

Artrosis

Cátedra de Cronicidad
SEMERGEN-Universidad Europea

Dra Milagros González Béjar

Dr Andrés Gimeno

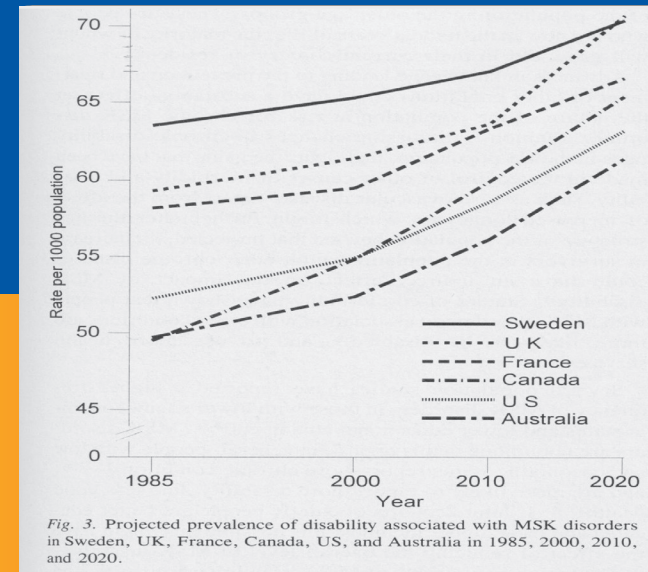
Dr Sergio Giménez

GRUPO DE APARATO LOCOMOTOR. SEMERGEN

Artrosis: EPIDEMIOLOGIA

- El estudio Episer de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre prevalencia de las enfermedades reumáticas indicaba:
 - ➔ Prevalencia del 10,2% de artrosis sintomática de rodilla en >20 años.
 - ➔ Entre el 70 - 85% de la población adulta sufre dolor de espalda alguna vez en su vida (debido a degeneración articular).
- La Organización Mundial de la Salud estima que la artrosis se convertirá en la cuarta causa de discapacidad en 2020.

Enfermedad	Prevalencia total (%)	Personas en España	Mujeres (%)	Hombres (%)
Lumbalgia*	14,8	6.000.000	17,8	11,3
Osteoporosis*	10,5	4.320.000	15,6	8,4
Artrosis de rodilla*	10,2	4.200.000	14,0	5,7
Artrosis de manos*	6,2	2.500.000	9,5	2,3
Artrosis de cadera†	4,0	2 000.000	4,0	4,0
Fibromialgia*	2,4	900.000	4,2	0,2
Artritis reumatoide*	0,5	200.000	0,8	0,2
Espondilitis anquilosante†	0,1	41.000	0,01	1,0
Lupus eritematoso sistémico*	0,009	37.000	0,01	0,0001

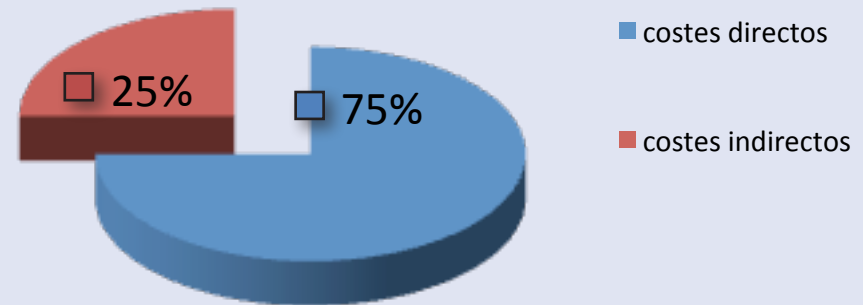


Impacto socio-económico

- El gasto anual del dolor lumbar representa el 2% PIB y la artrosis rodilla y cadera el 0,5% del PIB.
- Fibromialgia : 10.000 euros/paciente y año.

Más de 10 millones de consultas anuales en Atención Primaria se deben a EMEs

La AR consume en España
590 millones de € / año



1. Estudio Coste-CV.AR. Carmona, et al, 2001
2. Estudio Artrocad. Loza et al, Arthritis Rheum 2009
3. Rivera et al. Clin Exp Rheumatol, 2009

Artrosis: EPIDEMIOLOGIA

Alta prevalencia en la población (22%).

Expectativas de crecimiento .

Alta frecuentación.

Alto riesgo de discapacidad (en parte prevenible).

Alto impacto personal, familiar y social.

Grave impacto laboral: primera causa de IT.

Gran consumo recursos socio-sanitarios (gastos superiores a 4.700 millones de euros anuales en nuestro país).

Variabilidad en su manejo.

Frecuentación:

- 25 % consultas en Atención Primaria.
- 50 % de las consultas de aparato locomotor.
- 15% asistencias en Urgencias Hospitalarias.
- Porcentaje mayor de mujeres (3:1).
- Mayor incidencia en pacientes de 60 a 69 años.



Artrosis: FISIOPATOLOGIA

- Elemento clave en la homeostasis del cartílago: el condrocito.
- Condrocito:
 - ➔ responsable del metabolismo de la matriz cartilaginosa.
 - ➔ la síntesis y la destrucción deben guardar un equilibrio.
- Patogénesis: Degradación del cartílago articular (tanto del hueso subcondral como de la sinovial).
- El proceso patogénico tendría evolutivamente cuatro fases:
 - ➔ Fase 1: actuación de los factores etiológicos.
 - ➔ Fase 2: degradación de la matriz, inflamación y cambios reparativos.
 - ➔ Fase 3: cambios en sinovial, cartílago y sinovial.
 - ➔ Fase 4: manifestaciones clínicas (dolor), impotencia funcional y destrucción articular.

Figura 1. Homeostasis de la matriz cartilaginosa

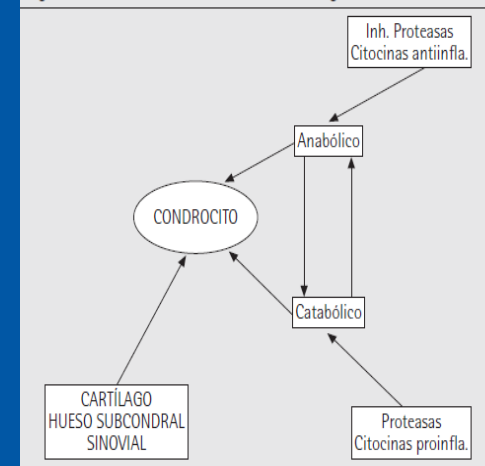
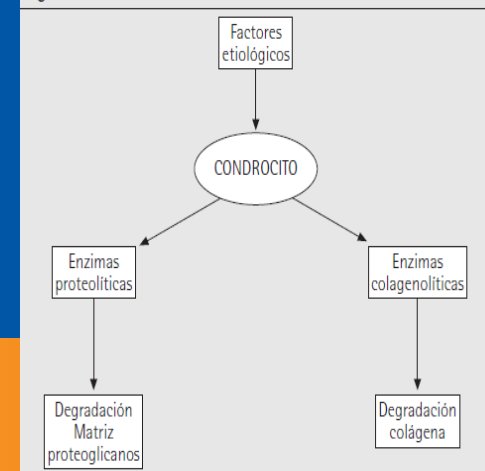


Figura 2



Artrosis:

FISIOPATOLOGIA

FACTORES DE RIESGO

Factores genéticos

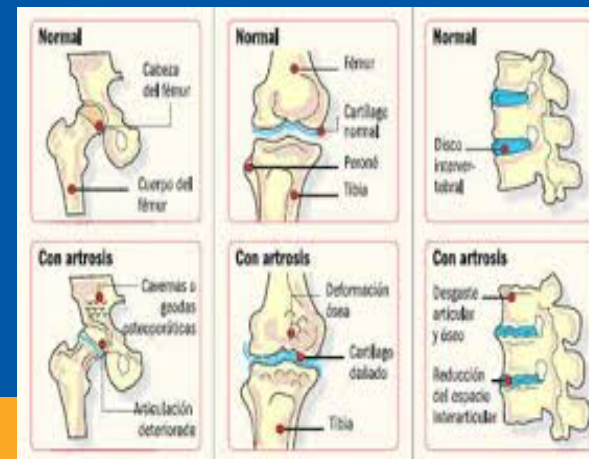
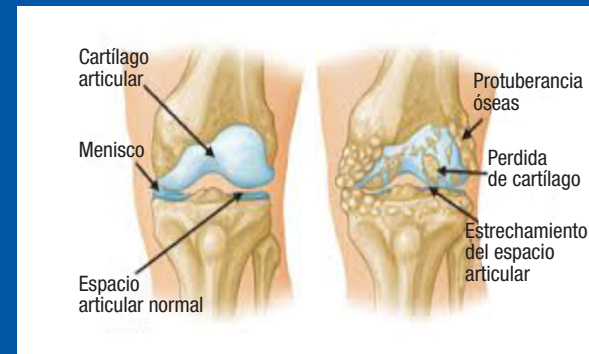
- ➔ Heredabilidad 40/60% (mano, rodilla, cadera) (IGF-1, resistencia a la Vitamina D).

Constitucionales

- ➔ Edad (40M;50H).
- ➔ Género.
- ➔ Obesidad.
- ➔ Osteoporosis ¿protección?
- ➔ Vitamina D baja.

Factores locales

- ➔ Traumas.
- ➔ Fracturas.
- ➔ Uso ocupacional
- ➔ Fuerza muscular reducida.
- ➔ Hiperlaxitud.
- ➔ Mal-alineamiento.
- ➔ Displasia articular.



Guías NICE 2014: diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis

EXPLORACIÓN FÍSICA Artrosis:

- Crepitación ósea valorable a la movilización de la articulación (perceptible en todo el recorrido articular).
- Dolor al presionar la línea articular y periarticular
- Puede existir un aumento de calor local.
- Presencia de derrame articular detectable por palpación o visible por la tumefacción que produce.
- Limitación de la movilidad.
- Deformidad articular, atrofia muscular y subluxaciones (en periodos mas avanzados).
- Presencia de varo/valgo/recurvatum.



LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS

- Afecta a las articulaciones interfalángicas distales, interfalángicas proximales y trapecio-metacarpiana.
- Mas frecuentes en mujeres (a partir de la cuarta década de la vida).
- Al principio inflamación articular/periarticular a nivel postero-lateral (fase sintomática de dolor y rigidez).
- Posteriormente:
 - ➔ Nódulos de Bouchard (interfalángico proximal).
 - ➔ Nódulos de Heberden (interfalángico distal).
 - ➔ Nódulos desarrollados (remisión del dolor y de la rigidez).
- En fases avanzadas: luxaciones en flexión o en sentido lateral (dedos en serpiente).

Manos y carpo



LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS

- Produce rigidez importante.
- Edad > 50 años.
- Limitación a la flexión y la abducción.
- Dolor a la rotación interna (>15°) con la cadera flexionada.
- Flexión de cadera 115°.
- Rigidez matutina ≤ 60 minutos.
- Casos evolucionados:
 - ➔ atrofia de cuádriceps y glúteos.
 - ➔ hiperlordosis lumbar compensadora.

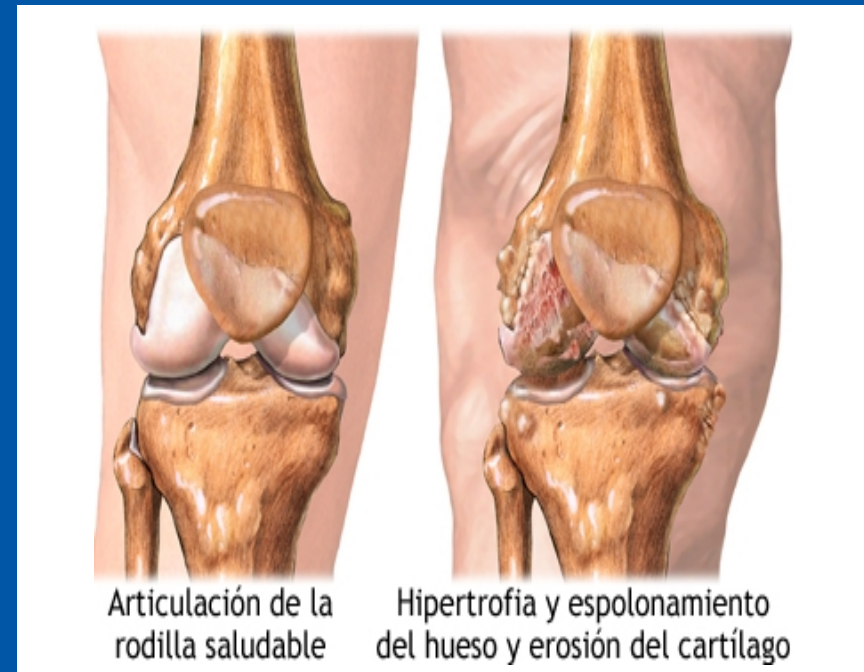
Cadera



LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS

- Dolor a nivel femoro-tibial (lateral, posterior o difuso).
- Dolor de afectación femoro-patelar (anterior y se exagera con movimientos que impliquen a la rotula: subir y bajar escaleras, arrodillarse).
- Rigidez, crepitación palpable y audible e impotencia funcional progresiva.
- Limitación de la flexo-extensión.
- Dolor a la palpación en la línea articular y periarticular.
- Si avanza:
 - ➔ bloqueo articular (presencia de cuerpos libres intraarticulares).
 - ➔ tumefacción constante.
 - ➔ derrame o quistes poplíteos.
 - ➔ deformidad en varo o valgo junto a atrofia del cuádriceps y actitud en flexión.

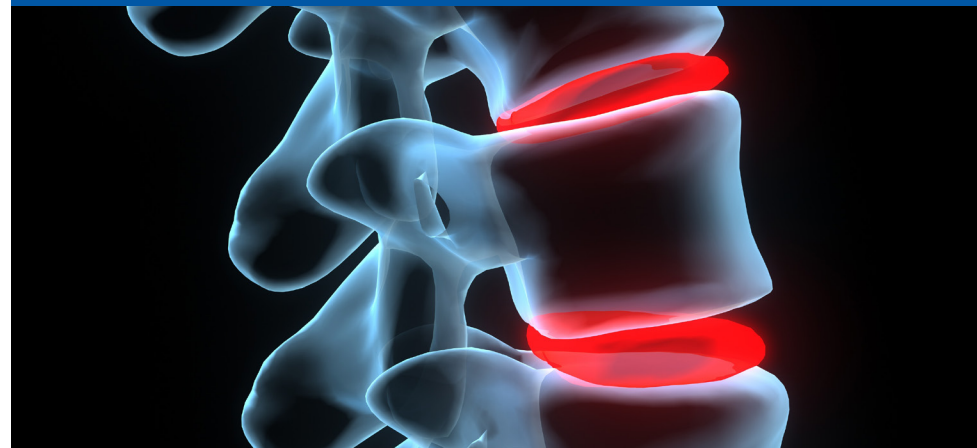
Rodilla



LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS

- Puede afectar a los discos intervertebrales, al cuerpo vertebral y a las articulaciones interapofisarias.
- A nivel lumbar con compromiso radicular:
 - ➔ Dolor irradiado por debajo de la rodilla, se exagera con esfuerzos y con movimientos de flexión (Lassegue).
 - ➔ Si hay osteofitos: estenosis espinal y clínica que simula una falsa claudicación vascular intermitente
- A nivel cervical:
 - ➔ Actitud antialgica (flexión, rotación e inclinación lateral de la cabeza).
 - ➔ El dolor es episódico, moderado, mecánico y permanente en cama.

Columna

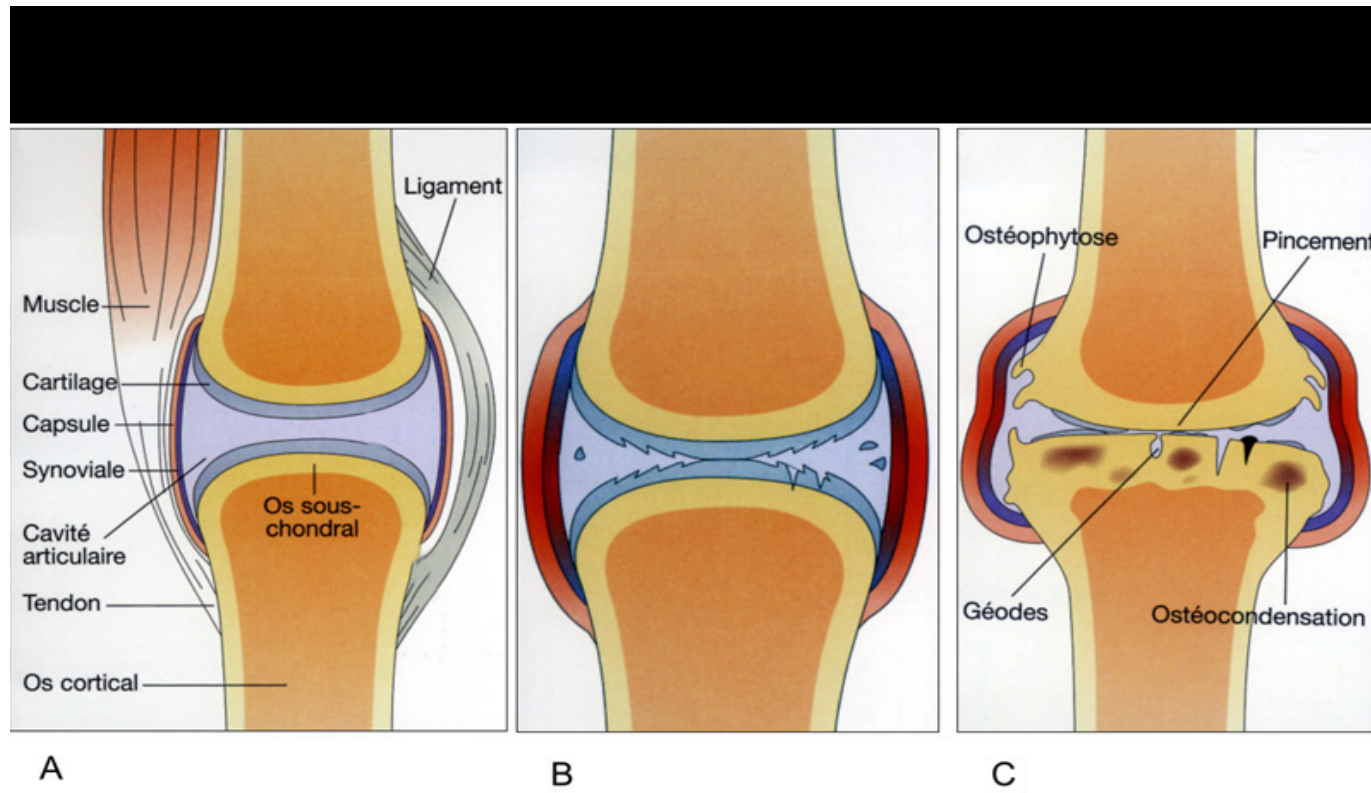


Artrosis

CLÍNICA Y DIAGNOSIS



EVOLUCIÓN NATURAL Artrosis



Cofer

www.lecofer.org

CLÍNICA

- DOLOR, DE TIPO MECANICO.
- RIGIDEZ MATUTINA O TRAS REPOSO PROLONGADO, DURACION < 30 minutos.
- LIMITACION DE LA MOVILIDAD.
- CREPITACION ARTICULAR.
- DEFORMIDAD ARTICULAR.
- EN FASES AVANZADAS, IMPOTENCIA FUNCIONAL.



Diferencias entre enfermedad articular inflamatoria y no inflamatoria

Característica	Inflamatoria	No inflamatoria
Síntomas sistémicos.	Prominentes, incluyendo fatiga.	Poco frecuentes.
Comienzo.	Insidioso. Por lo general afecta a múltiples articulaciones.	Gradual. 1 articulación o pocas articulaciones relacionadas con la bipedestación.
Rigidez matinal.	> 1 hora.	< 30 minutos.
Peor momento del día.	Por la mañana.	A medida que avanza el día.
Efecto de la actividad sobre los síntomas (dolor articular y rigidez).	Disminuyen con la actividad Empeoran luego de períodos de reposo. Puede provocar daño con el uso.	Empeoran con la actividad Disminuyen con el reposo.




Copyright: Javier García Miguel

univadis.es



Nódulos de Heberden

Artrosis



Copyright: Alfonso Utrillas Compaired

univadis.es

Nódulos de Bouchard y de Heberden

Artrosis: RADIOLOGIA

Los hallazgos radiológicos traducen los cambios patológicos que ocurren en la OA y son:

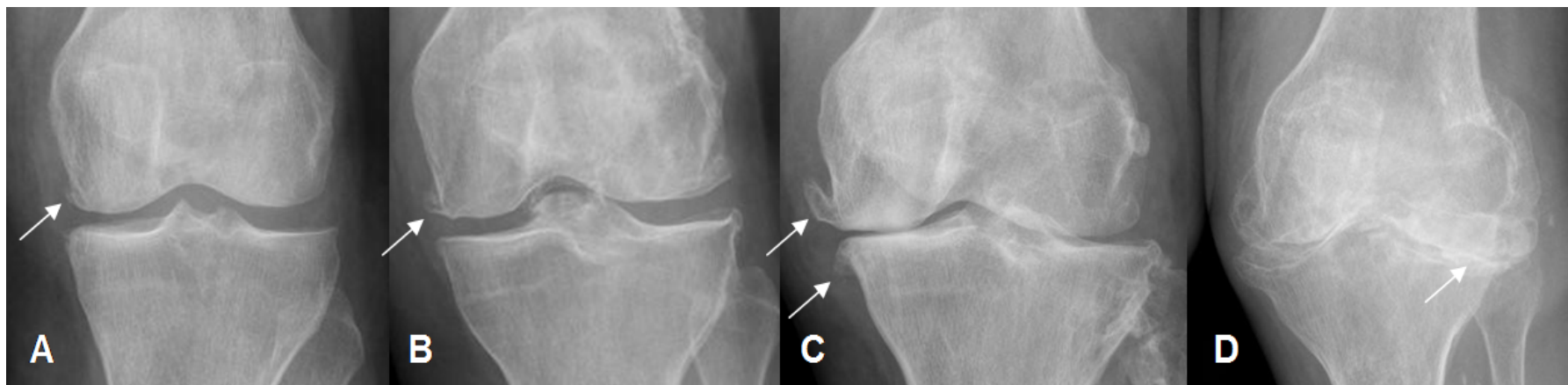
- Pinzamiento o estrechamiento del espacio articular.
- Esclerosis subcondral.
- Osteofitos.
- Quistes subcondrales.
- Luxaciones articulares y/o alteraciones del alineamiento óseo.



ESCALA RADIOLOGICA KELLOGREN/LAWRENCE

- **0.-** AUSENCIA DE OSTEOFITOS, ESTRECHAMIENTO INTERLINEA O QUISTES
- **1.-** DUDOSO, OSTEOFITO, SOLO.
- **2.-** MINIMO OSTEOFITO, ESTRECHAMIENTO INTERLINEA, QUISTES, ESCLEROSIS.
- **3.-** MODERADO, OSTEOFITOS TAMAÑO MODERADO, ESTRECHAMIENTO INTERLINEA.
- **4.-** SEVERO, OSTEOFITOS GRANDES, ESTRECHAMIENTO INTERLINEA GRAVE.

ESCALA DE KELLGREN/LAWRENCE



Escala de Kellgren radiológica (tomada de artropatía degenerativa, disponible en: <http://osteomuscular.com/RODILLA/artropdegen.html>)

A: Rx AP. Estado 1: Incipiente formación de osteofito, en el cóndilo femoral medial.

B: Rx AP. Estado 2: Osteofito femoral, con leve disminución del espacio femorotibial.

C: Rx AP. Estado 3: Osteofitos con pérdida del espacio femorotibial.

D: Rx AP. Estado 4: Osteofitos con pérdida del espacio y esclerosis asociada.



Copyright: Alejandro León Andrino

univadis.es

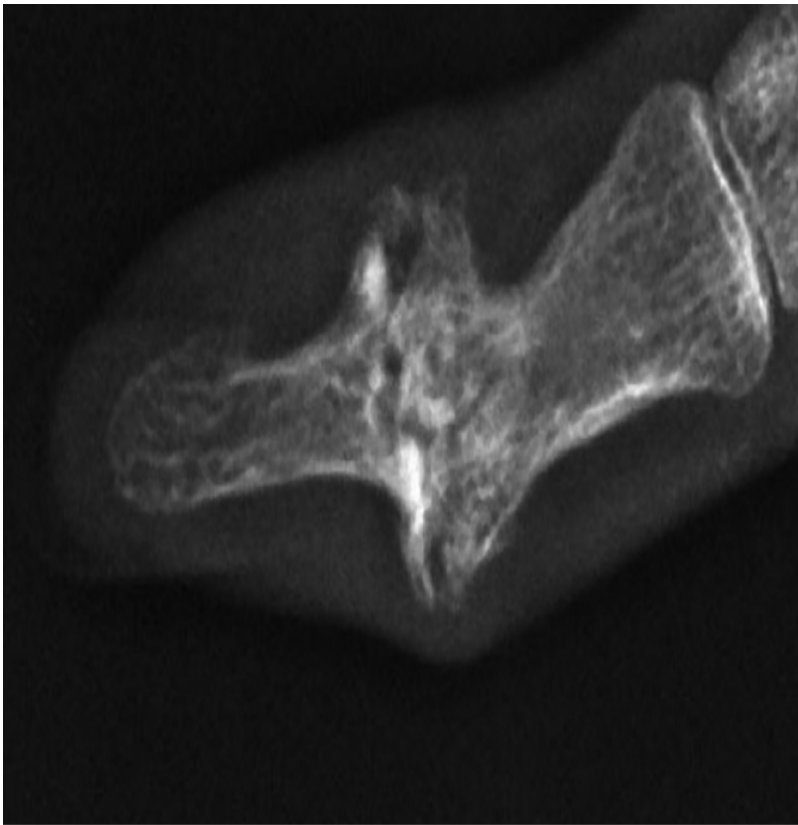
Grado IV Kellgren



Copyright: José Luis León Baltasar

univadis.es

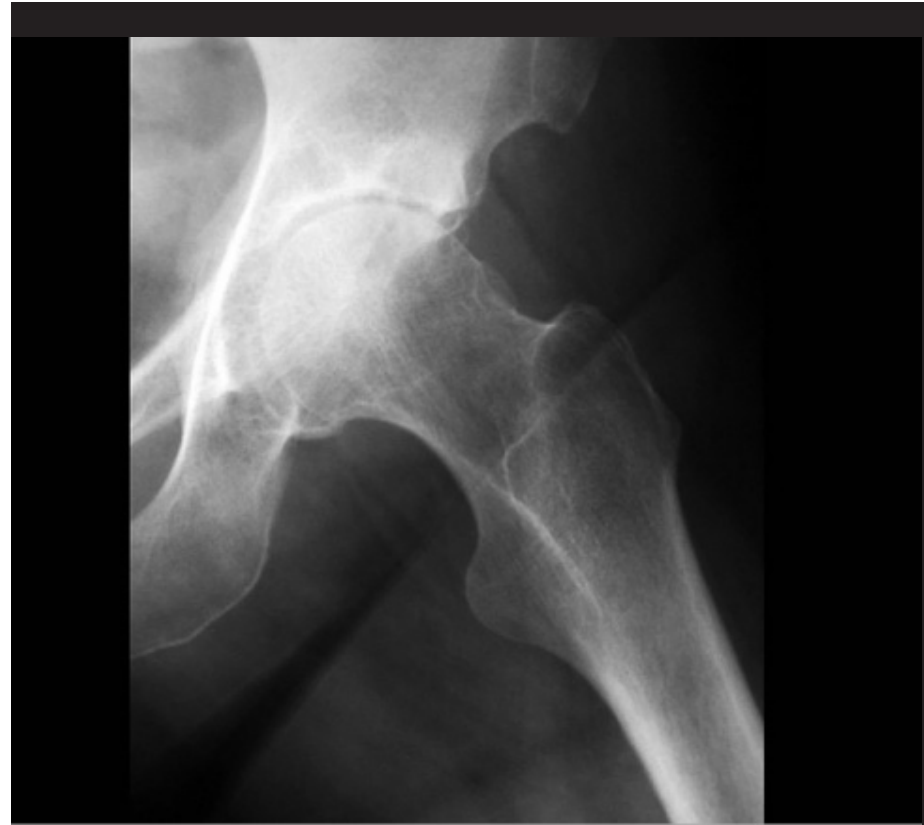
Grado II-III Kellgren



Copyright: Xavier Alzaga Reig

univadis.es

Grado IV Kellgren



Copyright: Domingo Lombao Iglesias

univadis.es

Grado III Kellgren

Artrosis

Tratamiento



TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

- CALOR.
- FRIO.
- ESTIMULACION ELECTRICA.
- TRACCION CERVICAL.
- MASAJE.
- ACUPUNTURA.
- MODIFICAR ACTIVIDADES VIDA DIARIA (CALZADO, CAMA, SILLAS , BASTONES).



TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO REHABILITACION

- INICIO TEMPRANO.
- EJERCICIOS PARA MEJORAR Y PRESERVAR AMPLITUD DE MOVIMIENTOS ACTIVOS.
 - ➔ ASISTIDOS.
 - ➔ PASIVOS.
 - ➔ PRESERVAR LA FLEXIBILIDAD.

APLICAR CALOR EN ARTICULACIONES ANTES INICIAR EJERCICIOS Y FRIO AL TERMINARLOS.

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA ARTROSIS

■ Fármacos sintomáticos:

➔ De acción rápida:

Analgésicos: Oral.

Tópico.

AINEs: Oral.

Tópico.

➔ De acción lenta (SYSADOAS):

Condroitín sulfato.

Glucosamina.

Ácido hialurónico (intrarticular).

■ Modificadores de la estructura (DMOADS):

➔ Fármacos de acción lenta:

Modificadores de los síntomas.

Modificadores de la enfermedad.

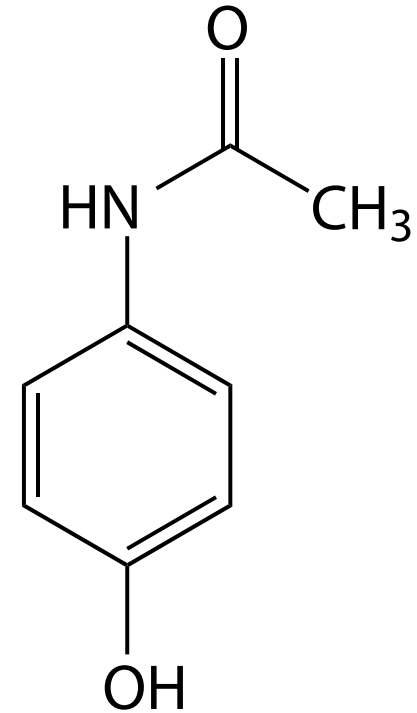
EVIDENCIA FARMACOLÓGICA EN ARTROSIS

Fármaco	Grado de evidencia	Magnitud del efecto	Grado de recomendación
Paracetamol	1b		A
Analgésicos opioides	1b		A
AINE convencional	1a	0,47-0,96	A
Coxibs	1b	0,5	A
Antidepresivo	1b		B
AINE tópico	1a	-0,05-1,03	A
Capsaicina tópica	1a	0,41-0,56	A
Hormonas sexuales	2b		C
Glucosamina	1a	0,43-1,02	A
Condroitín sulfato	1a	1,23-150	A
Diacereína	1b		B
Nutrientes	1b	0,65	B
Plantas medicinales	1b	0,23-1,32	B
Minerales y vitaminas	1b		C
Ácido hialurónico intraarticular	1b	0-0,9	B
Corticoides intraarticular	1b	1,27	A

Tomada de la Guía de buena práctica clínica en Artrosis

PARACETAMOL

- De elección en pacientes con dolor leve.
- Riesgo hepático y quizás digestivo.
- Considerar el no traspasar la barrera de 2 gramos al día.
- No útil en brotes de sinovitis o inflamatorios.



AINE

- De elección en dolor moderado a grave.
- Adecuación a la comorbilidad del paciente.
- Uso limitado.
- Considerar inhibidores selectivos.
- Usarlos durante el menor tiempo posible.
- Usarlos a la menor dosis eficaz posible.



Fármacos sintomáticos de acción lenta (Condroitin Sulfato / Glucosamina)

- Inicio de efecto lento (3 semanas).
- Efecto duradero (carry-over) por el cual su eficacia se mantiene después de la supresión del tratamiento (2-3 meses).
- Efectividad similar a la de los AINE.
- Elevado perfil seguridad.
- Aptos para uso crónico.
- Sin interacciones farmacológicas.



Estudios con condroitín sulfato en la reducción de los síntomas de artrosis (Efecto SYSADOA)

- CS redujo el dolor y la incapacidad funcional de manera estadísticamente significativa en comparación con el placebo, confirmando su efecto sintomático lento para el tratamiento de la artrosis. **Los efectos secundarios fueron similar a placebo** (Uebelhart D, et al. *Osteoarthritis Cart* 2004, Bucsi L, et al. *Osteoarthritis Cart* 1998, Bourgeois F, et al. *Osteoarthritis Cart* 1998, Uebelhart D, et al. *Osteoarthritis Cart* 1998, Pavelka K, et al. *Litera Rheumatologica* 1998).
- **CS ejerció un efecto similar al del diclofenaco sódico**, aunque su inicio de acción fue más lento y su efecto más duradero en el tiempo (3 meses tras la supresión del tratamiento) (Morreale P et al. *J Rheumatol* 1996).
- CS demostró frente a placebo una **mejoría estadísticamente significativa a nivel de reducción del dolor y de mejoría en la funcionalidad con efectos secundarios similares a placebo en manos** (Gabay et al. *Finger osteoArthritis Chondroitin Treatment Study. Arthritis & Rheumatism* 2011).
- **CS redujo la sinovitis de forma estadísticamente significativativa** frente a placebo en pacientes con artrosis de rodilla (Clegg D, et al. *New Eng J Med* 2006). **CS redujo la sinovitis y la hipertrofia sinovial** en comparación con paracetamol medido por ecografía) en pacientes con artrosis sintomática de rodilla (Monfort J. *Abstract Congreso ACR* 2013).

Estudios a largo plazo de CS en la progresión de OA de rodilla (Efecto DMOAD)

- **Disminución significativa del espacio articular (JSW) en el grupo placebo en comparación con el grupo CS de los compartimentos tibio-femorales** (*Michel BA et al. Arthritis Rheum 2005, Kahan A et al. Arthritis Rheum 2009, Uebelhart D et al. Osteoarthritis Cart 1998, Uebelhart D et al. Osteoarthritis Cart 2004*).
- **Reducción significativa de pérdida de volumen del cartilago y de las lesiones de hueso subcondral tras tratamiento con CS a los 6 y 12 meses (por RM)** (*Lukas Martin Wildi, et al. Ann Rheum Dis 2011*).
- **Menor progresión hacia fases erosivas en artrosis de dedos en el grupo tratado con CS frente a placebo** (*Verbruggen G et al. Osteoarthritis Cart 1998, Verbruggen G, et al. Clin Rheumatol 2002*).

Estudios a largo plazo de CS en la disminución de la necesidad de prótesis

- **Estudio post-hoc al de Wildi en el que se observa que los pacientes tratados con CS necesitaron menos prótesis** (69 % grupo placebo, frente al 31% grupo CS) (*Raynauld JP et al. Cartilage July 2013 4: 219-226*).
- **CS redujo un 13% la necesidad de prótesis a los 6 meses y un 23% al año**, según un estudio epidemiológico realizado con una base de datos de más de 5 millones de pacientes (*BD SIDIAP*) (*Prieto Alhambra D et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol.2013, 113 (supl II) CP 51:34*).

Estudios a largo plazo con glucosamina en la progresión de OA de rodilla (Efecto DMOAD)

- Tras 3 años de tratamiento se observa un **pérdida significativa de espacio articular en el grupo placebo frente al grupo tratado con glucosamina** (*Reginster JY, et al. Lancet 2001 ; Pavelka K, et al. Arch Intern Med 2002*).
- Tras seguimiento después de 5 años de recibir al menos un año de tratamiento con glucosamina se analizó el número de pacientes con artrosis de rodilla que requirieron una prótesis. Se observó una **incidencia significativamente menor de la necesidad de prótesis, del 57%, en el grupo tratado con glucosamina con respecto al placebo.** (*Bruyere O, et al. Osteoarthritis Cart 2008*).



Estudios de la combinación CS y GLUCOSAMINA

- CS funciona bien en pacientes con derrame articular y aquellos con grado II Kellgren&Lawrence. La combinación CS+GS se comportó de forma excelente, presentando una **eficacia significativa en pacientes con dolor moderado-grave** (Clegg D, et al. Estudio GAIT. *N Engl J Med*. 2006).
- Los pacientes de la cohorte OA Initiative (5000 pacientes) que habían tomado la combinación CS + Glucosamina presentaron una **menor pérdida de volumen de cartílago** que aquellos que no lo hicieron (Martel-Pelletier J, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–10. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203906).
- El reciente ensayo clínico MOVES demostró que la combinación de **condroitin sulfato + glucosamina tiene una eficacia comparable a celecoxib** a los 6 meses en artrosis severa con una **reducción del dolor de hasta el 50%** y con un gran perfil de seguridad de la combinación (Hochberg MC, et al. *Ann Rheum Dis* 2015).

Utilidad de los fármacos condroprotectores.

- Son útiles en pacientes con comorbilidad digestiva, renal, y/o cardiovascular.
- Electivos en pacientes ancianos y polimedicados (no interfiere Citocromo P-450) (1,2).
- Muy útiles en pacientes sintomáticos con inflamación e intolerancia a AINE.
- También en Artrosis incipiente o de diagnóstico temprano.
- Asociar GS + CS en caso de EVA > 50.
- Son seguros, reducen el uso de otros fármacos (3) (4).
- Presentan un efecto remanente (5).
- Coste eficacia mejor a AINE (VECTRA) (6).

(1) Möller Et al. Revisión farmacológica del condroitín sulfato Sem Fund Esp Reum2005; 6 (4):162-175.

(2) IOVU MO et al: Effect of chondroitinsulfate on turpentine-induced down regulation of CYP1A2 and CYP3A6. Carbohydr Res 2912 Jul 1 ; 355: 63-68.

(3) Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. Reumatología Clínica. 2005;1:38-48.

(4) Leeb F, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol. 2000;27:205-11.

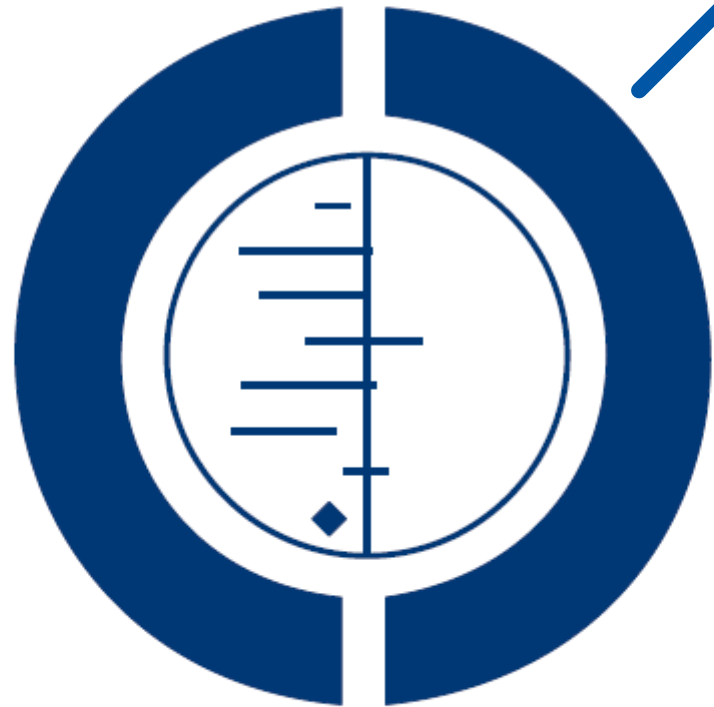
(5) Uebelhart D et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. Osteoarthritis Cartilage. 2004 Apr; 12 (4): 269-276.

(6) Rubio-Terrés C, y grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA. Rev Reumatol Clin. 2010; 6(4).

Guía ESCEO (Algoritmo para el tratamiento de la artrosis de rodilla)

- **Paso 1:** consiste en el **tratamiento de base**, tanto no farmacológico como farmacológico. Éste último incluye el uso de **glucosamina y/o condroitín sulfato que pueden administrarse de forma crónica**, con paracetamol a demanda pero a corto plazo como analgesia de rescate; los AINE tópicos se añaden si el paciente sigue presentando sintomatología.
- **Paso 2:** refleja el manejo farmacológico avanzado, en caso que los síntomas persistan, y se centra en el uso de **AINEs orales**, bien selectivos de la COX-2 o bien no selectivos, elegidos en función de los factores de riesgo concomitantes, especialmente a nivel gastrointestinal, cardiovascular o renal, seguidos de **corticoides intrarticulares o AH**.
- **Paso 3:** incluye **opioides leves** u otros analgésicos centrales (duloxetina).
- **Paso 4:** abarca la última fase del manejo de la patología y la **cirugía**, con los **opioides clásicos** como última alternativa en aquellos casos en los que la cirugía esté contraindicada.

Chondroitin for osteoarthritis (Review)



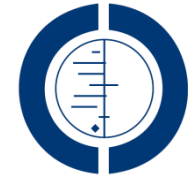
**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Cochrane Collaboration es una **organización mundial sin ánimo de lucro cuyo objetivo es difundir información médica carente de intereses comerciales y conflictos de interés. Cochrane no acepta financiación comercial ni proveniente de compañías farmacéuticas.** Sus grupos son financiados por gobiernos nacionales, organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, universidades, hospitales, fundaciones privadas y donaciones personales.

Singh JA, et al. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 28;1.

This review shows that in people with osteoarthritis:

- Chondroitin may improve pain slightly in the short-term (less than 6 months);
- Chondroitin improves knee pain by 20% in slightly more people;
- Chondroitin probably improves quality of life slightly as measured by Lequesne's index (combined measure of pain, function, and disability);
- Chondroitin has little or no difference in adverse and serious adverse events versus other agents; and
- Chondroitin slightly slows down the narrowing of joint space on X-rays of the affected joint.



Esta revisión (incluye 43 ensayos clínicos y un total de 4963 pacientes tratados con CS) muestra que en pacientes con artrosis:

- CS puede **mejorar el dolor a corto plazo** (menos de 6 meses).
- CS **mejora el dolor de rodilla alrededor de un 20%**.
- CS **mejora la calidad de vida** según medición por índice Lequesne (medición combinada de dolor, función e incapacidad).
- CS presenta **poca o ninguna diferencia en cuanto a efectos adversos y efectos adversos graves** frente a otros agentes.
- CS **reduce ligeramente la pérdida de espacio articular** evaluada mediante radiografía de la articulación afectada.

Últimas líneas de Investigación

- Chips de ADN. Test genéticos diagnosis y pronóstico.
- Farmacogenómica.
- Proteómica.
- Marcadores bioquímicos.
- Nanomedicina.
- Terapia celular.



En resumen:

- Es una patología de alta prevalencia, con alto impacto socio-económico y que ocasiona un alto riesgo de discapacidad.
- Las características clínicas definen la enfermedad, sin requerir en la mayoría de las veces realizar pruebas complementarias.
- Las medidas no farmacológicas (educación, ejercicio y pérdida de peso) son tan importantes como las farmacológicas.
- La terapia farmacológica incluye fármacos sintomáticos y modificadores de la estructura.
- Los AINE son fármacos efectivos , aunque hay que adaptarlos a la comorbilidad del paciente, usándolos durante el menor tiempo y a la menor dosis eficaz posible.
- Los fármacos condroprotectores son seguros, eficaces y podrían frenar la evolución de la enfermedad, siendo la única alternativa en determinados pacientes.