

Utilidad del pamidronato en el tratamiento de la artropatía de Charcot

Mireia Moreno, Jordi Gratacós, Enrique Casado, Carlos Galisteo, Cristóbal Orellana y Marta Larrosa

Unidad de Reumatología. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Barcelona. España.

Objetivo: Investigar la utilidad del pamidronato en el tratamiento de la neuroartropatía en fase activa.

Material y métodos: Estudio prospectivo, abierto, con un seguimiento de 12 meses. En un período de 3 años todos los pacientes con neuroartropatía activa visitados en la unidad de reumatología recibieron tres infusiones de pamidronato a los 0, 2 y 4 meses. Se realizó valoración clínica, de marcadores de remodelado óseo en sangre y orina, radiografía simple y gammagrafía ósea cuantitativa antes y después del tratamiento.

Resultados: Se incluyó a 7 pacientes (4 varones y 3 mujeres), con una media de edad de 51,3 (30-64) años. La enfermedad de base fue diabetes mellitus en 4 casos, siringomielia en 2 y neuropatía sensitiva autonómica en 1. Las articulaciones afectadas fueron hombro, tobillo, tarsianas, metatarsofalángicas y metacarpofalángicas. Todos los pacientes mostraron una rápida resolución de los síntomas, con una clara reducción de todos los marcadores de remodelado óseo siendo estadísticamente significativa en el caso del NTX y piridolina en orina ($p = 0,04$ y $p = 0,03$, respectivamente). Seis de los 7 pacientes mostraron una mejoría radiológica. La gammagrafía cuantitativa mostró una reducción evidente de la captación. No se observaron efectos adversos importantes.

Conclusiones: El pamidronato parece un tratamiento útil para la artropatía de Charcot independientemente de la enfermedad de base. El diagnóstico precoz y la administración rápida del tratamiento puede evitar complicaciones articulares graves.

Palabras clave: Charcot. Bisfosfonatos. Neuroartropatía. Pamidronato.

Usefulness of Pamidronate in the Treatment of Charcot's Arthropathy

Objective: To investigate the usefulness of pamidronate in the management of active Charcot's arthropathy.

Material and methods: Open prospective study with a follow-up of 12 months, including patients with active neuroarthropathy seen over a period of 3 years in our rheumatology unit. Patients received three pamidronate infusions at 0, 2, and 4 months. Clinical assessment, serum and urine bone turnover markers, radiological exam, and scintigraphy were performed before and after treatment.

Results: Seven patients were included (4F/3M), mean age, 51.3 years (30-64). The underlying disease was diabetes mellitus in 4 cases, syringomyelia in 2, and sensory and autonomic neuropathy in 1. The joints affected were shoulder, ankle, tarsians, metacarpophalangeal, and metatarsophalangeal. All patients showed a rapid resolution of clinical symptoms, with a clear reduction of all bone remodeling markers that achieved statistical significance for urine NTX and urinary pyridoline ($P=0.04$ and $P=0.03$, respectively). Six of 7 patients disclosed at the end of follow-up a radiological healing. Quantitative scintigraphy showed a clear reduction of the bone ^{99m}Tc uptake. No important side effects were reported.

Conclusions: Pamidronate appears as a useful treatment for neuroarthropathy independently of the underlying disease. A rapid diagnosis and early pamidronate treatment could avoid severe articular consequences.

Key words: Charcot. Bisphosphonates. Neuroarthropathy. Pamidronate.

Correspondencia: Dra. M. Moreno.
Unidad de Reumatología. Hospital de Sabadell.
Institut Universitari Parc Taulí (UAB).
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: mmorenoma@csppt.es

Manuscrito recibido el 5-4-2007 y aceptado el 19-9-2007.

Introducción

La artropatía de Charcot es una entidad devastadora e incapacitante que aparece en pacientes afectados de neuropatía sensitiva secundaria a enfermedades como diabetes mellitus, siringomielia y otras. La fisiopatogenia

de la neuroartropatía es poco conocida. Probablemente, exista un factor predisponente como la neuropatía sensitiva sobre la que actúa un factor desencadenante como un traumatismo o infección que, en algunos pacientes determinados, activa el inicio de una cascada inflamatoria liderada por el incremento de la actividad osteoclástica. Típicamente se presenta como un proceso inflamatorio con calor, dolor, hinchazón articular y eritema, por lo que se puede remitir a los servicios de reumatología para valoración, lo que constituye un desafío terapéutico dado los pobres resultados obtenidos con el tratamiento convencional, especialmente en los casos avanzados.

Los bisfosfonatos son unos potentes inhibidores de la actividad osteoclástica por lo que deberían ser una buena alternativa terapéutica teniendo en cuenta las teorías aceptadas sobre etiopatogenia del proceso¹. Hay pocos estudios que indiquen la utilidad de los bisfosfonatos en la neuroartropatía y no se ha publicado ninguna serie en revistas de reumatología. Por otra parte, en ninguno de los trabajos publicados se ha investigado el efecto de los bisfosfonatos de forma conjunta en clínica, radiología, gammagrafía ósea y marcadores de remodelado óseo. Por este motivo decidimos analizar el efecto del pamidronato intravenoso en todos estos parámetros en pacientes con artropatía de Charcot.

Material y métodos

Diseño del estudio

El estudio consiste en un protocolo terapéutico abierto y prospectivo con un seguimiento de 12 meses. Se incluyó, consecutivamente, a todos los pacientes con el diagnóstico de artropatía de Charcot activa a quienes se valoró en nuestra unidad de reumatología a lo largo de 3 años (noviembre de 2002 a septiembre de 2005). El comité ético de nuestro hospital aprobó el protocolo y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Los pacientes incluidos en este protocolo recibieron tres infusiones intravenosas de pamidronato a los 0, 2 y 4 meses. La dosis fue de 60 o 90 mg dependiendo del peso del paciente (menos de 70 o más de 70 kg, respectivamente). Además, a todos los pacientes se les aplicó el tratamiento tradicional de inmovilización. Definimos neuroartropatía activa según la clínica del paciente y la imagen (radiología simple y/o gammagrafía). El criterio clínico se basó en la presencia de calor, dolor, hinchazón articular con o sin eritema, y los criterios radiológicos, en la presencia de resorción de las superficies articulares, fracturas, quistes periarticulares, erosiones y/o subluxación/luxación articular. Los criterios gammagráficos se basaron en la presencia de hipercaptación en la articulación afectada. Todos los pacientes incluidos tenían una función renal

con valores dentro de la normalidad (creatinina, 0,7-1,2 mg/dl para varones y 0,5-0,9 mg/dl para mujeres) y tenían neuropatía periférica sensitiva diagnosticada por un neurólogo y confirmada por electromiografía (EMG).

Se controló a todos los pacientes durante un año. La evaluación clínica se realizó en cada visita (0, 2, 4, 6 y 12 meses) y los marcadores de remodelado óseo, radiografía simple (dos proyecciones radiológicas simples de la articulación afectada) y gammagrafía ósea (gammagrafía ósea cuantitativa de tres fases con tecnecio-99) se practicaron al inicio del tratamiento y al final del seguimiento (12 meses). El estudio de los marcadores de remodelado óseo incluía la determinación en sangre de fosfatasa alcalina (FA, 40-129 U/l, colorimetría, Roche; Mannheim, Alemania), fosfatasa alcalina ósea (FAO, 5,5-21,9 µg/l, enzimoimmunoanálisis EIA, Beckman Coulter; Fullerton, California) y en segunda orina de la mañana y en ayunas se determinó N-telopéptido tipo I de colágeno (NTX, 3-63 nmol/mmol, enzimoimmunoanálisis EIA; Wampole, Princeton, New Jersey, Estados Unidos), piridolina (26-91 nmol/mmol, HPLC, CromSystems; Munich, Alemania) y desoxipiridolina (3-21 nmol/mmol, HPLC, CromSystems; Múnich, Alemania).

Resultados

El estudio incluyó a 7 pacientes (tabla 1) con una media de edad de 51,3 (30-64) años. La enfermedad de base fue diabetes mellitus en 4 casos, siringomielia en 2 casos y neuropatía sensitiva autonómica en 1 caso. Las articulaciones afectadas fueron en 3 casos tarsometatarsales y/o intertarsales; en 1, metatarsofalángica; en 1, tobillo; en 1, metacarpofalángica, y en 1, hombro. Dos de los pacientes diabéticos (casos 4 y 6) presentaban de forma concomitante artritis séptica en las articulaciones intertarsales. El diagnóstico de artritis séptica concomitante se llevó a cabo por la presencia de una úlcera activa en el pie y positividad en el cultivo para *Pseudomonas aeruginosa* en el caso 4 y para *Staphylococcus aureus* en el caso 6. En estos 2 pacientes se añadió antibioticoterapia específica para cada caso además del tratamiento con pamidronato.

Todos los parámetros clínicos (dolor, hinchazón, eritema) mejoraron rápidamente después de la primera infusión, y fue el efecto más precoz observado tras la administración de pamidronato.

Los marcadores de remodelado óseo se recogieron de forma completa en 5 de los 7 pacientes. A pesar de que no todos los marcadores estaban aumentados por encima de la normalidad en la determinación basal, sí que todos ellos mostraron un descenso tras el tratamiento, que fue estadísticamente significativo en el caso de NTX en orina y piridolina en orina (tabla 2). Todos los

TABLA 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con artropatía de Charcot

Caso	Sexo	Diagnóstico etiológico	Articulación afectada	Radiografía simple		Gammagrafía ósea*
				Antes del tratamiento	Después del tratamiento	
1	Mujer	Siringomielia	Hombro I	Normal	Destrucción articular	Sí (40,71%)
2	Varón	Diabetes mellitus	Tobillo I	Fragmentación, subluxación, eburneación	Deformidades, esclerosis	Sí (43,46%)
3	Mujer	Siringomielia	1-3 MCF D	Normal	Normal	Sí (14,35%)
4	Mujer	Diabetes mellitus	Tarso I	Fragmentación, subluxación, pérdida de contornos definidos, eburneación	Esclerosis, contornos definidos, deformidades	NR
5	Varón	Diabetes mellitus	Tarso I	Fragmentación, eburneación, aumento de partes blandas	Esclerosis	NR
6	Varón	Diabetes mellitus	TarsoD, Tobillo D, MTF D	Fragmentación, subluxación, pérdida de contornos definidos, eburneación	Esclerosis, contornos definidos, deformidades	NR
7	Mujer	Neuropatía autonómica	MTF 2-3-4 D	Resorción de MTF	Esclerosis, contornos definidos	NR

D: derecho; I: izquierdo; MCF: metacarpofalange; MTF: metatarsofalange; NR: no realizado.

*Gammagrafía ósea cuantitativa con tecnecio 99; los datos presentan el porcentaje de cambios en cuentas totales después del tratamiento.

TABLA 2. Marcadores de metabolismo mineral óseo

	FA Antes/después*	FA ósea Antes/después*	Or-NTX Antes/después*	Or-Pir Antes/después*	Or-D-Pir Antes/después*
Caso 1	88/67	16/9,9	50,6/9,4	146/86	19/8,5
Caso 4 + inf	94/81	ND	77,3/36,1	110,4/68	13,8/5,9
Caso 5	91/95	10,1/9,5	36,5/48,5	74,5/50,8	7,7/6,3
Caso 6 + inf	1034/238	106/38,8	136/81,9	186/126	331/10,9
Caso 7	63/48	ND	64/26	37/37	6,3/7,9
MD (IC del 95%)/p	-168 (-604 a 267)/NS	-24 (-115 a 66,6)/NS	-32 (-64 a -1,46)/0,04	-37 (-68 a -5,4)/0,03	-67 (-242 a 107)/NS

FA: fosfatasa alcalina (40-129 U/l); FA ósea: fosfatasa alcalina ósea (5,5-21,9 µg/l); Or-NTX: Cross-linked N-telopéptidos de tipo I colágeno en orina (3-63 nmol/mmol); Or-Pir: piridinolina en orina (26-91 nmol/mmol); Or-D-Pir: deoxipiridinolina en orina (3-21 nmol/mmol); Antes/después: antes y después del tratamiento con pamidronato; ND: sin datos; + inf: con infección concomitante; MD: diferencia media; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo. Distribuciones analizadas con el test de Wilcoxon.

pacientes, excepto uno, mostraron una mejoría radiológica con una marcada esclerosis y una reconstrucción de la cortical ósea (figs. 1 y 2). Sólo la paciente con siringomielia y afectación del hombro por la neuroartropatía no mostró mejoría radiológica (caso 1).

En los tres casos de los que disponemos de gammagrafía ósea cuantitativa valorable se observó una disminución de la captación de ⁹⁹Tc después del tratamiento (tabla 1); esta disminución fue mayor del 40% en 2 de los pacientes.

El tratamiento fue bien tolerado y sólo 2 pacientes presentaron efectos adversos leves, náuseas y fiebre, que no supuso la interrupción del tratamiento en ningún caso.

Discusión

Los resultados expuestos muestran que el pamidronato intravenoso no sólo mejora los síntomas de la neuroartropatía, sino que además detiene la progresión de la enfermedad, en la mayoría de los casos, como muestran los resultados radiológicos.

Es interesante puntualizar que nuestro estudio no incluye exclusivamente pacientes diabéticos con artropatía de Charcot, por lo que los resultados obtenidos muestran que el pamidronato intravenoso puede ser un tratamiento útil para la artropatía de Charcot independientemente de la enfermedad de base.



Figura 1. Tarso izquierdo con artropatía de Charcot activa antes del tratamiento con pamidronato. Se observa fragmentación, subluxación, reabsorción y pérdida de contornos bien definidos.



Figura 2. Tarso izquierdo en el mismo paciente que aparece en la figura 1 después del tratamiento con pamidronato. Se puede observar una mejoría radiológica en forma de esclerosis y definición de contornos.

Nuestros resultados coinciden con los expuestos en estudios previos donde usaban diferentes bisfosfonatos y pautas de tratamiento²⁻⁶. Nosotros decidimos usar pamidronato intravenoso por su conocida actividad antirresortiva prolongada. La pauta de tratamiento se escogió teniendo en cuenta las diferentes pautas utilizadas previamente en estudios publicados y de las pautas usadas para el tratamiento de la enfermedad de Paget, otra entidad ósea caracterizada por el aumento de la actividad osteoclástica^{7,8}. Tras el tratamiento con pamidronato observamos una rápida mejoría clínica, seguida de la reducción de los marcadores de remodelado óseo, especialmente aquellos relacionados con la resorción ósea, lo que indica que la inhibición de los osteoclastos desempeña un importante papel en la mejoría clínica de estos

pacientes. Los datos observados coinciden con estudios previos⁵⁻⁹ y refuerzan las teorías de la etiopatogenia de la artropatía de Charcot que defienden que la actividad osteoclástica tiene un papel clave en la severidad y destrucción de la enfermedad¹⁻¹⁰. En uno de los casos (caso 3) el tratamiento con pamidronato se pudo administrar de forma muy precoz consiguiendo frenar el proceso antes de que éste llegase a producir daño radiológico. Este hallazgo indica que el tratamiento es tanto más efectivo en evitar la destrucción ósea cuanto antes se administre. Pero, desafortunadamente, la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio presentaban una fase avanzada de la enfermedad de Charcot con destrucción ósea evidente en la radiografía simple, un hecho común en una enfermedad que está infradiagnosticada. Sin embargo,

incluso en estos casos el pamidronato parecía frenar la progresión de la enfermedad, como se muestra en las radiografías del seguimiento, en todos los casos excepto en uno: un caso (caso 1) con artropatía localizada en hombro y secundaria a siringomielia, que muestra una progresión en la destrucción ósea a pesar de la mejoría clínica evidente y de la mejoría también evidente en los marcadores de remodelado óseo. En este sentido, debemos aceptar que el tratamiento con pamidronato puede ser ineficaz o sólo parcialmente eficaz en algunos casos de artropatía de Charcot. Probablemente la actividad osteoclástica en grandes articulaciones sea más difícil de frenar, y que requiera de otro fármaco más potente o unas dosis mayores de tratamiento.

Nuestra serie incluyó a 2 pacientes (casos 2 y 5) con infección concomitante. En ambos casos la combinación del pamidronato con el tratamiento antibiótico tuvo excelentes resultados terapéuticos. Aunque no se puede excluir el efecto beneficioso del antibiótico, hace pensar que la combinación de antibiótico y bisfosfonatos es la mejor opción en estos casos; ya que consigue erradicar el posible factor desencadenante del proceso e inhibe la actividad osteoclástica de forma simultánea; de esta manera se evita las complicaciones posteriores graves e incapacitantes.

La gammagrafía ósea cuantitativa con ^{99}Tc en tres fases es una técnica usada normalmente para el diagnóstico de la enfermedad pero no para su seguimiento. Nuestro estudio muestra una clara reducción de la actividad después del tratamiento con pamidronato en los casos en que se dispone de datos valorables, aunque en ninguno de ellos la captación se normalizó. Los resultados observados coinciden con los expuestos previamente sobre la artropatía de Charcot¹¹.

El estudio presenta algunas limitaciones como: *a)* el número de pacientes incluidos y el diseño del estudio (protocolo terapéutico abierto): en este sentido, aunque todos los pacientes combinaban la inmovilización tradicional y los bisfosfonatos, la posibilidad de que el efecto beneficioso más notable se debiera a la inmovilización es remota dado que estos pacientes fueron remitidos a nuestro servicio después de intentar tratamiento con inmovilización sin obtener la respuesta adecuada. Por otro lado, las variables usadas para evaluar la respuesta

terapéutica (marcadores bioquímicos y especialmente hallazgos radiológicos) son variables objetivas con nula influencia en el efecto placebo, y *b)* el período de seguimiento corto no nos permite excluir la reactivación de la enfermedad o la pérdida de eficacia del fármaco y la necesidad de retratamiento en un futuro.

En conclusión, nuestros datos muestran que el pamidronato intravenoso es un tratamiento útil para la artropatía de Charcot independientemente de la enfermedad de base. En estos casos, un diagnóstico precoz y la rápida administración del fármaco podría evitar un daño articular grave e irreversible.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a las diplomadas en enfermería E. Fernández y C. Aymerich por su ayuda en este estudio y su inestimable trato a los pacientes.

Bibliografía

1. Jeffcoate WJ, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*. 2005;366:2058-61.
2. Selby PL, Boulton AJ. Bisphosphonates: a new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? *Diabet Med*. 1994;11:28-31.
3. Pitocco D, Caputo S, Mancini L, Collina CM, Manto A, Caradonna P, et al. Six-months treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2005;28:1214-5.
4. Anderson JJ, Holtzman JJ, Jacobs AM. Bisphosphonates for the treatment of Charcot neuroarthropathy. *J Foot Ankle Surg*. 2004;43:285-9.
5. Jude EB, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2001;44:2032-7.
6. Jude EB. Medical treatment of Charcot's arthropathy. *J Am Pediatr Med Assoc*. 2002;92:381-3.
7. Tucci JR, Bontha S. Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Endocr Pract*. 2001;7:423-9.
8. Siris ES. Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1061-5.
9. Gough A, Abraha H, Li F, Purewal TS, Foster AV, Watkins PJ, et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 1997;14:527-31.
10. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45:1085-96.
11. Mc Gill M, Bolton T, Ionnou K, Uren R, Yue DK. Response of Charcot's arthropathy to contact casting: assessment by quantitative techniques. *Diabetologia*. 2000;43:481-4.