

Laboratorios "de bolsillo": EL FUTURO

La nanobiotecnología aporta nuevas formas de diagnóstico y tratamiento



Entrevista

Dr. Fernando Pérez-Ruiz:

"La gota no va bien, debemos optimizar el tratamiento en las fases iniciales"



Conclusiones del estudio SERAP

España está en niveles bajos de artritis reumatoide dentro del hemisferio norte



LOS REUMATISMOS es una publicación oficial de la Sociedad Española de Reumatología destinada a los profesionales sanitarios, buscando la actualización de los conocimientos sobre las patologías reumáticas. Los Reumatismos no se identifica necesariamente con todas las opiniones expuestas por sus colaboradores.

Editor:

Dr. Víctor Martínez Taboada

Consejo Asesor:

Dra. Rosario García de Vicuña, Dr. Jordi Carbonell Abelló, Dr. Eliseo Pascual Gómez, Dr. Fco. Javier Paulino Tevar, Dr. Pere Benito Ruiz.

Secretario de Redacción:

Dr. José C. Rosas Gómez de Salazar

Colaboradores:Dr. José Ivorra Cortés,
Dr. José Luis Fernández Sueiro

Sociedad Española de Reumatología


www.ser.es

www.ibanezyplaza.com

ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Coordinación Editorial,**Diseño y Maquetación:**

Ibáñez&Plaza Asociados

C/ Bravo Murillo, 81 (4º C)

28003 Madrid

Teléf.: 91 553 74 62

Fax: 91 553 27 62

ediciones@ibanezyplaza.com
reumatismos@ibanezyplaza.com
Redacción:Gabriel Plaza Molina,
Carmen Salvador López,
Pilar López García-Franco**Dirección de Arte:**

GPG

Publicidad:

Ernesto Plaza Gajardo

Administración:

Concepción García García

Impresión:

Tintas&Papel S.L.

DEPÓSITO LEGAL M-42377-2005

SOPORTE VÁLIDO 18/03-R-CM

Entidades que han colaborado con Los Reumatismos en este número:

- Abbott ■ BMS ■ Gebro
- Lacer ■ Sanofi-Aventis
- Viñas ■ wyeth

Desde el microscopio al control de la enfermedad

Como anunciamos en nuestro anterior número, completamos en éste la selección de trabajos que suscitaban mayor atención en el XXXIV congreso de la Sociedad Española de Reumatología. En buena parte están presididos por el denominador común de la investigación, que sitúa ante nuestra vista un panorama de futuro cada vez más próximo, donde se dan cita los biosensores o laboratorios de "bolsillo con los microchips implantables para administración de fármacos "a la carta" o las nuevas perspectivas para el diagnóstico que descubre la proteómica.

El avance de la medicina exige un desarrollo paralelo entre las herramientas técnicas y el conocimiento de las enfermedades, como apunta el Dr. Martínez Taboada en su trabajo sobre el futuro de los fármacos biológicos en el síndrome de Sjögren: "El conocimiento detallado de la patogenia de la enfermedad permitirá el desarrollo de tratamientos más específicos, y supuestamente más eficaces." El conocimiento y la información son la clave tanto para el diagnóstico preciso como para el manejo eficaz de la enfermedad, basado en una prescripción certera por parte del médico y un cumplimiento disciplinado por parte del paciente. En este sentido es ejemplar y elocuente el planteamiento del Dr. Fernando Pérez-Ruiz acerca de la relación médico-paciente en el control de la gota: "Cuando a los pacientes les enseñan los cristales de ácido úrico en el microscopio, comprenden mejor la enfermedad y la necesidad de cumplimentar el tratamiento."

Por otra parte, en el manejo de las numerosas y complejas patologías que se dan cita en el campo de la reumatología, cada día se evidencia con más claridad la necesidad de una estrecha conexión entre la atención primaria y la especialidad reumatológica. Este criterio realista es el que da pie a distintos proyectos promovidos o avalados por la SER, orientados a conseguir un diagnóstico precoz que aborde y controle la enfermedad desde sus albores. Es el caso del estudio SERAP, que acaba de revelar sus conclusiones. La buena noticia, como señala el Dr. Jordi Carbonell, es que las unidades de artritis, con el concurso de atención primaria, "facilitan un diagnóstico más precoz y una intervención rápida sobre el proceso inflamatorio que augura mejores resultados en la detención de la actividad de la enfermedad, con menor daño estructural".

Cada día se evidencia con más claridad la necesidad de una estrecha conexión entre la atención primaria y la especialidad reumatológica

El avance de la medicina exige un desarrollo paralelo entre las herramientas técnicas y el conocimiento de las enfermedades



Nuestra Portada

La investigación, básica o clínica, es premisa fundamental para un desarrollo rápido y eficaz en el diagnóstico precoz y en el manejo de los fármacos más adecuados y, en definitiva, en el control de la enfermedad reumatológica. El presente número reproduce, en este sentido, algunos trabajos de interés presentados en el último congreso de la SER, que se unen a los ya reproducidos en el número anterior. Los criterios clínicos del Dr. Fernando Pérez-Ruiz, experto en gota, que expone en la sección de entrevista, y las conclusiones del primer estudio SERAP completan el escaparate de nuestra portada.

1 Editorial **Desde el microscopio al control de la enfermedad.** Como anunciamos en nuestro anterior número...

3 Entrevista **Dr. Fernando Pérez-Ruiz**
"La gota no va bien, debemos optimizar el tratamiento en las fases iniciales"

6 XXXIV Congreso de la SER (II) Remisión o actividad baja de la enfermedad? Objetivo terapéutico de la AR en el siglo XXI
11 Controversias en las pautas de utilización de los tratamientos biológicos en las espondiloartritis
13 El futuro de los biológicos en el síndrome de Sjögren
17 La nanobiotecnología aporta nuevas formas de diagnóstico y tratamiento
20 Los biomarcadores en la artrosis: utilidad de la proteómica

27 Proyectos SER · SERAP
España está en niveles bajos de artritis reumatoide dentro del hemisferio norte

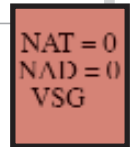
30 XXXIV Congreso de la SER (II) · Premios Validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio de la evaluación ecográfica con Power Doppler Simplificada de la inflamación articular en la AR

31 Manejo del paciente · AIJ
Veinte niños con AIJ participaron en un campamento de verano
33 24 profesionales europeos reunidos en un novedoso curso interactivo
34 REUMACONSULT: ATENCION PRIMARIA PREGUNTA

36 Bibliografía Comentada
Artritis reumatoide · Gota · Hipertensión Pulmonar · Lupus · Osteoporosis

41 Los pacientes preguntan
Utilización de bisfosfonatos e implantes dentales · Tengo la prueba de la tuberculosis positiva · ¿Puedo tomar AINE si he tenido úlcera gástrica? · Una artrosis muy agresiva: artrosis erosiva de manos...

45 Noticias Los diuréticos de asa aumentan la pérdida de masa ósea de cadera · Enfermería de reumatología y consulta telefónica: se necesita entrenamiento · Hallados factores predictivos de cáncer en artritis reumatoide · Metaanálisis para valorar la eficacia-tolerabilidad en el tratamiento de la artritis psoriásica



DR. FERNANDO PÉREZ-RUIZ
HOSPITAL DE CRUCES, VIZCAYA

“La gota no va bien, debemos optimizar el tratamiento en las fases iniciales”



Texto Carmen Salvador

El Dr. **Fernando Pérez-Ruiz**

es uno de los mayores expertos en gota en nuestro país. Forma parte de un pequeño grupo de reumatólogos dedicados a esta enfermedad que “más que poco atractiva, da la sensación de que no es complicada, que es fácil de diagnosticar y que nos contentamos muy bien con ella, pero no es así. Cuando comencé a llamar a los pacientes para ver si querían hacer controles y les preguntaba qué tal estaban, la mayoría decía “me encuentro muy mal.” “Eso me parecía imposible...”

El doctor Fernando Pérez-Ruiz nació en Baracaldo, hizo la licenciatura en el País Vasco, la residencia en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid y el doctorado en la Universidad de Barcelona. Cursó medicina sin ninguna premeditación por una especialidad concreta. “En 6º curso la Reumatología me interesó porque era un campo poco explorado, pero también me atrajo el hecho de que tuviera que irme a Madrid, porque en el País Vasco no había docencia de Reumatología; irse fuera era un aliciente más para una persona joven.”

De residente empezó a trabajar en anticuerpos antifosfolípidos, “pero se pusieron de moda y éramos muchos”. Después se dedicó durante unos años a la fibromialgia, “que también se puso muy de moda y no podías competir”. Un estudio de casos y controles le puso en contacto con la gota, “de la que parecía que todo el mundo se cura e iba muy bien”, pero con una realidad que no se imaginaba. “Los pacientes me decían que se encontraban muy mal, y es que una vez que les diagnosticábamos y les poníamos el tratamiento, no iban tan bien”. Así empezó hace ya 15 años; en el último congreso de la SER presentó un póster sobre la disminución de la calidad de vida en pacientes con gota. Ha escrito, junto con el doctor Eliseo Pascual, el “Manual de diagnóstico y tratamiento de la gota”.

En los últimos años son varios los grupos que trabajan en la búsqueda de medidas de desenlace que permitan evaluar a los pacientes. “Tenemos distintas medidas de desenlace validadas, como es el caso de la utilización de ecografía, pero la calidad de vida ha sido poco estudiada en gota. Necesitamos saber si los pacientes se encuentran mejor con estos tratamientos, adecuar los parámetros

que nos permiten conseguir una mayor ganancia de calidad de vida o qué maniobras durante el tratamiento evitan que los pierdan. En ensayos clínicos se ha observado que cuando no se hace una profilaxis adecuada, los pacientes tienen más ataques y se sienten peor, perciben una peor calidad de vida.

“Cuando a los pacientes les enseñó los cristales de ácido úrico en el microscopio, comprenden mejor la enfermedad y la necesidad de cumplimentar el tratamiento”

Probablemente en la práctica el manejo de la gota no es el que se utiliza en los ensayos, y tenemos que optimizar el tratamiento durante las fases iniciales, para que estén bien controlados y se encuentren mejor. Es lo que realmente importa.”

LA CONFIANZA EN EL MÉDICO ES FUNDAMENTAL

Señala el doctor Pérez-Ruiz que en estudios publicados “la persistencia de los pacientes con tratamiento para la gota es menor del 25%, mientras en una consulta monográfica es superior al 80% a 4 años”. “¿Cómo lo conseguimos? Educando al paciente, explicándole por qué se produce la enfermedad y cuál es la forma de solucionarla. A mis pacientes les enseñé los cristales de ácido úrico en el microscopio. De este modo les resulta más fácil comprender que la

enfermedad no va a desaparecer así como así, que deben seguir durante un tiempo un tratamiento adecuado y después, con los controles adecuados, lo van a conseguir. Si el paciente no tiene un concepto claro de que su enfermedad es curable y controlable con la condición de que sea perseverante, posiblemente no cumplirá con las pautas terapéuticas.”

Para el doctor Pérez-Ruiz la confianza en el médico es fundamental. “La mayoría de los que llegan a nuestra consulta llevan 6 años de evolución y eso de que les digan “sé exactamente lo que tiene y usted mismo lo puede ver, hace que respondan mejor, al menos desde nuestra experiencia.”

Se trata de una enfermedad poco valorada, señala el especialista. “Nadie se muere aparentemente de gota, pero los datos que tenemos nos indican que los síntomas pueden llegar a ser muy severos. Muchas veces tienen una inflamación crónica no detectable, ni ellos sienten los síntomas, y sin embargo, precisamente por esta inflamación, están corriendo un riesgo cardiovascular. Ir desarrollando fases más avanzadas de la enfermedad hace que pierdan entre 15 y 20 años de calidad de vida. Con un tratamiento adecuado lo recuperan en gran parte, lo que nos ayuda a ver que lo hacemos bien y que el propio paciente va apreciando que gana calidad de vida.”

Reconoce que la consulta de gota “es más amable de lo que los pacientes han visto otras veces”. “Por lo general, cuando llegan reconocen que nunca han hecho dieta. De esa forma no van a ninguna parte, así se lo decimos. Pero hay que ser tolerantes. Pueden beber, con moderación, en una comida familiar, pero no todos los días... El ser algo más comprensivos les hace engancharse más al tratamiento y tener más confianza con el médico.”

“Ir desarrollando fases más avanzadas de la enfermedad hace que pierdan entre 15 y 20 años de calidad de vida”

CONTROLES PERIÓDICOS

Con respecto a los controles periódicos, señala el doctor Pérez-Ruiz que al paciente se le hace un seguimiento hasta que se controla y no tiene ya episodios inflamatorios o ataque, además de un control adecuado de la uricemia, por debajo de 6 mg/dl. "En ese momento, con una pauta de tratamiento que tolera y es eficaz, se podría derivar al médico de familia. Los que nos dedicamos a la investigación clínica en gota los mantenemos más tiempo, porque queremos aprender de ellos y ver cuáles son los parámetros que permiten ir bien a largo plazo."

"LEYENDAS URBANAS"

Dice que es frecuente que amigos y familiares le pidan consejo sobre la gota, y que la mayoría de las recomendaciones, como que el tomate es malo, son leyendas urbanas. "¿Factores de riesgo?, no muchos: obesidad, exceso de proteínas, alcohol, sobre todo cerveza y derivados."

El Dr. Fernando Pérez Ruiz está casado y tiene tres hijas. También un perro y un caballo. Practica la equitación, uno de los deportes que le permiten los meniscos rotos. Le gusta también leer historia. "Últimamente he estado leyendo biografías de militares olvidados del siglo XVIII en España. He leído las biografías de Blas de Lezo, y de Bernardo de Gálvez, generales españoles olvidados, que sólo son apreciados fuera. Bernardo de Gálvez no tiene ningún monumento en España, pero tiene un cuadro en el Congreso de los Estados Unidos. Blas de Lezo tiene una estatua en Colombia y ninguna en España. Fue el defensor de Cartagena de Indias, con una desproporción de ingleses/españoles de 10/1 y... ganó. Ese tipo de cosas me llama mucho la atención."



DRA. BLANCA HERNÁNDEZ CRUZ

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN. SERVICIO DE REUMATOLOGÍA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

¿Remisión o actividad baja de la enfermedad?

Objetivo terapéutico de la AR en el siglo XXI

La artritis reumatoide es una de las enfermedades inflamatorias crónicas de mayor frecuencia e impacto para el individuo que la padece y la sociedad. En años recientes se han producido considerables avances en el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento, que han hecho posible modificar el curso clínico de la enfermedad. Gracias a ello, podemos hablar de remisión, que se define como la ausencia total de la inflamación articular, extra-articular y de la actividad inmunológica relacionada con la AR. Es de notar que los reumatólogos europeos y de Estados Unidos consideran que la remisión debe ser una de las metas del tratamiento de la enfermedad.

UN CONCEPTO A DEBATE

De modo paradójico, no existe un consenso claro sobre qué es la remisión, ya que incluye muchos aspectos de la enfermedad: remisión clínica, remisión

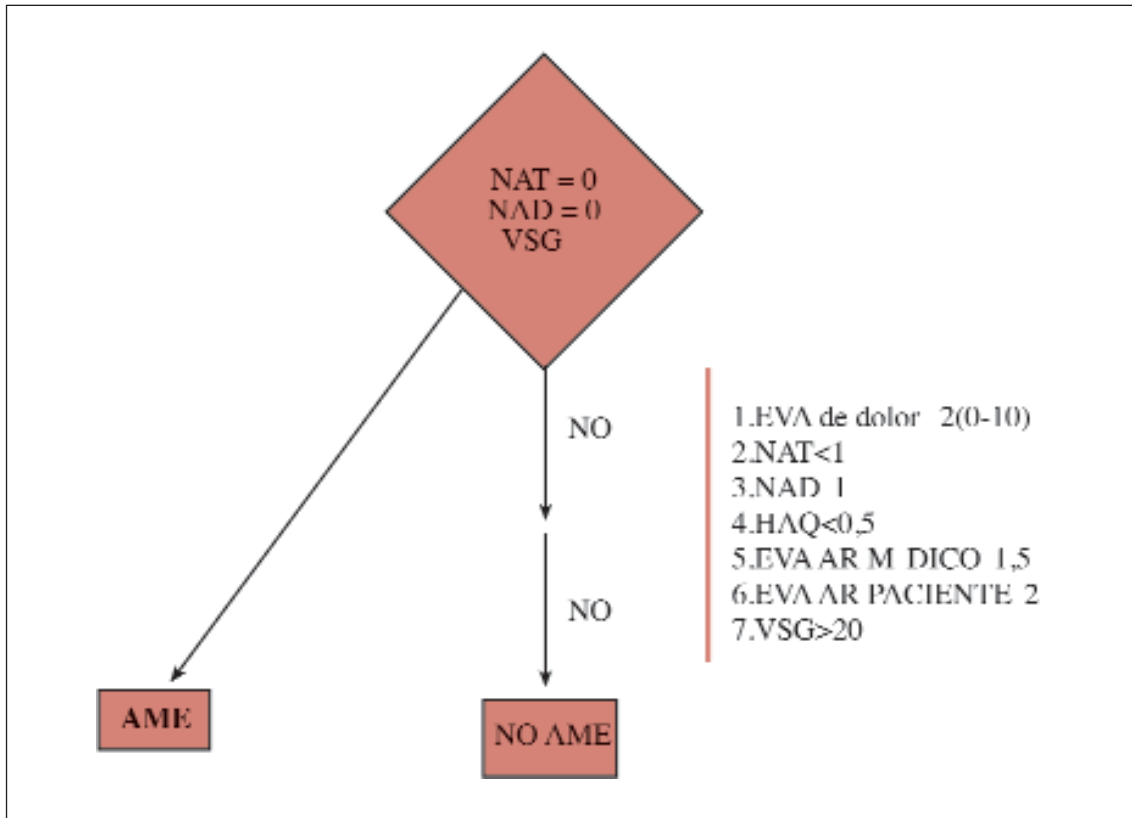
Tabla 1. Definición de remisión de Pinnals, 1981.

Dominios	Daño (¿Rx, RMN, US, Otros?)
Inmunología	Toxicidad
Genética	Mortalidad
Comorbilidad	Laboral
Depresión	Fatiga
Calidad de vida	Sueño

radiográfica, remisión con o sin tratamiento, remisión a nivel inmunológico e incluso molecular, lo que dificulta su valoración. Probablemente la definición más aceptada de remisión es la "opinión que el reumatólogo tiene de su paciente". Otra definición común es la de Pinnals (ver tabla 1), en la que es un requisito indispensable reunir 4 ó 5 de los aspectos incluidos en

la definición de remisión. En años más recientes se ha optado por definir remisión mediante el empleo de índices clínicos con base en ciertas mediciones que el reumatólogo hace en la consulta. Destaca el Índice compuesto DAS28 (por sus siglas en inglés Disease Activity Score y 28 ya que el número de articulaciones que se evalúan son 28), que emplea el número de articu-

Figura 1. AME, Nodo de decisión inicial, según DAS28 y Criterios de respuesta del núcleo central de medidas de Colegio Americano de Reumatología



laciones inflamadas y dolorosas que tiene el paciente, la velocidad de sedimentación globular y una escala visual análoga de actividad de la AR del paciente. El valor de cada una de estas mediciones se introduce en una fórmula especial, pues se le da determinado peso a cada variable mediante una calculadora especial y se obtiene una medida en la que un paciente está en remisión si el valor del DAS28 empleando la velocidad de sedimentación globular es menor de 2,4. Además existen al menos 15 mediciones alternativas de remisión, casi todas factibles de emplearse en la práctica clínica.

Desafortunadamente, las mediciones de remisión se limitan a evaluar sólo un aspecto de la enfermedad, que es la actividad o grado de inflamación, olvidándose de otros aspectos importantes e incluso puede que no midan lo que quieren medir, es decir, carezcan de validez, que es uno de los problemas más importantes de la medición, según Pinnals.

CONCEPTO DE ACTIVIDAD MÍNIMA DE LA ENFERMEDAD

Concientes de ello, un grupo de reumatólogos pioneros en la medición de desenlaces en artritis reumatoide desarrollaron el

concepto de actividad mínima de la enfermedad (AME), que se define como el estado de la enfermedad y del tratamiento considerado satisfactorio por el médico y el paciente que, dadas las posibilidades y limitaciones del tratamiento actual, necesariamente incluye remisión. Ni que decir que una de las novedades del término es la incorporación de la perspectiva del paciente y el planteamiento de los riesgos y beneficios de los tratamientos. Con esta idea prometedora, los reumatólogos se dispusieron a trabajar en una definición operacional de AME y la establecieron mediante un nodo de decisión

Es necesario un “patrón oro” para medir remisión que incluya todos los aspectos de la salud relevantes para el médico y para el paciente

Tabla 2. Diferentes aspectos de la enfermedad considerados importantes en la valoración de remisión.

1. Rigidez matutina	≤ 15 minutos
2. Astenia	Ausente
3. Dolor articular por interrogatorio	Ausente
4. Dolor articular al movimiento o exploración física	Ausente
5. Inflamación de articulaciones o vainas tendinosas	Ausente
6. VSG (Westergren)	≤ 30 mmH mujeres ≤ 20 mmH hombres
5 o más criterios en un paciente, durante al menos dos meses consecutivos.	

inicial de AME de tres condiciones (figura 1): ninguna articulación inflamada, ninguna articulación dolorosa (de 28 articulaciones) y una velocidad de sedimentación globular igual o menor de 10 mm/hora. Si el paciente no cumple estos tres criterios iniciales, se buscaría si tiene un DAS28 menor de 2,8 o cinco de seis criterios (EVA de dolor ≤2, ≤1 articulación tumefacta, ≤1 articulación dolorosa, HAQ ≤0,5, EVA de AR del médico ≤1,5, EVA de AR del paciente ≤2 y velocidad de sedimentación globular ≤20). Desafortunadamente, al igual que la definición de remisión, la definición de AME sólo considera el área de inflamación y deja fuera otros aspectos considerados relevantes para el médico y sobre todo para el paciente.

Cuando uno emplea las definiciones de remisión o de AME comentadas, encuentra que su ocurrencia es baja. En España, la frecuencia de remisión fue de 4–7%, dependiendo de la definición de remisión que se empleara. No obstante su baja frecuencia, el hecho de mantener a un paciente en un estado de remisión o AME asegura mejores

desenlaces, ya sea en enfermos que inician con AR o en pacientes de larga evolución. Wolfe encontró que cuando un paciente alcanzó remisión o AME en algún momento del seguimiento, la probabilidad de incapacidad laboral se redujo 100%, y la necesidad de prótesis y, lo que es más importante, la mortalidad disminuyeron a la mitad.

OBJETIVO TERAPÉUTICO PARA EL SIGLO XXI

En resumen, es claro que el objetivo terapéutico de la AR en el siglo XXI debe ser la remisión, pues existe evidencia de que conseguirla se asocia con mejores desenlaces. Es necesario un patrón de oro para medir remisión que incluya todos los aspectos de la salud relevantes para el médico tratante y para el paciente. A falta del patrón oro, AME es una variable útil que mide sólo la parte de actividad. El nodo de decisión inicial (NAT=0, NAD=0, VSG≤10) podría definir remisión. Las otras dos definiciones de AME evalúan el dominio actividad en el paciente que no cumple el nodo de decisión inicial. Debemos usar la medida de desenlace

que nos resulte más práctica y con la que estemos más familiarizados e individualizar el punto de corte cercano a remisión de acuerdo con cada paciente. No olvidar que al aspecto actividad o inflamación debemos añadirle otros que resultan importantes según cada caso:

en el siglo XXI es obligado hacer un esfuerzo y medir desenlaces, trazar metas de tratamiento y efectuar decisiones sobre esa base, es decir, realizar el control estrecho de la enfermedad sin olvidar la perspectiva del paciente. Todo ello nos permitirá alcanzar la remisión en un mayor número de casos y evitar las consecuencias temidas de la artritis reumatoide.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pinnals RS et al, *Arthritis Rheum* 1981;24:1308.
2. Wells G, et al. *J Rheumatol* 2003;30:1112-4.
3. Wells G, et al. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
4. Aletaha D, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl. 43):45-51.
5. Balsa A, et al. *J Rheumatol* 2004;31:40-46.
6. Wolfe et al. *Arthritis Rheum* 2007;57:935-42.



DR. JOSÉ LUÍS FERNÁNDEZ SUEIRO

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. H. U. JUAN CANALEJO. A CORUÑA

Controversias en las pautas de utilización de los tratamientos biológicos en las espondiloartritis

Diversas entidades nosológicas entran a formar parte del concepto de las espondiloartritis. Sin embargo, dado que la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs) son dos entidades perfectamente definidas y mayoritarias, este artículo se centrará en diversos aspectos controvertidos en la terapia biológica en estas dos enfermedades.

El panel de expertos de la SER ha definido los criterios de actividad clínica de estas enfermedades, así como cuáles serían las circunstancias en las que los tratamientos biológicos estarían indicados para el control de la sintomatología en ambas enfermedades. Actualmente están aprobados para su uso los siguientes fármacos: infliximab intravenoso a una dosis de 5 mg/kg cada 6-8 semanas, etanercept subcutáneo a una dosis de 50 mg semanal o 25 mg dos veces por semana y adalimumab subcutáneo a una dosis de 40 mg cada dos semanas.

DURACIÓN DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Una de las primeras dudas que surge en los pacientes tratados con estas terapias biológicas es cuándo se debe de suspender el tratamiento y qué sucede con la enfermedad cuando esta terapia se suspende. En los pacientes con EA tratados con infliximab y etanercept se ha observado que en la práctica mayoría de los pacientes que estaban controlados cuando se suspende el tratamiento la sintomatología reaparece después de un periodo de alrededor de 12 meses. En todo caso se observó que al reintroducir el mismo tratamiento en los pacientes se obtuvo una respuesta similar a la inicial. Estos datos confirman: primero la necesidad de mantener el tratamiento en los pacientes en los que existe una buena respuesta clínica y segundo que la reintroducción del mismo fármaco no pierde efectividad. Por otro lado y de forma simultánea

se han publicado datos del tratamiento a largo plazo con infliximab y etanercept en pacientes con EA. Los resultados de ambos estudios demuestran su eficacia a largo plazo, se desconoce sin embargo cuáles son las variables que permiten predecir en que pacientes puede suspenderse el tratamiento o por el contrario en qué pacientes será necesario mantener el tratamiento de forma continuada. En la actualidad no existen datos con adalimumab a largo plazo en la EA.

AFECTACIÓN DE LA CADERA

Uno de los aspectos importantes en la EA son las manifestaciones extraxiales; de ellas la afectación de la cadera es muy relevante. La afectación de la cadera en la EA oscila entre el 17-36% de los casos, se la considera como un marcador pronóstico de severidad a largo plazo, es más prevalente en pacientes que debutan a una edad temprana y su afectación

inicial es un factor de mal pronóstico. De esta manera un porcentaje alto de pacientes con EA que tienen afectadas las caderas terminan con recambio articular. Sin embargo, a pesar de la relevancia de la afectación de la cadera en la EA, se desconoce el papel de la terapia biológica en la historia natural de esta afectación.

infiximab es útil para la disminución de recidivas o la presencia de "novo" de la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo estadísticamente significativa esta diferencia al compararlo con etanercept. Los datos sugieren que el comportamiento de adalimumab es similar al de infiximab, aunque dado que el número de

do demostrarse con el infiximab. Sin embargo, dado que con el infiximab el índice utilizado es distinto, actualmente se hace difícil establecer comparaciones con los resultados publicados. En todo caso tampoco existe un índice validado y aceptado de cómo evaluar la afectación periférica de la APs en términos estructurales.

Los datos confirman la necesidad de mantener el tratamiento en la EA cuando existe una buena respuesta clínica y que la reintroducción del mismo fármaco no pierde efectividad

UVEÍTIS

La prevalencia de la uveítis en la EA es del 33%. Este dato se incrementa de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad. Existe una cierta controversia acerca de cual es el papel de la terapia biológica en el control de la uveítis en la EA. Basándose en los datos publicados en la literatura los resultados apuntan a que el infiximab y el adalimumab son más eficaces en el control de la uveítis asociada a la EA, y etanercept no tendría ningún papel en este control. Aunque los datos hasta el momento son escasos, es probable que la presencia de uveítis sea una asociación fármaco específica y no esté relacionado con la inhibición del TNF. En todo caso infiximab y adalimumab reducen los brotes de uveítis en pacientes con EA severa e infiximab parece útil para la prevención de brotes de uveítis.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Con respecto a la afectación intestinal, etanercept no presenta ningún tipo de eficacia sobre la afectación intestinal en la EA ni tampoco en la enfermedad de Crohn o en la colitis ulcerosa. En un análisis de los pacientes tratados en los ensayos clínicos con los tres fármacos se observó que

pacientes tratados con este fármaco es menor, habrá que esperar varios años para confirmar estos datos.

ARTRITIS PSORIÁTICA

La artritis psoriática (APs), aunque englobada en el concepto de las espondiloartritis es una enfermedad que salvo en determinados aspectos poco tiene que ver con la EA. Los estudios realizados han evaluado cuál es el papel de la terapia biológica en los pacientes con poliartritis; a pesar de no existir un método validado para la evaluación de la afectación articular, la mayoría de los estudios han utilizado el índice ACR para medir la respuesta clínica. Así pues, en la actualidad existen datos que confirman la eficacia de los tres fármacos (infiximab, etanercept y adalimumab) a largo plazo en la afectación periférica en la APs, con resultados similares. Queda sin embargo por evaluar si es posible la suspensión del tratamiento en estos pacientes o si por el contrario es necesario un tratamiento continuo para el control de la sintomatología.

Se ha evaluado cuál es la eficacia de estos tratamientos a nivel estructural. En este sentido se ha demostrado que tanto etanercept como adalimumab disminuyen las lesiones estructurales medidas con el índice de Sharp. Esto no ha podi-

Otro aspecto importante en la APs es la afectación axial. A pesar de una elevada prevalencia, ninguno de los estudios publicados ha evaluado cuál es el papel de estos fármacos en la afectación axial en la APs. Datos de nuestro grupo indican que las medidas utilizadas para la evaluación de la EA son útiles para evaluar las formas axiales de la APs, aunque será necesario la realización de un ensayo clínico para responder a esta pregunta.

Si bien la afectación cutánea en la APs debería de ser evaluada y controlada por los especialistas en dermatología, existen algunos datos que interesa resaltar con respecto a la eficacia a nivel cutáneo de la terapia biológica. Los estudios publicados han demostrado que tanto infiximab como adalimumab, a las dosis aprobadas para el tratamiento de la inflamación articular son más eficaces que el etanercept. Por lo tanto en un paciente con APs que tenga afectación articular y una gran afectación cutánea estos datos deben tenerse en cuenta a la hora de pautar un biológico.

La uveítis, la afectación ungueal, la entesitis y la dactilitis son características singulares de la APs; sin embargo actualmente no hay datos suficientes para evaluar cuál es el papel de la terapia biológica en estos aspectos de la APs.



DR. VÍCTOR M. MARTÍNEZ TABOADA

MÉDICO ADJUNTO. SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. H. U. MARQUÉS DE VALDECILLA
 PROFESOR ASOCIADO. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

El futuro de los biológicos en el síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta fundamentalmente a las glándulas exocrinas y que se va a manifestar clínicamente por la disminución en la función de estas glándulas; se traduce en sequedad de las mucosas, especialmente de ojos y boca. La enfermedad se caracteriza también por un aumento en la activación de los linfocitos B autorreactivos, lo que causa una producción descontrolada de autoanticuerpos. En un porcentaje no despreciable de los pacientes, la enfermedad tiene también un componente sistémico, que es a menudo el que va a condicionar el pronóstico, y en el que pueden aparecer manifestaciones en diferentes órganos: articulaciones, piel, riñón, pulmón, etc. En pacientes con enfermedad sistémica de larga evolución puede desarrollarse un linfoma en aproximadamente un 5% de los casos.

NINGÚN TRATAMIENTO QUE MODIFIQUE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

Estamos ante un síndrome en el que se han probado sin éxito todos los agentes terapéuticos utilizados habitualmente en las

enfermedades autoinmunes, pero en el que sólo se dispone de un agente terapéutico aprobado para su uso en Europa. Este agente, la pilocarpina, produce una mejoría sintomática del componente

Las células B son una parte fundamental del infiltrado inflamatorio a nivel glandular en el síndrome de Sjögren

glandular, pero a día de hoy no disponemos de ninguno terapéutico capaz de modificar el curso de la enfermedad.

LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

La aparición de un nuevo grupo de agentes terapéuticos, como es el caso de los biológicos, especialmente efectivos en algunas enfermedades inflamatorias, nos lleva con frecuencia a querer aplicar su

uso en aquellas enfermedades que no disponen de tratamientos realmente eficaces, como es el síndrome de Sjögren.

Como es habitual, los estudios iniciales en series con un número muy limitado de pacientes con enfermedad especialmente grave, muestran resultados esperanzadores que no siempre se confirman cuando se realizan estudios con un diseño adecuado. Y este es el caso de dos antagonistas del TNF, infliximab y etanercept, con los que, tras desarrollar dos ensayos clínicos bien diseñados, no se pudo confirmar su eficacia en esta enfermedad.

El estudio del síndrome de Sjögren es especialmente complejo por diversos motivos. En primer lugar, porque los criterios diagnósticos de la enfermedad, aunque han sido recientemente consensuados por expertos de Europa y Estados Unidos, siguen teniendo importantes limitaciones.

A este aspecto hay que añadir que no existen criterios de actividad ampliamente aceptados, y que las medidas de desenlace fundamentales no dependen en general de parámetros objetivos. No podemos olvidar que en muchos de estos pacientes se diagnostican años después del

Algunos estudios sugieren que determinados biológicos podrían ser útiles para el componente glandular de la enfermedad sólo si se usan de forma precoz en el curso de la misma

inicio de los síntomas, cuando el tejido glandular está tan dañado que no es posible revertir el proceso inflamatorio y, por lo tanto, no es posible recuperar la función de la glándula exocrina. Por último, las manifestaciones sistémicas de la enfermedad no son lo suficientemente frecuentes como para disponer de series grandes de pacientes que permitan extraer conclusiones válidas.

Al igual que en otras patologías donde la terapia biológica ha demostrado claramente su eficacia, como es el caso de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, las espondilitis anquilosante o la artritis crónica juvenil, este tipo de agentes terapéuticos podrían estar indicados en aquellos pacientes con una enfermedad más grave o con formas sistémicas de la misma. A diferencia de las otras enfermedades antes mencionadas, en el síndrome de Sjögren no podemos hablar de enfermedad refractaria al tratamiento convencional, ya que, como hemos comentado, no existe ninguna medicación capaz de modificar su curso. Por otra parte, los resultados preliminares de algunos estudios sugieren que algunos de estos agentes terapéuticos podrían ser útiles para el componente glandular de la enfermedad sólo si se usan de forma precoz en el curso de la misma, antes de que el tejido glandular este totalmente destruido.

En la actualidad no existe ningún agente biológico con indicación para su uso en síndrome de Sjögren. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han permitido demostrar la eficacia de interferón-alfa vía oral, infliximab y etanercept.

De lo que no cabe duda, es de que las células B son una parte fundamental del infiltrado inflamatorio



a nivel glandular en el síndrome de Sjögren, y que juegan un papel cada vez más relevante en las formas más avanzadas y sistémicas de la enfermedad. De hecho, la hiperactividad de los linfocitos B autorreactivos, expresada fundamentalmente por la presencia de autoanticuerpos y una hipergammaglobulinemia marcada, se ha asociado con un peor pronóstico de la enfermedad y con el desarrollo de complicaciones sistémicas.

Actualmente, y como ocurre en otras enfermedades como el lupus, las miopatías inflamatorias o las vasculitis necrotizantes sistémicas, la literatura está salpicada de un número nada despreciable de trabajos que sugieren la posible eficacia de la terapia anti-linfocito B. En este sentido, existen datos alentadores en estudios abiertos y que incluyen un número reducido de pacientes con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 ó rituximab, y también con anti-CD22 o epratuzumab.

La eficacia de la terapia biológica dirigida de forma específica contra el linfocito B todavía no esta claramente establecida, ya que no se dispone de estudios bien diseña-

dos. No podemos olvidar que los otros agentes biológicos utilizados anteriormente también habían presentado resultados alentadores en los estudios preliminares. Sin embargo, estos estudios preliminares sugieren que rituximab puede actuar tanto a nivel del componente glandular de la enfermedad, especialmente si se utiliza en fases tempranas de la misma, como sobre el componente sistémico.

TRATAMIENTOS MÁS ESPECÍFICOS

De lo que no cabe ninguna duda es de que el conocimiento detallado de la patogenia de la enfermedad permitirá el desarrollo de tratamientos más específicos, y supuestamente más eficaces. El conocimiento en profundidad del papel de los linfocitos T, de las moléculas que medían en la supervivencia de los linfocitos B autorreactivos (por ejemplo BlyS), o de las quimiocinas responsables de la atracción de células inflamatorias al tejido glandular entre otros, permitirá el desarrollo de nuevas terapias o el uso de algunas terapias biológicas que ya están en desarrollo clínico en el síndrome de Sjögren.



LAURA LECHUGA

GRUPO DE BIOSENSORES. CENTRO NACIONAL DE MICROELECTRÓNICA. CSIC

La nanobiotecnología aporta nuevas formas de diagnóstico y tratamiento

La ciencia "Nano" ya está revolucionando muchos aspectos de nuestra vida, tanto en tecnología (sistemas de comunicación, energía...) como en medicina. Las nanoterapias, por ejemplo, bien mediante la destrucción selectiva de células dañadas o infectadas o bien mediante la liberación controlada de fármacos en el lugar indicado, se perfilan como uno de los grandes avances a lograr para mejorar la calidad de vida de nuestra sociedad.

Detectar las primeras células cancerosas, destruirlas sin dañar las células sanas sin recurrir a la quimioterapia y radioterapia, realizar análisis de sustancias directas, continuas, de forma rápida y con alta sensibilidad – como ya se hace con el nivel de glucosa- (laboratorios en un chip), son sólo algunas de las posibilidades de la nanobiotecnología, un área multidisciplinar que puede conllevar grandes avances diagnósticos y terapéuticos proporcionando nuevos métodos de diagnóstico más efectivos, mejores sistemas para la administración de fármacos y nanoherramientas para la

monitorización in situ de parámetros biológicos y reparación celular.

Así lo señalaba Laura M. Lechuga, del Grupo de Biosensores. Centro Nacional de Microelectrónica (IMM-CNM), CSIC, en su conferencia magistral durante el XXXIV Congreso de la SER. Estas son algunas de las aplicaciones que señaló en su exposición.

A ESCALA ATÓMICA Y MOLECULAR

La nanotecnología hace referencia a las técnicas que permiten manipular la materia a escala atómica y molecular. "Nano" significa la millonésima parte de un metro. Lo más interesante de la nanotecnología no es la posibilidad de trabajar con materiales de reducidas dimensiones, sino el cambio a menudo radical que sufren las propiedades físicas y químicas de la materia cuando se trabaja a escala nanométrica: la conductividad eléctrica, el color, la resistencia, o la elasticidad, entre otras propiedades, se comportan de manera diferente a como lo hace el material volumétrico.

Los biosensores, laboratorios "de bolsillo", posibilitan medidas directas, continuas, de forma rápida y con alta sensibilidad

La nanotecnología tiene gran aplicación en diferentes campos, entre los que destacan los materiales, la electrónica, la medicina (nanomedicina) y la energía. La nanomedicina agrupa tres áreas principales: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos y la medicina regenerativa.

La principal área del nanodiagnóstico son los nanobiosensores, dispositivos capaces de detectar en tiempo real y con una alta sensibilidad y selectividad agentes químicos y biológicos. El ejemplo más conocido y utilizado son los biosensores de glucosa, utilizados diariamente por miles de personas en todo el mundo.

LABORATORIOS "DE BOLSILLO"

Además de la sensibilidad y selectividad, una de las características fundamentales que hace atractivos a los biosensores es la posibilidad de realizar el análisis de la sustancia a determinar en tiempo real y de forma directa (sin necesidad de marcador) a diferencia de cualquier análisis biológico o clínico que requiere siempre un marcador (ya sea fluorescente o radioactivo). Estas dos características confieren a los biosensores la posibilidad de

rápida y con alta sensibilidad. Además, muchos biosensores ofrecen también las ventajas del pequeño tamaño y la portabilidad, lo que posibilita su utilización en cualquier lugar, como el hogar o la consulta del médico.

Son muchos los dispositivos biosensores que se han desarrollado y muy variados los mecanismos físico-químicos de transducción que se han empleado para traducir la interacción biológica de la parte "bio" en una señal cuantificable y

DETECCIÓN DE CÉLULAS CANCEROSAS

Existen ya numerosos trabajos científicos que han demostrado la posibilidad de detectar la aparición de las primeras células cancerosas utilizando diferentes tipos de nanopartículas. Una de las más utilizadas son las llamadas puntos cuánticos ("Quantum Dots"). Hoy en día los puntos cuánticos son comerciales y se ha demostrado ampliamente su utilidad para la localización de tumores en los primeros estadios, lo cual signifi-



El futuro nos deparará microchips implantables que administrarán los fármacos "a la carta"

realizar no sólo un análisis cualitativo y cuantitativo, sino también la posibilidad de evaluar la cinética de la interacción (constante de afinidad, asociación, disociación,...) y, por tanto, elucidar los mecanismos fundamentales de dicha interacción. Las técnicas de análisis de laboratorio más habituales, ya sea de sustancias químicas o biológicas, suelen ser laboriosas, consumen mucho tiempo y en la mayoría de las ocasiones requieren personal especializado para su manejo. Frente a ellas los biosensores ofrecen la posibilidad de hacer medidas directas, continuas, de forma

útil para el usuario. La clasificación de los biosensores viene impuesta tanto por la naturaleza de la biocapa receptora elegida como por el tipo del transductor empleado. Para construir un biosensor se pueden usar diferentes componentes. Como elementos biológicos receptores se pueden emplear enzimas, anticuerpos, receptores proteicos, secuencias de oligonucleótidos, fragmentos subcelulares como mitocondrias, secciones de tejidos animales y vegetales, células completas, etc. y como transductor dispositivos ópticos, electroquímicos y mecano-acústicos.

ca que se podría proceder a su extirpación inmediata. Pero los puntos cuánticos no funcionan por sí mismos, es preciso indicarles cómo localizar el tumor y para ello hay que recubrir la superficie del punto cuántico con moléculas biológicas (bioreceptores) con afinidad hacia un compuesto específico de la célula cancerosa. Por ejemplo, hay ciertas proteínas o moléculas que se encuentran en mayor proporción en la superficie de las células cancerosas (como los receptores de ácido fólico o la hormona luteinizante) y ello va asociado con cada tipo de cáncer en particular.

Cuando los puntos cuánticos recubiertos con el biorreceptor se acercan a una muestra que contiene dicha proteína, ambos se unen. Ahora se puede detectar la interacción iluminando los nanocristales con luz ultravioleta y observando su emisión característica. Además de para realizar un diagnóstico, las nanopartículas también pueden usarse como método terapéutico. Así, una vez que las nanopartículas se unen a las células cancerosas, se puede inducir un calentamiento de las mismas mediante un campo magnético de baja intensidad. El calentamiento provoca la destrucción de las células tumorales pero sin causar ningún daño a las células o tejidos sanos circundantes. Esta tecnología para el tratamiento del cáncer evitaría los graves problemas de efectos secundarios de los actuales tratamientos de quimio o radioterapia.

Otros biosensores, nanofotónicos, nanomecánicos... su desarrollo, fabricados a miles gracias a la tecnología microelectrónica,

abren un camino para la fabricación de nanobiochips genómicos y proteómicos...

MICROCHIPS PARA ADMINISTRAR FÁRMACOS "A LA CARTA"

El futuro nos deparará microchips implantables que administrarán los fármacos en dosis preprogramadas, fármacos que habrán sido elegidos "a la carta" según el perfil genético de cada individuo gracias al uso de micro/nanochips de ADN y que transmitirán sus datos al hospital para tener controlado al paciente mientras éste hace su vida normal. Ya existen chips subcutáneos para medir de forma continua parámetros cruciales como el pulso, la temperatura y la glucosa, microsensores ópticos que se implantan en los tejidos subdérmicos para medir la circulación en los tejidos después de una operación o sensores MEMS que miden la presión, aceleración, velocidad y parámetros relacionados en pulmones paralizados y que ayudan en el diseño de pulmones artificiales. Ya se están fabricando dispositivos

"laboratorio-en-un-chip" y se están realizando ensayos clínicos para liberación de fármacos con productos nanotecnológicos. Sin embargo, los largos procesos de aprobación en los sectores médicos y farmacéuticos pueden significar que los beneficios para la salud solo podrán apreciarse dentro de muchos años. Aunque quedan muchos problemas por superar, no hay duda de que la nanobiotecnología nos deparará grandes avances que redundarán en una mejora de la calidad de vida de nuestra envejecida sociedad y que ayudará a vencer a las principales enfermedades (cáncer, desórdenes neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares) de nuestro entorno.

BIBLIOGRAFÍA

Cáncer. Nanotechnology Plan: An strategic initiative to transform clinical oncology and basis research through the directed application of nanotechnology NCI, NIH, USA (2004).

(http://nano.cancer.gov/alliance_cáncer_nanotechnology_plan.pdf).

El Príncipe de Asturias premia a los pioneros de la nanotecnología

El Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica de este año ha sido concedido a cinco científicos considerados "referentes universales en la ciencia de materiales y la nanotecnología". Dos de ellos son japoneses: Sumio Iijima, el descubridor de los nanotubos de carbono y sus múltiples aplicaciones en campos como la energía, la electrónica y la computación por sus propiedades semiconductoras; Shuji Nakamura, creador de los diodos emisores de luz (LEDs), que suponen un gran ahorro energético con respecto a las

fuentes tradicionales, y que se perfilan como la luminaria del futuro. Ha desarrollado también los diodos emisores de luz ultravioleta, que permiten la purificación de forma barata y eficiente del agua.

Otro de los premiados es el americano Robert Langer, profesor del Instituto Tecnológico de Massachusetts, pionero en investigaciones sobre la "liberación inteligente de fármacos" e ingeniería de tejidos. Ha desarrollado novedosos materiales biomiméticos y dispositivos en forma de redes de polímeros, nanopartículas y chips, que permiten el trans-

porte seguro y la administración de dosis justas y controladas de fármacos, lo que aumenta su eficiencia.

Los otros dos galardonados son George M. Whitesides, Universidad de Harvard, uno de los creadores del autoensamblado molecular; y Tobin Marks, Universidad de Northwestern, que ha desarrollado una amplia gama de nuevos plásticos y materiales reciclables e inoocuos para el medio ambiente, así como un prototipo de celda solar fotovoltaica, basada en materiales orgánicos, con una considerable eficiencia y bajo coste económico.



DR. FRANCISCO BLANCO

HOSPITAL UNIVERSITARIO JUAN CANALEJO. A CORUÑA

Los biomarcadores en la artrosis: utilidad de la proteómica

La artrosis (OA) es la patología reumatológica más frecuente. Se caracteriza por la degradación progresiva del cartílago articular hialino, y se asocia al envejecimiento del cuerpo humano. En este sentido, estudios de prevalencia muestran que la mayor parte de los individuos por encima de los 65 años presentan signos evidentes de esta patología. Por otro lado, el impacto de la OA se aprecia al tener en cuenta que es la primera causa de discapacidad laboral permanente, una de las causas más frecuentes de discapacidad en el anciano y que supone uno de los motivos más comunes de consulta en atención primaria. Por ello, el interés sobre esta patología ha experimentado un gran crecimiento en los últimos años, tanto por su gran prevalencia como por su relación con el envejecimiento, línea prioritaria de investigación en este momento.

El dato patogénico más característico de la OA es la presencia de cartílago anormal y degradado. La radiografía ha sido la técnica de referencia para determinar el grado de destruc-

ción de la articulación. Sin embargo, esta técnica proporciona únicamente información indirecta sobre el estado del cartílago y resulta poco sensible para detectar cambios, lo que hace necesario esperar varios años para obtener información fiable sobre la progresión de la enfermedad. Por este motivo existe una urgente necesidad de impulsar nuevas pruebas diagnósticas más sensibles e informativas, imprescindibles para el diagnóstico precoz y el desarrollo eficaz de nuevas terapias modificadoras de la OA. La resonancia magnética y la ecografía, que proporcionan información directa sobre la alteración de los diferentes tejidos de la articulación, son más sensibles que la radiografía para detectar degradación de cartílago, pero todavía están siendo optimizadas para la OA. Todas estas limitaciones de las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad han originado que exista un considerable interés en encontrar marcadores biológicos específicos que ayuden a realizar un diagnóstico precoz de la destrucción de la articulación, así como a definir el pronóstico, evolución y respuesta terapéutica.

Recientemente han surgido nuevas aproximaciones para la identificación y validación de biomarcadores de OA, que incluyen las tecnologías genómica, proteómica y metabolómica. Esta revisión se centrará en la proteómica.

LOS BIOMARCADORES PROTEICOS EN LA OA: EL PRESENTE

En general, se considera biomarcador aquella molécula o fragmento de la misma presente en el tejido y que es liberada a los fluidos biológicos durante el proceso (fisiológico o patológico) de remodelación del mismo. A lo largo de los años se han propuesto varios marcadores bioquímicos que reflejan la síntesis o degradación de los tres principales tejidos de la articulación (hueso, cartílago y membrana sinovial), y la lista se encuentra en continua expansión.

En los últimos años se han desarrollado algunos nuevos biomarcadores específicos de la remodelación del cartílago y el tejido sinovial. Estos ensayos fundamentalmente se basan en la evaluación de la síntesis y degradación del colágeno tipo II, que es la proteína más abundante de la

matriz del cartílago. El colágeno tipo II es sintetizado por los condrocitos como procolágeno, que está formado por el colágeno y unos propéptidos en los extremos N (PIINP) y C (PIICP) terminales de la proteína. Estos propéptidos son eliminados durante la maduración de las moléculas de colágeno y liberados a los fluidos biológicos, por lo que parece que su concentración refleja de forma directa la tasa de síntesis de colágeno tipo II. Existen dos formas alternativas de procolágeno tipo II que difieren en la presencia (IIA) o ausencia (IIB) de una secuencia de 69 aminoácidos codificada por el exon 2 del propéptido N-terminal. El procolágeno IIA se expresa principalmente durante el desarrollo, pudiendo ser re-expresado en el cartílago artrósico, mientras que la variante IIB es la forma mayoritaria del cartílago adulto.

Se ha desarrollado un ensayo de ELISA para PIINP empleando un anticuerpo policlonal específico frente a una proteína recombinante del exon-2. Comparando frente a controles sanos e iguales en sexo y edad, se encontraron mayores niveles de PIINP en artrosis incipientes de rodilla, mientras que los pacientes con OA avanzada mostraron valores inferiores. Estos datos de marcadores biológicos sugieren que el mecanismo de reparación del cartílago es efectivo en los inicios de la enfermedad, pero pueden ser deficientes una vez avanzada la misma.

Por otro lado, el reciente desarrollo de ensayos específicos de la rotura de colágeno tipo II representa una novedad en el campo de los biomarcadores de OA, ya que la degradación de las fibras de colágeno está asociada a una destrucción irreversible del cartílago. Se han desarrollado anticuerpos que reconocen diferentes fragmentos de colágeno tipo II. Entre ellos se encuentra Helix-II, que es un nuevo fragmento específico que aparece por la degradación del dominio en hélice del colágeno tipo II. Helix-II, que se cree refleja la degradación de la parte principal del colágeno tipo II, parece ser liberado como consecuencia de la degradación

del cartílago mediante rutas enzimáticas en parte distintas de aquellas implicadas en la generación de CTX-II, un fragmento de la región de los C-telo péptidos. Curiosamente, la evaluación combinada de Helix-II y CTX-II resultó ser más efectiva que la de cada uno de los marcadores en solitario para identificar pacientes con OA de cadera de

La inclusión de la proteómica en el proceso de diagnóstico y valoración de los pacientes con artrosis será pronto una realidad

progresión rápida, probablemente porque reflejan diferentes mecanismos de degradación del cartílago.

La proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP) es otro de los biomarcadores asociados a la degradación del cartílago articular que más interés está suscitando en el campo de la artrosis. Estudios recientes han demostrado que los niveles séricos de COMP predicen la progresión de la artrosis de rodilla, tanto en pacientes con diagnóstico radiológico de OA como con diagnóstico sintomático.

Sin embargo, aunque los resultados que se están obteniendo con el empleo de estas proteínas son prometedores, seguimos sin contar con biomarcadores útiles en la práctica clínica. Algunos investigadores sugieren que la estrategia más prometedora en la OA es la combinación de diferentes biomarcadores. En este sentido la proteómica permite el análisis simultáneo de múltiples marcadores, y constituyen una herramienta muy potente tanto para la identificación de nuevos biomarcadores como para su validación posterior.

LOS BIOMARCADORES Y LA PROTEÓMICA: EL FUTURO

■ Definición de proteómica

La proteómica se define como la ciencia que estudia el proteoma. El término "proteoma" se usó por primera vez en 1995, para describir el conjunto de proteínas que se expresan a partir de un genoma. El proteoma es un elemento altamente dinámico, cuyos componentes varían en un organismo, tejido o compartimiento subcelular dados, como consecuencia de cambios en su entorno, situaciones de estrés, administración de drogas, efectores o señales bioquímicas o su estado fisiológico o patológico. Estos factores incrementan de forma considerable la complejidad del proteoma, como consecuencia de la activación o supresión de la expresión de genes, las alteraciones en la intrincada pautas de interacciones intracelulares entre las proteínas, o los cambios en sus modificaciones posttraduccionales.

■ La metodología para el estudio de la proteómica

El esquema básico del análisis proteómico implica la separación masiva de proteínas mediante electroforesis bidimensional (2-DE) o cromatografía líquida (LC), seguida de la identificación de las mismas mediante espectrometría de masas (MS).

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES UTILIZANDO LA PROTEÓMICA

Los estudios de proteómica centrados en la búsqueda de biomarcadores en la OA se centran principalmente en el estudio del líquido sinovial y el suero de los pacientes con artrosis de rodilla. En uno de los primeros trabajos de proteómica aplicada al campo de la reumatología, la tecnología de 2-DE permitió identificar dos proteínas con capacidad antigénica (la triosafosato isomerasa (TIP) y la fibulina-4). El estudio analiza y compara muestras de suero de pacientes con OA, AR y donantes sanos con el fin de evaluar las diferencias en cuanto a presencia de autoantígenos entre los pacientes

La proteómica permite el análisis simultáneo de múltiples marcadores, herramienta muy potente tanto para la identificación de nuevos biomarcadores como para su validación posterior

con OA y AR. Los autores detectaron autoanticuerpos de tipo IgG predominantemente frente a TIP en los sueros de pacientes con OA. Como este anticuerpo sólo se detectó en el 6% de los pacientes con AR, se propone este anticuerpo como un potencial marcador para el diagnóstico de OA de rodilla. Estos mismos autores identificaron anticuerpos anti fibulina-4 en el suero de pacientes con OA.

Más recientemente, utilizando la cromatografía líquida y la espectrometría de masas se ha descrito el perfil de proteínas que presenta los líquidos sinoviales artrósicos y líquidos sinoviales no patológicos. Los autores sugieren una lista de 6 proteínas (vimentina, tubulina, colágeno tipo II, proteoglicano 4, amiloide A y Gla de matriz) como posibles marcadores para el diagnóstico de la OA.

Otro grupo de estudios se centra en analizar el proteoma del líquido sinovial de pacientes con AR y utilizan como grupo control (comparador) líquidos de pacientes con OA de rodilla. En uno de estos estudios se detectan dos proteínas, calgranulina B y proteína A amiloide de suero, que se hallaban presentes en líquidos sinoviales y plasmas de pacientes con artritis reumatoide (AR) pero no en los OA. En esta misma línea, utilizando MudPIT se ha estudiado además del líquido sinovial, el suero de pacientes con AR y OA. Los resultados mostraron un amplio número de posibles marcadores biológicos de AR, así como la identificación en líquido sinovial y la posterior validación en suero de varios potenciales biomarcadores de pronóstico de AR. Entre ellos cabe destacar, que la proteína C reactiva y las moléculas de la familia S100 (calgranulina A, B y C) se encuentran en concentraciones más altas en la AR que en la OA.

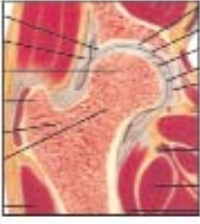
La información aportada por los estudios proteómicos del líquido sinovial y suero de pacientes con OA se están complementando con otros trabajos que analizan el proteoma de los tejidos de la articulación artrósica. De todos los tejidos articulares son el cartílago y los condrocitos los elementos de los que hay más información.

Empleando la técnica de 2-DE y el DIGE, nuestro grupo ha podido caracte-

Empleando este tipo de aproximación también se han identificado recientemente un gran número de proteínas secretadas por el cartílago (colágeno tipo II y activina A) y sus células ((MMP)-1, MMP-3, YKL40, cyclophilin A, beta2-microglobulin, transthyretin, S100A11, peroxidina 1 y cofilina).

En resumen, la búsqueda de instrumentos que nos ayuden a realizar un diagnóstico de la OA de forma

LISTA DE BIOMARCADORES



Hueso subcondral:

- uOsteocalcina
- sPINP
- uCTXI

Cartilago

- sCOMP
- sYKL40
- sC2C
- uCTX-II
- Coll 2-1
- PIIANP

Sinovial Inflamación:

- sPIINP
- sHA
- sCRP
- MMPs:sMMP 1; 3

terizar el proteoma total y el mitocondrial de los condrocitos del cartílago articular sano y artrósico, lo que ha permitido realizar un estudio comparativo entre ambos tipos de células. Estos estudios han mostrado importantes resultados que ayudan a entender los mecanismos de destrucción del cartílago articular, la patogénesis de la OA y posibles dianas terapéuticas. Por primera vez se demuestra un importante aumento de "proteínas de stress" en el condrocito artrósico, principalmente la HSP90, GPT78, GRP94 y TRAP. Así mismo se objetiva un incremento en el cartílago artrósico de proteínas con función anti-inflamatoria como son la anaxina-1 y glutatión transferasa omega-1 y otras que forman parte del citoesqueleto como la vimentina.

mas precoz o a definir subpoblaciones de pacientes con alto grado de catabolismo articular, es un objetivo que ayudará de forma muy importante a mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con artrosis. La proteómica, acoplada a sofisticados métodos estadísticos, permite el análisis simultáneo de múltiples marcadores, y constituyen una herramienta muy potente para la identificación de nuevos biomarcadores. La inclusión de la proteómica en el proceso de diagnóstico y valoración de los pacientes con artrosis será pronto una realidad. Los reumatólogos debemos estar preparados para comprender la información que esta nueva tecnología nos va a aportar.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO SERAP (SER/FER CON EL APOYO DE ABBOTT)

España está en niveles bajos de artritis reumatoide dentro del hemisferio norte

La incidencia anual de la artritis reumatoide en España es de 8,3 casos por 100.000 habitantes; en mujeres se da algo más de doble que en varones. Estas son las conclusiones fundamentales del primer estudio SERAP, lanzado por la SER en noviembre de 2004 con el patrocinio de la Fundación Española de Reumatología y el apoyo de Abbott Laboratories.

El estudio SERAP tenía como objetivo evaluar la incidencia de la artritis precoz (AP) o de inicio reciente (<12 meses) y la artritis reumatoide (AR) en adultos (>16 años) en España, a través de la generación de unidades específicas de AP en 36 hospitales de referencia con departamentos de reumatología. El proyecto fue apoyado por la campaña "La artritis no espera" de la SER, de gran repercusión en todo el país.

El pasado mes de mayo la revista "Rheumatology" publicó el trabajo descriptivo y valorativo de dicho proyecto, que lleva por título "La incidencia de la artritis reumatoide en España: resultados de un registro nacional de atención primaria" y que va firmado por los doctores J. Carbonell, T. Cobo, A. Balsa, M.A. Descal-



Dr. Jordi Carbonell Abelló

zo y L. Carmona, en representación del Grupo de Estudio SERAP.

Con objeto de profundizar en el conocimiento de la realidad epidemiológica del país respecto a la AP y la AR en general, la SER proyecta poner en marcha una nueva versión del SERAP.

UNIDADES ESPECÍFICAS DE ARTRITIS DE INICIO

"El dispositivo organizado para conseguir el objetivo de SERAP (estimar la incidencia de la artritis reumatoide en nuestro medio) cubrió una población de 4.342.378

habitantes –explica el Dr. Jordi Carbonell Abelló (Hospital del Mar, Barcelona), primer firmante del estudio-. En esta población se buscaron casos a través de la creación de unidades específicas de artritis de inicio conectadas con atención primaria durante seis meses. Las unidades recibieron un total de 2.467 derivaciones con sospecha de artritis de inicio reciente (menos de 12 meses), de los que 1.063 pacientes eran realmente artritis de inicio y 362 paciente fueron diagnosticados de artritis reumatoide. Por los datos obtenidos podemos afirmar que la

La incidencia anual es de 8,3 casos por 100.000 habitantes; algo más del doble en mujeres que en varones

Sin embargo, con los nuevos diagnósticos, la incidencia puede aumentar hasta 10 casos por 100.000 habitantes o incluso más en los próximos años

incidencia anual de la artritis reumatoide en España es de 8,3 casos por 100.000 habitantes, siendo en mujeres algo más de doble que en varones."

Para el Dr. Carbonell la valoración de estos resultados pone de relieve que España se sitúa en valores bajos de incidencia en comparación con otros países del hemisferio norte. "Sin embargo debemos tener en cuenta que en SERAP, como en otras cohortes, se producirán nuevos diagnósticos de AR en pacientes que en estos momentos están clasificados como artritis indiferenciadas. Así en los próximos años veremos que la incidencia puede aumentar hasta 10 casos por 100.000 habitantes o incluso más."

– ¿Se han obtenido datos suficientes para poder diseñar un retrato fiable de la artritis precoz y la AR en general en España?

– Ahora sabemos que la incidencia estimada de la artritis precoz en nuestro país se sitúa en 24,5 por 100.000 habitantes. Los pacientes con artritis de inicio reciente no AR eran mayoritariamente mujeres con una edad media ligeramente inferior a los pacientes con AR, menor impacto de la artritis en su capacidad funcional, lógicamente menos seropositivos, con menos formas poliarticulares y menores signos inflamatorios biológicos.

– ¿Habría conclusiones a destacar en función de variables como sexo, edad, hábitos, zona geográfica,...?

– La artritis precoz o de inicio reciente y la artritis reumatoide predominan en mujeres próximas a los cincuenta años. En nuestro país no detectamos zonas de mayor agregación de la enfermedad y el efecto del tabaco sobre el hecho de padecer la enfermedad no fue claro como en otros estudios. Deberá evaluarse si la dieta de nuestro país

tiene algún efecto protector sobre el hecho de padecer la enfermedad.

SERAP: IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

– ¿Cuáles fueron los criterios seguidos en el SERAP y qué podría mejorarse?

– Todo es siempre mejorable y deberían evaluarse hechos como la conectividad de las unidades con sus zonas de influencia. Debería también

Es muy importante evaluar el impacto que el diagnóstico precoz tiene sobre la evolución de la enfermedad

reevaluarse la población estudiada para ver el incremento de nuevos casos de AR en la cohorte con el paso del tiempo y cómo se modifican con él las cifras de incidencia. Y además es muy importante evaluar el impacto que el diagnóstico precoz tiene sobre la evolución de la enfermedad. Estos datos los obtendremos cuando evaluemos la evolución radiológica y los marcadores biológicos y de capacidad funcional en esta población.

UNIDADES DE ARTRITIS: BUENAS NOTICIAS

– ¿Las unidades de artritis han satisfecho las expectativas iniciales depositadas en ellas o pueden y deben mejorar su estructura y rendimiento?

– Muchos de nuestros hospitales disponen hoy, gracias en parte a SERAP, de unidades de artritis precoz y su existencia se conoce en atención primaria, facilitando un diagnóstico más precoz y una intervención rápida sobre el proceso

inflamatorio que augura mejores resultados en la detención de la actividad de la enfermedad, con menor daño estructural. Todo ello son, pues, buenas noticias para los pacientes y la ciudadanía en general. Todo es mejorable y una mayor dotación de profesionales entrenados, específicamente médicos y enfermeras, permitirá mejorar la atención a los pacientes.

– Mecanismo fundamental para este rendimiento es la estrecha y óptima colaboración entre atención primaria y reumatología. ¿Ha sido suficiente o es mejorable?

– Como ya he mencionado, todo es mejorable. La entrada de los reumatólogos de área permite también un mejor conocimiento de los problemas reumatológicos por el médico de familia. Estas unidades deberían generalizarse a todas las unidades o servicios hospitalarios para garantizar la equidad de la atención a todos los ciudadanos.

– Aunque, de acuerdo con las conclusiones del SERAP, los datos publicados sobre la incidencia de la AR en España son escasos, si ha podido determinarse que la AP triplica a la AR. ¿Qué consecuencias prácticas podrían o deberían extraerse de estos datos, tanto para la atención primaria como para la especialidad reumatológica?

– Dentro del grupo de artritis precoz hemos identificado un buen número de patologías reumatológicas autoinmunes, espondiloartropatías y artritis indiferenciadas. El estudio de la cohorte global nos hace conscientes de la diversidad de pacientes que se presentan como artritis de inicio y hace necesario que nos preparemos para atender adecuadamente a estos pacientes. La buena conectividad con la atención primaria y la priorización de estos pacientes para una atención rápida y de calidad es la garantía de buen servicio que ha hecho aflorar SERAP.

PÓSTER PUBLICADO EN ARTRITIS & RHEUMATISM, CON LA
COLABORACIÓN DE ABBOTT INMUNOLOGÍA

Validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio de la evaluación ecográfica con Power Doppler Simplificada de la inflamación articular en la AR

Un estudio para validar la evaluación ecográfica con Power Doppler de la inflamación articular en artritis reumatoide, mediante un conteo reducido de articulaciones, ha recibido el premio de la SER al póster español publicado en revista científica de alto nivel internacional. Concretamente, este poster se ha publicado en *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, vol. 59, Nº 4, April 15, 2008, pp 515-522.

Para el estudio, que ha contado con el patrocinio de Abbott Inmunología, se reclutó a 160 pacientes de 18 centros españoles. El trabajo está firmado por 42 especialistas, bajo la coordinación de la Dra. Esperanza Naredo, del Hospital Severo Ochoa de Madrid. El ensayo, que comparó los resultados de un análisis de sólo 12 articulaciones frente al establecido de 44 articulaciones, concluye que el análisis ecográfico de inflamación sinovial con Power Doppler en 12 articulaciones puede ser un método válido para la monitorización multicéntrica de la respuesta terapéutica a los agentes biológicos en AR establecida.



Dra. Esperanza Naredo

FACILITAR LA UTILIZACIÓN DE LA ECOGRAFÍA

Este es el primer artículo que ha demostrado la correlación significativa entre ambos tipos de análisis: el completo y el reducido. Por ello, su importancia radica en facilitar la utilización de la ecografía en la práctica clínica, ya que, permite reducir el tiempo necesario para evaluar inflamación sinovial en un paciente con AR. Para la Dra. Naredo, "supone una aplicación factible de la ecografía en la clínica diaria o en el ensayo clínico, ya que, se ha conseguido reducir el número de recesos necesarios para

**El estudio ha
facilitado el
desarrollo del
uso de la técnica
ecográfica en España
durante sus dos
años de duración**

evaluar inflamación sinovial en un paciente con AR, de 128 (en 44 articulaciones) a 24 recesos (en 6 articulaciones bilaterales)". "De hecho -continúa la Dra. Naredo-, con esta evaluación simplificada se detectaron el 100% de las sinovitis y el 91% de los pacientes con AR que presentaron señal Power Doppler."

Por último, el hecho de que hayan participado 42 especialistas de 18 centros españoles supone que este estudio ha facilitado el desarrollo del uso de la técnica ecográfica en España durante los dos años de duración del mismo.

EXPERIENCIA DE CONARTRITIS Y SERPE CON EL APOYO DE WYETH

Veinte niños con AIJ participaron en un campamento de verano

Veinte niños de 7 a 17 años, con artritis idiopática juvenil, han participado durante el mes de julio en un campamento de verano, organizado en el centro Reuma-Sol Senter, especializado en el tratamiento y rehabilitación de enfermedades reumáticas y ubicado en Alfaz del Pi (Alicante). Se trata de una experiencia que cada año promueve la Coordinadora Nacional de Artritis, (ConArtritis) con el apoyo de los laboratorios Wyeth y en la que participa la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE). La Sociedad Española de Reumatología

(SER) ha calificado a esta actividad como de interés social. Se trata de una experiencia muy gratificante para estos pequeños ya no sólo por el ocio, "sino porque les aporta grandes beneficios psicológicos y les ayuda a sobrellevar mejor su enfermedad", aseguran los expertos. El campamento de Alfaz del Pi es un complejo creado por la Asociación de Reumáticos de Noruega. Tanto las instalaciones como las actividades que realizan los menores están adaptadas a sus necesidades especiales.

"Dejando aparte las necesidades especiales de los niños, nuestro objetivo es siempre que el campamento sea como otro más, donde los chavales lo pasen bien y se diviertan. La enfermedad se tiene muy en cuenta a la hora de la planificación de las actividades y de la organización, pero luego no es el eje sobre el que pivota el día a día", explica Antonio Torralba, presidente de ConArtritis.

mento sea como otro más, donde los chavales lo pasen bien y se diviertan. La enfermedad se tiene muy en cuenta a la hora de la planificación de las actividades y de la organización, pero luego no es el eje sobre el que pivota el día a día", explica Antonio Torralba, presidente de ConArtritis.

SOBREPROTECCIÓN PERJUDICIAL, AUNQUE COMPRENSIBLE

"Estos niños suelen estar mucho más protegidos que el resto. Hay casos que incluso rozan lo patológico por el círculo vicioso de mutua dependencia que puede crear la enfermedad entre los padres y el





La estancia aporta grandes beneficios psicológicos a los niños y les ayuda a sobrellevar mejor su enfermedad

hijo”, comenta la doctora Inmaculada Calvo, responsable de la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital La Fe de Valencia.

Tal sobreprotección, a pesar de lo perjudicial que puede resultar, es fácilmente comprensible si se considera que hay niños que a los pocos años de manifestarse la enfermedad ya pueden presentar serias erosiones en las articulaciones. “Si el proceso es muy agresivo, vemos niños que tras cuatro años de evolución de la patología tienen que ir en sillas de ruedas y no pueden siquiera utilizar un bolígrafo o peinarse”, asegura la doctora Calvo.

CAMBIO ESPECTACULAR

Afortunadamente, el actual arsenal terapéutico consigue frenar la evolución de los brotes, que además se presentan con mucho dolor. En

este sentido, la doctora Calvo asegura que “los tratamientos biológicos han supuesto una auténtica revolución para los niños con una enfermedad más agresiva, porque con dos o tres dosis el cambio es espectacular. Los niños pasan de estar muy impedidos a tener autonomía propia”.

Esta experta explica que no hay consenso sobre la prevalencia de esta patología inflamatoria crónica, que se manifiesta antes de los 16 años, y de la que se estima afecta a entre uno y cuatro de cada 4.000 niños, y que puede aparecer incluso en bebés. La doctora asegura que los síntomas de alerta para una detección precoz son, en los más pequeños, un exantema (erupción o mancha en la piel) acompañado de fiebre y una irritabilidad muy alta; si el niño ya no es bebé pero

todavía no puede transmitir la sensación de dolor, el mal juego de alguna articulación; y si el niño es más mayor, el dolor persistente.

“En el campamento los niños aprenden a convivir mejor con su enfermedad. Se les dan pautas para aceptar y vivir sus limitaciones si es que las tienen. Uno de los monitores está afectado de artritis idiopática juvenil, lo que confiere a todas las actividades incluso más proximidad. Los padres, además, se quedan muy tranquilos porque hay un equipo médico especializado en patologías reumáticas que está a su disposición por si hubiera cualquier incidencia y una enfermera está velando por el cumplimiento de la medicación. Si el niño olvida acercarse a la enfermería, ella se encarga de llamarle”, concluye Antonio Torralba.

**“Los tratamientos biológicos han supuesto una auténtica revolución, porque con dos o tres dosis el cambio es espectacular”
(Dra. Inmaculada Calvo)**



SUSANA FERNÁNDEZ SÁNCHEZ
ENFERMERA DE CCEE REUMATOLOGÍA.
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU.
BARCELONA. VOCAL DEL GTERESER

24 profesionales europeos reunidos en un novedoso curso interactivo

Tuve la gran fortuna de asistir al primer "Teach-the-teacher" organizado por la EULAR durante los días 15-18 de mayo de 2008 en la Universidad de Leiden (Amsterdam). Se trata de un curso diseñado para ser impartido a una enfermera, un terapeuta ocupacional y un fisioterapeuta de 15 países europeos.

La oferta del curso al Grupo de Trabajo de Enfermeras de la SER (GTERESER) partió del Dr. Martín Mola, miembro de la junta directiva de la EULAR, a través de su enfermera, Cani Roncal. La dirección corrió a cargo de John Verhoeef y Peter Oesch, miembros de la EULAR, que, junto a un trato excelente, proporcionaron una logística perfecta, ayudando a crear un buen feed-back y un clima muy positivo y enriquecedor entre los asistentes de los diferentes países.

CONTENIDO Y DESARROLLO DEL CURSO

El contenido del curso se desarrolló de forma intensiva. Incluyó conocimientos sobre OA y AR, impacto biopsicosocial en

Se trata del primer curso "Teach-the-teacher" de la EULAR sobre manejo del paciente

los pacientes, diferentes tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, diversos cuestionarios de monitorización de las distintas patologías e instrumentos para mejorar la comunicación con los pacientes. Asimismo se trabajaron diferentes consensos de la EULAR, tanto de OA (hombro, mano, rodilla) como de AR, así como de las claves de un buen formador/educador.

Las clases se desarrollaron en formato magistral pero en su mayoría de modo muy dinámico e interactivo en grupos multidis-

ciplinares y disciplinares; éstos últimos dirigidos por profesores de enfermería, ortopedas y fisioterapeutas que ayudaron a profundizar en cada disciplina.

Los países que asistieron finalmente a este primer curso fueron Lituania, Portugal, República Checa, Polonia, Hungría, Estonia, Croacia, Italia y España representados por un total de 24 profesionales. El grupo de enfermería estuvo formado por 8 profesionales de los siguientes países: Italia, Portugal, República Checa, Hungría, Estonia y España.

Los participantes al curso coincidieron en subrayar su gran calidad, tanto de organización como de contenido, y en la gran oportunidad enriquecedora de conocer las diferentes realidades de enfermeros, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas de otros países.

Por último, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Mola, al GTERESER y a los laboratorios Abbott por hacer posible esta experiencia.

Reumaconsult: atención primaria pregunta

Reumaconsult es un proyecto de Laboratorios Schering-Plough, con el aval de la SER y SEMERGEN, que tiene como objetivo fomentar la relación y el intercambio de conocimientos entre Reumatología y Atención Primaria. El proyecto está encontrando un amplio eco y ha sido un rotundo éxito de

participación en toda España. Mil médicos de cabecera han sido ya suscritos a “Los Reumatismos” y sus cuestiones, con las correspondientes respuestas, serán publicadas únicamente en esta publicación. El proyecto Reumaconsult se prolongará durante todo 2008.

P22. Después de la artrocentesis evacuadora ¿Debemos dejar un vendaje compresivo?

No tiene ninguna utilidad el vendaje compresivo tras una artrocentesis evacuadora. Además es bastante molesto para el paciente. Por otra parte, la artrocentesis con intención exclusivamente evacuadora tiene poco sentido, salvo en las artritis sépticas, en las cuales sí es útil, especialmente el lavado continuo de la articulación o en el contexto de una artrocentesis diagnóstica en la que al mismo tiempo se realiza la evacuación. En el caso de una artritis microcristalina, o en el contexto de una enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, etc), cuando la articulación está a tensión, alivia mucho la evacuación del derrame, acompañado de infiltración intraarticular de un corticoide depot.

P23. ¿Qué es el hombro de Milwaukee?

El hombro de Milwaukee es una artropatía del hombro consecuencia del depósito de cristales de hidroxapatita, que provoca importantes cambios degenerativos e incluso inflamación, destrucción articular y limitación funcional del mismo.

P24. ¿Cuál es el tratamiento más completo (farmacológico y ejercicio) que podemos recomen-

dar a un paciente con condromalacia rotuliana?

A día de hoy los fármacos más ampliamente utilizados en el manejo de la condromalacia rotuliana son los AINEs. Sin embargo, la evidencia disponible acerca de su eficacia en el control del dolor es limitada, apuntando hacia un efecto a corto plazo, y sin apreciarse diferencias entre distintos AINEs. Por lo tanto, en caso de utilizar AINEs para el control del dolor, deberíamos decantarnos por la opción con menos potenciales efectos adversos, más económica y durante el menor tiempo posible.

No hay suficiente evidencia científica para recomendar la utilización de otro tipo de agentes farmacológicos, siendo los datos disponibles acerca de los esteroides, glucosamina, hialurónico...etc., no concluyentes.

De igual modo también es limitada la evidencia de la eficacia de la terapia física en el tratamiento de la condromalacia, no existiendo diferencias entre los ejercicios realizados con apoyo plantar de los que no. El tipo de ejercicio recomendado es el de fortalecimiento de cuádriceps con especial interés en su porción lateral. Para ello lo más adecuado son ejercicios de flexo-extensión que comprendan sólo

Condromalacia rotuliana: “El tipo de ejercicio recomendado es el de fortalecimiento de cuádriceps”





los últimos grados del movimiento y realizando un componente de rotación externa durante la extensión.

P25. ¿Qué medicamentos se pueden asociar con mayor frecuencia al lupus inducido por fármacos?

Se han descrito más de 80 fármacos asociados al lupus inducido, de entre los que destacan por su frecuencia: procainamida, hidralacina, diltiazem, minociclina, penicilamina, isoniacida, metildopa, carbamacepina, estatinas, anti-TNF- y cefuroxima, entre otros.

P26. En un paciente con antecedente de nefrolitiasis y gota que sigue padeciendo episodios de gota a pesar de tratamiento con

alopurinol, ¿qué otro tratamiento podemos utilizar?

Además del tratamiento con alopurinol a dosis plenas y colchicina durante los brotes o de forma profiláctica coincidiendo con los cambios de dosis de alopurinol, conviene realizar una dieta pobre en purinas, hidratación abundante y sobre todo alcalinizar la orina (pH entre 6.2-6.8) con citrato potásico o bicarbonato sódico. Se ha constatado en pacientes con nefrolitiasis de origen úrico la presencia de un pH urinario excesivamente ácido que conviene neutralizar. Los fármacos uricosúricos no se aconsejan cuando hay alteración de la función renal o la presencia de nefrolitiasis.

P27. ¿Es posible que con una serie de ejercicios de base psicológica se pueda tratar la fibromialgia?

El tratamiento de la fibromialgia debe ser multifactorial. Las terapias de modificación cognitivo-conductual por parte de especialistas en psicología y psiquiatría les favorecen; asimismo, practicar ejercicio físico contribuye a mejorar su sintomatología.

P28. ¿Cuándo está indicada la punción-drenaje de una bursitis?

Siempre ante la sospecha de infección, y cuando no ha respondido a los tratamientos habituales después de unos días para el cultivo de una muestra y el estudio de la presencia de cristales al microscopio óptico.

P29. ¿Cuándo se realiza la biopsia sinovial?

La biopsia sinovial está indicada en las siguientes situaciones:

1) Monoartritis crónica de origen incierto (descartar infección crónica, sinovitis villonodular, neoplasia sinovial...).

2) Hemartros crónico o recidivante sin antecedente traumático, habiendo descartado otras causas frecuentes de hemartros (coagulopatía, condrocalcinosis).

3) Oligo o poliartritis crónica donde se incluya en el diagnóstico diferencial: sarcoidosis, enfermedad de Whipple o reticulohistiocitosis multicéntrica con alteraciones específicas en el tejido sinovial.

4) Sospecha de enfermedad por depósito (hemocromatosis, amiloidosis, ocronosis)

5) Investigación.

P30. ¿Cuánto tiempo se puede conservar el líquido sinovial para su estudio posterior en busca de cristales?

La muestra debería observarse justo tras la artrocentesis, dado que una demora en exceso implica que las células se desintegren, perdiéndose una referencia útil y es probable que aparezcan artefactos simulando cristales. No se aconseja analizarlo pasadas 24 horas. A ser posible, mantener la muestra en nevera.



DR. JOSÉ CARLOS ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR SECC. REUMATOLOGÍA. H. MARINA BAIXA. VILLAJYOUSA. ALICANTE

DR. JOSÉ IVORRA CORTÉS SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. PESET. VALENCIA

DR. JOSÉ LUIS FERNÁNDEZ SUEIRO SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. H. U. JUAN CANALEJO. A CORUÑA

Bibliografía Comentada

- ARTRITIS REUMATOIDE
- GOTA
- HIPERTENSION PULMONAR
- LUPUS
- OSTEOPOROSIS

ARTRITIS REUMATOIDE

Abatacept: nueva estrategia en la AR

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ABATACEPT TRAS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RESPUESTA INADECUADA A TRATAMIENTO CON ANTI-TNF.

Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554.

En últimos años los pacientes con artritis reumatoide (AR) en los que no se obtenía una respuesta suficiente con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), como el metotrexato (MTX) o la leflunomida, se han beneficiado de las nuevas terapias biológicas o fármacos anti-TNF. Sin embargo, un tanto por ciento puede que no responda a la terapia, que ésta pierda eficacia con el tiempo o que presente efectos secundarios. Recientemente se han desarrollado nuevos fármacos como el rituximab y el abatacept (ABT) para su uso en estas situaciones.

El grupo de Genovese et al ha presentado recientemente los resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con ABT, a dosis de 10 mg/kg, durante 2 años en pacientes con AR y respuesta inadecuada a fármacos anti-TNF (estudio ATTAIN). Se incluyeron 317 pacientes que habían recibido durante 6 meses, de forma randomizada, ABT o placebo+FAME. A partir de los 6 meses, los pacientes con placebo iniciaron ABT.

La edad media de los pacientes era de 53 años, siendo el 78% mujeres, con unos 12 años de evolución de la enfermedad, que presentaban datos claros de actividad de la AR: DAS28-PCR: 6.5.

En la tabla se reflejan los resultados de eficacia a los 6 y 24 meses, respecto a respuesta ACR 20-50-70, diferencias de HAQ y SAS28-PCR.

Respecto a seguridad del fármaco, durante el período de extensión a 24 meses el 92.2% presentaron algún tipo de efecto secundario, aunque sólo el 7% provocó la discontinuación del fármaco. El 65.5% de los pacientes presentó

	ACR 20 (%)	ACR 50 (%)	ACR 70 (%)	HAQ respuesta (%)	DAS28 < 3.2 (%)	DAS28 < 2.6 (%)
6 meses	59.4	23.5	11.5	54.4	18.3	11.1
24 meses	56.2	33.2	16.1	47.9	32	20.3

alguna infección, descrita como grave en el 7%. Se comunicaron 11 neoplasias, siendo las más frecuentes las cutáneas no melanomas (5 pacientes) y el resto un caso aislado de distintos tumores, que incluían un linfoma de células T.

Los autores concluyen que el ABT mantiene su eficacia a los 2 años, en pacientes con AR que no han respondido a tratamiento anti-TNF y, como se observa, mantiene e incluso aumenta la respuesta con el tiempo.

El abatacept es un inhibidor selectivo de la co-estimulación de los linfocitos T, que actúa en la modulación de la respuesta autoinmune. Ejerce su efecto a nivel de la interacción de la célula presentadora de antígeno al linfocito T, es decir, por otra vía o diana terapéutica para el control de la AR, distinta a la forma de actuar los fármacos anti-TNF. De ahí su interés, especialmente en pacientes que no responden al tratamiento con fármacos anti-TNF.

Dr. José Rosas

¿Es comparable el DAS28 con VSG y con PCR?

VALIDACIÓN DEL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CON 28 ARTICULACIONES (DAS28) Y LA RESPUESTA EULAR, BASADO EN LA PCR FRENTE A LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y SU COMPARACIÓN CON EL DAS28 CON VSG.

Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Ann Rheum Dis Online First, published on May 19, 2008.

La estandarización de las medidas de evaluación en los pacientes con AR, inicialmente introducidas para la interpretación de los ensayos clínicos, ha mejorado de forma objetiva a los clínicos, el manejo y la toma de decisiones. El índice DAS combina información sobre el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la evaluación general subjetiva del paciente y reactantes de fase aguda.

El resultado del DAS28 ya es habitual en la evaluación de los pacientes con AR y se utiliza en tanto en la valoración de la actividad de la enfermedad (DAS28 <3,2 indica baja actividad de la AR; <2.6 indica remisión) como en la definición de la respuesta a los tratamientos, siendo la EULAR la más utilizada (buena respuesta al obtener un cambio de DAS28 >1.2; no respuesta si <0.6 y respuesta moderada entre 0.6-1.2). Hasta el momento el DAS28 ha utilizado de forma predominante la VSG como reactante de fase aguda; la validez del DAS28 utilizando PCR no está claramente establecido.

El grupo de Wells et al ha comparado y validado los resultados del DAS28 con VSG y PCR, aprovechando los estudios pivotaes de abatacept (estudios ATTAIN y AIM), en los que se disponía de ambos parámetros, en 171 pacientes con AR que recibieron abatacept y 75 que recibieron placebo.

En general, se obtuvo concordancia del 82.4% en la respuesta EULAR, utilizando ambos reactantes. En el 20.5%, los pacientes, se clasificaron en una categoría inferior con el DAS28-PCR respecto al DAS28-VSG. Entre los respondedores, el índice kappa fue de 0.80 (IC: 0.76-0.83). En los casos no concordantes el DAS28-PCR presentaba mejor respuesta que el de VSG (12.6% vs 4.9%). En cuanto a los que alcanzaban remisión, la concordancia fue buena (kappa=0.69. IC: 0.60-0.78), aunque en los que hubo discrepancia (33 casos), la mayoría eran pacientes en los que se definió remisión con PCR y no con VSG. La diferencia media entre DAS28 PCR y VSG fue de -0.38, indicando una pequeña tendencia para el DAS28-VSG a clasificar con un índice mayor.

Por otra parte, en el estudio el DAS28-PCR se ha validado respecto a la progresión radiológica y capacidad funcional (HAQ) en los pacientes con AR. Se obtuvo buena relación entre respuesta EULAR y menor progresión radiológica y entre mejoría con DAS28 PCR y VSG con mejoría en la capacidad funcional.

En la práctica clínica es ya común utilizar el DAS28 en la evaluación y seguimiento de los pacientes con AR. Probablemente, que se realice con más frecuencia con VSG influye el hecho de que las máquinas que lo calculan al alcance de la mayoría de los reumatólogos no incluyen PCR, aunque para los interesados está disponible en la web de la SER, entre otras. Ventajas de utilizar PCR incluyen que es una prueba estandarizada y más rápida realizada en un laboratorio central, más sensible en los cambios en el corto plazo en la actividad de la enfermedad y que no está influenciada como la VSG respecto a la edad o niveles de las proteínas plasmáticas.

Dr. José Rosas

Un nuevo enfoque para el tratamiento de la artritis gotosa

UTILIZACIÓN DE PREDNISOLONA ORAL O NAPROXENO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS GOTOSA: ENSAYO ALEATORIZADO DE EQUIVALENCIA DOBLE CIEGO.

Janssens H, Janssen M, van de Lisdonk E, van Riel P, van Weel C. Lancet 2008;371:1854-1860.

Para el tratamiento del ataque agudo de gota se utiliza con frecuencia la colchicina o los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En los últimos años la utilización de la colchicina para el ataque agudo ha empezado a declinar debido al estrecho margen terapéutico y la disponibilidad de AINEs eficaces. Sin embargo, la utilización de AINEs para el tratamiento del ataque agudo de gota no está exenta de riesgos. Basándose en estos hechos se hace necesario buscar nuevos enfoques terapéuticos. Los corticoides podrían ser una alternativa adecuada sobre todo en pacientes ancianos con comorbilidad importante.

Este trabajo estudia si la prednisolona oral es equivalente a la utilización de un AINE, como el naproxeno, en el tratamiento de la artritis aguda gotosa.

Los pacientes del estudio fueron evaluados a las 24 horas siguientes de ser remitidos por los médicos de atención primaria. Todos los pacientes presentaban gota confirmada mediante la identificación de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial de la articulación inflamada. Los criterios de exclusión fueron condiciones inestables (angor, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal severa, trasplante renal o cáncer) enfermedades reumáticas crónicas, utilización de anticoagulantes e historia de enfermedad gastrointestinal del tracto superior. No se permitió la utilización de colchicina o AINEs en las 24 horas previas a la evaluación. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a uno de los dos tratamientos: prednisolona 35 mg una vez al día o naproxeno 500 mg/12 horas, durante 5 días. La medida primaria de desenlace fue el dolor en la articulación afectada. Las medidas secundarias fueron la incapacidad general causada por la artritis y la incapacidad para caminar si la artritis se localizaba en las extremidades inferiores.

Se trató a 60 pacientes en los dos grupos, de los que el 89% fueron hombres. El 80% en el grupo de la prednisolona y el 88% en el grupo de naproxeno mejoraron clínicamente. En todas las medidas de desenlace se observó una mejoría, no existiendo diferencias significativas en ambos grupos. Tampoco existieron diferencias en cuanto a los efectos adversos en ambos grupos. Después de 3 semanas todos los pacientes se mantuvieron libres de síntomas y ninguno tuvo un nuevo ataque.

Los autores concluyen que ambos tratamientos son equivalentes clínicamente para la artritis gotosa aguda. En nuestra opinión, este trabajo demuestra de forma inequívoca la utilidad de los corticoides para el tratamiento de la

artritis gotosa aguda, e indica que en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo (aquellos excluidos en este estudio) y que presentan ataques agudos de gota, la utilización de corticoides podría ser la primera opción para su tratamiento. Aunque la utilidad de los corticoides es bien conocida en la artritis gotosa, este estudio contribuye a definir de una forma científica su utilización.

Dr. José Luis Fernández Sueiro

HIPERTENSION PULMONAR

Hipertensión pulmonar y tratamiento con bosentán

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR MODERADA ASINTOMÁTICA CON BOSENTÁN (ESTUDIO EARLY): ENSAYO ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO.

Galié N, Hooper M, Jansa P, et al. Lancet 2008; 371: 2093-2100.

La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad progresiva que provoca síntomas incapacitantes. El incremento en la resistencia pulmonar vascular provoca cambios cardíacos estructurales que producen limitación para el ejercicio, pudiendo provocar fallo cardíaco derecho. El bosentán es un antagonista de los receptores de la endotelina, que tiene un papel fundamental en la patobiología de la HTP: mejora la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y el deterioro clínico de estos pacientes. Los estudios realizados con este fármaco se realizaron en pacientes con clase funcional III o IV de la OMS para la HTP. Diversos estudios clínicos sugieren



que podría existir una cierta ventaja clínica al realizar el tratamiento en fases iniciales de la HTP; sin embargo, en la actualidad no existen estudios realizados en pacientes con clases funcionales I o II. El presente trabajo fue realizado para evaluar los efectos del bosentán en la HTP moderada.

Se realizó un estudio en 21 países, en pacientes que tenían más de 12 años de diagnóstico de HTP idiopática, familiar, asociada a VIH, utilización de anorexígenos, defectos atriales septales menores de 2 cm, defectos septales ventriculares menores de 1 cm, ductus arterioso o enfermedades del tejido conectivo. Además, los pacientes presentaban una distancia de paseo en 6 minutos menor del 80% del valor predictivo o menos de 500 metros en combinación con el índice de disnea de Borg de > 2 puntos y una resistencia vascular pulmonar de > 320 dinas/s/cm⁵. Todos estaban en clase funcional II de la OMS. Los tratamientos aprobados para la HTP fueron prohibidos excepto el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa V. Los anticoagulantes, al igual que los antagonistas del Ca, fueron permitidos, siempre que se estuviesen usando al menos 1 mes antes de la aleatorización a una dosis estable durante el ensayo. El tratamiento fue aleatorizado, iniciándose con una dosis de 62.5 mg hasta 125 mg dos veces al día. El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento en la hemodinámica cardiopulmonar así como la capacidad de ejercicio. Los objetivos secundarios fueron evaluar el tiempo hasta el empeoramiento clínico y el cambio en la clase funcional desde el estado basal hasta los 6 meses.

Del total, 93 pacientes recibieron tratamiento y 92 placebo. A los seis meses la resistencia pulmonar fue del 83.2% en el grupo de tratamiento y 107.5% en el grupo placebo ($p < 0.0001$), siendo similares ajustando con el sildenafil. La distancia recorrida a los 6 minutos fue 11.2 m en el grupo tratado y -7.9 m en el grupo placebo, aunque sin significación estadística. Existió un retraso en el empeoramiento de la sintomatología clínica así como una disminución en el empeoramiento de la clase funcional en los pacientes tratados y no se observaron cambios en el índice de disnea. El 70% y el 65% de los pacientes tratados o con placebo sufrieron un efecto adverso. El efecto adverso más común fue nasofaringitis y trastornos de la función hepática. Dos pacientes fallecieron, uno en cada grupo.

En el análisis los autores enfatizan sobre la gravedad de la HTP, señalando que es una enfermedad rápidamente progresiva incluso en los estadios iniciales. El bosentán produce una mejoría hemodinámica debido a una mejora en la resistencia vascular pulmonar. Estos resultados sugieren la utilización de una terapia combinada secuencial en la HTP en pacientes con una clase funcional II, en lugar de monoterapia. Las razones para no encontrar una mejoría estadística en la distancia recorrida durante 6 minutos podrían ser debidas a la selección de los pacientes en estadios clínicos más precoces; por lo tanto en estos pacientes no habría margen a una mejoría estadísticamente significativa. Finalmente, más pacientes tratados con bosentán permanecieron estables clínicamente al compararlos con el grupo placebo.

En conjunto estos datos sugieren que los pacientes con HTP moderada y clase funcional II deben ser tratados precozmente. En nuestra opinión se hacen necesarios estudios como estos para intentar mejorar clínicamente los pacientes con esta enfermedad que puede ser devastadora.

Dr. José Luis Fernández Sueiro

LUPUS

Controlar los niveles de vitamina D en pacientes con lupus

DÉFICIT DE VITAMINA D EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: PREVALENCIA, FACTORES PREDICTORES Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS.

Ruiz-Irastoza G, Egurbide MV, Olivares N et al. Rheumatology 2008; 47: 920-923.

La principal fuente de vitamina D es la conversión de 7-dehidrocolesterol en vitamina D₃ que se produce en la piel cuando ésta se expone a las radiaciones ultravioletas de la luz solar. Muchos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan fotosensibilidad y por ello utilizan fotoprotección intensa. Este hecho puede facilitar un déficit de vitamina D.

Los autores analizan mediante un estudio transversal la prevalencia de la insuficiencia (niveles en suero inferiores a 30 ng/ml) y deficiencia (niveles inferiores a 10 ng/ml) de vitamina D en una población de pacientes con LES del norte de España. Además pretenden identificar variables clínicas y analíticas relacionadas con el déficit de vitamina D. Por último pretenden valorar si existe relación entre la fatiga y la gravedad de la enfermedad con los niveles de vitamina D.

Para ello incluyen a 92 pacientes con LES (4 criterios de la ACR) que acuden de forma consecutiva a la consulta desde enero a diciembre del 2006. Para medir la actividad de la enfermedad utilizan el índice SLEDAI y para el daño orgánico irreversible el índice SLICC-ACR. Otras variables que se incluyeron en el análisis fueron la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, anti-Ro, fotosensibilidad, utilización de fotoprotección, tabaquismo, tratamiento, suplementos de vitamina D y calcio, estación del año en el que se realiza el estudio y escala visual analógica de fatiga. Las variables analíticas analizadas fueron hemograma, ferritina en suero, TSH, PTH y 25(OH)D.

Los pacientes incluidos tenían una edad media de 41 años y el 90% eran mujeres. El 98% eran blancos con una mediana de evolución de la enfermedad de 7 años. El 75% tenían unos niveles de vitamina D inferiores 30 ng/ml y un 15% inferiores a 10 ng/ml. El sexo femenino ($p=0,001$), el tratamiento con hidroxicloroquina ($p=0,014$) y el tratamiento con calcio y vitamina D predicen mayores niveles de 25(OH)D. La fotosensibilidad predice (Odds ratio (OR): 3.5) el riesgo de insuficiencia y la fotoprotección (OR;5,7) la deficiencia de

vitamina D. La fatiga medida mediante una escala visual analógica fue mayor en los pacientes con déficit de vitamina D respecto a los que no lo tenían, aunque sin alcanzar la significación estadística (5,32 vs. 4,03; $p=0,08$). No se encontró relación entre los niveles de vitamina D y la actividad y el daño de la enfermedad.

Aunque conocemos el riesgo de insuficiencia de vitamina D en los pacientes con LES, tal vez somos laxos a la hora de corregir este problema. Este artículo nos recuerda que la insuficiencia de vitamina D afecta a tres de cada cuatro pacientes con LES y que los suplementos de Ca y vitamina D muchas veces no sirven para que se alcancen unos niveles adecuados de vitamina D, tal vez porque la cumplimentación no es buena. Los efectos a largo plazo de estos niveles bajos de vitamina D en pacientes que ya presentan un aumento del riesgo cardiovascular no son conocidos, pero en cualquier caso no debe hacer pensar en la necesidad de monitorizar los niveles de vitamina D en estos pacientes y aplicar estrategias de suplementación que los corrijan.

Dr. José Ivorra Cortés

OSTEOPOROSIS

Tratamiento a largo plazo con ranelato de estroncio

EFFECTO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON RANELATO DE ESTRONCIO SOBRE EL RIESGO DE FRACTURAS NO VERTEBRALES Y VERTEBRALES EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA. RESULTADOS A CINCO AÑOS DE UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO FRENTE A PLACEBO.

Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S et al. Arthritis and Rheumatism 58;6: 1687-1695.

La mayoría de los ensayos con fármacos para tratar la osteoporosis se han realizado a 3 años y en algunos casos a 4 años, si bien se han publicado extensiones de algunos de ellos muchas veces ya sin grupo placebo. Los autores nos presentan en este artículo los resultados a 5 años de un ensayo clínico aleatorizado con ranelato de estroncio frente a placebo.

El objetivo primario es evaluar la incidencia de fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas tratadas con ranelato de estroncio frente a placebo. Como objetivos secundarios evaluaron la incidencia de fracturas vertebrales, y en un análisis post hoc la incidencia de fracturas de cadera en un grupo de alto riesgo.

Para ello se incluyeron 5.091 mujeres de edad igual o mayor de 74 años, o entre 70-73 años con otro factor de riesgo de fractura osteoporótica como historia personal o familiar de fractura osteoporótica en la posmenopausia, vivir en una institución para personas mayores o referir más de cuatro caídas al año. Además el T score en la densitometría a nivel de cuello femoral debía ser inferior a -



2,5. El estudio post hoc se realizó en mujeres de 74 años o más edad con T scores en la densitometría inferiores a -2,4 tanto a nivel de cuello femoral como lumbar.

Se realizan los análisis mediante la estrategia de intención de tratar y se utiliza el método de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Completaron el estudio 2.714 pacientes (53%). El riesgo de fracturas no vertebrales se redujo un 15% en el grupo tratado con ranelato de estroncio frente a placebo (riesgo relativo (RR) 0,85, intervalo de confianza al 95%: 0,73-0,99). El riesgo de fractura vertebral disminuyó un 24% (RR: 0,76, intervalo de confianza 95%: 0,65-0,88). El riesgo de fractura de cadera se redujo un 43% (RR: 0,57; intervalo de confianza 95%: 0,33-0,97).

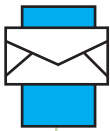
De este artículo cabe destacar que es el primer ensayo clínico aleatorizado de tan larga duración en el que se evalúa un tratamiento para la osteoporosis. Los resultados nos indican que a cinco años se mantiene el efecto del ranelato de estroncio obtenido a 3 años.

Si bien las cifras de disminución del riesgo en porcentaje relativo son modestas, la intervención se ha realizado en pacientes con alto riesgo de fractura que ronda el 21% de fracturas no vertebrales en 5 años en el grupo placebo. Por ello los riesgos absolutos de reducción de fracturas en el grupo tratado son del 2,3% para fracturas no vertebrales, del 4,1% para fracturas vertebrales y del 3% para fracturas de cadera. Ello significa que hay que tratar a 44, 25 ó 33 pacientes durante 5 años para prevenir una fractura no vertebral, vertebral o de cadera respectivamente. Estos datos nos recuerdan de nuevo la necesidad de seleccionar para el tratamiento a los pacientes con alto riesgo de fractura para que el tratamiento sea eficiente.

En cuanto a efectos secundarios, los más frecuentes comunicados fueron náuseas, diarrea, cefalea, dermatitis, eczema. No se detecta aumento del riesgo estadísticamente significativo de trombosis frente a placebo (2,7% frente a 2,1%).

En conclusión, el presente estudio demuestra que el ranelato de estroncio es un fármaco eficaz en disminuir riesgo de fracturas, vertebrales y no vertebrales, tras cinco años de tratamiento en pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Dr. José Ivorra Cortés



DR. JOSÉ CARLOS ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR SECC. REUMATOLOGÍA. H. MARINA BAIXA. VILLAJYOUSA. ALICANTE

DR. JOSÉ IVORRA CORTÉS SECCIÓN REUMATOLOGÍA. H. U. DR. PESET. VALENCIA

DR. JOSÉ LUIS FERNÁNDEZ SUEIRO SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. H. U. JUAN CANALEJO. A CORUÑA

Utilización de bisfosfonatos e implantes dentales

Tengo 67 años; recientemente he acudido al dentista para realizar un implante dental. Sin embargo, como estoy en tratamiento para la osteoporosis, en concreto con alendronato, el dentista me ha dicho que tenía que suspender el tratamiento. El problema es que si suspendo el tratamiento, supongo que se agravará la osteoporosis. Por otro lado, tampoco se me ha explicado cuáles son las razones para realizar tal suspensión. ¿Podrían indicarme si es necesario suspender el tratamiento para la osteoporosis? y ¿cuáles son las razones para suspender el tratamiento?

Manuela H. (La Coruña)

La osteoporosis (OP) es una enfermedad en la que existe una disminución de masa ósea por unidad de volumen, dando lugar a un hueso frágil que ante pequeños traumatismos o caídas puede fracturarse. Una vez diagnosticada, precisa un tratamiento continuo para incrementar la masa ósea y aumentar la fortaleza del hueso ante traumatismos.

Existen diversos tipos de tratamiento para la OP. Uno de ellos lo constituye un grupo de medicamentos denominados bisfosfonatos (BF), entre los cuales se encuentra el alendronato que es el medicamento que está tomando. La forma de dispensación de los BF puede ser por vía oral o también se pueden dispensar por vía intravenosa. Existen diversos informes que evidencian la asociación de la utilización de los BF dispensados por vía intravenosa con la presencia de necrosis ósea de la mandíbula; esto significa destrucción del hueso mandibular.

Aunque existen ciertas dudas de que los BF puedan interferir con los implantes dentarios, hasta ahora tan sólo se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula y fallos en los implantes en los pacientes tratados con BF intravenosos. Estudios recientes en los que se han analizado un número alto de pacientes con implantes dentarios por un período de más de 6 años no han podido demostrar ninguna asociación entre el tratamiento con BF orales con la necrosis ósea de la mandíbula ni ningún fallo en los implantes dentales.

Respecto a su pregunta, con los datos disponibles en la actualidad no existen razones para suspender los BF orales en los pacientes en los que se vayan a realizar implantes dentales. Por tanto, puede seguir con el tratamiento de alendronato vía oral.

Dr. José Luis Fernández Sueiro

Tengo la prueba de la tuberculosis positiva

Padezco desde hace años una artritis reumatoide. Llevo desde años atrás terapia con metotrexato y no voy últimamente muy bien. Ahora mi médico me ha propuesto añadir uno de los nuevos medicamentos que son más potentes. Antes de empezar el tratamiento me han hecho una prueba en la piel para saber si he estado en contacto con la bacteria de la tuberculosis, y me ha salido positiva. Que yo sepa no he tenido tuberculosis pero estoy muy preocupada. Por una parte tengo nietos y no sé si puedo contagiarlos. Por otra parte tengo miedo de ponerme el nuevo tratamiento teniendo la prueba positiva.

A. Martínez (Madrid)

En primer lugar, comentarle que la prueba que le han realizado es llamada por nosotros Mantoux. Si esta prueba es positiva, indica efectivamente que usted ha estado en contacto con el bacilo de la tuberculosis, aunque no haya padecido la enfermedad. Esto sucede porque sus defensas logran controlar a la bacteria, pero muchas veces no la logran destruir y se queda en el cuerpo. Es lo que denominamos infección latente. En este caso no hay que temer contagio alguno. El problema sucede cuando nuestras defensas bajan, bien por algunas enfermedades o por ejemplo cuando se administran algunos medicamentos que influyen directamente sobre nuestro sistema inmunológico o de defensa. La mayoría de los nuevos tratamientos para la artritis reumatoide, como los llamados fármacos biológicos, pueden influir en el mecanismo de defensa frente a la bacteria de la tuberculosis y existe un aumento del riesgo de sufrir la enfermedad en personas que tienen el Mantoux positivo. Por ello, antes de iniciar el tratamiento con esos medicamentos, se debe realizar un tratamiento para eliminar el bacilo de la tuberculosis y poder administrar el tratamiento biológico con seguridad.

Dr. José Ivorra

¿Puedo tomar AINE si he tenido úlcera gástrica?

Tengo 53 años y hace años me trataron de una úlcera del estómago. A veces me da molestias, pero con un tratamiento de 1 a 2 semanas se me quita. Soy peluquero y desde hace meses me duele el hombro derecho. Mi médico me ha recetado un antiinflamatorio con un protector del estómago, pero un amigo médico me dice que al haber tenido úlcera no debería tomar antiinflamatorios porque tengo riesgo de una hemorragia. No entiendo esta discrepancia de opiniones.

Juan H. (Polop de la Marina)

En primer lugar hay que decir que, en general, la estrategia de asociar al antiinflamatorio (AINE) un protector gástrico (suponemos del tipo de omeprazol), en un paciente con antecedente de úlcera es absolutamente correcta.

En situaciones como la suya (paciente con antecedente de úlcera gastroduodenal), se sabe que el uso de AINE aumenta el riesgo de complicaciones a nivel gastroduodenal. Si bien el riesgo depende del tipo de AINE utilizado, éste es mayor con los AINE clásicos o no selectivos y menor con los AINE denominados COXIB o inhibidores de la COX-2.

La primera pregunta que nos hacemos ante un

paciente como usted, es si realmente necesita el proceso un AINE. Por ejemplo, en su caso se puede plantear una infiltración en el hombro sin apenas riesgos relevantes y/o el uso de analgésicos.

En segundo lugar qué riesgos presenta el uso de AINE en el paciente concreto. En su caso, no refiére otros datos o riesgos potenciales, pero el hecho de haber tenido una úlcera previamente, aunque haya pasado tiempo, señala la posibilidad de que presente la infección por una bacteria común denominada "Helicobacter pylori", que es la causa de gran parte de las úlceras gástricas, en muchas ocasiones asintomáticas. La presencia de esta bacteria aumenta el riesgo de complicaciones en pacientes que toman AINE. La detección de la bacteria es sencilla mediante un análisis de sangre o bien mediante una prueba del aliento. Si se demuestra su presencia, se debe erradicar con un tratamiento antibiótico específico.

En su caso, para controlar su riesgo potencial, se puede aconsejar utilizar bien un AINE COXIB sin necesidad de protector gástrico o un AINE clásico asociado a un protector gástrico (omeprazol). Ambas pautas reducen de forma similar el riesgo gastroduodenal. Si presentara mayores riesgos, al AINE COXIB se debería asociar el protector gástrico, que provoca la mayor seguridad gastroduodenal disponible.

Dr. José Rosas

Una artrosis muy agresiva: artrosis erosiva de manos

Tengo 48 años; desde hace unos 10 años he tenido dolor e inflamación en los dedos de las manos, en la parte distal. Inicialmente me fue diagnosticada una artritis sin poder clasificarla. Hace unos 5 años un reumatólogo me diagnosticó artrosis erosiva de manos. Al parecer, esta es una forma rara de artrosis y por otro lado me dijo que no había buenos tratamientos para la enfermedad. Tengo varias dudas, la primera es que yo pensaba que ésta era una enfermedad de personas mayores. Por otro lado, ¿cómo puede estar seguro de que es una artrosis y no una artritis? Finalmente, ¿es posible que no haya ningún tratamiento adecuado para ella? Realmente me causa mucho dolor e incapacidad.

Inés LL. (La Coruña)

La artrosis u osteoartritis es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por afectación del cartílago de la articulación y del hueso subyacente. La causa que produce la artrosis es multifactorial, es decir, intervienen diversos factores: genéticos, metabólicos, bioquímicos y biomecánicos. Distintos estudios implican la presencia de diversas sustancias llamadas citocinas que intervienen en los procesos inflamatorios.

Entre los tipos de artrosis existe uno específico que aparece en

pacientes jóvenes, que se caracteriza por la presencia de erosiones en el hueso e inflamación; afecta fundamentalmente a mujeres y se caracteriza por la presencia de inflamación de la sinovial y afecta a las articulaciones interfalángicas distales y proximales de los dedos de las manos.

Desde el punto de vista radiológico las lesiones que se producen en los huesos se caracterizan por la presencia de proliferación ósea acompañada de erosiones en la parte central del hueso, originando lo que se conoce clásicamente como el signo de la gaviota.

La artrosis erosiva de manos es una enfermedad dolorosa que puede causar incapacidad laboral, puesto que al estar localizada en los dedos, además de dolor ocasiona dificultad para el manejo de los objetos.

Se han utilizado diversas clases de tratamientos para este tipo de artrosis; sin embargo los resultados han sido bastante decepcionantes. Los últimos estudios realizados han utilizado medicamentos que inhiben el factor de necrosis tumoral (TNF) con poco éxito. El tratamiento, pues, debe estar orientado a intentar aliviar el dolor y la inflamación que presentan los pacientes.

En respuesta a sus preguntas, la artrosis erosiva de manos se presenta en pacientes jóvenes y fundamentalmente en mujeres. El diagnóstico puede hacerse basándose en los datos clínicos y radiológicos característicos de la enfermedad. Finalmente,

es un proceso doloroso para el cual, a pesar de diversos estudios actuales, no existen tratamientos satisfactorios; por lo tanto, uno de los enfoques para el manejo de la enfermedad es utilizar medicamentos que intenten aliviar el dolor.

Dr. José Luis Fernández Sueiro

La elección del tratamiento con un anti-TNF

Tengo una artritis reumatoide y como no acabo de encontrarme bien, mi médico me ha recomendado un fármaco nuevo de los que se llaman biológicos. Me ha comentado que existen varias opciones, uno que se administra en goteros cada dos meses y otros dos que se inyectan. No tengo claro cuáles son las diferencias y en qué se basan los médicos para recomendar unos u otros.

L. Gil (Málaga)

Si antes no ha sido tratada con ninguno de estos fármacos, le habrán recomendado uno de los tres medicamentos denominados anti-TNFs que se encuentran comercializados en nuestro país. Todos ellos impiden el efecto de una molécula denominada factor de necrosis tumoral (TNF). El TNF es importante en la inflamación y en la destrucción de las articulaciones que se produce en la artritis reumatoide y otras enfermedades como

la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica. No hay estudios que comparen la eficacia entre ellos. En la elección suelen influir diferentes aspectos como la experiencia del médico en la utilización de cada uno de ellos, o si existe facilidad o no para utilizar el hospital de día. Son muy importantes las condiciones y particularidades de cada paciente, como el historial previo de infecciones, la gravedad de la enfermedad o la preferencia del paciente para tratarse mediante goteros cada dos meses o inyecciones subcutáneas semanales o quincenales. Aunque, como he comentado, no hay estudios de eficacia, cada médico tiene una experiencia personal que le lleva a pensar que un fármaco va a ser más eficaz en un determinado paciente o más seguro.

En definitiva, la elección se basa en una puesta en común entre el médico y el paciente, y se decide dependiendo de las particularidades de cada caso.

Dr. José Ivorra

Tengo gota: ¿puedo tomar alcohol?

Tengo 47 años y desde hace 6 me detectaron la gota, porque se me hinchó el pie. Al sacarme líquido de la articulación se vieron cristales de ácido úrico. Antes tenía ataques con frecuencia, pero desde que sigo a rajatabla el tratamiento de mi médico no he



vuelto a tenerlos. Sé que el alcohol no se debe tomar en los enfermos de gota; pero ahora que estoy controlado, ¿podría tomar algo de alcohol sin riesgo?.

Pedro L. (Albacete)

La gota es una enfermedad frecuente, que afecta a 8 de cada 1.000 personas y predomina claramente en varones. Se caracteriza por el depósito de cristales de ácido úrico (realmente de urato monosódico), pudiendo provocar artritis aguda en las articulaciones, especialmente en pies, codos y rodillas.

Hoy en día, el tratamiento es muy eficaz, con fármacos que disminuyen el nivel de ácido úrico en sangre como el alopurinol. En los pacientes con gota, se deben revisar y tratar factores acompañantes como la obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y si toma fármacos que incrementan el ácido úrico en sangre como los diuréticos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

En cuanto a la dieta, se debe aconsejar perder si existe obesidad y realizar una alimentación variada

con predominio de alimentos frescos. Realmente una dieta muy estricta consigue disminuir el nivel en sangre 1 a 1.5 mg de ácido úrico y suele ser poco eficaz por el abandono del paciente.

En cuanto al alcohol, hay datos claros que señalan que en los pacientes con gota, interfiere con la excreción renal de ácido úrico, provocando el aumento del mismo en sangre. Esto ocurre especialmente con el consumo de cerveza y licores. Sin embargo, hay estudios que indican que la toma de vino de forma moderada no influye y se puede mantener.

Por tanto, en su caso, si realmente está controlado el nivel de ácido úrico en sangre (se debe mantener por debajo de 6 mg) y sigue de forma correcta el tratamiento, podría tomar algo de alcohol, como vino en la comida, de forma moderada. De manera ocasional podría tomar alguna cerveza, manteniendo controles de ácido úrico en sangre. Si se incrementa el nivel de ácido úrico o presenta un ataque agudo de artritis, debe restringirse la toma de alcohol.

Dr. José Rosas

Los diuréticos de asa **aumentan** la pérdida de masa ósea de cadera

■ LR.- Dr. José Rosas

Aunque la osteoporosis (OP) es una enfermedad que predomina en mujeres, el 20% de los pacientes son varones. En EEUU provoca al año en varones 90.000 fracturas de cadera y 140.000 fracturas vertebrales.

Los diuréticos de asa (furosemida, torasemida, etc), son de los fármacos más prescritos a la población mayor. La furosemida en EEUU alcanzó en 2005, 34 millones de prescripciones. Son de uso común en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca. A diferencia de los diuréticos tiazídicos, que incrementan la masa ósea por disminuir la excreción urinaria de calcio, los diuréticos de asa aumentan esta excreción y se

han relacionado en estudios observacionales con pérdida de masa ósea.

Recientemente se han publicado los resultados del grupo de Lim et al, que comparan en una cohorte de 3.269 varones mayores de 65 años la pérdida de masa ósea en cadera en relación con la toma de diuréticos de asa durante una media de 4,6 años. De la cohorte, 86 varones utilizaron de forma continua el diurético, 181 lo hicieron de forma intermitente y 3.004 no utilizaron diuréticos de asa.

Después de ajustar por multitud de parámetros influenciados, la tasa anual de pérdida de masa ósea en cadera total fue de -0.33% para los que no usaron diuréticos de asa, -0.58% para los que los usaron de

forma intermitente y de -0.78% para los que los usaron de forma continua.

Los autores del estudio concluyen que el uso de diuréticos de asa está asociado con un aumento de pérdida de masa ósea en caderas en varones mayores. No hay datos en el estudio acerca de la incidencia de fracturas. Si bien este tipo de estudios presenta limitaciones, dado que la osteoporosis en general se concentra en la población mayor y coincide con el aumento de uso de este tipo de diuréticos en esta población, se debería tener en cuenta a la hora de disminuir estos efectos en la población general y especialmente en la población con osteopenia u osteoporosis.

ARTÍCULO ORIGEN:
Los diuréticos de asa aumentan la pérdida de masa ósea de cadera en varones ancianos: Estudio de fracturas osteoporóticas en varones. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA. Arch Intern Med. 2008;168:735-740.

■ LR.- Dr. José Rosas

Un problema relevante en todas las unidades de reumatología de nuestro país es la atención de consultas que se reciben vía telefónica, por parte de los pacientes y familiares. En la mayoría suelen ser atendidas por el personal de enfermería de la propia consulta. En general, muchas de estas llamadas son contestadas y transmitidas de forma correcta. Además, esta atención incrementa la autoestima y la cohesión con la unidad, sin olvidar la satisfacción del paciente al haber "solucionado" su problema de forma rápida y eficaz. Sin embargo, tampoco se dispone de una guía de actuación para este servicio, sin olvidar las posibles implicaciones legales de esta atención.

Recientemente se ha publicado un estudio realizado en Inglaterra y Gales mediante encuesta a enfermeras especialistas en reumatología, para conocer las características actuales del servicio de atención telefónica en las unidades de reumatología. El 89% de las unida-

Enfermería de reumatología y consulta telefónica: **se necesita entrenamiento**

des respondieron y el 94% de ellas disponían de este servicio, en la mayoría atendido por enfermería (95%) de forma directa o con contestador.

El número de llamadas atendidas variaba entre menos de 10 a más de 100 por semana. El 56% de las enfermeras habían sufrido una auditoría del servicio. La experiencia de las enfermeras variaba entre 4 meses a 25 años. Sólo 3 de ellas habían recibido un entrenamiento específico para atender un servicio telefónico. El 78% no habían recibido asesoramiento.

Los autores concluyen que aunque el servicio de atención telefónica realizado en gran número de unidades de reumatología, atendido por enferme-

ras, es común, no existen guías de actuación, por lo que proponen un documento que sirva de guía de actuación para la realización del servicio.

Este trabajo señala la necesidad de intentar adecuar el papel de la enfermera de reumatología actual, donde merece la pena determinar y adecuar su trabajo en la atención cotidiana de nuestras consultas. Sin duda, en muchas de las unidades españolas este aspecto se ha realizado de manera espontánea y probablemente sería adecuado intentar realizar un entrenamiento previo de las situaciones más frecuentes. Probablemente podría ser de interés realizarlo bajo el asesoramiento de la SER, dado el creciente número de enfermeras asociadas.

Hallados factores predictivos de cáncer en artritis reumatoide

■ LR.- José Ivorra Cortés

Reumatólogos del Hospital Clínico de Madrid y de la Fundación Española de Reumatología han publicado en la revista "Seminars in Arthritis and Rheumatism" un estudio en el que analizan el riesgo de cáncer en pacientes españoles con artritis reumatoide (AR). Para ello han comparado la incidencia de cáncer en 789 pacientes, procedentes de la cohorte de pacientes con AR del estudio EMECAR (Estudio de la Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide), con la incidencia en la población general. Los datos fueron recogidos entre los años 1999 y 2005 y el seguimiento medio fue de 4 años.

No se detectó un aumento en el riesgo global de cáncer en pacientes con AR. Sin embargo, cuando se analizaron los diferentes tipos de cáncer se observó un aumento del riesgo de leucemia, linfomas no-Hodgkin y cáncer de pulmón, respecto a la población general de la misma edad y sexo. Entre los factores predictivos encontraron el sexo masculino, el ser anciano, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad y el haber sido tratado con fármacos citotóxicos diferentes al metotrexato. Otros factores predictivos de mayor riesgo de cáncer fueron el aumento de leucocitos y la disminución de los niveles de hemo-

globina. El cáncer de mama y el de colon están disminuidos en esta cohorte de pacientes con AR.

La mortalidad global por cáncer no está aumentada; si, en cambio, la mortalidad en pacientes con cáncer de pulmón y renal.

Aunque entre las limitaciones del estudio se encuentra el pequeño número de pacientes con cáncer, sí que aporta un información valiosa de lo que ocurre en una muestra representativa de pacientes españoles con AR. No debemos olvidar que la incidencia de determinados tipos de cáncer puede variar entre distintas áreas geográficas tanto por motivos ambientales como genéticos.

Metaanálisis para valorar la eficacia-tolerabilidad en el tratamiento de la artritis psoriásica

■ LR.- Dr. José Ivorra Cortés

Ravindran y colaboradores publican en el número de junio del "Annals of Rheumatic Diseases" un interesante metaanálisis en el que valoran la eficacia y toxicidad de los diferentes fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) y anti-TNFs, en el tratamiento de la artritis psoriásica. En primer lugar llama poderosamente la atención que en su revisión, que abarca desde el año 1966 al 2006, sólo pueden incluir 18 ensayos clínicos. En 11 de los ensayos se

valora un FAME en monoterapia, en 5 un anti-TNF, la combinación de FAMES en 1 estudio y el tratamiento con alefacept en otro. Más sorprendente aún es que sólo hay un ensayo clínico con metotrexato, habitualmente utilizado en el tratamiento de la artritis psoriásica, y que se remonta al año 1984. No se incluye en el metaanálisis por el escaso número de pacientes y seguimiento.

Para valorar la eficacia versus toxicidad de los diferentes fármacos, los autores calculan la razón

entre el número de pacientes necesario para obtener beneficio, y el número de pacientes necesario para que se produzca un efecto adverso que conduzca al abandono del tratamiento. Según este criterio los fármacos con mayor margen eficacia-toxicidad serían los anti-TNFs, seguidos por la leflunomida. Las sales de oro son eficaces pero con muchos efectos adversos y la sulfasalacina es bien tolerada pero con escasa eficacia.