

Estrategias terapéuticas en las manifestaciones extraarticulares de la espondiloartritis anquilosante

J. Gratacós

Unitat de Reumatologia. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell. Barcelona. España.

Introducción

Como manifestaciones extraarticulares podrían entenderse todos los signos y síntomas, cuyo origen está en órganos y tejidos diferentes al aparato locomotor y que se hallan, al menos en parte, relacionados etiopatogénicamente con la espondilitis anquilosante (EA). Así, en este apartado se incluirían las manifestaciones oculares, intestinales y cardíacas, comunes a todas las enfermedades de la familia de las espondiloartritis a través de su asociación con el HLA-B27. Por otra parte, las manifestaciones clínicas que son más bien secuelas fruto de la actividad espondilítica persistente y/o del tratamiento podrían clasificarse como complicaciones secundarias. En la tabla 1 se expone el listado y principales opciones terapéuticas de todas ellas. Evidentemente esta clasificación no es perfecta pues, entre otras cosas, el conocimiento que tenemos sobre la etiopatogenia de la EA es aún bastante limitado.

Manifestaciones extraarticulares

Manifestaciones oculares

Entre un 20 y un 40% de pacientes con EA desarrollan uno o más episodios de uveítis aguda en el curso de la enfermedad¹. La presencia de uveítis es aproximadamente 11 veces más frecuente en pacientes con EA que en los familiares de estos pacientes que también tienen el HLA-B27 positivo². La presencia de uveítis es también muy frecuente entre las otras enfermedades que conforman la familia de las espondiloartritis; así, la presencia de uveítis se puede observar en un 12-30% de los pacientes con síndrome de Reiter, en un 7-16% de los pacientes con artropatía psoriásica y en un 2-9% de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como colitis ulcerosa y especialmente enfermedad de Crohn.

Se desconoce la etiopatogenia de esta uveítis, aunque se sabe de su estrecha relación con el HLA-B27. Así, el 95% de los individuos con EA y uveítis son HLA-B27 positivos, y aproximadamente el 50% de los casos de uveítis anterior aguda (UAA) aislada (presente en individuos sin EA) son también HLA-B27 positivos. De hecho, la uveítis anterior asociada al HLA-B27 es la forma de uveítis definida con más frecuencia observada en la práctica clínica y constituye el 15% aproximado del total de uveítis^{1,2}.

Desde el punto de vista clínico, se trata de UAA no granulomatosa, de inicio agudo en ocasiones explosivo, que en general suele presentarse de forma unilateral y recurrente, pero es frecuente la afección de los 2 ojos en el curso de la enfermedad. En los casos de uveítis asociada a EII, o artropatía psoriásica, es frecuente su inicio subagudo, con tendencia a la cronicidad, afección de entrada del polo posterior y ocasionalmente afección simultánea de ambos ojos.

Tratamiento

La UAA asociada a la EA debe considerarse una urgencia médica, si bien se trata de una complicación ocular de buen pronóstico, con rápida respuesta al tratamiento médico, aunque éste deba retirarse gradualmente para evitar recidivas. Es aconsejable, además, que el tratamiento de esta complicación se efectúe de forma coordinada entre los servicios de oftalmología, que nos informarán del tipo y la evolución de la inflamación local ocular, y reumatología, que adaptarán el tratamiento al proceso sistémico general del paciente³.

Tratamiento de la uveítis anterior aguda en fase aguda

El tratamiento base consiste en corticoides tópicos en colirios (betametasona, dexametasona o prednisolona) inicialmente a altas dosis (pauta horaria o cada 2 h) durante el día, acompañados de pomada de corticoides por la noche. Una vez que se controla el proceso inflamatorio, generalmente a partir de la segunda-tercera semana, los corticoides pueden reducirse gradualmente en un

Correspondencia: Dr. J. Gratacós.
Unitat de Reumatologia. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí (UAB).
Parc taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: jgratacos@cspt.es

Tabla 1. Opciones terapéuticas de las principales manifestaciones extraarticulares y complicaciones asociadas a la espondilitis anquilosante

	Clinica	Tratamiento
Manifestaciones extraarticulares		
Oculares		
Uveítis anterior aguda	Urgencia médica	<i>Fase aguda</i> Cortis/midriáticos (tópicos) <i>Fase crónica</i> Cortisona (1 mg/kg/día) Inmunodepresores (metotrexato, CyA, azatioprina) Anti-TNF- α (infliximab)
Cardíacas		
Valvulopatía (insuficiencia aórtica)	2-10% sintomáticas	Soporte médico. CIR
Trastornos conducción	Bolqueos atrioventriculares completos (1-9%)	Soporte médico. Marcapasos
Miocardopatía	Subclínica	No precisa
Intestinales		
Inflamación inespecífica	Subclínica	No precisa
Específica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)	Sintomática	Tratamiento estándar Anti-TNF- α (infliximab)
Complicaciones		
Pulmonares		
Función respiratoria restrictiva	Subclínica	Fisioterapia
Fibrosis apical (Aspergilosis)	Subclínica	No precisa
	Sintomática	Antifúngicos. Cirugía
Pleuropulmonares (TC)	Subclínicas	No precisa
Renales		
Nefropatía AINE	Sintomática	Suspender AINE
Nefropatía amiloide	Sintomática	Clorambucilo Anti-TNF- α
Neuropatía IgA	Sintomática	Soporte médico Diálisis-trasplante
Neurológicos		
Radiculopatías	Clinica transitoria	No precisa
Subluxación atlantoaxoidal	Generalmente subclínica	Cirugía
Cauda equina	Sintomática	Soporte médico
Amiloidosis (tipo AA)	< 50% sintomática	Clorambucilo Anti-TNF- α
Osteoporosis	Fracturas vertebrales	Soporte médico Bifosfonatos (?)

TNF: factor de necrosis tumoral; TC: tomografía computarizada; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

período de 4-8 semanas. No se aconseja retirar los corticoides antes de 4 semanas para evitar recidivas. A este tratamiento con corticoides debe asociarse un tratamiento tópico con colirios ciclopléjicos y midriáticos (atropina, fenilefrina) 1-2 gotas cada 4-8 h. Este tratamiento con midriático debe mantenerse mientras se mantenga la inflamación (2-3 semanas). Pasado este período puede prescribirse midriático de acción corta (tropicamida, homatropina) sólo durante la noche, permitiendo al paciente la acomodación durante el día.

Las infiltraciones perioculares de cortis depot (acetato de triamcinolona) o las pautas a dosis media-bajas (30 mg/día prednisona base) de corticoides orales pueden estar indicadas en esta fase en diversas situaciones, como en caso de incumplimiento o ineficacia terapéutico del tratamiento tópico y ante brotes graves de inflamación uveal.

En los casos de UAA con buena respuesta clínica, pero con tendencia a la recidiva frecuente (≥ 3 episodios anuales), se aconseja el tratamiento de base con salazopirina a dosis de 2-3 g/día⁴.

Tratamiento de la uveítis anterior aguda en fase crónica

En este apartado se incluyen, por su resistencia al tratamiento base y posibles complicaciones, las formas de uveítis con afectación del polo posterior (frecuentes en casos de artropatía psoriática y/o EII).

En estos casos el tratamiento suele consistir inicialmente en dosis altas por vía oral de corticoide (1 mg/kg día de prednisona base) durante 2-4 semanas, para luego bajar las dosis de forma lenta y progresiva en el plazo 6-8 meses (existen guías publicadas de cómo bajar las dosis)⁵.

En casos de falta de respuesta o recidiva clínica al reducir las dosis de corticoides, se debe plantear la combinación de éstos con inmunosupresores. Los inmunosupresores de los que disponemos de mayor información son la azatioprina (2,5 mg/kg/día), el metotrexato (7,5-25 mg/semana) y especialmente la ciclosporina A (5 mg/kg/día; puede llegarse, si se tolera, hasta 10 mg/kg/día)^{5,6}. La decisión de iniciar el tratamiento con uno u otro dependerá de la experien-

cia de cada centro. Existen pocos datos sobre la terapia combinada con estos inmunodepresores en casos especialmente refractarios; sin embargo, existe un estudio abierto con buena respuesta a la combinación de metotrexato y ciclosporina A⁷. En todos los casos la administración de estos fármacos comportará las revisiones y controles médicos propios de estos tratamientos, y su retirada deberá hacerse de forma progresiva e individualizada, pero no es aconsejable en un plazo inferior a 4-6 meses. Existe poca experiencia clínica para aconsejar el uso de fármacos como tacrolimus y micofenolato mofetil como tratamiento inmunosupresor de primera línea. Otras alternativas terapéuticas usadas como segundo escalón en caso de resistencia como son: bolos intravenosos de metilprednisolona (1 g/día durante 3 días) y agentes alquilantes como cloranbucilo o la ciclofosfamida; creemos que debido a su toxicidad, su indicación debe ser muy restringida, especialmente en la actualidad en que se dispone de terapia biológica aparentemente eficaz en estos casos refractarios.

La terapia biológica se centra esencialmente en la terapia antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). De los fármacos disponibles en el mercado, sólo existe experiencia clínica con infliximab (anticuerpo quimérico anti-TNF- α) y etanercept (receptor soluble p75 recombinante humano del TNF- α)⁸. Si se resumen de forma global los resultados publicados, infliximab es altamente eficaz en pacientes adultos con uveítis idiopática, uveítis asociada a espondiloartropatías o con enfermedad de Behçet (el 90-95% casos), mientras que el etanercept ha mostrado escasa eficacia (46%), aunque usado en diferentes indicaciones (artritis idiopática y espondiloartritis juveniles)⁹. El infliximab como alternativa de elección se administraría a dosis de 5 mg/kg y estaría indicado, en nuestra opinión, en casos refractarios a tratamiento combinado con corticoides e inmunodepresores de primera línea. Las pautas de tratamiento empleadas son variables y van desde una dosis única (no aconsejable por recidiva al mes del 70% casos), una pauta similar al tratamiento de la artritis reumatoide (0, 2, 4, y cada 8 semanas) o una pauta adaptada a los casos de uveítis (0, 2, 6 semanas) combinada con corticoides e inmunodepresores de primera línea a bajas dosis. Algunos autores han propuesto el uso de infliximab como alternativa al tratamiento base con corticoides¹⁰; sin embargo, y dada la buena respuesta de la UAA al tratamiento estándar, no consideramos esta indicación como una alternativa de primera elección. El tratamiento con infliximab, sin embargo, podría considerarse como una alternativa terapéutica de primera elección en algunos casos aislados de uveítis posterior grave como pueden ser casos de vasculitis retiniana o edema macular quístico, en los que se requiere una rápida respuesta terapéutica.

Tratamiento quirúrgico

Se precisa en raras ocasiones. De indicarse es mejor cuando la inflamación está controlada. Las situaciones en las que se puede requerir son: existencia de queratopatía en banda (complicación frecuente sólo en casos de artritis idiopática juvenil), la presencia de glaucoma y/o cataratas, y la presencia de opacidades y/o hemorragias vítreas.

Manifestaciones cardiovasculares

Se trata especialmente de trastornos de la conducción cardíaca y problemas valvulares aórticos. La asociación de estas lesiones cardíacas no es exclusiva de la EA sino que a través del HLA-B27 se presenta en todo el grupo de enfermedades de la familia de las espondiloartritis. En este sentido, es de destacar que aproximadamente un 50% de pacientes con HLA-B27 y trastornos cardiovasculares, éstos suponen el primer síntoma de la enfermedad¹¹.

La presencia de lesiones aórticas subclínicas parece ser bastante frecuente (alrededor de un 30%) según se desprende de diversos estudios ecográficos y necrópsicos¹². La clínica de insuficiencia aórtica, aunque infrecuente, es la complicación clínica valvular más relevante en pacientes con EA (un 2-10% de casos)¹¹. La aparición de esta complicación parece relacionarse con el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de artritis periférica, pero puede observarse también en las formas infantiles de EA.

El diagnóstico de las lesiones valvulares cardíacas es clínico y ecográfico. El tratamiento es sintomático y en casos extremos debe valorarse el tratamiento quirúrgico con recambio valvular y de la raíz aórtica, lo que comportará la administración de tratamiento anticoagulante crónico (dicumarínicos), y un riesgo añadido a la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En estas situaciones, los AINE COX2 selectivos, que han mostrado una eficacia similar al resto de AINE en el tratamiento de la EA^{13,14}, podrían ser una buena alternativa terapéutica; sin embargo, antes de proceder a su prescripción, el médico deberá tener en cuenta ciertos aspectos de la seguridad cardiovascular de estos AINE.

La prevalencia de trastornos de la conducción cardíaca en pacientes con EA se sitúa entre un 10 y un 30% de casos, aunque los bloqueos completos son bastante menos frecuentes (1-9%)¹¹. La presencia del HLA-B27 es en los varones uno de los factores de riesgo (riesgo relativo [RR] = 6,7) conocidos más importantes para el desarrollo de trastornos de la conducción cardíaca. Aunque en la mayoría de casos se trata de lesiones silentes (bloqueos incompletos) detectadas en electrocardiogramas de rutina, el 15-20% de pacientes portadores de un

marcapasos permanente tiene el HLA-B27 positivo, cifra que contrasta con el 6-7% de marcapasos permanente de la población general¹¹.

La presencia de una miocardiopatía, por exceso de fibrosis miocárdica, es la causa de trastornos de la contractilidad ventricular que se detectan por ecografía hasta en un 17% de casos¹⁵, aunque no parece que estas alteraciones sean responsables de manifestaciones clínicas destacables, por lo que en general no requieren ningún tratamiento.

Manifestaciones intestinales

Las manifestaciones osteoarticulares, en especial las propias de la familia de las espondiloartritis, parecen claramente aumentadas en los pacientes con EII crónica¹⁶. Dejando a parte las complicaciones intestinales asociadas al uso crónico de AINE, entre un 30 y un 60% de pacientes con espondiloartritis, incluidos los pacientes con EA, presentan en estudios isotópicos, endoscópicos y/o inmunohistoquímicos¹⁷⁻¹⁹, lesiones inflamatorias intestinales que en ocasiones son histológicamente muy similares a las observadas en la enfermedad de Crohn. En la mayoría de casos, las alteraciones intestinales son subclínicas, que con frecuencia se refieren como simples episodios frecuentes de heces pastosas, que no se correlacionan con la actividad inflamatoria de la EA. La sulfasalazina ha mostrado ser un fármaco eficaz en el tratamiento de estas lesiones intestinales; sin embargo, su indicación en esta situación no está justificada, pues la sintomatología es banal, y no se ha demostrado que el tratamiento de las lesiones intestinales modifique el curso evolutivo de la enfermedad. En este sentido, la importancia de estas lesiones, y quizá de su posible tratamiento futuro, parece estar más ligada a su probable implicación en la fisiopatología de la EA que a su sintomatología clínica²⁰.

Por otra parte, el tratamiento de las lesiones específicas intestinales de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa en los pacientes con espondiloartritis será el estándar para estos casos y estará controlado por un digestólogo²¹. Es interesante resaltar que, mientras que el etanercept y el infliximab, únicos fármacos anti-TNF de los que se tiene suficiente experiencia clínica en estas situaciones, muestran una eficacia buena y similar en el tratamiento de las manifestaciones osteoarticulares de estos pacientes, sólo el infliximab ha mostrado eficacia en el tratamiento de las lesiones intestinales^{22,23}. Recientemente, existen evidencias que sugieren que el adalimumab (anticuerpo monoclonal humano anti-TNF- α) puede ser una alternativa de terapia anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn que no responden, o presentan intolerancia a infliximab²⁴; sin embargo, no hay aún datos suficientes para establecer su definitiva indicación en esta enfermedad.

Complicaciones

Manifestaciones pulmonares

La anquilosis de la caja torácica por afectación de las articulaciones costovertebrales y costotransversas que se da en pacientes muy evolucionados comporta problemas ventilatorios de tipo restrictivo. En raras ocasiones, sin embargo, estos trastornos restrictivos son causa de manifestaciones clínicas importantes, pues la mayoría de casos la restricción torácica se halla suplida por una mayor actividad ventilatoria diafragmática que compensa y normaliza la capacidad de esfuerzo de estos pacientes²⁵. El tratamiento, en todo caso, consistirá en controlar la actividad inflamatoria para prevenir la progresiva anquilosis costovertebral, evitar tóxicos como el tabaco y realizar de forma habitual ejercicios de fisioterapia respiratoria.

El uso sistemático de técnicas de imagen de alta resolución (tomografía computarizada [TC]) ha puesto de manifiesto pequeñas lesiones parenquimatosas y pleurales hasta en un 60% de pacientes con EA²⁶; sin embargo, éstas no parecen asociarse a ninguna sintomatología específica y no requieren tratamiento.

Entre un 1 y un 2% de los pacientes con EA de larga evolución presentan lesiones apicales generalmente bilaterales de fibrosis pulmonar²⁷. Se trata de lesiones bullosas con formación de cavidades fácilmente detectables por radiografía, que ocasionalmente pueden complicarse con la invasión por *Aspergillus*. La presencia de *Aspergillus* que coloniza las vías respiratorias de los pacientes con EA no es infrecuente, pero sólo entre un 10 y un 30% de estos casos acaban desarrollando una aspergilosis pulmonar. Es interesante recordar que los pacientes en tratamiento con terapias anti-TNF- α pueden tener aumentado el riesgo de presentar esta infección oportunista. El paciente con aspergilosis pulmonar suele presentarse con tos, discreta disnea, febrícula y ocasionalmente hemoptisis que puede fácilmente confundirse con una tuberculosis apical. El diagnóstico se establece por la sospecha clínica y se confirma por la serología, análisis micológico del esputo y TC, que pone de manifiesto la colonización por *Aspergillus* de la cavidad fibrótica pulmonar. El tratamiento de la aspergilosis pulmonar (en la forma de aspergilloma) es complicada. Un 10% de casos se autolimita espontáneamente. En los casos sintomáticos, el tratamiento consiste en la instauración temprana de antifúngicos (itraconazol, 200 mg/2 veces al día) y cirugía si hay hemoptisis masiva.

Manifestaciones renales

Las alteraciones de la función renal pueden estar asociadas al tratamiento con AINE, al desarrollo de una amiloidosis secundaria y con una menor frecuencia a la aparición de una nefropatía IgA²⁸.

El uso crónico de AINE se ha relacionado con la presentación de una nefropatía tubulointersticial por abuso de analgésicos²⁹. Clínicamente suele presentarse de forma insidiosa con proteinuria discreta (< 2 g/día), leucocituria y/o microhematuria, y progresivo deterioro de la función tubular y de la capacidad de concentración, que puede llegar a la insuficiencia renal irreversible si no se suspende el tratamiento con AINE. Si bien la nefropatía por abuso de analgésicos es infrecuente, no es raro que estos fármacos colaboren en empeorar la función renal de pacientes con EA en la que coinciden otras causas de nefropatía como hipertensión arterial, diabetes, etc. El cuadro en general es reversible con la retirada del tratamiento, sin embargo no es raro que pueda quedar algún discreto trastorno residual de la función renal.

La amiloidosis renal es la causa más frecuente (60%) de las alteraciones de la función renal detectadas en el curso de la EA^{28,30,31}. Histológicamente se caracteriza por el depósito masivo de amiloide glomerular. Desde el punto de vista clínico cursa con proteinuria (90% de casos) con o sin microhematuria. El diagnóstico se establece por la sospecha clínica y la demostración de depósitos tisulares de amiloide generalmente en grasa subcutánea o en submucosa rectal. La biopsia renal no suele utilizarse de rutina por el riesgo de iatrogenia. La insuficiencia renal (creatinina \geq 2 mg/dl), y no la intensidad de la proteinuria, parecen relacionarse con el pronóstico de la enfermedad^{27,32,33}.

El tratamiento consiste, al igual que en otros casos de amiloidosis secundaria asociadas a procesos inflamatorios, en intentar bloquear la actividad inflamatoria de la EA. Es importante además todo tipo de medidas de soporte, y evitar en la medida de lo posible los factores que pueden deteriorar la función renal como infecciones intercurrentes, hipertensión arterial o uso excesivo de AINE. La colchicina ha conseguido frenar la proteinuria en algunos casos aislados de amiloidosis renal³⁴. En casos de proteinuria masiva con repercusiones sistémicas y/o especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico clínico (creatinina \geq 2 mg/dl), la instauración de tratamiento con citostáticos y/o terapia biológica (fármacos anti-TNF- α) debería valorarse. Agentes alquilantes como la ciclofosfamida (dosis entre 1 y 3 mg/kg día) y en especial el clorambucilo a dosis de 0,1-0,2 mg/kg día, han demostrado en casos aislados o pequeños estudios abiertos ser capaces no sólo de frenar, sino incluso revertir la proteinuria y el deterioro de la función renal en determinados pacientes³⁵. Existe poca experiencia clínica aún con fármacos anti-TNF- α en estas situaciones, pero infliximab, a dosis de 5 mg/kg, en una pauta similar a la usada en el tratamiento de la artritis reumatoide, ha demostrado en casos aislados de proteinuria e insuficiencia renal asociada, ser también una alternativa terapéutica a considerar³⁶. En todos estos casos, sin embargo, la reactivación de la actividad infla-

matoria de la enfermedad suele asociarse a una rápida reaparición de la sintomatología renal (menos de 2-3 años). En pacientes intratables con rápida progresión a insuficiencia renal terminal, debe establecerse un programa de hemodiálisis y valorar la posibilidad de trasplante renal, ya que la supervivencia de éste, no difiere de la observada en otros casos de insuficiencia renal terminal.

La nefropatía IgA es una causa infrecuente de glomerulopatía asociada a la EA, aunque su prevalencia no está bien establecida³⁷. Histológicamente se observa una nefropatía por depósito mesangial de IgA que es indistinguible de la observada en la glomerulonefritis por IgA primaria (enfermedad de Berger).

Clínicamente el cuadro suele manifestarse en forma de microhematuria y proteinuria con o sin insuficiencia renal asociada. El diagnóstico debe establecerse por la sospecha clínica y la biopsia renal. El curso evolutivo es variable, si bien la presencia de insuficiencia renal suele ser un factor de mal pronóstico, que se asocia a una rápida progresión del cuadro a insuficiencia renal terminal. No existe tratamiento conocido, y la diálisis y el trasplante renal son los únicos tratamientos en los casos avanzados.

Manifestaciones neurológicas

Hasta un 10% de pacientes con EA pueden presentar diferentes signos y síntomas neurológicos en el curso de la enfermedad. Las lesiones radicales aisladas en columnas lumbar y torácica no son infrecuentes en fases de actividad de la enfermedad. Se trata de lesiones no deficitarias, sin causa compresiva demostrada, que cursan con dolor y que suelen ser típicamente transitorias. La subluxación atlantoaxoidal es una complicación asociada a fases avanzadas de la enfermedad. Su prevalencia (2%) es menos frecuente que en la artritis reumatoide, y a diferencia de ésta, en la EA no suele asociarse a sintomatología neurológica³⁸. Debido a las especiales características de la columna vertebral de los pacientes con EA, la aparición de fracturas transversales cervicales secundarias a pequeños traumatismos no es rara. Su presencia debe sospecharse en todo dolor cervical aparecido después de un mínimo traumatismo. Se trata de lesiones muy inestables por lo que su diagnóstico temprano y su estabilización ortopédica pueden ser esenciales para evitar graves lesiones neurológicas³⁹.

El síndrome de la cola de caballo es una complicación muy poco frecuente⁴⁰. Las primeras manifestaciones clínicas suelen ser trastornos sensitivos (sensibilidad táctil y termoalgésica) en extremidades inferiores y región del periné. Las alteraciones motoras y esfinterianas (rectal y de vejiga urinaria) menos frecuentes al inicio, van apareciendo con la progresión de la enfermedad. El diagnóstico es clínico y de exclusión de lesiones compresivas

(TC o resonancia magnética [RM]). El estudio electro-miográfico no es necesario para el diagnóstico de la enfermedad, pero ayuda para establecer la extensión de las lesiones neurológicas y su progresión. No existe ningún tratamiento eficaz, y éste se reduce a las medidas de soporte para los diferentes déficit neurológicos que van apareciendo. La cirugía no parece estar indicada en estos casos, pues no sólo no detiene la progresión de la enfermedad sino que en algunos casos incluso parece acelerarla.

Amiloidosis secundaria

Es una complicación poco frecuente, aunque su prevalencia exacta es muy controvertida, las cifras publicadas oscilan según el tipo de estudio y los métodos utilizados para su detección entre un 2 y un 8% de casos^{31,41,42}. Esta prevalencia podría si embargo, estar decreciendo en los últimos años debido al mejor tratamiento y control de la actividad de la enfermedad con el uso generalizado de AINE, e introducción de nuevas terapias en casos refractarios.

Clínicamente se presenta como una complicación tardía en el curso evolutivo de la EA, que se relaciona, al igual que sucede con otras amiloidosis secundarias, con la actividad inflamatoria y la gravedad de la enfermedad; en estos pacientes es relativamente frecuente la presencia de artritis periférica^{31,42}. Las alteraciones de la función renal (descritas en el apartado de complicaciones renales) y en mucha menor medida las alteraciones digestivas constituyen el 90% de los síntomas asociados a la presencia de amiloidosis secundaria^{40,41}. La colostasis disociada por depósitos hepáticos de amiloide y, en ocasiones, la presencia de un síndrome diarreico, que incluso puede presentarse en forma de un síndrome malabsortivo grave, son las alteraciones digestivas más frecuentes en estos pacientes. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la demostración tisular del depósito de amiloide secundario (biopsia de grasa subcutánea y/o biopsia rectal).

El pronóstico de esta amiloidosis secundaria lo marca la afectación renal y el tratamiento consiste en intentar suprimir la actividad inflamatoria de la EA, tal y como se ha expuesto en el apartado de nefropatía amiloidea.

Osteoporosis secundaria

La mayoría de estudios publicados han mostrado una pérdida significativa de masa ósea en cuello femoral y especialmente en columna vertebral en fases precoces de la enfermedad y en pacientes con EA poco evolucionada^{43,44}, que se relacionaría con la actividad inflamatoria de la enfermedad⁴⁵.

Clínicamente la presencia de fracturas vertebrales, aunque no periféricas, parece claramente aumentada en los

pacientes con EA (10-20%), en especial en los varones (RR = 10,3)⁴⁶. La localización de las fracturas vertebrales sería sobre todo dorsal baja y lumbar, y es excepcional su localización cervical. La presencia de fracturas vertebrales comportaría en estos pacientes un mayor dolor, deformidad vertebral y discapacidad física, y se relacionaría claramente con la edad y especialmente con el tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad^{43,47}.

El tratamiento de esta complicación se limita al tratamiento del dolor generado por las fracturas vertebrales. Sin embargo, su asociación con la actividad inflamatoria ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas. Los bifosfonatos podrían constituir una interesante opción terapéutica, pero su uso en estos pacientes sigue siendo muy irregular y ocasional⁴⁸. Recientemente, diversos trabajos^{49,50}, han observado que las terapias anti-TNF- α parecen también ser eficaces en el tratamiento de esta complicación, probablemente gracias a la capacidad de estos tratamientos de bloquear la actividad inflamatoria de la enfermedad y con ello reequilibrar el proceso de remodelación ósea⁵¹. La administración de esta terapia biológica estaría sin embargo, ligada al control de la actividad inflamatoria de la EA y no al tratamiento de la osteoporosis.

Bibliografía

- Banares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:771-84.
- Van der Linden SM, Rentsch HU, Gerber N, Cats A, Valkenburg HA. The association between ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis and HLA-B27: the results of a Swiss family study. *Br J Rheumatol.* 1988;27 Suppl 2:39-41.
- Muñoz-Fernández S, Martín Mola E. Cómo, cuándo y qué del tratamiento de la uveítis. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2004;5:169-79.
- Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30:1277-9.
- Jabs DA, Rosebaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe JC, Louie JC, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:492-513.
- Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum.* 2002;46:309-18.
- Pascalis L, Pia G, Aresu G, Frongia T, Barca L. Combined cyclosporine A-steroid-MTX treatment in endogenous noninfectious uveitis. *J Autoimmun.* 1993;6:467-80.
- Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2001;45:252-7.
- Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al. Etanercept therapy in children with treatment resistant uveitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1411-5.
- El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor- α therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2002;109:2342-6.
- Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med.* 1997;127:621-9.
- Davidson P, Baggenstoss AH, Slocumb CH, Daugherty GW. Cardiac and aortic lesions in rheumatoid spondylitis. *Mayo Clin Proc.* 1963;38:427-35.

13. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van der Heijde D, Oliveri I, et al. Efficacy of celecoxib, a ciclooxigenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* 2001;44:180-5.
14. Van der Heijde D, Baraf HSB, Ramos-Remus C, Colin A, Neawer AL, Schiff M, et al. Evolution of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a filty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis reum.* 2005;52:1205-15
15. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet.* 1987;1:995-8.
16. Salvarani C, Vlachonikolis IG, Van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1307-13.
17. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:147-64.
18. Alonso JC, López-Longo FJ, Lampreaue JL, González CM, González M, Almoguera I, et al. Different abdominal scintigraphy pattern in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol.* 1995;34:946-50.
19. Lamarque D, Nhieu JT, Breban M, Bernardeau C, Martín-García N, Szepes Z, et al. Lymphocytic infiltration and expression of inducible nitric oxide synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30:2428-36.
20. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:525-32.
21. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;Suppl 15:V1-15.
22. Sandborn WJ, Hamaner SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121:1242-6.
23. Van Dullemen HM, Van Deventer SJ, Hammer DW, Bjl HA, Jasen J, Tygat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumour necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995;109:129-35.
24. Papadakis A, Shaye O, Vasiliauskas A, Ippoliti A, Dubinsky M, Birt J, et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:75-9.
25. Seckin U, Bolukbasi N, Gursel G, Eroç S, Sepici V, Ekim N. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:503-6.
26. Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis—Correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol.* 1997;36:677-82.
27. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18:277-81.
28. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17:524-30.
29. Orme ML. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292:1621-2.
30. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:246-56.
31. Gratacós J, Orellana C, SanmartiR, Sole M, Collado A, Gómez-Casano-vas E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol.* 1997;24:912-5.
32. Geffriaud C, Noel LH, Blanche P, Ganeval D, Barbanel C, Jungers P, et al. Ankylosing spondylitis with type AA amyloidosis. 6 cases. *Presse Med.* 1988;17:2344-7.
33. Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Uesugi N, Hisano S, Takebayashi S. Prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Nephron.* 2001;87:42-9.
34. Escalante A, Ehresmann GR, Quismorio FP Jr. Regression of reactive systemic amyloidosis due to ankylosing spondylitis following the administration of colchicine. *Arthritis Rheum.* 1991;34:920-2.
35. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:757-62.
36. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2019-24.
37. Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:435-7.
38. Ramos-Remus C, Gómez-Vargas A, Guzmán-Guzmán JL, Jiménez-Gil F, Gámez-Nava JI, González-López L, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1995;22:2120-5.
39. Harding JR, McCall IW, Park WM, Jones BF. Fracture of the cervical spine in ankylosing spondylitis. *Br J Radiol.* 1985;58:3-7.
40. Bartleson JD, Cohen MD, Harrington TM, Goldstein NP, Ginsburg WW. Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol.* 1983;14:662-9.
41. Cruickshank B. Pathology of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis.* 1960;10:211-4.
42. Jayson MI, Salmon PR, Harrison W. Amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Phys Med.* 1971;11:78-82.
43. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:117-21.
44. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet.* 1989;2:1483-5.
45. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2319-24.
46. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3ed. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol.* 1994;21:1877-82.
47. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ.* 1990;300:563-5.
48. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30:779-82.
49. Allali F, Breban M, Porcher R, Mailliefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor α . *Ann Rheum Dis.* 2003;62:347-9.
50. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1020-1.
51. Briot K, Gamero P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition and bone turnover changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumour necrosis factor α therapy. *Ann Rheum Dis.* Published online first january 7, 2005.doi:10.1136/ard.2004.028670.