

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

**OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICA:
REVISIÓN DE LA LITERATURA EN AVANCES
RECIENTES DE SU ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MIGUEL ÁNGEL RIVERA VIÑAS
MÉDICO RESIDENTE DE REUMATOLOGÍA

ASESOR: DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVÍN
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi esposa **Gabriela Sampieri Bulbarela**
por su apoyo incondicional en mi trayectoria profesional,
por su amor y dedicación para conmigo y nuestro Hijo.

A **Gael Rivera Sampieri**
mi amado Hijo y dador de felicidad,
Sin Ti no hubiera valido la pena.

Gracias por la larga espera...

ÍNDICE

I.	Introducción	01
II.	Antecedentes Osteoartropatía Hipertrófica	02
III.	Criterios diagnósticos para la OAH	04
IV.	VEFG	05
V.	Papel del VEGF en condiciones patológicas	06
VI.	Bifosfonatos	09
VII.	Actividad antiinflamatoria de los no-aminobifosfonatos	10
VIII.	Uso en OAH	11
IX.	Conclusiones	12
X.	Tablas	13
XI.	Bibliografía	15

INTRODUCCIÓN:

La osteoartropatía hipertrófica (OAH) es un síndrome caracterizado por proliferación anormal del tejido dérmico y óseo en las partes distales de las extremidades.

Existen tres rasgos clínicos típicos: 1) Una peculiar deformidad bulbosa de las partes distales de los dedos, también llamada hipocratismo digital (HD), 2) periostosis de huesos tubulares y derrames articulares. El HD es el signo de la medicina más antiguo, descrito por Hipócrates hace más 2400 años, sin embargo, no había sido entendida su fisiopatogenia hasta hace aproximadamente 20 años. Los trabajos iniciales describieron a pacientes con enfermedad cardíaca cianógena con flujo de derecha a izquierda, pero también el espectro clínico de causas de ésta anormalidad, se extiende a enfermedades pulmonares como cáncer, cirrosis hepática y recientemente descrito en el síndrome de POEMS (P= polyneuropathy; O= organomegaly; E= endocrinopathy; M= M-component; S= skin changes).

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), son citocinas identificadas en diversos estudios, como responsables de los cambios histológicos, y el cuadro clínico de la OAH, incluyendo el dolor óseo grave y de difícil manejo que algunos pacientes presentan. En éste último síntoma, nuevas terapias se han evaluado en pequeños grupos de pacientes, en donde se han utilizado bifosfonatos, en particular ácido zoledrónico y pamidronato, con resultados alentadores, ya que disminuyen eficazmente el dolor, sin embargo, aún no se han llevado estudios controlados en mayor número de pacientes.

En esta revisión se hará hincapié en la fisiopatogenia ligada al VEGF y en el tratamiento con bifosfonatos.

ANTECEDENTES:

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA.

La OAH es un síndrome caracterizado por proliferación anormal del tejido dérmico y óseo en las partes distales de las extremidades. Existen tres rasgos clínicos típicos: 1) Una peculiar deformidad bulbosa de las partes distales de los dedos, también llamada HD, o dedos en “palillo de tambor”, 2) periostosis de huesos tubulares y derrames articulares.¹ El HD es el signo más antiguo de la medicina, descrito por Hipócrates cerca del 450 AC y es uno de los hallazgos clínicos más frecuentes. Marie en 1890 y Bamberger en 1891 describieron el síndrome completo y el término sugerido fue el de osteoartropatía pulmonar hipertrófica. La sola presencia de la OAH significa siempre alguna enfermedad grave de origen pulmonar, cardíaco, hepático o algún otro trastorno.

La OAH se clasifica como primaria (hereditario u ocasionalmente idiopática en adultos) o secundaria (habitualmente asociada con enfermedades neoplásicas o infecciones), que a su vez se subdivide en generalizada y localizada. El HD aislado puede ser familiar o asociarse con enfermedades crónicas como la bronquitis, las neumoconiosis o la endocarditis bacteriana.

El grado de asociación del HD con las diversas enfermedades varía de acuerdo a las diversas patologías, siendo un hallazgo constante en enfermedad cianótica cardíaca y rara en pacientes con cáncer de pulmón, cirrosis hepática o enfermedad de Graves.

La OAH primaria también se conoce como paquidermoperiostosis. Acropaquia es el término etimológicamente más apropiado para designar el HD, sin embargo, puede utilizarse indistintamente con los términos arriba mencionados. El HD puede ser la única manifestación del síndrome en la mayoría de casos. Cuando el cuadro clínico de OAH es completo, la hipertrofia de la piel puede ser evidente en algunos niveles, por ejemplo, engrosando los rasgos faciales e hinchazón cilíndrica sin fovea de tobillos (“piernas de

elefante”). El engrosamiento tubular óseo puede ser evidente en áreas de las extremidades no cubiertas por músculo, como en muñecas y tobillos.

La periostosis puede dar dolor grave a la palpación de la piel en las áreas involucradas, pero en algunos casos puede pasar desapercibido éste dato. Tiene una distribución simétrica y evoluciona de forma centripeta. Radiográficamente existe preservación del espacio articular y ausencia de erosiones u osteopenia para-articular. El derrame sinovial puede ser más notorio en articulaciones grandes, por ejemplo: rodillas y muñecas. La sinovial no sufre hipertrofia.

Existen otros datos clínicos asociados. La cianosis es importante en las malformaciones cardiacas asociadas con un flujo derecha a izquierda. Estos pacientes presentan el rasgo prototipo de la OAH y aproximadamente el 33% presentan el síndrome completo.²

El HD es consecuencia del depósito de fibras de colágeno y edema intersticial. También hay hiperplasia vascular y engrosamiento de las paredes de los vasos, con infiltrado perivascular de linfocitos. El exceso de tejido conectivo eleva el periostio y se deposita por debajo la matriz osteoide.

Varias enfermedades o síndromes con diferentes escenarios fisiopatogénicos, convergen para dar los distintos aspectos de la OAH, teniendo en común la mayoría, alteraciones de la función pulmonar. Tal situación se da en mayor (enfermedades cianóticas cardiacas) o en menor proporción (cáncer pulmonar). Otra forma de alteración en la función pulmonar resulta de daño directo al parénquima pulmonar, por ejemplo, en la enfermedad difusa intersticial.

La falta de fenómenos inflamatorios y autoinmunes, en conjunto con el depósito excesivo de colágeno evidente en estudios histológicos, permitió proponer que el factor de crecimiento fibroblástico jugaba el papel principal fisiopatogénico. Éste está normalmente presente en la circulación venosa pulmonar y se remueve en el pulmón.

Sin embargo, en años recientes, el PDGF ha tomado importancia junto con el VEGF en la etiopatogénesis de la OAH. El primero, resulta de la liberación de las plaquetas una vez que se han fragmentado en el pulmón, en condiciones normales; en la OAH al existir comunicación venosa – arterial, el paso o escape de megacariocitos y la posterior fragmentación en plaquetas, libera éste factor en la periferia, ocasionando la acropaquia y la periostosis. El VEGF tiene una connotación similar,³ pero a diferencia del primero, es producido en mayor cuantía en enfermedades malignas, no solo pulmonares, sino en el contexto de otros tipos de cáncer, además entidades como cirrosis hepática, síndrome POEMS⁴, etc. Éste es inducido por hipoxia, puede explicar las alteraciones histopatológicas como hiperplasia vascular, activación endotelial celular y edema.

Levine et al⁵ reportó que los megacariocitos se encuentran en humanos diez veces más en la sangre arterial pulmonar que en la obtenida en la aorta. En estudios patológicos en autopsias se encuentran normalmente megacariocitos en los pulmones pero no en otros órganos.⁶

En los pacientes con enfermedades cardíacas cianógenas se ha encontrado alteración en la curva de distribución plaquetaria, encontrando macrotrombocitos periféricos que se fragmentan en esos sitios distales. Otra de las alteraciones encontradas es el antígeno o factor de von Willebrand, que refleja activación de la plaqueta y el endotelio. Todo esto ha sugerido el papel clave en el desarrollo de OAH.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

(Tomado de: Martínez-Lavín M, et al. J Rheumatol 1993;20:1386-7)

Mandatorios: hipocratismo digital y periostosis de los huesos tubulares

Se reconocen tres formas incompletas:

- a) Hipocratismo aislado
- b) Periostosis sin hipocratismo, en el caso de cualquier enfermedad que se sabe se asocia con osteoartropatía hipertrofica
- c) Paquidermia asociada con cualquiera de las manifestaciones menores

Manifestaciones menores:

- derrame articular
- seborrea
- foliculitis
- hiperhidrosis
- gastropatía hipertrófica
- acroosteólisis

VEGF.

En 1983, Senger et al⁷ describieron la purificación parcial de una proteína capaz de inducir permeabilidad vascular en la piel que fue nombrada como “factor tumoral de permeabilidad vascular”. Los autores propusieron que éste factor podría ser mediador de la alta permeabilidad de los vasos sanguíneos tumorales.

En 1989, Ferrara y Henzel⁸ reportaron el aislamiento de un mitógeno endotelial difusible celular específico de células foliculares pituitarias bovinas y lo nombraron VEGF, reflejando así, el blanco celular específico.

Está bien documentado la actividad *in vitro* del VEGF: habilidad para promover crecimiento de células endoteliales vasculares derivadas de arterias, venas y linfáticos.⁹ VEGF también es un factor para la supervivencia celular tanto *in vitro* como *in vivo*.¹⁰ Aunque las células endoteliales son las dianas primarias del VEGF, algunos estudios han reportado efectos mitogénicos también en ciertos tipos celulares no endoteliales, como células epiteliales pigmentadas de la retina,¹¹ células ductales pancreáticas¹² y células de Schwann.¹³ Algunos estudios han puesto en relevancia la acción del óxido nítrico (ON) en la permeabilidad vascular y angiogénesis inducida por VEGF¹⁴

La tensión de oxígeno (PaO₂) juega un papel clave en la regulación de la expresión de diversos genes. La expresión del mRNA-VEGF se induce por concentraciones bajas de

oxígeno en una variedad de circunstancias fisiopatológicas.^{15,62} La formación de hueso endocondral es un mecanismo fundamental para el crecimiento longitudinal del hueso. El cartílago (tejido avascular), es sustituido por hueso en un proceso llamado osificación endocondral. El mRNA – VEGF se expresa por los condrocitos hipertróficos en la zona de crecimiento epifisiario, sugiriendo que el gradiente de VEGF es necesario para el crecimiento direccional y la invasión del cartílago por los vasos sanguíneos.^{16,17}

PAPEL DEL VEGF EN CONDICIONES PATOLÓGICAS.

Algunas líneas de células tumorales secretan VEGF *in vitro*, sugiriendo la posibilidad de que ésta molécula difusible puede ser un mediador de angiogénesis tumoral. *In situ*, estudios de hibridación han demostrado que el mRNA-VEGF se expresa en la mayoría de tumores humanos, incluyendo carcinoma de pulmón¹⁸, mama¹⁹, tracto gastrointestinal²⁰, riñón y vejiga²¹, ovario²², endometrio²³, y algunos tumores intracraneales como glioblastoma multiforme y hemangioblastoma capilar.²⁴

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento combinado de anti-VEGF con quimioterapia²⁵ o radioterapia²⁶, tiene como resultado un mayor efecto antitumoral que los tratamientos por separado.

La sobrerregulación del VEGF ha sido demostrada en varias enfermedades inflamatorias.²⁷ VEGF es expresado de manera importante en keratinocitos epidérmicos en heridas curadas y psoriasis, condiciones que se caracterizan por incremento de la permeabilidad microvascular y angiogénesis.²⁸ También ha sido implicado en la patogénesis de la artritis reumatoide, enfermedad en donde la angiogénesis juega un papel importante. Se ha encontrado el VEGF en grandes cantidades en comparación con otro tipo de artropatías inflamatorias.^{29,30}

En el síndrome de ovario poliquístico también se ha encontrado elevaciones séricas del VEGF.³¹ En el síndrome POEMS el VEGF puede jugar un papel importante en el desarrollo de los signos y síntomas, por ejemplo, se especula que la organomegalia y la

alteración dérmica son inducidas por neovascularización y vasopermeabilidad. La osteoesclerosis puede ser inducida por el efecto del VEGF sobre la diferenciación osteoblástica.³² Otras actividades del VEGF pueden tener implicaciones terapéuticas interesantes. Por ejemplo, el papel clave de la angiogénesis y la formación de hueso endocondral.³³

En cuanto al papel del VEGF en la OAH, existen diversos estudios que demuestran su alteración. Numerosas hipótesis han sido propuestas en cuanto a la fisiopatología del OAH. Dickinson y Martin³⁴ demostraron que los megacariocitos se fragmentan normalmente en plaquetas en los extensos capilares pulmonares. Propusieron que los procesos patológicos que alteran la circulación pulmonar normal, como inflamación crónica pulmonar, tumores bronquiales o comunicaciones intracardiacas de derecha a izquierda, permiten la entrada de los megacariocitos enteros a la circulación sistémica. Cuando ellos impactan en la red capilar periférica, es decir, de las partes distales de los dedos, los megacariocitos y los fragmentos de megacariocitos liberan el PDGF. Éste promueve el crecimiento, permeabilidad vascular, quimiotaxis de monocitos y neutrófilos, e incrementa el número de células de músculo liso vascular y fibroblastos, todos ellos encontrados en el HD.

La teoría del megacariocito / plaqueta en la patogénesis del HD fue apoyada por subsiguientes estudios. Vázquez-Abad y Martínez-Lavín³ demostraron que los pacientes con enfermedad cardíaca cianógena y OAH secundaria tuvieron una cuenta plaquetaria menor y un promedio alto de volumen plaquetario que los sujetos controles, indicando que las plaquetas grandes y menos fragmentación de megacariocitos en los pulmones.

En estudios del HD en necropsias se ha demostrado más microtrombos plaquetarios que en sujetos controles, indicando más activación plaquetaria.³⁵ Los pacientes con OAH primaria y secundaria tuvieron niveles séricos mayores de PDGF que en sujetos controles con enfermedad pulmonar sin OAH.³⁶

Silveira et al³⁷ estudiaron 24 pacientes con OAH, 12 de ellos la OAH fue secundaria a enfermedad cardíaca congénita cianótica, 7 con cáncer pulmonar, 5 representaron casos

primarios. Como controles, se estudiaron 28 pacientes sin OAH, de estos, 12 fueron sanos aparentemente, 7 con cianosis secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 9 con cáncer de pulmón. Los niveles plasmáticos del VEGF fueron significativamente más altos en los pacientes con OAH primaria (media 46.2; intervalo 19.4-398.8 pg/ml) y en aquellos con cáncer pulmonar y OAH (media 75.5; intervalo 24.6-166.7), comparado con controles sanos (media 7.4; intervalo 0-26.1) $p < 0.05$. Los niveles séricos fueron más altos en pacientes con cáncer pulmonar y OAH (media 411.4; intervalo 164.2-959.5 pg/ml) comparados con pacientes con cáncer pulmonar sin OAH (media 74.5; intervalo 13.2-205.4) $p < 0.001$. Concluyendo que los pacientes con OAH primaria y aquellos con OAH y cáncer pulmonar tuvieron incremento de niveles circulantes del VEGF.

Olán et al³⁸ describieron el caso de una mujer de 44 años, con OAH y dolor óseo grave secundario a adenocarcinoma de células no pequeñas. El nivel de VEGF resultó en 390 pg/mL (valor normal de 0-26 pg/mL). Tras la resección quirúrgica del tumor, el dolor y los rasgos clínicos de la OAH incluyendo el HD desaparecieron dramáticamente. Los niveles del VEGF regresaron a lo normal. El tejido extirpado mostró niveles elevados de VEGF mediante histoquímica.

Estudios inmunohistoquímicos del estroma del HD mayor positividad para PDGF y VEGF que en sujetos controles. Los investigadores sugieren que el PDGF y VEGF se libera de las plaquetas después de su impacto y su expresión aumenta con la hipoxia en el estroma como consecuencia de la oclusión capilar.³⁹

La teoría del megacariocito / plaqueta no explica del todo el resto de procesos asociados con la OAH. El HD unilateral asociado con hemiplejía y otras condiciones locales no pueden ser atribuidas a un defecto circulatorio pulmonar.⁴⁰

Ocreótide, un fármaco conocido pero con uso reciente en OAH, inhibe la producción del VEGF y la proliferación endotelial.⁴¹ Como consecuencia disminuye la respuesta álgida de la periostosis.

Recientemente, Angel-Moreno et al⁴² utilizaron octreótide (potente inhibidor del VEGF) en un hombre de 34 años de edad con OAH secundaria a tetralogía de Fallot y atresia de la arteria pulmonar que tenía dolor grave, edema difuso, celulitis y artritis de los dos tercios distales de las extremidades inferiores. Por radiografía se demostró engrosamiento periostico distal. El dolor fue de difícil manejo con analgésicos comunes. Se utilizó octreótida 100 µg SC dos veces por día. El dolor se retiró al cuarto día de manejo. Se redujo la dosis a 100µg por día y después de dos semanas de manejo y egresarlo, nuevamente se implementó la posología inicial. El paciente falleció debido a su situación cardiaca.

BIFOSFONATOS.

Los bifosfonatos son análogos inorgánicos del pirofosfato que se caracterizan por un grupo P-C-P. Sus propiedades fisicoquímicas explican su alta afinidad por cristales de apatita, inhibiendo la formación de cristales y enlenteciendo la disolución de cristales de fosfato. Dos cadenas laterales, R1 y R2, explican las propiedades químicas de éstos agentes. La cadena R1 confiere propiedades de unión a hidroxiapatita mientras que la inhibición de la resorción ósea depende de la cadena R2. Desde 1970, algunos componentes han sido sintetizados e investigados en humanos con respecto a sus efectos sobre el hueso: etidronato, clodronato, pamidronato, tiludronato, alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, y más recientemente, ibandronato.

Son ampliamente usados para el tratamiento de enfermedades óseas, que incluye enfermedad de Paget, osteoporosis, hipercalcemia y enfermedades malignas óseas. Son inhibidores potentes de la actividad osteoclástica. Además de ésta propiedad, también poseen actividad antiinflamatoria, lo que explica el uso terapéutico en ensayos de clínicos de artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Los bifosfonatos también pueden ser clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia de un átomo de nitrógeno en la cadena R2, definiendo así los amino y no aminobifosfonatos. Los primeros son más potentes inhibidores de la resorción ósea.^{43,44}

El átomo de nitrógeno influye sobre el modo de acción molecular: los aminobifosfonatos ejercen sus efectos sobre la función osteoclástica inhibiendo la enzima farnesil difosfato sintetasa en la vía del mevalonato. Esto impacta sobre las proteínas citoesqueléticas y el tráfico intracelular, inhibiendo la función osteoclástica.⁴⁵

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LOS NO-AMINOBIFOSFONATOS.

Un aspecto peculiar de la acción de los no-aminobifosfonatos (como clodronato, etidronato y tiludronato) parece ser su efecto antiinflamatorio causado por la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios de macrófagos activados, como IL-6, TNF α e IL-1. Ésta acción antiinflamatoria puede incluir los metabolitos de esos compuestos. Los aminobifosfonatos, no se metabolizan, por lo que esto puede explicar la ausencia de efectos antiinflamatorios.⁴⁶ Tabla 1 y tabla 2.

Santini et al ⁴⁷, evaluaron las modificaciones de citocinas angiogénicas (VEGF, IFN γ , IL-6 e IL-8) en 25 pacientes con cáncer metastásico después de la infusión con pamidronato mensual. Los niveles basales del VEGF disminuyeron 1,2 y 7 días después de la infusión con pamidronato. IFN γ e IL-6 se incrementaron un día después de la infusión, pero rápidamente disminuyeron al segundo día. Hubo correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de VEGF e IFN γ ($p < 0.0001$) y correlación positiva entre el VEGF e IL-8 ($p = 0.04$)

Un estudio del mismo autor con ácido zoledrónico (bifosfonato de tercera generación), reportó resultados similares posterior a la infusión única en pacientes con cáncer metastásico. También observó la disminución del PDGF además del VEGF, recuperando valores normales al séptimo día post-infusión.⁴⁸

Numerosas opciones terapéuticas anti-VEGF están en investigación y en un futuro cercano habrá estudios controlados para cada uno de los posibles fármacos.⁴⁹ Tabla 3

USO EN OAH.

En 1997, Speden⁵⁰ reportó tres casos de OAH y dolor óseo resistente a los analgésicos convencionales en los que utilizó pamidronato IV alcanzando la remisión. Guyot-Drouot et al⁵¹, estudiaron retrospectivamente 5 casos de paquidermoperiostosis (OAH primaria), en 3 de ellos utilizaron pamidronato IV 1 mg/kg. La evaluación global por parte del paciente antes del uso de pamidronato fue pobre en 2 casos y muy pobre en uno. La evaluación global por parte del médico. Después del tratamiento, 2 pacientes mejoraron significadamente. La evaluación global tanto del paciente como del médico fue muy buena, buena y moderada. Sin efectos adversos observados.

Garske y Bell⁵² reportaron el caso de una mujer de 27 años con fibrosis quística que presentaba OAH y dolor óseo grave y difuso. Previamente, para el manejo del dolor se había utilizado prednisona 50 mg/d con posterior descenso, el dolor recidivó y entonces se utilizó pamidronato 30 mg IV y con incremento de prednisona a 40 mg/d, y la sintomatología se resolvió a las 72 h. El manejo posterior fue con pamidronato IV cada 10 a 16 semanas, y uso continuo de prednisona.

Suzuma et al⁵³, describen el caso de una mujer de 44 años con cáncer mamario derecho y mastectomizada, con metástasis pulmonares, que desarrolló OAH y discapacidad para caminar debido al dolor, utilizaron pamidronato 30 mg IV en dosis única, al séptimo día del manejo se resolvió tanto el dolor como la discapacidad. Sin embargo, después de 21 días el dolor recurrió. La reintroducción de pamidronato cada 2 semanas remitió el dolor hasta la muerte de la paciente 5 meses después. No hubo cambios radiográficos en extremidades.

Amital et al⁵⁴, describieron el caso de una mujer de 54 años con enfermedad congénita cardíaca cianógena del tipo del ventrículo único y estenosis valvular pulmonar asociada, que tuvo dolor grave de piernas y tobillos sin mejoría con analgésicos convencionales. Se utilizó pamidronato 60 mg IV en dosis única, disminuyendo totalmente el dolor al catorceavo día y permaneciendo libre de síntomas posterior a cuatro meses. Resulta interesante que previo al uso de pamidronato, la gammagrafía con tecnecio de mostró zonas

hipercaptantes corticales en radios, cúbitos, tibias (todo su segmento) y fémures (partes distales). Posterior al uso de pamidronato, la gammagrafía de control demostró desaparición de las zonas hipercaptantes. Resultado contrastante con el de Suzuma et al.⁵³

Bhansali et al⁵⁵, reportó el caso de un joven de 14 años con paquidermoperiostosis de 2 años de evolución y dolor de extremidades moderado a severo, remitiendo con una dosis de pamidronato 60 mg IV. Los autores recomiendan repetir la dosis dependiendo del curso clínico.

Actualmente, no existen estudios controlados del uso de bifosfonatos endovenosos (ácido zoledrónico y pamidronato) para mitigar el dolor y / o disminuir las manifestaciones clínicas de la OAH como el HD, la periostosis. En los casos arriba descritos, se utilizaron dosis variables de bifosfonatos, pero el tiempo requerido a largo plazo aún no está establecido y prácticamente la posología pasa al terreno de lo empírico. Otro tópico que debe de contestarse en el futuro, es acerca de su seguridad a largo plazo, ya que en el corto plazo no ocurrieron síntomas adversos leves o que pusieran en peligro la vida. Más aún, el uso de bifosfonatos orales (alendronato y risedronato) no se ha establecido como terapéutica para la OAH, esto explicado tal vez por sus efectos no antiinflamatorios.

CONCLUSIONES.

VEGF, citocina inflamatoria, origina la mayoría de los rasgos clínicos de la OAH. El origen está en su liberación al fragmentarse los megacariocitos en los lechos vasculares periféricos que normalmente lo hacen en el pulmón. Los bifosfonatos, pamidronato y ácido zoledrónico, dada sus características antiinflamatorias y anti-VEGF se utilizan en OAH para mitigar el dolor grave. Estudios futuros deben aclarar el papel de los bifosfonatos a largo plazo en la OAH.

TABLAS.

Tabla 1. Evidencia de la actividad pro-inflamatoria de los aminobifosfonatos *in vitro*

Bifosfonato	Estructura	Citocinas modificadas	Actividad proinflamatoria	Referencia
Ácido zoledrónico y pamidronato	A-BF	↑TNF α , ↑IL-6	Demostrado	56
Pamidronato e ibandronato	A-BF	↑TNF α , ↔IL-1	Demostrado	57
Clodronato				
Ibandronato en liposomas	NA-BF	↔TNF α , ↔IL-1	No demostrado	57
Alendronato	A-BF	↑LPS induce secreción de IL-1 e IL-6, ↔TNF α	Demostrado	58
Ibandronato	A-BF	↑TNF α , ↑IL-1, ↑IFN	Demostrado	43
	A-BF	↑IFN , ↑LPS induce secreción de TNF α	Demostrado	59

A-BF= aminobifosfonatos; IFN= interferon; IL=interleucina; LPS=lipopolisacarido; NA-BF= no aminobifosfonato; TNF= tumor necrosis factor. ↑ = incremento; ↔ = sin cambios.

Tabla 2. Evidencia de la actividad proinflamatoria de los aminobifosfonatos *in vivo*.

Bifosfonato	Estructura	Modelo <i>in vivo</i>	Modificación de citocinas	Actividad proinflamatoria	Referencia
Dimetil-APD	A-BF	Enf de Paget	↑IL-6	Demostrada	60
Pamidronato	A-BF	Cáncer, osteoporosis, Enf de Paget	↑IL-6; ↑TNF α ↔IL-1	Demostrada	56
Pamidronato	A-BF	Cáncer	↑IL-6; ↑TNF α ↔IL-1	Demostrada	57
Clodronato	NA-BF	Cáncer	↔IL-6; ↔TNF α ↔IL-1	No demostrada	57
Pamidronato	A-BF	Cáncer	↓IL-6 (en 30 min)	No demostrada	61
Ácido zoledrónico	A-BF	Cáncer	↑IL-6; ↑TNF α ↔IFN	Demostrada	62

APD= aminopropilidenebifosfonato; A-BF=aminobifosfonat; IFN=interferon; IL=interleucina; NA-BF=no aminobifosfonato; TNF=tumor necrosis factor; ↑=incremento; ↓=disminución; ↔ = sin cambios.

Tabla 3. Terapéutica anti-VEGF
<p>Herramientas terapéuticas:</p> <p>Componentes de bajo peso molecular (inhibidores del VEGFR-tirosin-kinasa, etc)</p> <p>Anticuerpos humanizados (contra VEGF, VEGFR, etc)</p> <p>Terapia génica (VEGFR soluble, etc)</p> <p>Terapia celular (células progenitoras endoteliales, etc)</p> <p>Péptidos (toxina-VEGF, péptido de unión VEGF, etc)</p> <p>Vacunas</p> <p>Aplicaciones terapéuticas:</p> <p>En metástasis: combinación con otros tratamientos</p> <p>En terapia adyuvante: tratamiento a largo plazo y combinado</p> <p>Quimioprevención</p> <p>Selección del paciente para tratamiento individualizado:</p> <p>Evaluación del fenotipo angiogénico y su alteración con el tratamiento</p> <p>Predicción de la respuesta</p>
VEGF: vascular endotelial growth factor; VEGFR: receptor del VEGF

Tomado de Toi et al⁴⁹

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Manuel Martínez-Lavín & Carlos Pineda en Hochberg Rheumatology. III Ed. p: 1763-1767
- 2.- Martínez-Lavín M, Bobadilla M, Casanova J et al. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic congenital heart disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1186-1193
- 3.- Vázquez-Abad D, Martínez-Lavín M. Macrothrombocytes in the peripheral circulation of patients with cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:59-62
- 4.- Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, Matsuo K, Arisato T, Osame M. Overproduction of vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor is causative in Crow- Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1390-1397
- 5.- Levine RF, Eldor A, Shoff PK, Kirwin S, Tenza D, Cramer EM. Circulating megakaryocytes. Delivery of large numbers of intact, mature megakaryocytes to the lungs. *Eur J Haematol* 1993;51:233-246
- 6.- Aabo K, Hansen B. Megakaryocytes in pulmonary blood vessels. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1978;86:285-291
- 7.- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Peruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985
- 8.- Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161:851-858

- 9.- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18;4-25
- 10.- Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995;1;1024-1028
- 11.- Guerin M, Moukadiri H, Chollet P, Moro F, Dutt K, Malecaze F, Plouet J. Vasculotropin/vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor for human retinal pigment epithelial cells cultured in vitro. *J Cell Physiol* 1995;164;385-394
- 12.- Oberg-Welsh C, Sandler S, Andersson A, Welsh M. Effects of vascular endothelial growth factor on pancreatic duct cell replication and the insulin production of fetal islet-like cell clusters in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 1997;126;125-132
- 13.- Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal out-growth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci* 1999;19;5731-5740
- 14.- Parenti A, Morbidelli L, Cui XL, Douglas JG, Hood JD, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. Nitric oxide is an upstream signal of vascular endothelial growth factor-induced extracellular signal-regulated kinase1/2 activation in postcapillary endothelium. *J Biol Chem* 1998;273;4220-4226
- 15.- Dor Y, Porat R, Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *Am J Physiol* 2001;280;1367-1374
- 16.- Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999;5;623-628

- 17.- Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Descalzi Cancedda F. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *J Cell Sci* 2000;113:59-69
- 18.- Volm M, Koomagi R, Mattern J, Stammers G. Angiogenic growth factors and their receptors in non-small cell lung carcinomas and their relationships to drug response in vitro. *Anticancer Res* 1997;17:99-103
- 19.- Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Guido AJ, Dvorak HFL, Senger DR, Connolly JL, Schnitt SJ. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 1995;26:86-91
- 20.- Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993;53:4727-4735
- 21.- Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *Am J Pathol* 1993;143:1255-1262
- 22.- Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries. *Cancer Res* 1994;54:276-280
- 23.- Guido AJ, Abu Jawdeh G, Tognazzi K, Dvorak HFL, Brown LF. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;78:454-460
- 24.- Phillips HS, Armanini M, Stavrou D, Ferrara N, Westphal M. Intense focal expression of vascular endothelial growth factor mRNA in human intracranial neoplasms: association with regions of necrosis. *Int J Oncol* 1993;2:913-919

- 25.- Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, Bohlen P, Kerbel RS. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15-R24
- 26.- Lee CG, Heijn M, di Tomaso E, Griffon-Etienne G, Ancukiewicz M, Koike C, Park KR, Ferrara N, Jain RK, Suit HD, Boucher Y. Anti-vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res* 2000;60:5565-5570
- 27.- Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368-4380
- 28.- Detmar M, Yeo KT, Nagy JA, Van de Water L, Brown LF, Verse B, Elicker BM, Ledbetter S, Dvorak HF. Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol* 1995;105:44-50
- 29.- Koch AE, Harlow L, Haines GK, Amento EP, Unemori EN, Wong W-L, Pope RM, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: a cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1994;152:4149-4156
- 30.- Fava RA, Olsen NJ, Spencer-Green G, Yeo KT, Yeo TK, Berse B, Jackman RW, Senger DR, Dvorak HF, Brown LF. Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 1994;180:341-346
- 31.- Tulandi T, Saleh A, Morris D, Jacobs HS, Payne NN, Tan SL. Effects of laparoscopic ovarian drilling on serum vascular endothelial growth factor and on insulin responses to the

oral glucose tolerance test in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;74:585-588

32.- Osamu Watanabe, Kimiyoshi Arimura, Isao Kitajima, Mitsuhiro Osame, Ikuro Maruyama. *The Lancet* 1996;347:702

33.- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65

34.- Dickinson CJ, Martin JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 1987;2:1434-5

35.- Fox SV, Day CA, Gatter KC. Association between platelet microthrombi and finger clubbing. *Lancet* 1991;338:313-314

36.- Silveri R, DeAngelis R, Argentati F, Brecciaroli D, Muti S, Cervini C. Hypertrophic osteoarthropathy: endothelium and platelet function. *Clin Rheumatol* 1996;15:435-439

37.- LH Silveira, M Martínez-Lavín, C Pineda, MC Fonseca, C Navarro, A Nava. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:57-62

38.- Olán F, Portela M, Navarro C, Gaxiola M, Silveira LH, Ruiz V, Martínez-Lavín. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol* 2004;31:614-616

39.- Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol* 2004;203:721-728

- 40.- Kerith E. Spicknall, BA, Matthew J. Zirwas, MD, and Joseph C. English III, MD. Clubbing: An update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1020-1028
- 41.- Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia and angiogenesis. *Pharmacol Ther* 2004;102:61-85
- 42.- Angel-Moreno Maroto A, Martínez-Quintana E, Suárez-Castellano L, Pérez-Arellano JL. Painful hypertrophic osteoarthropathy successfully treated with octreotide. The pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(10):1326-1327
- 43.- Santini D, Vespasiano Gentilucci U, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, Onori N, Scarpa S, Tonini G. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 2003;14:1468-1476
- 44.- Toussirot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:340-345
- 45.- Luckman SP, Hugues DE, Coxon FP. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-589
- 46.- Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, La Cesa A, Dianzari C, Tonini G. Bisphosphonates Effects in Cancer and Inflammatory Diseases. *Biodrugs* 2004;18:269-278
- 47.- Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002;8:1080-4

- 48.- Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori M, Tonini G. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Res Cancer* 2003;9(8):2893-2897
- 49.- Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its pronostic, predictive, and therapeutic implications. *Lancet Oncol* 2001;2:667-673
- 50.- Speden D, Nicklason F, Francis H, Ward J. The use of pamidronate in hypertrophic pulmonary osteoarthopathy (HPOA). *Aust N Z J Med* 1997;27(3):307-310
- 51.- Marie-Helene Guyot-Drouot, Elisabeth Solau-Gervais, Bernard Cortet, Xavier Deprez, Patrick Chastanet, Anne Cotten, Bernard Delcambre, Rene-Marc Flipo. Rheumatologic manifestations of pachydermoperiostosis and preliminary experience with bisphosphonates. *J Rheumatol* 2000;27:2418-23
- 52.- Luker A, Garske, Scott C, Bell. Pamidronate Results in Symptom Control of Hypertrophic Pulmonary Osteoarthopathy in Cystic Fibrosis. *Chest* 2002;121:1363-1364
- 53.- Takaomi Suzuma, Takeo Sakurai, Goro Yoshimura, Teiji Umemura, Takeshi Tamaki, Tatsuya Yoshimashu, Yasuaki Naito. Pamidronate-induced remission of pain associated with hypertrophic pulmonary osteoarthopathy in chemoendocrine therapy-refractory inoperable metastatic breast carcinoma. *Anti-Cancer Drugs* 2001;12:731-734
- 54.- Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthopathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004;23:330-332
- 55.- Bhansali A, Singh R, Sriraam M, Bhadada S. Pachydermoperiostitis and bisphosphonates. *J Assoc Physicians India* 2006;540:340

- 56.- Thiébaud D, Sauty A, Burckhardt P, et al. An *in-vitro* and *in-vivo* study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997;61:386-392
- 57.- Sauty A, Pecherstorfer M, Zimmet-Roth I, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment *in vitro* and in patients with malignancy. *Bone* 1996;33:304-306
- 58.- Pietschmann P, Stohlawetz P, Brosch S, et al. The effect of alendronate on cytokine production, adhesion molecule expression, and transendothelial migration of human peripheral blood mononuclear cells. *Calcif Tissue Int* 1998;63:325-330
- 59.- Richards PJ, Amos N, Williams AS, et al. Pro-inflammatory effects of the aminobisphosphonate ibandronate *in vitro* and *in vivo*. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:984-991
- 60.- Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, Van der Pluijm G, et al. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1995;10:956-962
- 61.- Lissoni P, Cazzaniga M, Barni S, et al. Acute effects of pamidronate administration on serum levels of interleukin-6 in advanced solid tumour patients with bone metastases and their possible implications in the immunotherapy of cancer with interleukin-2. *Eur J Cancer* 1997;33:304-306
- 62.- Semanza G. Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med* 2003;54:17-28