



# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



## Revisión

# Tratamiento de la enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico

Mariano Andrés\* y Paloma Vela

Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2010

Aceptado el 21 de abril de 2010

#### Palabras clave:

Enfermedades por cristales de pirofosfato cálcico

Antiinflamatorios

Condrocálcinosis

Artropatías inflamatorias

### RESUMEN

A pesar de los grandes avances en el entendimiento de la patogenia, fisiopatología o tratamiento de muchas otras enfermedades reumáticas, la enfermedad por cristales de PFC sigue siendo una de las grandes olvidadas, pese a su elevada presencia en nuestras consultas. Su tratamiento se basa principalmente en fármacos no testados en estudios de suficiente calidad, lo que obliga al clínico a guiarse por los resultados de la práctica habitual. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la colchicina y los glucocorticoides (GCC) son los más empleados, generalmente con éxito. Pero en aquellos pacientes en los que no son eficaces, o no se pueden emplear por intolerancia o por estar contraindicados, es donde otros fármacos, como el metotrexato o los antipalúdicos, pueden resultar útiles.

© 2010 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Treatment of calcium pyrophosphate disease

#### ABSTRACT

Although major advances have been made in the understanding of the pathogenesis, physiopathology and treatment of many rheumatic diseases, calcium pyrophosphate disease (CPPD) is a glaring omission, despite its high prevalence in rheumatology clinics. Current treatment schemes have not been tested in high quality trials and consequently clinicians' decisions are based on clinical practice results. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine and corticosteroids are the most widely used drugs, usually with success. However, in some patients, these drugs are ineffective, contraindicated or cannot be used because of side effects. In these patients, other drugs, such as methotrexate or antimalarials, may be useful.

© 2010 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Calcium pyrophosphate disease

Anti-inflammatories

Chondrocalcinosis

Inflammatory arthropathies

### Introducción

La enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico (PFC) constituye una entidad no bien entendida, poco estudiada y para muchos confusa. A esto ha contribuido la nomenclatura utilizada, ya que términos como *pseudogota* o *condrocálcinosis* se han empleado como sinónimos (sobre todo por autores americanos) sin realmente serlo. Actualmente grupos de expertos abogan por unificar toda esta terminología, pero aún se encuentra en desarrollo.

En los años 50, Hollander y McCarty revolucionaron el estudio del líquido sinovial (LS) con la introducción de la microscopía de luz polarizada. McCarty<sup>1</sup> descubrió en algunos pacientes con episodios repetidos de monoartritis aguda la existencia de cristales de forma y birrefringencia diferentes a las del urato monosódico (UMS). Por técnicas de difracción de rayos X

identificó que estaban compuestos por pirofosfato cálcico dihidratado ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )

La presencia de cristales de PFC en las articulaciones no tiene repercusión clínica en la mayoría de los casos, evidenciándose únicamente por el hallazgo de calcificaciones lineales radiológicas en el cartílago articular (lo que se denomina *condrocálcinosis*). En la población de edad avanzada la prevalencia de condrocálcinosis radiológica es muy elevada, encontrándose en el 5–7% de la población de 60 años y en el 20–40% de los mayores de 80 años<sup>2–4</sup>; la mayor parte nunca presentará episodios de inflamación articular. La condrocálcinosis puede estar producida por otros tipos de cristales (como los de oxalato cálcico), pero el PFC es el responsable, con mucho, más frecuente.

Se identifican 3 formas clínicas de la enfermedad por PFC, en muchas ocasiones solapadas. La más frecuente es la artritis aguda, típicamente monoarticular, que cursa a brotes. En segundo lugar, puede verse una artritis persistente, que puede ser mono, oligo o poliarticular. Existe por último una forma de artropatía crónica degenerativa, en ocasiones muy destructiva, que afecta a pacientes más jóvenes y a articulaciones rara vez afectadas en la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drmarianoandres@gmail.com (M. Andrés).

artrosis primaria. Quizá esta forma singular de artrosis se deba al daño ocasionado por la formación de los cristales en el espesor del cartilago articular.

La enfermedad por PFC es una patología frecuente en la consulta de reumatología, aunque no disponemos de datos epidemiológicos precisos. De todas formas, esta presencia probablemente es aún mayor, ya que los pacientes con formas menos típicas de artritis por PFC, y que semejan en su presentación a otras artropatías inflamatorias<sup>5–8</sup>, pueden no ser correctamente identificados, dado el hábito extendido de basar el diagnóstico en datos clínicos y radiológicos, sin recurrir a la identificación de cristales en LS. Existen criterios para el diagnóstico de la enfermedad por PFC, definidos por McCarty<sup>9</sup>, aunque no se emplean de forma habitual en la práctica clínica.

## Tratamiento

Como consecuencia del pobre interés que la enfermedad por PFC ha suscitado dentro de la comunidad científica, hay una notable carencia de estudios de suficiente calidad sobre su tratamiento, por lo que los esquemas empleados actualmente se basan principalmente en los resultados de la práctica clínica.

### *Eliminación de los cristales*

Dada su similitud clínica con la gota, tradicionalmente se ha intentado aplicar la misma estrategia terapéutica. Pero hasta la fecha no se conoce ningún tratamiento capaz de disolver o eliminar los cristales de PFC del LS, hecho que llevaría necesariamente al control de las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad. Los resultados de algunos fármacos ensayados con este fin en la artropatía por PFC, como el probenecid<sup>10,11</sup>, el magnesio<sup>12</sup>, los fosfocitratos<sup>13</sup> o el ácido etilenediaminotetraacético (EDTA), son muy poco alentadores. También se sabe que en los casos de artropatía por PFC asociada a un proceso subyacente (como el hiperparatiroidismo o la hemocromatosis), el control de éste no influye en el pronóstico articular. Por todo esto, el manejo de la enfermedad por PFC queda relegado al control de la inflamación.

### *Control de la inflamación*

La mayor parte de los pacientes necesitan tratamiento sólo durante el episodio agudo de artritis. No hay estudios especialmente dirigidos al respecto, pero los fármacos más empleados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los glucocorticoides (GCC). En nuestra experiencia la infiltración intraarticular con GCC de depósito (Ej. acetónido de triamcinolona) permite un control rápido y seguro del ataque. En algunos pacientes, sobre todo en aquellos con inflamación poliarticular, el uso de GCC de depósito por vía intramuscular puede resultar eficaz. Roane<sup>14</sup> comprobó en un estudio prospectivo no controlado su eficacia, aunque la mayor parte de los ataques incluidos fueron monoarticulares. La colchicina, tanto por vía oral como por vía intravenosa, se ha mostrado eficaz en casos aislados y pequeños estudios<sup>15–17</sup> en el control del episodio agudo, pero su uso estaría limitado principalmente por los frecuentes efectos adversos que provoca con las dosis empleadas.

Aquellos pacientes con formas de artritis persistente o muy recurrente (criterio no claramente definido), son candidatas a tratamiento de mantenimiento. A pesar de la ausencia de estudios controlados y aleatorizados, los AINE y la colchicina se emplean de forma extensa en la práctica clínica, con buenos resultados<sup>18,19</sup>. A diferencia del tratamiento del episodio agudo, los AINE como

mantenimiento se emplean a dosis algo inferiores (por ejemplo, naproxeno 250–500 mg/d, indometacina 25 mg/d o meloxicam 7,5 mg/d). Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) estarían indicados en pacientes con antecedentes de gastropatía o riesgo de sangrado, pero no han sido estudiados de forma directa. La colchicina se emplea a dosis bajas (entre 0,5–2 mg/d), con excelentes resultados<sup>20,21</sup> y buena tolerancia. Se puede intentar el tratamiento a días alternos en pacientes intolerantes. El uso prolongado de GCC debe ser evitado por sus efectos adversos asociados.

En algunos pacientes los tratamientos convencionales no resultan eficaces (sobre todo en las formas poliarticulares persistentes), son mal tolerados o no se pueden emplear por existir comorbilidades asociadas (recordemos que generalmente son pacientes de edad avanzada). En este subgrupo no numeroso, pero sí difícil de manejar en la práctica clínica, es necesario un tratamiento mantenido y bien tolerado que permita controlar la enfermedad.

McCarty observó de forma accidental que formas de artritis crónicas por PFC, inicialmente confundidas con otras artropatías inflamatorias crónicas (como la artritis reumatoide –AR), habían respondido al tratamiento inmunosupresor. En el año 2007, Chollet-Janin y colaboradores<sup>22</sup> comunicaron su experiencia con el metotrexate (MTX) en 5 pacientes con poliartritis crónica o recurrente grave por PFC refractaria a tratamiento convencional. Con un seguimiento medio de más de 4 años, hubo una reducción drástica de la frecuencia de ataques, del recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, y de la intensidad del dolor. Los marcadores séricos inflamatorios prácticamente se normalizaron. En 3 de los pacientes la reducción o retirada del MTX supuso una intensificación de los síntomas. La tolerancia del tratamiento fue excelente, sin registrarse efectos adversos graves.

En nuestra experiencia, el MTX es un fármaco útil en formas refractarias de artritis por PFC. En una comunicación reciente presentamos los resultados de 8 pacientes que habían recibido MTX, asociado en 7 de ellos a colchicina (que previamente se había mostrado ineficaz en el control de la inflamación)<sup>23</sup>: la eficacia global del tratamiento fue satisfactoria (tabla 1), evaluada por el paciente mediante una escala visual analógica (EVA) de 10 cm, y por sus médicos mediante una escala semicuantitativa tipo Likert. Se registraron 2 retiradas del tratamiento, ambas por efectos adversos (elevación de transaminasas en un paciente, y estomatitis y aplasia medular en otro), resueltos tras su interrupción, aunque el segundo requirió suplementación con ácido fólico.

Se desconoce el mecanismo por el cual el MTX es eficaz en la artritis por PFC, aunque es razonable pensar que sea similar a su modo de acción en la AR. Generalmente se emplean dosis inferiores a las comúnmente utilizadas en la AR, debido en primer lugar a la avanzada edad de los pacientes, con mayor comorbilidad y riesgo de toxicidad, y en segundo lugar, a que probablemente esta entidad requiere una menor dosis para el control de la inflamación.

Aunque los resultados con MTX son prometedores, hay que tener en cuenta el carácter retrospectivo de los estudios, con sus limitaciones inherentes: sería deseable poder confirmar su utilidad mediante estudios prospectivos controlados. Mientras tanto, parece razonable considerar su uso en formas refractarias de artritis por PFC.

Los antipalúdicos (como la hidroxiquina [HCQ]) han sido también empleados en la artritis por PFC. En 1997, Rothschild y et al<sup>24</sup> realizaron un estudio con HCQ (400 mg/d en dosis ascendente) controlado con placebo, doble ciego, en pacientes con artritis crónicas y datos radiológicos sugestivos de PFC, sin limitar por gravedad, duración o refractariedad. Tras 6 meses de seguimiento, encontraron una significativa reducción en el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas en el grupo

**Tabla 1**  
Características, eficacia y seguridad del MTX en artritis por PFC refractaria

Sexo/Edad (años)	Forma clínica	MTX: Dosis máxima y vía de administración (mg/sem)	Tiempo en MTX (meses)	Evaluación del médico	Opinión del paciente	Efectos Adversos
Hombre/69	Poliartritis	12,5 vo	7	Excelente	8	Leucopenia leve
Mujer/65	Oligoartritis	7,5 vo	12	Buena	7	No
Mujer/59	Poliartritis	20 vo	18	Buena	6	No
Mujer/83	Oligoartritis	10 sc	18	Buena	9	No
Mujer/46	Monoartritis	15 sc	10	Regular	8	No
Hombre/76	Poliartritis	20 sc	12	Excelente	8	No
Mujer/70	Oligoartritis	15 vo	48	Regular	5	Elevación de transaminasas Estomatitis y Aplasia medular
Mujer/81	Poliartritis	15 vo	9	Buena	9	

tratado con HCQ, sin efectos adversos destacables. En una extensión abierta posterior del estudio, el 85% de los pacientes que no respondieron a placebo lo hicieron a HCQ. Los antiplácuticos pueden, por tanto, tener utilidad en algunos pacientes.

Recientemente se han comunicado casos aislados donde se muestra la utilidad del inhibidor de la interleucina 1 (IL-1), anakinra, en formas refractarias de enfermedad por PFC<sup>25,26</sup>. Su uso se justifica por la relación de esta citoquina en el proceso inflamatorio desencadenado por los cristales<sup>27</sup>. Dada la escasez actual de datos, el coste y los potenciales efectos adversos del tratamiento, consideramos que, por el momento, este tipo de fármacos debe quedar relegado a una última opción tras el fracaso de todos los demás recursos terapéuticos. No hay datos en la literatura sobre el uso de fármacos anti-TNF u otros inmunosupresores.

En resumen, ante la imposibilidad actual de eliminar los cristales de PFC del LS, el objetivo del tratamiento de la enfermedad por cristales de PFC continúa siendo el control de la inflamación, empleando los AINE, la colchicina y los GCC para tal fin, con buenos resultados. En los casos refractarios o intolerantes, vale la pena recurrir al MTX o a los antiplácuticos, aunque su eficacia debería ser confirmada en estudios prospectivos y controlados de mayor calidad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Kohn NN, Hugues RE, McCarty Jr DJ, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the "pseudogout syndrome". II. Identification of crystals. *Ann Intern Med.* 1962;56:738–45.
- Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:513–8.
- Sanmartí R, Pañella D, Brancós MA, Canela J, Collado A, Brugués J. Prevalence of articular chondrocalcinosis in elderly subjects in a rural area of Catalonia. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:418–22.
- Felson DT, Andersson JJ, Naimark A, Kannel W, Meenan RF. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham study. *J Rheum.* 1989;16:1241–5.
- Song JS, Lee YH, Kim SS, Park W. A case of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease as an acute polyarthritis. *J Korean Med Sci.* 2002;17:423–5.
- Sander O, Scherer A. Mimicry of a rheumatoid nodule by tophaceous pseudogout at the elbow. *J Rheumatol.* 2008;35:1419.
- Layfer LF, Katz R, Golden H. Chondrocalcinosis simulating ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1978;240:55–6.
- Pego-Reigosa JM, Rodríguez-Rodríguez M, Hurtado-Hernández Z, Gromaz-Martin J, Taboas-Rodríguez D, Millán-Cachinero C, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease mimicking polymyalgia rheumatica: a prospective followup study of predictive factors for this condition in patients presenting with polymyalgia symptoms. *Arthritis Rheum.* 2005;53:931–8.
- Resnick D, Hiwaygama G, Georgen TG, Utsinger PD, Shapiro RF, Haselwood DH, et al. Clinical radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CCPD): pseudogout. *Radiology.* 1977;122:1–15.
- Smith EE, Dixon A. Letter: Probenecid in chondrocalcinosis articularis. *Lancet.* 1976;2:376–7.
- Rosenthal AK, Ryann LM. Probenecid inhibits transforming growth factor-beta 1 induced pyrophosphate elaboration by chondrocytes. *J Rheumatol.* 1994;21:896–900.
- Doherty M, Dieppe PA. Double blind, placebo, controlled trial of magnesium carbonate in chronic pyrophosphate arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(Suppl 1):106.
- Sun Y, Reuben P, Wenger L, Sallis JD, Demadis KD, Cheung HS. Inhibition of calcium phosphate-DNA coprecipitates induced cell death by phosphocitrates. *Front Biosci.* 2005;10:803–8.
- Roane DW, Harris MD, Carpenter MT, Finger DR, Jarek MJ, Alloway JA, et al. Prospective use of intramuscular triamcinolone acetate in pseudogout. *J Rheumatol.* 1997;24:1168–70.
- Meed SD, Spilberg I. Successful use of colchicine in acute polyarticular pseudogout. *J Rheumatol.* 1981;8:689–91.
- Spilberg I, McLain D, Simchowicz L, Berney S. Colchicine and pseudogout. *Arthritis Rheum.* 1980;23:1062–3.
- Moskowitz RW, Katz D. Chondrocalcinosis and chondrocalcinosis (pseudogout syndrome). Analysis of twenty-four cases. *Am J Med.* 1967;43:322–34.
- Abramson SB. Treatment of gout and crystal arthropathies and uses and mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4:295–300.
- Announ N, Guerne PA. Treating difficult crystal pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Current Rheum Rep.* 2008;10:228–34.
- González T, Gantes M. Prevention of acute attacks of pseudogout with oral colchicine. *J Rheumatol.* 1987;14:632–3.
- Spillitis TE. Colchicine and chronic pseudogout. *Arthritis Rheum.* 1981;24:862–3.
- Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease. *Arthritis Rheum Feb.* 2007;56:688–92.
- Sivera F, Andres M, Lopez-Gomez JM, Vela P, Pascual E. Methotrexate as an Alternative for Refractory Calcium Pyrophosphate Arthropathy. [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl 10):1099.
- Rothschild B, Yakubov LE. Prospective 6-month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of CPDD. *Compr Ther.* 1997;23:327–31.
- McGonagle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2008;58:631–3.
- Announ N, Palmer G, Guerne PA, Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine.* 2009;76:424–6.
- Martino F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440:237–41.