonar (90%) y por los hallazgos en el nódulo en región frontal compromiso cutáneo (9 al 37%), se cumplen entonces los criterios de clasificación para sarcoidosis en la que se deben tener dos órganos comprometidos¹¹.

En relación al tratamiento debemos señalar que el curso natural de la sarcoidosis es la resolución del cuadro

sin tratamiento, sin embargo es indicación de inicio de esteroides una calidad de vida deteriorada y riesgo vital, se tomó esta última indicación para la paciente e iniciamos esteroide por el gran conglomerado mediastinal que presentaba con compresión de bronquios que generaba tos persistente.

El consenso de la Sociedad Americana de Tórax , Sociedad Respiratoria Europea ,Asociación Mundial de Sarcoidosis y Otras Enfermedades Granulomatosas señala que la sarcoidosis pulmonar debe ser tratada con prednisona dosis de inducción de 20 a 40 mg /d de uno a tres meses y continuar con mantenimiento en dosis de 5 a 10 mg durante un año. En nuestra paciente se decidió pulsos de metilprednisolona por la gran masa en mediastino y luego se continuó con lo recomendado en la literatura¹²⁻¹³.

Si la paciente recae se planteara la posibilidad de iniciar terapia con anti TNF, infliximab o adalimumab que se han ensayado en algunos casos con el objetivo de romper la estructura del granuloma¹⁴.

Podemos concluir que la sarcoidosis plantea un reto diagnóstico que se basa en hallazgos clínicos que involucran a dos o más órganos, con datos radiológicos y patológicos característicos que puede presentarse de forma concomitante con patologías autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yee A. Sarcoidosis: Rheumatology perspective. Best Practice & Research Clinical Rheumatology .2016, 20; 334-356
2. Tejera Segura B, et al. Síndrome de Löfgren: estudio de 80 casos. Med Clin (Barc).2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.02.029>
3. Kobac S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. Ther Adv Musculoskel Dis 2015, Vol. 7(5) 196-205
4. Agarwal S, Monach P,Docken W, Coblyn J. Characterization of relapses in adult idiopathic inflammatory myopathies. Clin Rheumatol (2006) 25: 476-481
5. Larrauri B, Fernández D, Juri M, Mailbrán A. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS CON EVOLUCIÓN RECIDIVANTE. MEDICINA (Buenos Aires) 2016; 76: 379-382
6. Molina-Ruiz A, Requena A. Eritema nudoso. Med Clin (Barc). 2016;147(2):81-86
7. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. International Journal of Dermatology.1998; 37:667-672
8. Schwartz R, Nervi S. American Family Physician. 2007;75(5)695-700.
9. Ríos J, Cudo's E, Gonzalez-Beato M. Eritema nudoso Med Clin (Barc). 2009;132(2):75-79
10. Evison M, J Crosbie P, Morri J, et al. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA. BMJ Open Resp Res 2014; 1-8.
11. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12; 1623-1634
12. Judson M. Corticosteroids in Sarcoidosis. Rheum Dis Clin N Am. 2015;
13. Ramachandraiah V, AronowW, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. Postgraduate Medicine.2017. <http://dx.doi.org/10.1080%325481.2017.1251818>
14. Chiarchiaro J, Chen B, Gibson K. New molecular targets for the treatment of sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2016 ; 22(5): 515-521.

POLIMORFISMO EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO, A PROPÓSITO DE TRES CASOS CLÍNICOS

Escudero S¹, Cruz Y², Gómez-Caballero M.E³, Salazar-Ponce R³, Villacís V³, Salazar J⁴, Álvarez S⁴, Villacís R⁵

¹Internista adscrito a la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador; ²Postgradista tercer año de Medicina Interna Universidad Central del Ecuador; ³Reumatóloga Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador; ⁴Patóloga Servicio de Anatomía Patológica Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador; ⁵Reumatólogo – Jefe de la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín, Quito – Ecuador

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo
Recibido: 6/jun/2017
Aceptado: 12/jun/2017
On-line:

Palabras clave:

Vasculitis sistémicas, ANCA, tuberculosis, autoinmune, granulomatosis con poliangeitis

Las vasculitis sistémicas asociadas a anticuerpo anticito-plasma de neutrófilo (ANCA) representan un reto diagnóstico por la diversidad de signos y síntomas, simulando otras patologías (Ej. tuberculosis, neoplasias, etc). A continuación se presentan tres casos que debutaron con afectación de diferentes aparatos y sistemas; mediante biopsias (renal y/o cutánea) y/o pruebas inmunológicas se determinó el origen autoinmune de fondo (granulomatosis con poliangeitis).

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:
Received: 6/jun/2017
Accepted: 12/jun/2017
On-line:

Keywords:

Systemic vasculitis, ANCA, tuberculosis, autoimmune, granulomatosis with polyangiitis

Systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) represent a diagnostic challenge for the diversity of signs and symptoms that mimic other diseases (eg. Tuberculosis, tumors, etc.). Here are represented three cases that debuted with involvement of different organ systems; by biopsy (renal and/or skin) and/or immunological tests the autoimmune background was determined (Granulomatosis with Polyangiitis).

CORRESPONDENCIA

Santiago Escudero

Internista adscrito a la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín
julioescuderomd@gmail.com
Quito, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Escudero S, Cruz Y, Gómez-Caballero M.E, Salazar-Ponce R, Villacís V, Salazar J, Álvarez S, Villacís R. Polimorfismo en la presentación clínica de las vasculitis sistémicas asociadas a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo, a propósito de tres casos clínicos. Reumatología al Día. 2017. (12), 1; 40 - 44. Disponible en: www.serecuador/vol12.pdf

DESCRIPCIÓN

Caso 1 Paciente masculino de 74 años de edad que acude a consulta externa por presentar alza térmica no cuantificada de siete años de evolución, acompañado de pérdida de peso (seis kilos en los últimos tres meses) y astenia marcada. Este cuadro clínico se inició luego de haber sido realizada una prostatectomía. Estos síntomas fueron inicialmente atribuidos a una infección nosocomial, sin embargo los síntomas no cedieron a antibióticos de amplio espectro. Cabe recalcar que nunca se aislaron microorganismos, además

se descartaron neoplasias por medio de endoscopias, imágenes y PET-SCAN. Al examen físico, el paciente estaba caquéctico, con lesiones cutáneas en miembros inferiores tipo livedo racemosa. Los datos analíticos y de biopsia renal fueron compatibles con vasculitis asociada a ANCA tipo granulomatosis con poliangeitis.

El paciente recibió tres pulsos de metilprednisolona de 500mg i.v., seguido de ciclofosfamida 750mg i.v. ajustado según función renal a una dosis cada tres semanas, en total 6 dosis, con mejoría clínica significativa (Tabla 1) (Figura 1).

Tabla 1 Analítica Caso # 1

| | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| Creatinina | 2,0 mg/dL |
| Tasa de filtrado glomerular MDRD | 34,89 mL/min/1.73m2 |
| Proteína en orina de 24 horas | 990 mg) |
| ANCA-c | 16,30 U/mL (límite superior 10) |
| Proteína C reactiva | 48 mg/dL |
| Velocidad de sedimentación globular | 40 mm/h |

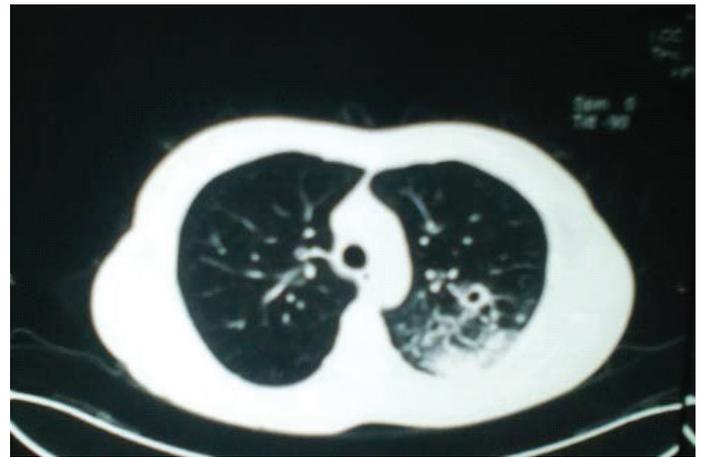


Figura 2. TAC de tórax: imagen compatible con caverna a nivel basal izquierdo y consolidado peri-lesional.

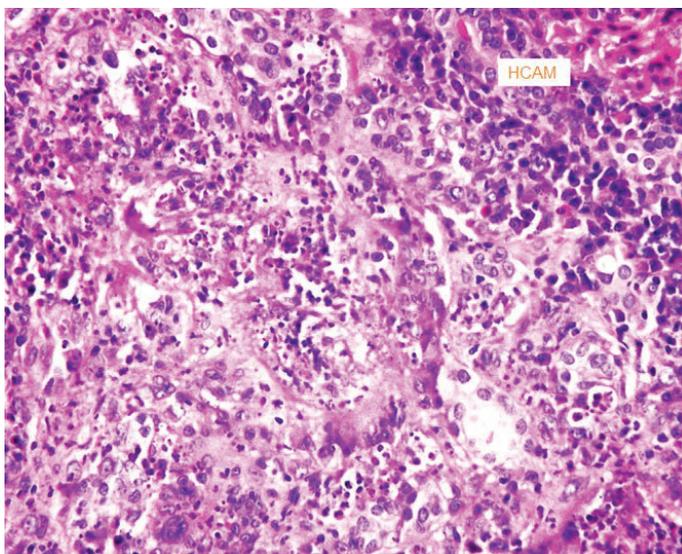


Figura 1. Biopsia renal: Formación granulomatosa no caseificante con células multinucleadas correspondiente a células gigantes de Langerhans. Foto cortesía: Dra. Janeth Salazar.

Caso 2 Paciente femenina de 31 años de edad, presenta desde hace dos meses sintomatología caracterizada por tos con expectoración purulenta seguida de otalgia derecha complicada con otorrea y alza térmica no cuantificada, diaforesis de predominio nocturno y pérdida de peso aproximadamente de ocho kilos desde su debut inicial. El cuadro clínico no cedió a antibióticos de amplio espectro y en la tomografía pulmonar se evidenció lesión tipo cavernomatosa basal izquierda (Figura 2) con sospecha de tuberculosis, sin ceder a tratamiento antifúngico luego de 21 días. La imagen 2 muestra la Tomografía computarizada (TC) de tórax del paciente compatible con caverna basal izquierda. Luego del tratamiento antifúngico persistió el cuadro clínico añadiéndose epiescleritis bilateral, hematuria y proteinuria. En la biopsia renal se observó: colapso de las luces capilares, esclerosis segmentaria y podocitos hipertróficos.

La paciente fue diagnosticada como vasculitis asociada a ANCA tipo granulomatosis con poliangeítis (Tabla 2). Recibió tres pulsos de metilprednisolona, 1 gramo i.v. seguido de ciclofosfamida 1g i.v. Una dosis cada tres semanas, siendo en total seis dosis, con mejoría clínica significativa.

Tabla 2 Analítica Caso # 2

| | |
|----------------------------|----------------------------------|
| Proteína en orina de horas | 990 mg (Normal <140mg/24 horas) |
| ANCA-c | >100 U/mL (límite superior a 10) |
| Proteína C reactiva | 60 mg/dL (0 – 0.8) |

Caso 3 Paciente masculino de 56 años de edad presentó desde hace 1 un año de deterioro progresivo de la función renal que requirió terapia de sustitución renal (hemodiálisis trisemanal). Durante este periodo presentó cuatro episodios de tos no productiva con evidencia de nódulo pulmonar basal derecho de 14 mm en tomografía simple y contrastada. Súbitamente manifestó síntomas de ortopnea acompañado de hemoptisis franca, signos de insuficiencia respiratoria aguda (disnea, taquipnea, desaturación, uso de músculos accesorios) y compromiso hemodinámico (choque), que ameritó orointubación. Se encontraron imágenes tomográficas pulmonares características en árbol en brote, con zonas de vidrio deslustrado apical, atelectasia de lóbulo medio, bronquiectasias saculares e infiltrado alveolar bilateral difuso (Figura 3). En la biopsia del nódulo pulmonar: se observó lesiones granulomatosas no caseificantes rodeados de tejido pulmonar normal (Figura 4). El paciente fue diagnosticado como vasculitis asociada a ANCA (Tabla 3) tipo granulomatosis con poliangeítis. Recibió tres de pulsos

de metilprednisolona un gramo i.v., con mejoría significativa superando la falla respiratoria y el estado de choque. Posteriormente una dosis de ciclofosfamida 500mg i.v. fue administrado, ajustado a función renal y en planificación de dosis subsecuentes.

Tabla 3 Analítica Caso # 3

| | |
|---------------------|----------------------------------|
| Proteína C reactiva | 80 mg/dL (0 – 0.8) |
| ANCA-c | 99.3 U/mL (límite superior a 10) |



Figura 3. TAC tórax: consolidado basal derecho, afectación del intersticio con infiltrado de tipo nodular difuso, aparenta 'árbol en brote', con zonas de vidrio deslustrado

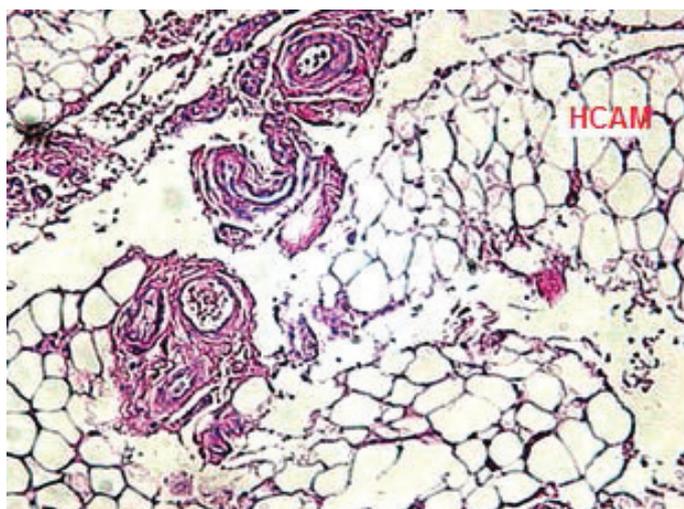


Figura 4. TAC Biopsia pulmonar del paciente se observa dos lesiones granulomatosas no caseificantes rodeados de tejido pulmonar normal. Foto cortesía: Dra. Salomé Álvarez.

DISCUSIÓN

Las vasculitis representan un reto diagnóstico debido a la heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, el retraso en su identificación con lleva mayor riesgo

de complicaciones desde afectación de órgano diana (riñón) hasta compromiso vital. La sospecha clínica de vasculitis es el primer paso fundamental para iniciar su investigación, a pesar que desde 1990 se han realizado varias reuniones de carácter científico para intentar homogenizar los diferentes tipos de vasculitis, la última reunión llevada a cabo en la Universidad de Chapel-Hill en Carolina del Norte el año 2012¹, dió como resultado la agrupación de los diferentes tipos de vasculitis de acuerdo a etiología, patogénesis, histopatología, manifestaciones clínicas y presencia o ausencia de anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo (ANCA) (tabla 4), dicha clasificación tiene fines de clasificación para realizar trabajos de investigación para que los pacientes incluidos sean lo más homogéneos posibles mas no tiene finalidad diagnóstica.

El espectro de síntomas y signos asociados a vasculitis pueden presentarse como síntomas inespecíficos así como afectación de un órgano específico (Tabla 5) y durante su abordaje integral pueden aparecer hallazgos analíticos que apoyan al diagnóstico definitivo para su posterior manejo².

Dentro de la evaluación diagnóstica se debe tomar en consideración un análisis completo que incluya: a) Perfil hematológico: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular; b) Bioquímica: urea, creatinina, perfil hepático, proteína C reactiva; c) Inmunología: ANCA, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide, complemento (C3 y C4), anticuerpos anticardiolipina, crioglobulinas; d) Microbiología: serología para virus Hepatitis B y Hepatitis C, VIH, análisis y cultivo de orina, considerar pruebas para tuberculosis, como PPD, cuantiferon alfa; e) Imagenología: radiografía de tórax y TC de tórax.

La utilidad de los ANCA en las vasculitis de pequeño vaso (granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica) toma importancia cuando se la realiza con técnicas de laboratorio adecuadas (Inmunofluorescencia indirecta - IFI y/o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas - ELISA) donde se puede determinar en el primer caso dos tipos de patrones por inmunofluorescencia indirecta: 1. Citoplasmático: principalmente por anticuerpos contra proteinasa 3 (PR3) y 2. Perinuclear: anticuerpos contra mieloperoxidasa (MPO). En una revisión de la literatura³, se indica que la determinación de estos anticuerpos por ambas técnicas (IFI + ELISA) determinan una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo de 92%, 99%, 73% y 98% respectivamente. Además hace énfasis que una probabilidad post-test positiva cercana al 98% se puede obtener cuando se



solicitan dichos anticuerpos basados en una adecuada historia clínica con alta sospecha de vasculitis.

Siempre tener presente las entidades que por sus características clínicas pueden simular vasculitis o generar vasculitis secundarias, incluso obteniéndose ANCA falso positivo como por ejemplo: procesos infecciosos (ej. tuberculosis, endocarditis infecciosa subaguda, otros), procesos autoinmunes (ej. Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Felty, otros), desórdenes gastrointestinales (ej. enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis autoinmune, otros), drogas (ej. cocaína, propiltiouracilo, hidralazina), neoplasias (ej. mieloides, linfoides, otros).

CONCLUSIONES

Las vasculitis de pequeños vasos asociados a ANCA presentan un reto diagnóstico incluso para reumatólogos experimentados debido a la variedad de síntomas y signos con los que pueden debutar, haciendo de suma importancia un adecuado abordaje tanto semiológico y analítico, además de tomar en cuenta los diagnósticos diferenciales acorde a la edad del paciente y los órganos o sistemas afectados. El hallazgo de mayor relevancia en el abordaje diagnóstico de este tipo de pacientes es el resultado histopatológico ya sea pulmonar, renal, cutáneo o de nervio sural, que nos permitirá decidir adecuadamente el tratamiento a instaurar. A pesar que la determinación de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo no está considerada como requisito específico para el diagnóstico de estas enfermedades, su evaluación racional y enfocada de acuerdo a la sospecha diagnóstica es de gran valor para fines de clasificación.

Se debe tomar en consideración el descarte de enfermedades infecciosas entre ellas tuberculosis pulmonar porque puede presentarse con signos y síntomas semejantes además de lesiones pulmonares a nivel radiográfico (cavernas, consolidaciones, bronquiectasias) que pueden generar elecciones de tratamiento erróneas.

Tabla 4. Nomenclatura de Vasculitis Consenso de Chapel-Hill 2012

| | |
|--|---|
| Vasculitis de gran vaso | <ul style="list-style-type: none"> • Arteritis de Takayasu • Arteritis de células gigantes |
| Vasculitis de mediano vaso | <ul style="list-style-type: none"> • Polyarteritis nodosa • Enfermedad de Kawasaki |
| Vasculitis de pequeño Vaso | <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis asociadas a ANCA • Poliangeitis microscópica • Granulomatosis con polyangeitis • granulomatosis con poliangeitis eosinofílica • Vasculitis asociado a Inmuno-complejos • Anti-glomerular-basement-membrane disease • Vasculitis crioglobulinémica • Vasculitis por IgA • Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q) |
| Vasculitis de vaso tamaño variable | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • Síndrome de Cogan |
| Vasculitis de órgano único | <ul style="list-style-type: none"> • Angeitis leucocitoclástica cutánea • Arteritis cutánea • Vasculitis primaria del sistema nervioso central • Aortitis aislada |
| Vasculitis asociada a enfermedad sistémica | <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis por lupus • Vasculitis reumatoide • Vasculitis por sarcoidosis • Otros |
| Vasculitis asociada a probable etiología | <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis crioglobulinémica asociada a virus Hepatitis C • Vasculitis asociada a virus Hepatitis B • Aortitis asociada a Syphilis • Vasculitis por inmuno-complejos asociada a drogas • Vasculitis asociada a ANCA debido a drogas • Vasculitis asociadas a cáncer • Otras |

Tomado y adaptado de: Jennette, J. C. et al. Arthritis Rheum. 65, 1-11 (2013).

Tabla 5 Síntomas y signos en vasculitis

| | |
|---------------------------------|--|
| Síntomas constitucionales | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre / febrícula • Pérdida de peso • Poliartralgia • Polimialgia • Cefalea • Dolor columna cervical • Malestar • Fatiga • Poliartritis |
| Síntomas en órganos específicos | |
| Oído Nariz y garganta | Costras nasales, epistaxis, sinusitis, dolor nasal, sordera, voz ronca |
| Tórax | Tos, sibilancias, hemoptisis, disnea, neumonía "Resistente a Antibióticos" |
| Ojo | Dolor, ojo rojo, pérdida agudeza visual |
| Tracto Gastrointestinal | Dolor abdominal |
| Riñones | Orina oscura o hematuria visible, hematuria asintomática y proteinuria |
| Sistema Nervioso | Parestesias, entumecimiento, debilidad |
| Piel | Púrpura palpable, urticaria |

Tomado y adaptado: David J. Best Pract Res Clin Rheum.; 23: 445–453 (2009).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Reumatol.* 2012;20(4):5–15.
2. Rona M Smith* RBJ and DRJ. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e53.
3. Luxton G, Langham R. ANCA serology in the diagnosis and management of ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrology.* 2008;13(SUPPL. 2):17–23.

XXI

Congreso Panamericano de Reumatología
Pan-American Congress of Rheumatology
Congresso Panamericano de Reumatologia

PANLAR2019



PANLAR

PAN AMERICAN LEAGUE
OF ASSOCIATIONS FOR
RHEUMATOLOGY

26-30 | ABRIL
2019

QUITO°

Patrimonio Cultural de la Humanidad

Ecuador



Trabajando por el bienestar de nuestros pacientes!

"La SER orgullosa anfitriona de el XXI Congreso Panamericano de Reumatología felicita a PANLAR en sus 75 años"

Reumatología al Día

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

ÓRGANO DE DIFUSIÓN OFICIAL



www.serecuador.com.ec



Sociedad Ecuatoriana de Reumatología



@serecuador1

