

REUMATOLOGIA AL DIA ...!



SOCIEDAD ECUATORIANA
DE
REUMATOLOGIA

REUMATOLOGÍA AL DÍA... !!

Órgano Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994
Volumen 9, Edición 2011

DIRECTIVA
Período 2010 - 2012

Presidente:

Dra. Sara Vargas López

Secretario:

Dr. José González Paredes

Tesorero:

Dr. Ramón Jazmen Jara

Coordinadora Quito:

Dra. Rosa Ventura

Secretaria:

Dra. Marilú Mestanza

Tesorero:

Dr. Diego Noboa

SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA

MISIÓN

Brindar una información amplia y actualizada sobre las enfermedades reumáticas a través de cursos de pre y postgrado universitario, de educación médica continuada, congresos, conferencias, etc. y así facilitar a sus miembros una actualización continua.

VISIÓN

Ser una Sociedad pionera en el campo de la educación reumatológica en el Ecuador, tanto para la clase médica ecuatoriana como para el público en general manteniendo entre sus miembros un nivel científico y humano acorde a las necesidades del mundo actual.

OBJETIVOS

Ser una sociedad científica sin fines de lucro dedicada a la investigación, actualización y difusión de las Enfermedades Reumáticas en el Ecuador.

REUMATOLOGÍA AL DÍA... !!

Órgano Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Reumatología

Publicada desde 1994
Volumen 9, Edición 2011

Editor

Dr. Mario Moreno Alvarez
Dr. Carlos Ríos Acosta
Dr. Luis Zurita Gavilanes

Comité Consultivo Internacional

Dr. Juan Carlos Barreira, Argentina
Dra. Graciela Espada, Argentina
Dr. José Maldonado Cocco, Argentina
Dr. Juan Manuel Anaya, Colombia
Dr. Ricard Cervera, España
Dr. Mario Cardiel, México
Dr. Carlos Agudelo, USA
Dr. Luis Espinoza, USA

Comité Editorial

Dra. Fanny Barrera
Dr. José González
Dr. Rigoberto Mena
Dra. Patricia Merlo
Dr. Iván Moreno
Dr. Carlos Salvador
Dr. Carlos Vallejo
Dr. Rómulo Villacís

Propiedad Intelectual

Para reimpresión o reproducción parcial se requiere autorización del Consejo Editorial y del Consejo Científico, o directamente de los autores.

La revista de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, difunde lo expresado por los autores y entrevistados para conocimiento de sus lectores.

Sugerencias y comentarios

Email: mjmadactor@hotmail.com
luis_zurit@hotmail.com

**TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS
PARA LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE
REUMATOLOGIA**

EDITORIAL

La Importancia del especialista en Reumatología en el sistema de salud

La Importancia del especialista en Reumatología en el sistema de Salud

El Reumatólogo es un médico clínico especializado en la evaluación y tratamiento de las enfermedades Reumáticas; existen más de cien de ellas con diferente forma de presentación, con y sin compromiso sistémico: Osteoartritis, Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico, Fibromialgia, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, entre otras.

La forma de presentación de estas enfermedades es variable, la artritis puede ser el síntoma inicial en muchas de ellas y con el tiempo se pueden presentar otras manifestaciones clínicas que orientan al especialista a un diagnóstico definitivo.

El diagnóstico temprano de la Artritis Reumatoidea provee sustanciales beneficios al paciente ya que un tratamiento precoz disminuye el desarrollo de lesiones deformantes y discapacitantes. Por ende también se beneficia el sistema de salud que requerirá menos gastos en el manejo de las complicaciones, tales como cirugías correctoras y tratamientos de rehabilitación. Sin embargo, la mayoría de pacientes son derivados en forma tardía al especialista, cuan-

do ya se han producido lesiones irreversibles.

En estos casos la Artritis Reumatoidea produce un fuerte impacto en la calidad de vida del paciente, con mayor mortalidad que la población general.

Debido a este impacto en la calidad de vida y a la mortalidad que representa es que se amerita la presencia de especialistas en Reumatología en Unidades Hospitalarias, públicas y privadas que puedan diagnosticar y tratar en forma temprana a pacientes afectados con enfermedades reumáticas.

Pero qué hace diferente a un Reumatólogo ?

Es un médico clínico con entrenamiento en anatomía, fisiología y clínica de cada una de las enfermedades reumáticas, inmunología clínica, interpretación de estudios de diagnóstico (radiografía, tomografía, resonancia magnética, ecografía articular), instrumentos de medición de actividad en las enfermedades reumáticas (HAQ, SF36, DAS28, SDAI, CDAI, BASFI, WOMAC), estudio cristalográfico de líquido sinovial, artrocentesis, capilarosco-

pía, biopsias de glándulas salivales, prescripción de fármacos específicos para el manejo de las diferentes enfermedades reumáticas (inmunosupresores, AINE's, corticoides, medicamentos biológicos), y conocimientos de rehabilitación.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado que debe existir un Reumatólogo por cada 100.000 habitantes. La Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) fundada el 30 de Mayo de 1960 ha trabajado en la difusión de la especialidad con Congresos, Cursos de Reumatología a nivel nacional, programas de educación a pacientes, conformación de asociaciones de pacientes y grupos de ayuda.

En los últimos años el número de especialistas se ha incrementado a nivel nacional.

Hoy retomamos "REUMATOLOGÍA AL DÍA", órgano de difusión oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología con el deseo de que un mayor conocimiento de las enfermedades reumáticas a los médicos, traerá más beneficios a los pacientes.

Dr. Carlos Ríos Acosta

ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA MEDIDA POR ECO DOPPLER CAROTÍDEO, EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Rómulo Villacís Tamayo¹, Wendy Calapaqui Aguirre², Verónica Villacís Vaca², Adriana Noboa Jaramillo³

Reumatólogo - Hospital Carlos Andrade Marín¹, Postgradista de Reumatología - Universidad Central del Ecuador², Imagenóloga - Hospital Carlos Andrade Marín³

RESUMEN

La artritis reumatoide se caracteriza por una mayor tasa de morbilidad cardiovascular y su principal causa es la aterosclerosis coronaria. El grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida común, medida por ultrasonido de alta resolución, es un índice útil para identificar aterosclerosis temprana.

OBJETIVOS:

- Determinar la presencia de aterosclerosis subclínica en artritis reumatoide.
- Identificar los factores de riesgo relacionados con la presencia de aterosclerosis subclínica en artritis reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo. Casos: 47 pacientes de la consulta externa de reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín. Controles: 47 individuos sanos. Ambos grupos fueron pareados para edad y sexo, y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El GIM de las arterias carótidas se midió por ultrasonido de última generación. Para el análisis estadístico se utilizó EpiInfo 3.5.1 y SPSS 11.5.

RESULTADOS:

- Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron: dislipidemia, sobrepeso y seden-

tarismo.

- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre artritis reumatoide y dislipidemia ($p=0.01$), entre la presencia de placas con antecedentes de dislipidemia ($p=0.0034$), dislipidemia ($p=0.01$), LDL ($p=0.006$), tiempo de duración de la enfermedad y edad.
- Se encontró correlación significativa del GIM en el grupo de los casos ($p < 0.0005$).

CONCLUSIONES:

- En los pacientes con Artritis Reumatoide, el 21% (10 pacientes) presentaron aterosclerosis subclínica, detectado por eco doppler carotídeo.

• Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide fueron la dislipidemia y el GIM.

• Los factores de riesgo para la presencia de placas fueron: dislipidemia, LDL, duración de la enfermedad y la edad.

• Es necesario realizar estudios con un mayor número de población y de menor edad.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, grosor íntima-media.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis is characterized by an increased rate of cardiovascular morbidity and mortality and its main cause is coronary atherosclerosis. The thickness of the intima-media (IMT) of the common carotid artery, by high-resolution ultrasound, is a useful index for identifying early atherosclerosis.

OBJECTIVES:

To determine the presence of subclinical atherosclerosis in rheuma-

toid arthritis and identify risk factors related to the presence of subclinical atherosclerosis in these patients.

MATERIAL AND METHODS:

Transversal observational study. Cases: 47 patients from the outpatient rheumatology at the Hospital Carlos Andrade Marín. Controls: 47 healthy individuals. Both groups were matched for age and sex and met the inclusion and exclusion criteria. Intima Media Thickness (IMT) of the carotid arteries was measured by last-generation ultrasound. For statistical analysis EpiInfo 3.5.1 and SPSS 11.5 were used.

RESULTS:

More Prevalent cardiovascular risk factors were dyslipidemia, overweight and sedentarism. We found a statistically significant association between rheumatoid arthritis and dyslipidemia ($p < 0.01$), between the presence of plaques with a history of dyslipidemia ($p = 0.0034$), dyslipidemia ($p = 0.01$), LDL ($p = 0.006$), duration of disease and age ($p < 0.0005$). We found a significant correlation of IMT in the group of cases ($p < 0.0005$).

CONCLUSIONS:

In patients with rheumatoid arthritis, 10 patients (21%) had subclinical atherosclerosis detected by carotid Doppler. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis were dyslipidemia and IMT. Risk factors for the presence of plaques were: dyslipidemia, LDL, duration of disease and age. Studies with larger and younger patients are needed.

KEY WORDS:

Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, intima-media thickness.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes están asociadas con mayores tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV), principalmente secundaria a la aterosclerosis acelerada. Este fenómeno puede atribuirse a los factores de riesgo tradicionales para enfermedades cardiovasculares, al uso de fármacos específicos, tales como los corticosteroides, pero existe evidencia que determina que también es el resultado de mecanismos autoinmunes e inflamatorios ^(1,6).

Por lo tanto, cada vez se considera a la arteroesclerosis un proceso con participación inmunológica. La presencia de macrófagos y linfocitos activados en las placas ateroscleróticas apoya este concepto. Su migración y activación dentro de la placa puede ser secundaria a varios estímulos, incluyendo agentes infecciosos. La aterosclerosis es un proceso multifactorial que comienza en la infancia, y se manifiesta clínicamente más tarde en la vida ^(1,5).

Al igual que se observa en la articulación en la artritis reumatoide (AR), las placas ateroscleróticas están caracterizadas por una mayor expresión de moléculas de adhesión y moléculas pro-inflamatorias, atraídas y activadas a nivel del endotelio. La liberación de una serie de mediadores que actuarían rompiendo el colágeno a nivel del cartílago es probable que ejerzan un papel fundamental en la desestabilización de la placa aterosclerótica, así como en la erosión del cartílago y el hueso en la AR ⁽¹⁰⁾.

La disfunción endotelial persistente en la AR predispone al daño orgánico a nivel de la pared vascular, esto se da en un estadio preclínico antes de la manifestación de la enfermedad y se puede detectar a través de la medición del grosor de la íntima-media de la carótida por ultrasonido de alta resolución. Mu-

chos investigadores han proporcionado evidencia sobre el engrosamiento de la pared de esta arteria en los pacientes con AR ⁽¹¹⁾. Estos hallazgos no parecen estar relacionados con el uso de corticoides, pero si con los marcadores de inflamación sistémica y la duración de la enfermedad.

La AR está asociada con aumento de la mortalidad, debido principalmente a la aterosclerosis acelerada ⁽²⁾. Los pacientes con AR tienen una esperanza de vida reducida, con una estandarización de tasas de mortalidad que van desde 0.87 a 3.0. Varios estudios observacionales incluso indican que la esperanza de vida se ve acortada de 3 a 18 años. Las enfermedades CV son la principal causa de muerte, entre 35% al 50% ^(6,7), promoviendo a que la AR sea considerada un factor de riesgo independiente para aterosclerosis ⁽¹²⁾.

Los factores de riesgo tradicionales de las enfermedades (CV) no explican plenamente la mayor propensión, y parece que el sostenido estado inflamatorio de la AR es un elemento crucial para el riesgo de aterosclerosis ^(2,3). El tratamiento utilizado en la AR y el estilo de vida favorece en los pacientes la inactividad física, HTA, DM y obesidad, pero no hay evidencia clara de que estos factores estén implicados en la aterosclerosis acelerada de esta enfermedad ⁽⁸⁾.

El concepto de que la AR es un factor de riesgo (CV) es puesto en confusión cuando se analiza la influencia directa de los medicamentos utilizados para tratar la misma y los factores de riesgo (CV). Un ejemplo de esto es el metotrexate, una de las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs), más ampliamente utilizada para el tratamiento de la AR, y existe evidencia que indica éste incrementa los niveles de homocisteína a nivel del plasma, lo que incrementaría el

riesgo de una enfermedad (CV) ⁽⁹⁾. Pero también existe evidencia que indica que el metotrexate reduce de manera eficaz la inflamación tanto articular como sistémica, de esta manera disminuye hasta el 70% la probabilidad de un IAM.

Esta conclusión está apoyada en una reducción significativa de las tasas de mortalidad cardiovascular comparadas con la década anterior donde el uso de los DMARDs no era tan difundido ^(13,14).

Por tal razón en este estudio tratamos de determinar si el grupo de pacientes con AR tienen mayor riesgo de presentar aterosclerosis comparando con un grupo de pacientes sanos, así como también identificar otros factores de riesgo para aterosclerosis. Es importante señalar que es el primer estudio de éstas características que se realiza en nuestro país.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide en la consulta externa del Hospital Carlos Andrade Marín.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Identificar otros factores de riesgo relacionadas con la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional transversal, donde incluyeron a 47 pacientes con AR de la consulta externa de reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín durante los meses de abril, mayo y junio de 2008, y para los controles se

escogió a un grupo de individuos sanos en el mismo número. Ambos grupos fueron pareados para edad y sexo, y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

La obtención de variables se realizó por entrevista directa y la historia clínica, tanto de los casos como de los controles y se determinaron las variables relacionadas con la enfermedad, artritis reumatoide, (velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), y duración de la enfermedad), y con los factores de riesgo vascular (edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico previo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, antecedente de dislipidemia, dislipidemia actual, hábito tabáquico, sedentarismo).

La determinación de los niveles séricos de los siguientes marcadores: VSG, PCR, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos, fueron realizados en el laboratorio de bioquímica del Hospital Carlos Andrade Marín. Se utilizaron los rangos de referencia empleados por esta casa de salud.

La medición del grosor de la íntima media de las arterias carótidas se realizó por ultrasonido (última generación) que constan de Doppler color, flujometría doppler, 2D, 3D, 4D: Modelo Acuvix, marca Medison, transductor lineal multifrecuencial con doppler color y flujometría doppler y equipo modelo Aplio, marca Toshiba, transductor multifrecuencial lineal con doppler color y flujometría doppler.

Las mediciones de la placa miointimal fueron realizadas en la carótida común en el "sifón carotideo" (sitio de mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica) y en la porción inicial de la carótida interna y externa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CASOS)

1. Pacientes diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios propuestos en 1987 por el Colegio Americano de Reumatología; independientemente de los años de evolución de la enfermedad, actividad de la misma y del tratamiento actual o previo utilizado para el control de la enfermedad.
2. Pacientes de ambos sexos y con una edad comprendida entre los 30 y 65 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (CASOS)

1. Pacientes menores a 30 años o mayores a 65 años.
2. Diagnóstico de alguna otra enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, esclerosis sistémica, dermatomiositis, etc).
3. Diagnóstico previo de cualquier enfermedad vascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CONTROLES)

1. Pacientes sanos de ambos sexos, y con una edad comprendida entre los 30 y 65 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (CONTROLES)

1. Pacientes menores a 30 años o mayores a 65 años.
2. Diagnóstico previo de cualquier enfermedad vascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos fueron codificados en una base de datos con el programa Microsoft Excel 2000, para su análisis estadístico se utilizó los programas EpiInfo 3.5.1 y SPSS 11.5.

Se realizó en una estadística descriptiva de todas las variables. En la estadística analítica, las variables cualitativas se compararon entre los grupos mediante la prueba de Chi². Para los contrastes de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student, y para establecer la relación entre las variables cuantitativas se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson.

RESULTADOS

COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE CASOS Y CONTROLES

Debido al diseño emparejado del estudio, la distribución de sexos fue igual en ambos grupos y las edades medias fueron muy similares, la media de la edad fue de 46 años para los dos grupos. Hubo un predominio del sexo femenino en ambos grupos (35 en los casos y 37 en los controles). La media del tiempo de duración de la enfermedad fue de 7 años (Tabla 1).

TABLA 1
COMPARACION DE VARIABLES ENTRE CASOS Y CONTROLES

DETALLES	DETALLES	CONTROLES
Edad(años)	46,8 (30 - 64)	50 (30 - 64)
F:M	35:12	37:10
IMC (kg/m ²)	25 (21 - 32)	24 (20 - 29)
Duración enfermedad (años)	7 (1 - 33)	Sanos
Sedentarismo	21	26
Tabaquismo	10	6
Colesterol (mg/dl)	187 (89 - 266)	214 (96 - 315)
Triglicéridos (mg/dl)	106 (44 - 27)	137 (61 - 702)
HDL (mg/dl)	34 (30 - 94)	42 (22 - 109)
LDL (mg/dl)	108 (51 - 168)	136 (42 - 229)
PCR (mg/l)	20,9 (3 - 60)	1 (0 - 13)
VSG (mm/h)	9,5 (1 - 66)	4,8 (2 - 42)
GM (mm)	7,4 (4 - 16)	6,2 (3 - 10)

Al comparar las medias de las distintas variables, tanto las relacionadas con la enfermedad como las

relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular, se encuentra que los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL son mayores en el grupo de los controles, en cambio el GIM y los marcadores de inflamación (VSG y PCR) fueron mayores en los casos (Tabla 1).

Los factores de riesgo vascular más prevalentes en ambos grupos fueron: la dislipidemia con predominio del sobrepeso, y el sedentarismo (Tabla 2).

TABLA 2
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR PREVALENTES

FACTORES DE RIESGO	CASOS	CONTROLES
SOBREPESO	51.1%	40.4%
DISLIPIDEMIA	40.4%	66.0%
SEDENTARISMO	44.7%	55.3%

RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD Y VARIABLES

Al relacionar las distintas variables con la enfermedad, artritis reumatoide, la única asociación estadísticamente significativa que se encontró fue con la dislipidemia actual ($P=0.01$), con el resto de variables el valor P no fue significativo (Tabla 3).

TABLA 3
RELACION ENTRE ENFERMEDAD Y VARIABLE

VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR P
Sexo	1,26	0,4 - 3,3	0,62
IMC	1,98	0,8 - 4,5	0,10
HTA	0,57	0,2 - 1,6	0,29
Diabetes Mellitus	0,30	0,05 - 1,5	0,14
Antecedentes de ECV	1,53	0,2 - 9,6	0,64
Antecedente de dislipidemia	0,80	0,3 - 2,4	0,78
Sedentarismo	0,60	0,2 - 1,4	0,30
Tabaquismo actual o pasado	1,80	0,6 - 5,5	0,27
Dislipidemia actual	0,30	0,1 - 0,8	0,01
Presencia de placas	1,80	0,6 - 5,5	0,27

RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE PLACAS Y VARIABLES

En cuanto a la presencia de placas, por medio de Eco doppler carotídeo, se encontró en el grupo con AR, 10 pacientes (21.3%) presentaron placas, y mientras que hubo 6 pacientes con placas (12.8%) en el grupo control.

Hubo relación estadísticamente significativa entre la presencia de placas con antecedentes de dislipidemia ($p=0.0034$), dislipidemia actual ($p=0.01$) y LDL ($p=0.006$) (Tabla 4).

TABLA 4
RELACION ENTRE PRESENCIA DE PLACA Y VARIABLES CASOS Y CONTROLES

VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR P
Artritis Reumatoide	1,80	0,6 - 5,5	0,27
Sexo	0,70	0,1 - 2,7	0,63
IMC	1,90	0,64 - 5,8	0,23
HTA	0,50	0,1 - 2,6	0,46
PCR	1,05	0,2 - 4,2	0,94
VSG	0,30	0,1 - 1,2	0,11
Diabetes Mellitus	0,60	0,07 - 5,9	0,72
Antecedentes de ECV	0,20	0,1 - 4,1	0,30
Antecedentes de Dislipidemia	5,20	1,6 - 17,3	0,003
Sedentarismo	1,80	0,6 - 5,5	0,27
Tabaquismo actual o pasado	2,70	0,8 - 9,5	0,09
Dislipidemia actual	4,80	1,2 - 18,1	0,01
LDL	4,90	1,4 - 16,8	0,006

CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS

Por medio de la correlación de Pearson se encontró correlación positiva entre la duración de la enfermedad y la presencia de placas tanto a nivel de carótida derecha e izquierda. (0.157 y 0.046 respectivamente).

Además se analizó la presencia de placas con la edad, así como también el grosor de la íntima media entre los casos y los controles y se determinó que la primera correlación fue estadísticamente significativa para ambos grupos, y la segunda sólo para el grupo de los casos. ($p < 0.0005$) (Tabla 5).

TABLA 5
CORRELACION DE VARIABLES CUANTITATIVAS

VARIABLES	T Student	Valor P
RELACION EDAD - PLACAS	36,87	< 0,0005
RELACION GIM CASOS Y CONTROLES	3,86	<0,0005

DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de morbi-mortalidad en los pacientes con AR. La evidencia sugiere que la inflamación crónica contribuye significativamente a este exceso de eventos cardiovasculares ⁽¹⁵⁾. En este tipo de pacientes los eventos isquémicos

recurrentes y la muerte ocurren más frecuentemente después de un síndrome coronario agudo y su principal causa es la aterosclerosis coronaria ⁽¹⁶⁾. Es por esta razón que se consideró importante determinar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y nuevos con la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide, evidenciado por medio del grosor de la íntima media de la carótida y la presencia de placas de ateroma.

En el grupo estudiado, no se encontró una relación significativa entre los distintos factores de riesgo tradicionales, que fueron investigados, excepto con la dislipidemia. Tabla 2. La evidencia indica que el incremento en el riesgo de infarto agudo de miocardio y falla cardíaca en este tipo de enfermedad no puede ser explicada por un incremento en la frecuencia o incremento del efecto de los factores de riesgo tradicionales. La prevalencia y la incidencia de estos factores de riesgo, excepto el fumar son similares entre los pacientes con AR y sin ésta, además en ésta patología la asociación de estos factores con enfermedad CV es diferente y una explicación para esta débil contribución de los factores de riesgo tradicionales en AR está relacionada con la inflamación sistémica y la actividad inmune en este tipo de pacientes ^(17, 18).

Los marcadores de inflamación, son particularmente fuertes predictores de enfermedad cardiovascular independiente de los niveles lipídicos séricos. El PCR ha sido involucrado en la fisiopatología de la aterosclerosis y sus complicaciones. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y VSG con la presencia de placas y el GIM ⁽¹⁹⁾.

En cambio, la presencia de placas de ateroma sí tuvo una relación estadísticamente significativa con el antecedente de dislipidemia, y ni-

veles de LDL, sin embargo no se encontró una asociación significativa con la enfermedad (Artritis Reumatoide). (Tabla 3). El inicio temprano de la aterosclerosis puede ser una característica de las enfermedades inflamatorias crónicas. La placa de ateroma es una manifestación inequívoca de aterosclerosis y es el predictor más potente de un evento cardiovascular comparado con el grosor de la íntima media^(20, 21).

Nosotros determinamos que la población que presentó mayor presencia de placas de ateroma eran los adultos mayores. Por lo que la correlación de Pearson entre edad y placas fue estadísticamente significativa, sin poder demostrar que la presencia de artritis reumatoide sea un factor de riesgo para la misma.

Varios estudios han demostrado que el grosor de la íntima media

es mayor en los pacientes con AR comparado con el grupo control. Existen varias posibles explicaciones para la asociación observada entre el grosor de la pared arterial y la AR. La más probable es el estado de inflamación crónica debido a la misma enfermedad, y otra está relacionada con la inactividad física⁽¹⁹⁾. Se demostró que el GIM fue mayor y estadísticamente significativo en ambos grupos.

No se analizó el grado de actividad de la enfermedad, lo que debió ser importante ya que existen estudios que muestran la relación de severidad de la enfermedad con una mayor predisposición a desarrollar enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

1 En los pacientes con Artritis Reumatoide, el 21% (10 pa-

cientes) presentaron aterosclerosis subclínica, detectado por eco doppler carotídeo.

2 Determinamos que los factores de riesgo cardiovasculares que se relacionaron con Artritis Reumatoide fue la dislipidemia, y el GIM.

3 La dislipidemia, el LDL y la duración de la enfermedad en cambio fueron factores de riesgo para la presencia de placas en Artritis Reumatoide.

4 La edad también fue un factor de riesgo para la presencia de placas no solo en los casos sino también en los individuos sanos.

5 Es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes y de menor edad.

BIBLIOGRAFIA

- Shoenfeld Y, Sherer Y, Haratz D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol.* 2001; 22: 293-295.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Matsuura Cerinic M, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337-47.
- Kaplan M. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:289-97.
- Tureson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:70-75.
- Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Wadlaw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106:184-190.
- Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002;46: 862-873.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Cufhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303-1307.
- Kaplan JM, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2003;361:1068-1069.
- Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol.* 2004;31: 2374-2381.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52: 722-732.
- Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1833-1840.
- Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 2737-2745.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-1177.
- Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2004;110:1774-1779.
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al.; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15-25.
- Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
- Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005;52:3039-44.
- Gonzalez A, Maradit-Kremers H, Crowson CS et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in nonrheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64-90.
- Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-97.
- Roman MJ, Moeller E, Davis A, Pagan SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound Bmode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993;87:1156-65.

ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDO CITRULINADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Dr. Esteban Pacheco ¹, Javier Jara ¹, Sergio Guevara ², María Verónica Pacheco ³
Medicina General. Universidad de Cuenca - Ecuador ¹, Profesor de Reumatología.
Universidad de Cuenca - Ecuador ², Estudiante. Universidad de Cuenca - Ecuador ³

RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antipéptido citrulinado frente al factor reumatoide para el diagnóstico de pacientes con artritis reumatoide del Hospital Vicente Corral Moscoso - Cuenca.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se establecieron dos grupos de estudio: primer grupo 30 pacientes con artritis reumatoide que cumplieron criterios diagnósticos

del ACR, segundo grupo 30 controles que acudieron a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso, en el período de enero a mayo de 2008. Factor reumatoide y el anti péptido cíclico citrulinado fueron determinados por ELISA y se confrontaron los resultados. En el análisis estadístico se realizó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

RESULTADOS:

La determinación de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado generación 2 por ELISA, presen-

tó una sensibilidad del 53.3% con especificidad del 83.3%, un valor predictivo positivo de 76.19% y un valor predictivo negativo de 64.10%.

Para la generación 3 por ELISA la sensibilidad fue de 50% y especificidad del 86.67%; valor predictivo positivo 78.95% y valor predictivo negativo 63.41%. El Factor Reumatoide isotipo IgM por ELISA presentó una sensibilidad 53.3% y especificidad del 70%, valor predictivo positivo 64% y valor predictivo negativo 60%.

CONCLUSIÓN:

Los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado presentaron una mayor especificidad que el factor reumatoide, la sensibilidad obtenida fue similar en ambas pruebas.

PALABRAS CLAVE:

Artritis Reumatoide (AR), Factor Reumatoide (FR), Anticuerpos Antipéptido Citrulinado (Anti CCP), Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN).

ABSTRACT

OBJECTIVE:

Determine the sensibility and specificity of the rheumatoid factor against anticitrulline antibodies in our population of patients with rheumatoid arthritis.

METHODS:

Two groups were studied, 30 patients with rheumatoid arthritis according to American College of Rheumatology and 30 control patients. They were attended at

Rheumatologic department in Vicente Corral Moscoso Hospital from January to May of 2008. Rheumatoid Factor and anti-CCP were determined by ELISA and the results confronted. The statistic analysis included specificity, sensibility, negative and positive predictive values.

RESULTS:

The determination of anticitrulline antibodies by ELISA second generation shows a 53,3% of sensibility, 83,3% of specificity, positive predictive value of 76,19%

and a negative predictive value of 64,10%. For the third generation ELISA the sensibility was 50%, specificity 86,67%, positive predictive value of 78.95% and a negative predictive value of 63,41%. The Rheumatoid Factor IgM sensibility 53,3%, specificity 70%, positive predictive value 64% and negative predictive value 60%.

CONCLUSIONS:

Anticitrullinated antibodies by ELISA have a better specificity than Rheumatoid Factor, although the

sensibility was the same for both tests.

KEY WORDS:

Rheumatoid Arthritis (RA), Rheumatoid Factor (RF), Antibodies Anti-cyclic Citrullinated Peptide (anti CCP), Specificity, Sensibility, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV).

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular autoinmune inflamatoria crónica que se caracteriza por presentar altos títulos de autoanticuerpos en plasma ^(1,2), aunque se ha detectado numerosas especificidades de anticuerpos, sin embargo, es el factor reumatoide (FR) auto-anticuerpos que se ligan a la porción Fc de Inmunoglobulinas de clase IgG, el que ha sido utilizado como prueba principal de diagnóstico y de hecho es criterio de clasificación de la AR ⁽³⁾. El FR tiene una sensibilidad importante del 66% con una baja especificidad, puede estar presente en personas sanas y en otras enfermedades como: infección viral, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad linfoproliferativa, crioglobulinemia mixta; por esta razón se han investigado otras pruebas con mayor sensibilidad y especificidad. En años recientes se describen los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP), desarrollándose estudios que demuestran una mayor sensibilidad y especificidad de este nuevo marcador ^(4,5).

En investigaciones realizadas por el grupo de Medellín refieren una sensibilidad del 94% y un especificidad del 92% ⁽⁶⁾. Aunque se ha reportado anticuerpos anti CCP en un pequeño porcentaje de pacientes con síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante (EA), y en controles sanos, sin embargo, la mayoría de estos individuos presentan títulos de anticuerpos positivos leves ⁽⁷⁻⁹⁾. Un aspecto importante es que la sensibilidad y especificidad de los anti-CCP podría variar dependiendo del antígeno utilizado, se señala que los anti-CCP muestran promedios de sensibilidad y especificidad similares entre ellos que va del 52.8 % y 100% respectivamente ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Los anti-CCP tienen un interés diagnóstico para la AR en nuestra pobla-

ción, aunque su utilidad en el seguimiento clínico es limitada, constituye el resultado de la respuesta autoinmune específica generada contra proteínas citrulinadas en la membrana sinovial de los pacientes con AR ⁽¹⁶⁾. Por la importancia de este hecho se realiza ésta investigación basándose en la metodología de validación de pruebas para determinar en nuestro medio las características del Anti-CCP y compararlas con las del FR. Los resultados muestran una mayor especificidad de estas pruebas, constituyéndose en un elemento importante para el diagnóstico temprano que permita la intervención terapéutica adecuada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional de diagnóstico y validación.

Universo

Pacientes que acudieron a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Muestra

El tamaño de la muestra fue obtenido utilizando la fórmula de un universo infinito, nivel de confianza del 95%, acepta un error 5%. Participan 2 grupos, cada uno lo conforman 30 pacientes, el primer grupo de control sin la AR y el segundo a pacientes con diagnóstico de AR, que fueron identificados en la consulta externa de reumatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. La muestra fue obtenida por asignación observada.

Criterios de Inclusión

Los pacientes con AR cumplieron con los criterios de diagnóstico para AR del Colegio Americano de Reumatología ACR ⁽³⁾. Los controles sin artritis reumatoide, mayores de 20 años de edad.

Criterios de Exclusión para casos y controles

Pacientes que presentaron otra enfermedad reumática, en caso de embarazo, con granulomatosis, infecciones crónicas, hepatitis, sarcoidosis, endocarditis bacteriana subaguda, y enfermedades que podrían alterar la interpretación de los resultados.

Determinación de anticuerpos anti CCP

Se realizó mediante ELISA de segunda y tercera generación, utilizando el estuche de Quanta lite (Inova Diagnostics Inc.). Los resultados fueron expresados en unidades internacionales y se clasificaron de acuerdo al título de la prueba, definidos por la curva de calibración y por las instrucciones de la casa comercial, así: negativo si el valor fue menor de 20.

Determinación del FR

El FR IgM se analizó mediante ELISA (Diamedix-USA), según las instrucciones de la casa comercial. Los valores inferiores a 16 UI se consideraron negativos y superiores a 20 UI positivos.

RESULTADOS

Identificación de pacientes que cumplan con criterios de Artritis Reumatoide de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología y determinación de controles. Se estudiaron un total de 60 pacientes, que acudieron a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso, en donde luego de revisar la historia clínica y realizar el examen físico correspondiente, se incluyeron 30 con diagnóstico de Artritis Reumatoide que cumplen los criterios del Colegio Americano de Reumatología, 29 mujeres (96.6%) y 1 hombre (3.3%), con edad promedio de 54 años \pm 11 con un rango entre 31 y 83 años, la edad promedio de diagnóstico fue a los 47 años

y el tiempo de enfermedad promedio fue de 7 años.

Se estudiaron 30 controles sanos con características generales similares. (Tabla No. 1)

TABLA 1
LINEA DE BASE CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

VARIABLES	CASOS	CONTOLES	P
Edad	54 ± 11 años	57 ± 24 años	0,49*
Sexo (Femenino/Masculino)	29/1	27/3	0,3*
Ocupación (Manuales/Intelectuales)	15/5	19/11	0,21*
Edad promedio (Diagnóstico de AR)	47 años		
Tiempo promedio de enfermedad	7 años		

* No hay diferencia significativa

La sensibilidad de la prueba para FR IgM fue de un 53.33% con una especificidad del 70%, determinando un valor predictivo positivo del 64% y un valor predictivo negativo del 60% tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U. (Tabla No. 2, 3 y 4)

TABLA 2
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE FR

	VERDADERO DIAGNOSTICO AR CRITERIOS DE REFERENCIA		
	CASOS	CONTOLES	
POSITIVO	16	9	25
NEGATIVO	14	21	35
TOTAL	30	30	60

Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.

TABLA 3
SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN DEL FR

	95% I.C.		
	VALOR	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	53,33%	34,64%	71,20%
Especificidad	70,00%	50,44%	84,59%
Valor predictivo positivo	64,00%	42,61%	81,29%
Valor predictivo negativo	60,00%	42,21%	75,65%

Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.

TABLA 4
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE ANTI CCP2

	VERDADERO DIAGNOSTICO AR CRITERIOS DE REFERENCIA		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	53,33%	34,64%	71,20%
NEGATIVO	70,00%	50,44%	84,59%
TOTAL	64,00%	42,61%	81,29%

Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.

La sensibilidad de la prueba para anticuerpos anti - CCP2 fue de un 53.33%, con una especificidad del 83.33%, estableciéndose un valor predictivo positivo del 76.19% y un valor predictivo negativo del 64.10%, tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U. (Tablas No. 5, 6 y 7)

TABLA 5
SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN DEL ANTI CCP2

	95% I.C.		
	VALOR	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	53,33%	34,64%	71,20%
Especificidad	83,33%	64,55%	93,70%
Valor predictivo positivo	76,19%	52,45%	90,88%
Valor predictivo negativo	64,10%	47,15%	78,32%

Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.

TABLA 6
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE ANTI CCP3

	VERDADERO DIAGNOSTICO AR CRITERIOS DE REFERENCIA		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	15	4	19
NEGATIVO	15	26	41
TOTAL	30	30	60

Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.

TABLA 7
SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN DEL ANTI CCP3

	95% I.C.		
	VALOR	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	50,00%	31,68%	68,32%
Especificidad	86,67%	68,36%	95,64%
Valor predictivo positivo	78,95%	53,90%	93,03%
Valor predictivo negativo	63,41%	46,92%	77,43%

Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.

La sensibilidad de la prueba para anticuerpos anti - CCP3 fue de un 50%, con una especificidad del 86.67%, estableciéndose un valor predictivo positivo del 78.95% y un valor predictivo negativo del 63.41%, tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U.

DISCUSIÓN

El estudio se realizó en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso, atendidos por el servicio de Reumatología. La relación en cuanto al sexo mujer - hombre (28/2) fue del 93.3% y 6.67%, respectivamente, lo cual confirma la información universal previamente establecida que indica una marcada tendencia de la enfermedad en el sexo femenino. Se estableció predominio de la enfermedad entre la cuarta y quinta década de la vida (promedio de edad de 54 años), con una tendencia al incremento en la población comprendida entre los 45 y 60 años.

Este trabajo confirmó los datos de asociación y de características diagnósticas de los anti-CCP generación 2, generación 3 y el FR IgM, en un grupo de pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide. La determinación de anticuerpos anti-CCP 2 realizada por la técnica ELISA, presentó una sensibilidad (53.3%) y una especificidad (83.3%), comparable con las encontradas para el anti CCP 3 (50% y 86.67%) y el FR IgM (53.3% y 70%) concordantes con lo previamente establecido en otras poblaciones.

Schellekens GA, en un estudio observacional que evalúa la utilidad clínica del anti CCP, realizado en los Países Bajos en el 2000, con 288 muestras de suero, 34 de las cuales tienen AR, reporta 48% de sensibilidad, 96% de especificidad para anti CCP mediante Elisa y 54% de sensibilidad, 91% de especificidad para FR IgM mediante Elisa (17). Que en asociación con este estudio demuestra la mayor especificidad del anti CCP frente al FR.

También en un estudio transversal, en Suiza realizado por Bass y colaboradores en el 2003 con 196 pacientes con AR (ACR) y 239 controles los resultados fueron 56% de

sensibilidad, 90% de especificidad para el anti CCP y 73% de sensibilidad, 82% de especificidad para el FR IgM ⁽¹⁸⁾, demostrando nuevamente la mayor especificidad del anti-CCP.

En otro estudio, de Cohorte realizado por Boire G, en Canadá en 2005 con sensibilidad y especificidad para anti CCP del 39.3% y 69.6% y para el FR de 57% y 62.3% respectivamente ⁽¹⁹⁾, nos indica una mayor especificidad del anti CCP en relación al FR similar a los resultados obtenidos en esta investigación.

Los estudios expuestos son algunos de los más representativos respecto a la validez del anti CCP frente al FR; y en general se puede estimar que en todos, la especificidad es

mayor para el anti - CCP frente al FR no así la sensibilidad que fue variable.

Una vez que se conoce la sensibilidad y especificidad los valores predictivos de la prueba complementan la información de tal manera que para FR positivo 64% de los pacientes se confirmaría la presencia de AR, mientras que los que dio negativo 60% son efectivamente sanos.

Con los anti CCP 2 positivo el 76.19% de los pacientes se confirmaría la presencia de AR mientras que de los negativos 64.10% son efectivamente sanos, mientras que para los anti CCP 3 positivo el 78.95% de los pacientes se confirmaría la presencia de AR mientras que en los que dio ne-

gativo 63.41% son efectivamente sanos.

CONCLUSIÓN

Los anti CCP2 y CCP3 tienen mayor especificidad que el FR en pacientes con AR aunque la sensibilidad es similar. Confirmamos que estas nuevas pruebas diagnósticas determinan con mayor precisión los verdaderos negativos y excluyendo así los pacientes sanos con resultado negativo.

Los anti-CCP con técnica de Elisa al tener buena especificidad contribuyen a un diagnóstico temprano y tratamiento eficaz de la AR para un mejor control de la enfermedad que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farreras, R. Medicina Interna. Décimo Cuarta ed. Madrid. Elsevier. 2000. 1158-1163.
2. Molina, J. y col. Fundamentos de Medicina Reumatología. 5ta ed. Medellín Colombia. Editorial Presencia. 2002. 133-151.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DJ, et al. The American Rheumatism Association, 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
4. Lafuente, M. Anticuerpos antipéptido citrulinado en el diagnóstico de artritis reumatoide. *Actualidades* 2005. No.3: 54-58. 2005.
5. Correa PA, Tobon GJ, Cadena J, Schneeberger E, Camargo FJ, et al. Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoide. Relación con características clínicas, citoquinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. *Biomédica* 2004; 24: 140-152.
6. Anaya, J. Artritis Reumatoide. Bases moleculares, Clínicas y Terapéuticas. 1ra ed. Medellín - Colombia. Quebecor. 2006. 169-186.
7. Fernandez-Suares A, Reneses S, Wichmann I, Criado R, Nuñez A, Efficacy of Three ELISA measurements of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1234-9.
8. Solanki, K. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *N Z Med J.* N 117 (1203):U1097. 2004.
9. Visser y col. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* N 46: 357-365. 2002.
10. Van Venrooij, W. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev.* N 6(1):37-41. 2006.
11. Vossenaar, E. et al. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Rheum.* N 4: 87-93. 2004.
12. Rantapaa, S. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* N 48:2741-2749. 2003.
13. Gómez, A. Anticuerpos anti-PCC: nuevos autoanticuepos en la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología.* N 32 (03). 2005.
14. Bermúdez, G. Anticuerpos anti-péptido citrulinado en el diagnóstico de Artritis Reumatoide. *Rev méd Hosp Nac Niños (Costa Rica).* N 38: 1-2. 2003.
15. Avouac, J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. A systematic literature review. 2007. 845-849.
16. Luz, A. Valores de referencia de los anticuerpos anti-citrulina IgG, e isotipos IgG e IgA del factor reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología.* N 11(3): 201-208. 2004.
17. Schellekens, G. et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific antibodies. *J Clin Invest.* 101(1): 273-281. 1998.
18. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 May;42(5):677-80.
19. Boire G, Cosselle P, de Brum-Fernandes AJ, and et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R592-603. Epub 2005 Mar 17.

PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Ivonne Quezada López ¹, Rómulo Villacís Tamayo ²
Postgradista de Reumatología - Universidad Central del Ecuador ¹, Reumatólogo - Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador ²

FRESUMEN

OBJETIVO:

Determinar cuál es el perfil de autoanticuerpos en pacientes con Esclerosis Sistémica en el Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se estudiaron 25 pacientes de los cuales 19 pacientes cumplieron los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para Esclerosis Sistémica. Se les realizó la determinación de Anticuerpos antinucleares (ANA) por inmu-

nofluorescencia indirecta, anti Topoisomerasa por ELISA y anti Centrómero por inmunofluorescencia indirecta.

RESULTADOS:

El 100% de los pacientes estudiados tienen ANA positivo, el patrón de presentación más frecuente el moteado grueso 32%. El 53%, que corresponde a 10 pacientes presentaron anti Scl70 positivo.

El 16% que corresponde a 3 pacientes, presentaron anti centrómero positivo. De los 19 pacientes con Esclerosis Sistémica

el 31%, que corresponde a 6 pacientes, no presentaron ni anti Scl70 ni anti centrómero.

CONCLUSIONES:

El perfil inmunológico en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica en sus formas difusa y limitada presenta como denominador común positividad de ANA, pero con diferencias en los porcentajes de presentación de los autoanticuerpos específicos, así el Scl70 no es exclusivo de la forma difusa pues también esta presente en una paciente con CREST y de manera inversa, el ACA es posi-

tivo en el 12% de los pacientes con ES difusa lo que demuestra no ser exclusivo para la ES limitada.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis Sistémica, anti topoisomerasa (Scl70), anti centrómero (ACA), CREST

ABSTRACT

OBJECTIVE:

To determine the profile of autoantibodies in patients with systemic sclerosis at Rheumatology Service, Hospital Carlos Andrade Marín.

MATERIAL AND METHODS:

We studied 25 patients, 19 of them met the classification criteria for systemic sclerosis (ACR). Antinuclear antibodies (ANA)

and anti centromere (ACA) were determined by indirect immunofluorescence, anti-topoisomerase was determined by ELISA.

RESULTS:

100% of the patients studied had ANA positive, the pattern of fluorescence most commonly found was coarse mottle 32%. 53%, corresponding to 10 patients, had anti Scl70 positive. 3 patients, corresponding 16%, had ACA positive. Of the 19 patients

with systemic sclerosis 31%, corresponding to 6 patients, had neither Scl70 nor ACA.

CONCLUSIONS:

The immunological profile in patients with diffuse and limited forms of systemic sclerosis has as a common denominator ANA positivity, but with differences in the rates of presentation of specific autoantibodies. Besides Scl-70 was also present in a patient with CREST while ACA was

positive in 12% of patients with diffuse ES which indicates that no one of the specific antibodies is exclusive of both forms of the disease.

KEY WORDS:

Systemic sclerosis, Anti topoisomerase, Anti Centromere, CREST

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmunitaria compleja, de etiología desconocida, que se caracteriza por anomalías inmunológicas, daño endotelial y fibrosis tisular ⁽¹⁾. Los criterios de clasificación de la esclerosis sistémica propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1980 son:

Criterio Mayor: engrosamiento simétrico e induración de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángeas o metatarsofalángeas, los cambios pueden afectar a toda la extremidad, cara, cuello y tronco (tórax y abdomen).

Criterios Menores: esclerodactilia, cicatrices digitales deprimidas

o pérdida de las almohadillas de los dedos y fibrosis pulmonar bibasal ⁽²⁾. Con el propósito de clasificar a los pacientes en estudios clínicos se dice que una persona tiene esclerosis sistémica si está presente el criterio mayor, o dos o más criterios menores.

Un sistema inmunológico activado es un evento temprano y universal, se encuentran anticuerpos

antinucleares en la presentación clínica en el 95% de los pacientes y aproximadamente el 90% tienen un patrón nucleolar^(3,4). La producción de autoanticuerpos específicos como anti topoisomerasa y anticentrómero caracteriza subtipos clínicos^(5,6).

Existen 2 formas clínicas cuya presentación inicial puede ser similar:

Esclerodermia limitada: Fibrosis cutánea limitada a manos, pies, cara, la extensión a los antebrazos va seguida de una detención espontánea de la progresión. El compromiso visceral es tardío. Un subgrupo lo constituye el síndrome de CREST calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias⁽⁷⁾. Tiene como autoanticuerpo marcador al anticentrómero (ACA)⁽⁸⁾.

Esclerodermia difusa: con progresión rápida de la fibrosis cutánea, su extensión es distal y proximal en extremidades, tronco, cara y el compromiso visceral es precoz. Es grave y poco frecuente. Tiene como autoanticuerpo marcador a anti-topoisomerasa I (Scl-70)⁽⁹⁾.

Hay indicios de que los genes participan en la susceptibilidad del paciente y la progresión de la enfermedad. La asociación más significativa se ha hecho con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y la presencia de anticuerpos específicos para los diferentes subtipos de la enfermedad. Así, los haplotipos del MHC (HLA) DR1 y DR11 se han encontrado asociados a la forma limitada. Cuando se ha estudiado a pacientes con la presencia de anticuerpos anti centrómero (ACA), éstos presentan asociación con HLA DQB1*0301, DQB1*0501, mientras que la presencia de DQB1*0201 parece tener un efecto protector⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, en la forma difusa de ES, los estudios de HLA han re-

portado la presencia de HLA DR1 y DR2 en asociación con anticuerpos antitopoisomerasa⁽¹¹⁾.

Los linfocitos B están activados y la producción de autoanticuerpos (AAc) es muy característica de la ES, y diferentes formas clínicas de la enfermedad se pueden agrupar de acuerdo con estos AAc (autoanticuerpos)⁽¹²⁾. Los pacientes con ES difusa tienen AAc contra topoisomerasa I, ARN-polimerasas o ribonucleoproteínas U3 (RNP), como la fibrillarina. Los pacientes con la forma limitada (CREST) tienen AAc contra proteínas centroméricas o RNP. El papel patogénico de estos anticuerpos está en controversia.

Sin embargo, algunas características hacen suponer que sí son patogénicos:

- Los pacientes que tienen anti-topoisomerasa I (Scl-70) no tienen anticentrómero, y viceversa.
- Hay correlación entre algún tipo de anticuerpo y la afección de algún órgano (anti-Scl-70 se relaciona con el desarrollo de fibrosis pulmonar, pero no está presente en pacientes con crisis renal, que tienen anti-ARN-polimerasa I/III; los pacientes que desarrollan hipertensión arterial pulmonar presentan anticuerpos anticentrómero, lo que no se observa en fibrosis pulmonar o crisis renal).
- Se los encuentra al inicio de la enfermedad, como se ha demostrado en pacientes con fenómeno de Raynaud aislado con anti-Scl-70 o ACA, quienes tienen un 63% más probabilidades de desarrollar ES que si no los tienen.⁽¹³⁾
- La correlación de los títulos de anticuerpos y la actividad de la enfermedad⁽¹³⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Se trata de un estudio tipo observacional descriptivo.

Métodos: Un total de 19 pacientes en el período de abril 2008 - abril 2009 cumplieron los criterios propuestos.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica apoyado en los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1980.
- Pacientes con CREST

Criterios de Exclusión

- Pacientes con manifestaciones clínicas de otra enfermedad autoinmune.
- Pacientes que no cumplen con los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1980 para Esclerosis Sistémica.
- Pacientes con manifestaciones clínicas de hipotiroidismo.
- Pacientes con manifestaciones clínicas de diabetes mellitus.
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Se obtuvo una muestra de sangre y se realizó:

Inmunofluorescencia Indirecta para la determinación de Anticuerpos Antinucleares: se basa en la incubación del suero diluido del paciente con un sustrato tisular de células de carcinoma humano laríngeo (células HEp-2), lo que facilita el reconocimiento de los patrones debido al mayor tamaño de los núcleos y nucléolos⁽¹⁴⁾.

Inmunofluorescencia Indirecta para la determinación de Anti Centrómero (ACA): en sustrato de células HEp-2 patrón punteado difuso en células en interfase, tan característico que justifica no utilizar otro método confirmatorio. En células en mitosis estos puntos o manchas se alinean en la región cromosómica.

ELISA para la determinación de Anti Topoisomerasa I (Scl70): utilizando topoisomerasa nativa purificada ⁽¹⁵⁾.

Análisis Estadístico

Se realizó análisis multivariable abarcando dos actividades, la descripción de las características de las variables y la explicación de sus relaciones.

RESULTADOS

La edad de los pacientes al momento del estudio osciló entre 25 y 69 años, siendo su media de 45.3 años, su moda fue 48 años, mediana 48 años y su desviación estándar fue de 13.24. Del total de la muestra 18 son mujeres (94.7%) y 1 hombre (4.3%) (Figura 1).

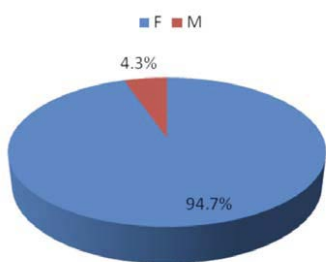


FIGURA 1

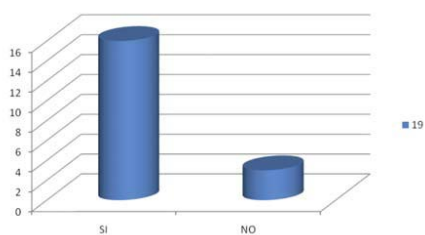


FIGURA 2

El promedio de tiempo desde la presentación de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de Esclerosis Sistémica fue de 40.1 meses (3.3 años). El fenómeno de Raynaud estuvo presente en 16 pacientes (correspondiendo al 84% del total de la muestra) (Figura 2).

El 95% los pacientes cumplieron con el criterio mayor de clasificación para Esclerosis Sistémica del ARC. El 100% de los pacientes presentaron esclerodactilia como único criterio menor de clasificación para Esclerosis Sistémica. De los 19 pacientes, 1 (5%) presentó signos radiológicos de fibrosis pulmonar.

PATRON DE ANA

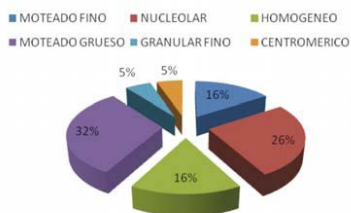


FIGURA 3

El 100% de los pacientes estudiados tuvo Anticuerpos Antinucleares positivos, el patrón de presentación fue: moteado grueso 32%, nucleolar 26%, moteado fino 16%, homogéneo 16%, granular fino 5%, centromérico 5% (Figura 3).

El 53% (10 pacientes) tuvo Anti Scl70 positivo, 16% (3 pacientes) tuvo Anti Centrómero, el 31% (correspondiente a 6 pacientes) no presentó ninguno de los dos anticuerpos determinados (Figura 4), en los cuales el 50% de los pacientes tiene como patrón dominante de ANA, el moteado fino (Tabla 1).

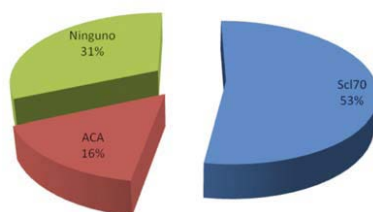
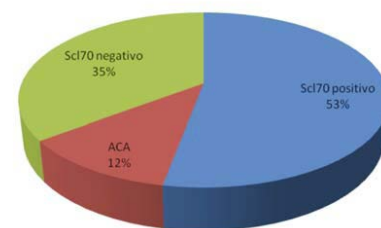


FIGURA 4

TABLA 1
PATRON DE ANA EN PACIENTES CON ANTICENTROMERO Y ANTIPOISOMERASA NEGATIVO

PATRON	Nº PACIENTES	%
MOTEADO FINO	3	50
HOMOGENEO	1	16
NUCLEOLAR	1	17
Diabetes Mellitus	1	17

Del total de la muestra, 2 pacientes (10.5%) presentaron características clínicas de Esclerosis Sistémica Limitada tipo CREST y de ellos solo 1 paciente presentó Anticuerpos Anti Centrómero positivo. 17 pacientes (89.5%) presentaron características clínicas de Esclerosis Sistémica Difusa, de los cuales 9 (53%) presentaron Anti Scl70 positivo, 2 pacientes (12%) presentaron Anti Centrómero y 6 (35%) fueron negativos para Scl70 (Figura 5).



DISCUSIÓN

Los autoanticuerpos son conocidos como marcadores útiles para el diagnóstico de esclerosis sistémica y están presentes cerca del 95% en los pacientes con dicha patología.

Algunos de ellos como el ACA y Scl70 son asociados con subgrupos que tienen distinta sintomatología y pronóstico. Algunos autores sostienen que dichos autoanticuerpos son exclusivos y definen distintos patrones clínicos ^(5,6). La muestra de 19 pacientes lograda en el lapso de 1 año es significativa para nuestra población pues al revisar la prevalencia de Esclerosis Sistémica alrededor del mundo ésta oscila entre 18 - 20 sujetos por cada millón al año.

Es relevante indicar que el tiempo desde que iniciaron los síntomas hasta que se estableció el diagnóstico definitivo fue de 3.3 años lo que podría interpretarse por la presencia de múltiples factores como la falta de accesibilidad a centros de atención médica, carencia de métodos diagnósticos, orientación clínica inapropiada, lo cual contribuyen a la pobre y tardía certeza diagnóstica en los pacientes.

Los datos encontrados en el presente estudio son similares a los que se encuentran en la literatura. Se debe considerar al Fenómeno de Raynaud como una manifestación clínica de presentación más característica de la esclerosis sistémica ⁽¹³⁾.

La esclerodactilia constituye un signo de gran relevancia en la sospecha diagnóstica de Esclerosis Sistémica, inclusive en los pacientes que no presentan el criterio mayor de clasificación de Esclerosis Sistémica, en contraposición las alteraciones radiológicas constituyen uno de los criterios menos específicos para el diagnóstico.

Se encuentra en la totalidad de los pacientes ANA positivo siendo el patrón moteado grueso el de mayor frecuencia lo cual discrepa con la literatura donde se manifiesta que el nucleolar está mayormente presente ⁽⁷⁾, sin embargo, es importante indicar que ambos patrones tienen como autoantígeno común al Scl70 dato que se demostró en el presente trabajo pues cada patrón tuvo 4 pacientes positivos para el anticuerpo antes mencionado.

No es condición exclusiva y absoluta que el Anti Centrómero se encuentre presente en la Esclerosis Sistémica Limitada tipo CREST pues solo un paciente presentó positividad para este anticuerpo. La literatura indica que en la Esclerosis Sistémica difusa se encuentra entre el 20 - 40% de Anti topoisomerasa I y cerca del 10% de anti centrómero lo cual se logró demostrar en el presente trabajo.

De igual manera el 31% de los pacientes estudiados carecieron de anticuerpos (Scl70, Anti Centrómero) lo que da mayor importancia al

cuadro clínico para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Por último se puede indicar que los pacientes ecuatorianos con ES atendidos en nuestra consulta presentan un perfil inmunológico diverso y similar al encontrado en otras series alrededor del mundo.

CONCLUSIONES

El perfil inmunológico en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica en sus formas difusa y limitada presenta como denominador común positividad de ANA con predominio del patrón moteado grueso, pero con diferencias en los porcentajes de presentación de los autoanticuerpos específicos, así el Scl70 no es exclusivo de la forma difusa pues también estuvo presente en una paciente con CREST y de manera inversa, el ACA fue positivo en el 12% de los pacientes con ES difusa lo que demuestra no ser exclusivo para la ES limitada.

BIBLIOGRAFÍA:

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1998; 15: 202-205.
2. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590
3. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:709-35
4. Ribaldi P, Asero R, Origgi L, Crespi S, Meroni PL, Squatti C, et al. Antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;3:205-211
5. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti Scl70 antibodies. *Am J Med* 1997; 103:242-248
6. Vásquez-Abad D, Rothfield NF. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol* 1995;12:145-157
7. Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E. The CREST syndrome: A distinct serologic entity with anticomere antibodies. *Am J Med* 1980;69:520
8. Zuber M, Gotzen R, Filler I. Clinical Correlation of anticomere antibodies. *Clin Rheumatol* 1994; 13:427-432
9. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 196-203.
10. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, Moreda R, Isern RA, Arnett FC. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticomere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1992;89:1208-1213.
11. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, Moreda R, Altman RD. Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with anticomere autoantibody response in systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1992;90: 973-980.
12. Del Galdo F, Arlett CM. T cell and B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights and therapeutic opportunities. *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8:123-30.
13. Herper FE, Maricq HR, Turner RE, et al: A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *Am J Med* 1982;72: 883-888
14. Bradwell AR. Immunofluorescent antinuclear antibody test. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Sixth ed. Rose NR, Hamilton RG, Detrick B ed. Washington DC: ASM Press, 2002.p. 197-207.
15. Bizarro N, Tonutt E, Villalta D et al. Sensitivity and specificity of immunological methods for the detection of anti-topoisomerase I (Scl70) autoantibodies: results of a multicenter study. *Clin Chemistry* 2000; 46:1681-1685.

INHIBICIÓN DE LA INTERLEUQUINA - 6, NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN ARTRITIS REUMATOIDE

Luis Zurita Gavilanes

UNERA - Unidad de enfermedades reumáticas y autoinmunes
Hospital Kennedy y Clínica Alcívar. Guayaquil - Ecuador

RESUMEN

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6), a nivel de membrana o en su forma soluble, fue desarrollado entre la farmacéutica japonesa Chugai y la suiza Roche. En Japón tiene indicación para enfermedad de Castleman desde abril de 2005, y para artritis reumatoide (AR) y artritis idiopática juvenil desde abril de 2006. Fuera de Japón

se han desarrollado múltiples ensayos clínicos, demostrando eficacia en varios escenarios de AR, como son: AR precoz (AMBITION), AR establecida refractaria a metotrexato (OPTION) a otros fármacos modificadores de enfermedad (TOWARD) y AR refractaria a anti-TNF- ∞ (RADIATE), en monoterapia (AMBITION) y asociado a fármacos de fondo. Igualmente se ha comprobado la eficacia radiológica (LITHE). El TCZ es probablemente el fármaco biológico con el mayor

desarrollo clínico, habiéndose aprobado su comercialización por la agencia europea del medicamento EMEA, con las siguientes indicaciones: TCZ en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a tratamiento previo con uno ó más DMARDs o antagonistas del TNF. En estos pacientes TCZ puede ser administrado en monoterapia, en caso de intole-

rancia a MTX, o cuando el tratamiento prolongado con MTX tiene una insuficiente respuesta. Revisaremos la eficacia clínica, radiológica, y el perfil de seguridad de TCZ.

PALABRAS CLAVES:

Tocilizumab, Interleuquina 6, receptor de interleuquina 6, Artritis reumatoide, anti-factor de necrosis tumoral alfa.

SUMMARY

Tocilizumab (TCZ) is a humanized monoclonal antibody which targets the receptor for IL-6 and developed by the Japanese pharmaceutical company Chugai and the swiss company Roche. In Japan it is already under use for Castleman's disease, Rheu-

matoid Arthritis (RA) and Juvenile Idiopathic Arthritis. The clinical development outside Japan is very extensive and it has shown efficacy in several RA scenarios; early RA (part of the AMBITION study), established MTX-resistant RA (OPTION), RA resistant to other DMARDs (TOWARD) and anti-TNF- ∞ resistant RA (RADIATE), in

monotherapy (AMBITION) and associated with other DMARDs. Radiological efficacy has also been proven (LITHE). So TCZ is probably the biologic therapy with the most extensive clinical development before marketing in the western hemisphere. In this review we will specifically deal with clinical and radiological ef-

ficacy as well as its safety profile.

KEYWORDS:

Tocilizumab, interleukin-6, interleukin-6 receptor, Rheumatoid Arthritis, anti-tumor necrosis factor alpha therapy.

INTRODUCCIÓN

Existen estudios de desarrollo realizados dentro y fuera de Japón ⁽¹⁻¹²⁾. En la siguiente gráfica (tabla 1) veremos los diferentes estudios realizados con TCZ (1-12), los estudios iniciales en Japón ⁽²⁻⁶⁾ preferentemente en monoterapia. En cambio, fuera de Japón, el programa clínico es mucho más extenso ^(1,7-12), abarcando todas las situaciones posibles que tenemos en una AR.

Estudios en fase I-II

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, con TCZ en AR es fase III que se desarrolla en el Reino

Unido y demuestra la eficacia en la segunda semana con una infusión única endovenosa de TCZ a distintas dosis ⁽¹⁾. Sin embargo los estudios farmacocinéticos iniciales, especialmente dirigidos a la búsqueda de la dosis y pauta más adecuada, proceden de un ensayo abierto japonés de fase III ⁽²⁾. Este se realizó en pacientes con AR a los que se les prescribieron 3 dosis IV repetidas de 2, 4 u 8 mg/kg de peso corporal TCZ en intervalos de 2 semanas.

Se comprobó que la vida media (t1/2) del TCZ se ampliaba al aumentar la dosis y con la repetición de las mismas. Así, tras la tercera infusión de 8 mg/kg de TCZ la t1/2

se aproximó a 240 h, cercana a la t1/2 de la inmunoglobulina G1 humana.

Además, sólo con estas dosis más altas se normalizaban reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A. La PCR y el amiloide A séricos son proteínas en fase aguda producidas por el hígado como respuesta al estímulo de IL-6, IL-1 y TNF ^(13,14).

Los inhibidores del TNF, como el infliximab y el etanercept, también reducen la PCR ... y sólo en una proporción limitada de pacientes llega a ser totalmente normal ⁽¹⁵⁾.

Esto se debe a que probablemente la producción de muchos de los reactantes en fase aguda necesitan de IL-6, y que ésta sea el mediador más importante en su regulación^(13,14). Se necesita una cierta concentración de TCZ sérico para inhibir las acciones de IL-6 y en ese sentido la PCR puede servir como indicador indirecto de las concentraciones plasmáticas de TCZ⁽²⁾. Por tanto, desde el punto de vista farmacocinético, infusiones de dosis altas de TCZ (8 mg/kg) y repetidas parecen ser las más adecuadas⁽²⁾.

Estudios en fase II

Como complemento del anterior estudio, se desarrolla un ensayo clínico japonés doble ciego, aleatorizado, en fase II y se comprueba la eficacia y seguridad de 3 infusiones IV de 4 y de 8 mg/kg de TCZ cada 4 semanas (3). Se concluye que, incluso en monoterapia, una

dosis de 8 mg/kg IV cada 4 semanas parece el régimen terapéutico más óptimo.

Es el estudio fase II CHARISMA (Chugai Humanised Anti-human Recombinant Interleukin-Six Monoclonal Antibody) el más relevante⁽⁷⁾. De diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, es el único de los que se hace referencia en la tabla 1 que se llevó a cabo exclusivamente en Europa.

Todos los pacientes tenían una AR con respuesta inadecuada a MTX a dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. En los siguientes estudios en fase III se exigió una dosis estable de MTX al menos 8 semanas para corregir el posible efecto terapéutico del grupo placebo (grupo de MTX) observado en el estudio CHARISMA. Desde el punto de vista de la eficacia y seguridad del estudio CHARISMA se pueden obtener conclusiones muy interesantes al disponer de 7 brazos terapéuticos: 6 con

dosis distintas de TCZ ev (2, 4 y 8 mg/kg) cada 4 semanas en monoterapia o en combinación con MTX, y un grupo con placebo sólo con MTX (grupo comparador).

El objetivo primario de este estudio fue la respuesta ACR (Colegio Americano de Reumatología) 20 en la semana 16, resultando respecto a los pacientes tratados con placebo más MTX, significativamente superior en el grupo de monoterapia con dosis de 4 y 8 mg/kg de TCZ y en los 3 grupos con MTX y TCZ combinado (2, 4 y 8 mg/kg). Ahora bien el ACR50 y el ACR70 fueron significativamente más eficaces sólo en el grupo de tratamiento combinado con dosis de 8 mg/kg de TCZ más MTX. Por tanto, las infusiones de TCZ (8 mg/kg) cada 4 semanas combinadas con MTX lograron una mejoría significativa en todas las respuestas del ACR20, ACR50 y ACR70.

TABLA 1

Ensayo (referencia)	Japón								
	Fase II	Fase III	Fase II	Fase III					
	Fase II (3 - 3)	SATORI (4)	SAMURAI (5 - 6)	CHARISMA (7)	OPTION (8)	TOWARD (9)	RADIATE (10)	AMBITION (11)	RADIATE (12)
Nº pacientes	164	127	306	359	623	1220	499	683	1196
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	Abierto	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
Objetivo	Signos y síntomas	Signos y Síntomas	Diseño radiográfico, signos y síntomas	Signos y Síntomas	Signos y Síntomas	Signos y Síntomas	Signos y Síntomas	Signos y Síntomas	Daño radiológico, signos y síntomas
Población	Fallo de MTX	Fallo de MTX	Fallo de DMAR	Fallo de MTX	Fallo de MTX	Fallo de MTX	Fallo anti-TNF	MTX naive > 6 meses	Fallo de MTX
Grupo terapéutico	TCZ	TCZ	TCZ	TCZ+MTX	TCZ+MTX	TCZ+DMAR	TCZ+MTX	TCZ	TCZ+MTX
Grupo comparador	MTX	MTX	DMAR	MTX	MTX	DMAR	MTX	MTX	MTX
Duración del ensayo	12 semanas	6 semanas	12 meses	16 semanas	6 semanas	6 meses	6 meses	6 meses	2 años (6 meses a 1 año de análisis)

anti-TNF: anti-tumor necrosis factor de necrosis tumoral; DMAR: droga modificadora de AR; MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab

Paralelamente, todos los grupos tratados con TCZ solo o combinado con MTX mostraron mayor descenso del DAS28, siendo nuevamente el grupo de TCZ (8 mg/kg) asociado

a MTX en el que se obtuvo la reducción máxima del DAS28, alcanzándose en el 34% de los pacientes la remisión definida por la DAS28⁽⁷⁾.

Las alteraciones de laboratorio de la AR están principalmente en relación con la capacidad de las citocinas proinflamatorias, en especial la IL-6, de producir reactantes

hepáticos de fase aguda^(13,14). La corrección de la PCR mostró un modelo, en «dientes de sierra», claramente relacionado con la dosis del TCZ e independiente del MTX.

Se observó un descenso rápido tras la administración de TCZ a las 2 semanas, que es el período mínimo del que disponemos de parámetros de laboratorio. Nuevamente, se observa que la dosis de 8 mg/kg de TCZ (independiente de MTX) es la que produce un descenso más mantenido de ésta. Los cambios en la VSG, como era de esperar, aunque eficaces, son menos bruscos que en la PCR y son mejores con la dosis 8 mg/kg de TCZ⁽¹³⁾.

Respecto a la anemia en la AR, uno de sus mecanismos esenciales es la hiperproducción de hepcidina, también reactante hepático de fase aguda, trascendental en la fisiología del hierro, ya que bloquea la ferroportina que es la «puerta» de entrada del hierro al torrente sanguíneo tanto desde el enterocito, una vez producida su absorción, como desde el almacén corporal de hierro (sistema retículo endotelial) para la eritropoyesis medular⁽¹⁶⁾.

Probablemente la corrección de la anemia por TCZ se deba a la corrección de la hiperhepcidemia. Otros parámetros analíticos también se normalizaron progresivamente, como ferritina sérica, amiloide A, fracción 4 del complemento (C4), fibrinógeno, neutrófilos y plaquetas.

También se observó que el perfil de seguridad de TCZ fue adecuado, como se comentará más adelante⁽⁷⁾.

Estudios de fase III

Los datos de los estudios fase III fueron ratificados en estudios en fase III. Hasta el momento se tienen 5 ensayos doble ciego (tabla 1)⁽⁸⁻¹²⁾, de los cuales 3 están ya publicados (OPTION, TOWARD y

RADIATE)⁽⁸⁻¹⁰⁾ y los 2 últimos (AMBITION y LITHE)^(11,12) comunicados en los últimos Congresos de Reumatología.

Se dispone de estudios en los escenarios posibles de la AR. Se demuestra la eficacia de TCZ combinado con MTX u otros DMAR (Figuras 3-7), o en monoterapia, tanto en AR precoces como establecidas (Figuras 1-2).

En los ensayos en fase III, las ramas terapéuticas de TCZ son la de 8 mg/kg IV cada 4 semanas en los estudios TOWARD y AMBITION, y adicional la de 4 mg/kg en los estudios OPTION, RADIATE y LITHE. El objetivo primario que es la respuesta ACR20 oscila entre el 70% del estudio AMBITION y el 50% del estudio RADIATE (Figura 5), en la evaluación a las 24 semanas, hay diferencias explicables considerando las diferentes poblaciones de AR (Tabla 1). Los resultados de remisión clínica, utilizando el DAS28 inferior a 2.6, son igualmente buenos, oscilan alrededor del 30% en la semana 24 incluyendo los pacientes con AR refractarias a anti-TNF del estudio RADIATE (Figura 6).

Al 47% en el estudio LITHE a las 52 semanas (Figura 7). Otra peculiaridad del TCZ es la obtención de una respuesta clínica relativamente precoz a las 2 semanas, que es la primera evaluación clínica y analítica, y que con el paso del tiempo los datos de eficacia medida tanto en mejoría del ACR como en índices de remisión suelen aumentar progresivamente^(7-12,17). Otros parámetros habituales medidos como la mejoría del HAQ (Cuestionario de Evaluación de la Salud) y la FACIT (Evaluación terapéutica funcional para enfermedades crónicas) también mostraron eficacia terapéutica⁽⁷⁻¹²⁾.

Los resultados del estudio OPTION y TOWARD son superponibles a los del estudio CHARISMA. El es-

tudio RADIATE consigue remisiones en el grupo terapéutico de TCZ (8 mg/kg) asociado a MTX de un 30% de los pacientes refractarios a anti-TNF (Figura 4), incluso en los refractarios a 2 o 3 anti-TNF⁽¹⁰⁾.

Hasta el momento, los fármacos biológicos con indicación en AR refractaria a anti-TNF (Rituximab y Abatacept), independientemente de tratarse de estudios diferentes, obtienen resultados sensiblemente inferiores al menos de remisión (alrededor del 10%)^(18,19). El estudio AMBITION (figura 2) obtiene también resultados interesantes (11). TCZ en monoterapia demuestra una eficacia clínica (ACR20, ACR50, ACR70, HAQ y remisión del DAS28) claramente superior a MTX, lo cual es diferente de lo que ocurre habitualmente con los agentes anti-TNF.

Recordemos que la eficacia clínica en estudios como el TEMPO (Etanercept) o PREMIER (Adalimumab) el anti-TNF es claramente superior cuando se combina con MTX, y disminuye en monoterapia^(20,21). Un resultado esperable del estudio AMBITION es que en el subgrupo con AR de duración menor de 2 años, se consiguieron índices de remisión muy superiores a los de duración mayor de 2 años, tanto con TCZ como en el grupo de MTX.

Los estudios en fase III japoneses SATORI y SAMURAI, ambos con TCZ en monoterapia, obtienen resultados superiores a MTX y DMAR, respectivamente. Se recuerda que el manejo terapéutico de la AR en Japón es sensiblemente distinto al que se realiza en Europa y EEUU así, entre otras, la dosis máxima recomendada de MTX es 8 mg por semana⁽²²⁾.

ESTUDIOS DE TCZ en monoterapia (Figuras 1 y 2)

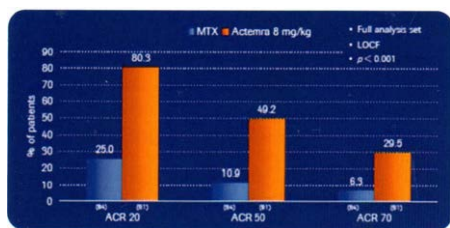


Figura 1. Estudio SATORI: TCZ en Monoterapia vs MTX.

Respuesta ACR entre ambos grupos.

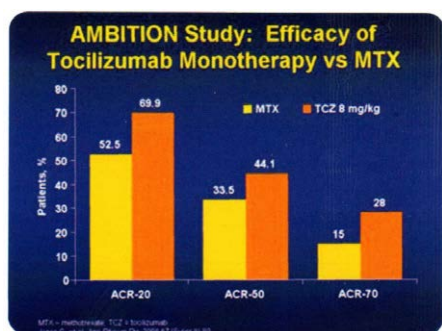


Figura 2. Estudio AMBITION: TCZ en Monoterapia vs MTX. Respuesta ACR - 24 semanas entre ambos grupos.

ESTUDIOS DE TCZ vs MTX o DMARD Eficacia clínica a las 24 semanas

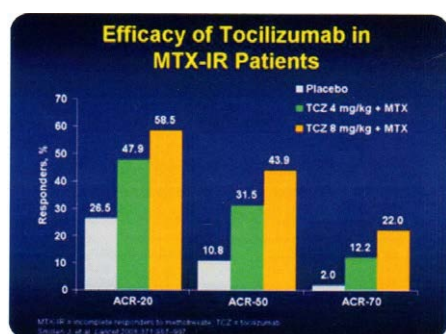


Figura 3. Estudio OPTION: Placebo+MTX vs TCZ vs MTX. Respuestas ACR - 24 semanas entre los grupos Placebo, TCZ 4mg/kg, TCZ 8 mg/kg

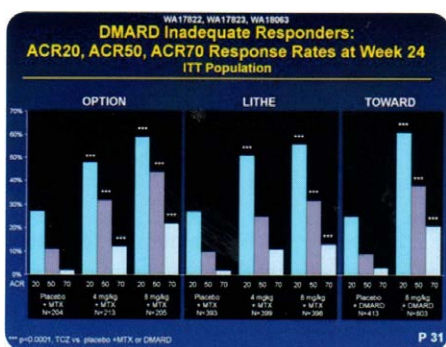


Figura 4: OPTION, LITHE y TOWARD: Respuesta ACR diferentes grupos. El estudio TOWARD tiene 2 Placebo y 8mg/kg de TCZ

ESTUDIOS DE TCZ vs MTX en pacientes con IR a anti-TNF

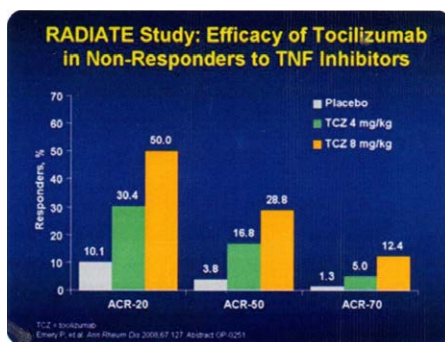


Figura 5. Estudio RADIATE Valoración de remisión con TCZ a 24 y 52 semanas

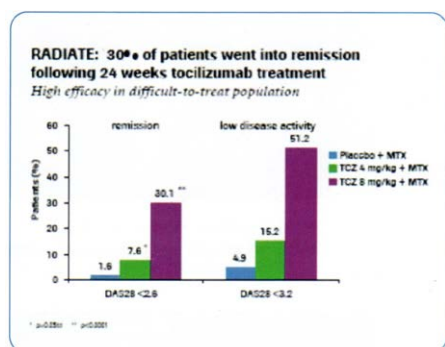


Figura 6. Estudio RADIATE: remisión y baja actividad a las 24 semanas

Remisión clínica (puntuación de la actividad de la enfermedad DAS 28 < 2.6). Los resultados se observaron después de 24 semanas.

La remisión con el RADIATE en pacientes con IR a anti-TNF es del 30%.

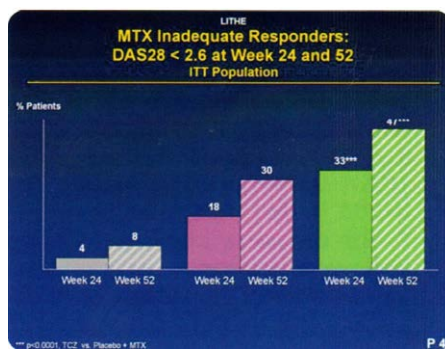


Figura 7: Estudio LITHE: Remisión en AR con TCZ a las 24 y 52 semanas.

Remisión DAS 28 < 2.6 a las 24 y 52 semanas. Se puede apreciar el incremento de 33% a 47% en el brazo 8 mg/kg entre la semana 24 y 52 en comparación con el

incremento de 4 a 8% en el grupo placebo.

Eficacia radiológica

La eficacia de TCZ en el daño estructural se evalúa en 2 estudios clínicos, el SAMURAI y el LITHE⁽¹²⁾. En el estudio SAMURAI la valoración radiológica se realiza mediante el índice de Sharp modificado. El grupo terapéutico de TCZ en dosis de 8 mg/kg en monoterapia comparado con DMARD tradicionales mostró en la semana 52 una menor progresión, tanto en el índice de Sharp total como en sus componentes de erosión y pinzamiento articular.

Además, una menor proporción de pacientes del grupo de TCZ mostró progresión radiológica. Esta diferencia fue estadísticamente significativa⁽⁵⁾. Estos resultados se mantienen a los 3 años⁽⁶⁾. En el estudio LITHE, se comparan también a 52 semanas las 2 ramas de tratamiento con TCZ (4 y 8 mg/kg) combinado con MTX con el grupo placebo (MTX).

Se utiliza el índice de Sharp modificado por Genant. También se observa una menor evolución estadísticamente significativa en los 2 grupos terapéuticos de TCZ en el índice total, así como en sus componentes (Figura 8)⁽¹²⁾.

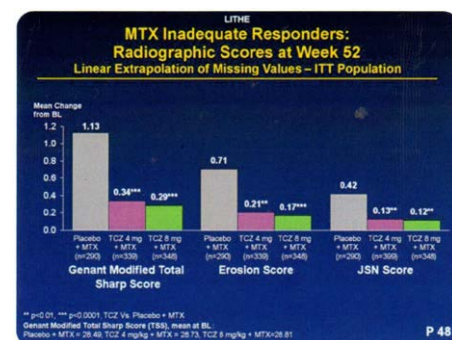


Figura 8: Estudio LITHE - Eficacia radiológica

Paralelamente, en el estudio OP-TION, se comprueba que TCZ, especialmente en dosis de 8 mg/kg y combinado con MTX, reduce rápida y eficazmente los marcadores bioquímicos de resorción ósea, recambio cartilaginoso y metaloproteinasas de la matriz de tipo 3 ⁽²³⁾.

Efectos secundarios

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos demuestran que TCZ es un fármaco seguro y bien tolera-

do ⁽⁴⁻¹²⁾. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, siendo los más frecuentes las infecciones de vías respiratorias altas. Los resultados combinados sobre seguridad de los cinco estudios fase III realizados fuera de Japón, que tienen una duración de 24 semanas, se han comunicado recientemente (Tabla 2) ⁽²⁴⁾. También se dispone de datos combinados de cuatro de estos ensayos clínicos, ya en su fase abierta, a más largo plazo (mediana de seguimiento de 18 meses) ⁽²⁵⁾.

Estos estudios ratifican los resultados de seguridad de los ensayos individuales y además se comprueba que los efectos adversos no aumentan, e incluso disminuyen, a partir de las 24 semanas ⁽²⁵⁾. En cualquier caso, no se observan diferencias en la tasa de efectos adversos serios entre los grupos de tratamiento con TCZ y los grupos de control ^(4-12,24,25). Se han descrito casos aislados de alguna complicación, que están en estudio actualmente ⁽²⁵⁾.

TABLA 2
EVENTOS ADVERSOS CON TCZ

	TRATAMIENTO COMBINADO			
	TCZ (8 mg/kg) + DMAR n= 1.582	Placebo+DMAR n=1.170	TCZ (8 mg/kg) n=288	MTX n=284
Total de pacientes por año	754	507	104	134
	Indice de 100 pacientes por año (IC del 95%)			
EA totales	462 (447 - 478)	377 (361 - 395)	492 (456 - 530)	450 (414 - 487)
EA graves 15 (13 -18)	15 (12 - 18)	9 (4 - 15)	11 (6 - 19)	
Infecciones 118 (110 - 126)	104 (95 - 113)	106 (90 - 125)	109 (92 - 128)	
Infecciones Serias	5,2 (3,7 - 7,1)	3,8 (2,3 - 5,9)	2,9 (0,8 - 7,3)	1,5 (0,2 - 5,4)
Neoplasias 1,3	1,4	1,4	2,2	
		Incidencia, n (%)		
Reacciones infusionales	6 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
EA que producen suspensión del fármaco	74 (4,7)	28 (2,4)	11 (3,8)	15 (5,3)
EA relacionados con el fármaco	756 (47,8)	401 (34,3)	163 (56,6)	141 (49,6)

EA: efectos adversos; DMAR: Drogas modificadoras de AR; IC: intervalo de confianza; MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab

EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS RELEVANTES

1. Infecciones

La infección grave es el efecto adverso serio más habitual; sin embargo, su frecuencia fue relativamente baja en todos los grupos terapéuticos (Tabla 2) ^(24,25). Se observa un discreto aumento en el grupo de TCZ combinado con DMAR, aunque con superposición de los inter-

valos de confianza (IC) entre los distintos grupos.

El índice de infección grave [100 pacientes-años (95% IC)] es de 5,2 (rango de 3,7-7,1) ⁽²⁴⁾, que es similar al comunicado con los agentes anti-TNF ⁽²⁶⁾. Con los datos disponibles a 18 meses no se observa incremento del riesgo al aumentar el tiempo de exposición a TCZ, sino incluso su disminución ⁽²⁵⁾.

Los únicos factores que predisponen al desarrollo de infección grave fueron edad superior o igual a 65 años, diabetes mellitus, historia de infección previa y el uso de esteroides ⁽²⁷⁾. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis y diverticulitis ⁽²⁵⁾. Las infecciones por gérmenes oportunistas fueron excepcionales, incluso las microbacterias ^(24,25,27).

Los estudios en AJJ han demostrado que los pacientes con TCZ pueden ser efectivamente inmunizados con la vacuna de virus influenza ⁽²⁸⁾.

2. Neoplasias

El análisis combinado de los datos disponibles no demuestra aumento de neoplasias con TCZ (Tabla 2) ^(24,25).

3. Reacciones infusionales

Las reacciones infusionales a TCZ fueron leves, transitorias, bien toleradas y no causaron el abandono del estudio. Las náuseas, el exantema, la hipertensión, la cefalea y el prurito son las reacciones observadas más frecuentemente. Por otra parte, TCZ se asocia a una producción baja de autoanticuerpos y de inmunogenicidad ⁽²⁹⁾. La presencia de HAHA (human anti-human antibodies) fue rara y su presencia no aumenta con TCZ en monoterapia.

4. Alteraciones de Laboratorio

NEUTROPENIA

Un efecto peculiar del TCZ es la neutropenia, que suele ser leve, transitoria y no asociada a infecciones ^(24,25,27). Es un efecto relativamente frecuente y un 38% de los pacientes con TCZ tiene una cifra inferior a $2.0 \times 10^9/l$, aunque en menos del 1% es inferior a $0.5 \times 10^9/l$. En cualquier caso, el análisis de los pacientes con neutropenia demostró que ésta no se relaciona con el incremento de los procesos infecciosos ⁽²⁷⁾.

La neutropenia está relacionada con la dosis de TCZ y es independiente del MTX ⁽⁷⁾. Se cree que más que un efecto adverso se trata de un efecto farmacodinámico, debido a que la IL-6 fisiológicamente aumenta la cifra circulante de neutrófilos al disminuir su reserva marginal ⁽³⁰⁾, por lo que su inhibición con TCZ puede producir el efecto contrario.

ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS

Se pueden observar elevaciones transitorias en la ALT, AST y la bilirrubina total. El aumento de ALT y AST se observa con más frecuencia en el grupo de TCZ a dosis altas, especialmente si se combina con MTX ⁽³¹⁾. En cambio, la elevación con TCZ en monoterapia es similar a la observada con MTX también en monoterapia ⁽³¹⁾. La mayoría de los aumentos de aminotransferasas fueron leves (inferior a 3 veces el valor límite), puntuales y no se relacionaron con la elevación de la bilirrubina.

No se describieron casos de hepatitis o disfunción hepática. Aunque se desconoce el mecanismo, se sabe que la IL-6 tiene una acción antiapoptótica hepática fisiológica, por lo que favorece su regeneración ⁽³²⁾.

ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO

El tratamiento con TCZ se asoció al aumento del colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, apolipoproteína A1 y B, y del cociente LDL/HDL ^(24,25,33). Este aumento es precoz y mantenido sin elevaciones adicionales posteriores.

La elevación simultánea del HDL es un hecho diferencial con el patrón lipídico de dislipidemias habituales en las que se reduce, y contribuye a la corrección del perfil aterogénico. El tratamiento concomitante con estatinas mejora el perfil lipídico ⁽³⁴⁾. La elevación de los distintos lípidos es paralela al descenso de marcadores de inflamación como PCR, amiloide A, haptoglobinas y lipoproteína A ⁽³³⁾.

Es un hecho bien conocido que el proceso inflamatorio se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis. El balance de todos estos factores (alteración lipídica y mejoría de parámetros inflamatorios) en los accidentes cardiovasculares es desconocido actualmente.

En los resultados de los distintos ensayos, los pacientes con TCZ no presentaron más accidentes cardiovasculares ^(24,25). Alteraciones similares del perfil lipídico y correctoras del proceso inflamatorio están también descritas con los agentes anti-TNF ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

El efecto global con estos últimos fármacos también permanece en estudio, pero está descrita una disminución sustancial de los accidentes cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio, en los pacientes con respuesta terapéutica ⁽³⁸⁾.

Conclusiones

El TCZ se agrega al arsenal de agentes biológicos para el tratamiento de la AR. Ha sido aprobado por la EMEA y esta pendiente su aprobación por la FDA, habiendo recibido la recomendación del comité de revisión del medicamento para su aprobación.

Se dispone de datos firmes que hablan de la eficacia a corto plazo (24 semanas), y esperamos nuevas publicaciones con datos a largo plazo. El perfil de seguridad es aceptable, y no parece ser diferente de los otros agentes biológicos.

BIBLIOGRAFÍA:

- Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H. Therapeutic benefit after blocking interleukin-6 activity in rheumatoid arthritis with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3143-3150.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* 2003;30:1426-1435.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-1769.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): Significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* doi:10.1007/s10165-008-0125-1.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI). Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162-1167.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N. Three-year extension of the SAMURAI study confirms tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:335.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. [Erratum in *Arthritis Rheum.* 2008; 58:887]. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-2829.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:989-997.
- Genovese MC, James D, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968-2980.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantogrel A, Van Vollenhoven R, Sánchez A. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516-1523.
- Jones G, Gu JR, Lowenstein M. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:89.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Halland AM, Brzezicki J, Woodworth T, Fischeleva E. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:111.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-454.
- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy.* 2006;8:1-6.
- Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalder JR, Antoni C. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1999;163:1521-1528.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101:2461-2463.
- Smolen JS, Churchill M, Rizzo W, Ridley D, Law A, Bahr K. Tocilizumab treatment results in rapid improvements in the signs and symptoms of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in four patient populations with different prior therapy exposure. *Arthritis Rheum.* 2008;58:989.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furié RA, Genovese MC. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-2806.
- Genovese M, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-1123.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R. . *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37. [for the PREMIER Investigators]
- Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP. *Lancet.* 2004;363:675-681. [for the TEMPO study investigators]
- Ito S, Gross WL, Reinhold-Keller E, Gause A, Aries P, Ruther W. Rheumatology in Japan, Germany, and Egypt: A comparison of medical practices. *Acta Medica et Biologica.* 2006;54:51-58.
- Garnero P, Mareau E, Thompson L, Woodworth T. The anti-IL6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) combined with methotrexate (MTX) induces a rapid and sustained decrease of bone and cartilage degradation in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2008;58:992.
- Smolen JS, Beaulieu AD, Dikranian A, Fenton I, Fischeleva E, Alecock E. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1669.
- Van Vollenhoven RF, Smolen J, Tony HPT, Codding C, Keystone EC, Woodworth T. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: An interim analysis of long-term extension trials with a mean treatment duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1670.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving antitumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368-2376.
- Kremer JM, Vollenhoven RF, Ridley DJ, Rizzo W, Fischeleva E, Alecock E. Relationship between patient characteristics and the development of serious infections in patients receiving tocilizumab: Results from long-term extension studies with a follow-up duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1668.
- Shinoki T, Kikuchi M, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, Imagawa T. Safety and response to influenza vaccine in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving tocilizumab. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1495.
- Ramos-Remus C, Genovese MC, Harrell RA, Woodworth T, Alecock E. Low immunogenic potential of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of four phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:993.
- Suwa T, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H2954-H2960.
- Kremer JM, John AK, Malamet R, Keystone EC. Hepatic aminotransferases and bilirubin levels during tocilizumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1667.
- Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2004;5:836-847.
- Genovese MC, Smolen JS, Emery P, Jones G, Lee JS, Alecock E. Lipid and inflammatory biomarker profiles in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis: Analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:987.
- Genovese MC, Smolen JS, Emery P, Jones G, Lee JS, Alecock E. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: Analysis of five phase 3 clinical trials mark C. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1672.
- Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:414-419.
- Papa C, Van den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eijssbouts AE, Den Heijer M. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1503-1507.
- Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:107-111.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905-2912. [British Society for Rheumatology Biologics Register Central Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DPM, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register]

VITAMINA D Y LUPUS

Emilio Aroca Briones - Juan Carlos Barreira
Teófilo Dávila - Machala, Ecuador ¹ y Hospital Británico de Buenos Aires - Argentina ²

RESUMEN

En 1980 se describe por primera vez que la vitamina D, además de su función reguladora en la homeostasis del calcio y fósforo, tiene un papel relevante en la modulación de la respuesta inmune.

Su acción se ejerce a través

de la unión con su receptor. El receptor se encuentra presente en células de diferentes tejidos y del sistema inmune como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos T. En el sistema inmune produce inhibición de la diferenciación y maduración de las células dendríticas, interfiriendo en su capacidad presentadora de antígenos a los linfocitos T

específicos.

Produce además disminución de la transcripción de genes que codifican interleuquina 2, interleuquina 12, interferón y factor de necrosis tumoral α produciendo un desequilibrio entre los linfocitos T auxiliares Th 1 y Th 2. La actividad inmunorreguladora de la vitamina D podría ser utiliza-

da como estrategia terapéutica en enfermedades autoinmunes.

Palabras clave

Vitamina D, células dendríticas, autoinmunidad, lupus, linfocitos.

SUMMARY

Since 1980, it is known that vitamin D3 not only has a regulating function in the homeostasis of calcium and phosphorus, but it also plays an important role in the modulation of the immune response. Its action is exerted by joining to its nuclear receptor,

and it intervenes by activating transcription factors.

The receptor is found in cells of different tissues including cells of the immune system, such as dendritic cells, macrophages and T lymphocytes. In the immune system, it produces inhibition of the differentiation and maturation of

dendritic cells, interfering in their capacity for presenting antigens to specific T lymphocytes. It also reduces the transcription of genes encoding interleukin 2, interleukin 12, interferon and tumoral necrosis factor, bringing about an imbalance between Th1 and Th2 lymphocytes. The immunoregulating activity of vitamin D3

may be used as a therapeutical strategy in autoimmune diseases and maybe to enhance graft tolerance.

Key words

Vitamin D, dendritic cells, autoimmunity, lupus, lymphocytes.

La vitamina D es una de las hormonas más antiguas, ha perdurado por más de 750 millones de años. Esta vitamina se activa exponerse a los rayos solares a través de la piel que tienen la capacidad de iniciar su síntesis. Su presencia es de vital importancia para la formación y mantenimiento del esqueleto, dado que interviene en la homeostasis del calcio.

Es una hormona esteroide que se encuentra en forma inactiva en el organismo y debe ser activada para ser funcional. Es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxivitamina D3 (25-OH-D3), que es la forma circulante y es convertida a la forma activa 1 α , 25-dihidroxivitamina D3 (1,25-(OH)₂D3, calcitriol o vitamina D3 (VD3) en el túbulo contorneado proximal del riñón, por acción de la enzima 1 α -hidroxilasa.

El metabolito actúa en las células intestinales aumentando la absorción de calcio y fósforo hacia el plasma, provocando la movilización del calcio desde el hueso en presencia de hormona paratiroidea y aumenta la reabsorción del mismo en el túbulo distal renal. De esta manera se produce sobresaturación de calcio (Ca) y fósforo (P) en el plasma en niveles necesarios para la mineralización del esqueleto. La producción de Vitamina D se regula por las necesidades de Ca y P del organismo.

Cuando hay disminución de Ca en el plasma, se estimula la secreción de hormona paratiroidea, que se une con los osteoclastos del hueso y al tubo proximal del riñón donde estimula a la enzima 1 α -hidroxilasa. La hipercalcemia y la alta concentración en plasma de Vitamina

D, suprimen la expresión génica de la enzima, efecto dependiente del receptor para Vitamina D (VDR).

La vitamina D actúa a través de este receptor, y la capacidad de las células de responder a la vitamina se relaciona tanto con el receptor como con la existencia de vías intracelulares que puedan elaborar una respuesta mediada por el receptor o con la posibilidad de utilizar otras vías alternativas de señalización ⁽¹⁾.

El receptor para Vitamina D (VRD) pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de hormona tiroidea, subfamilia de receptor retinoideo y funciona como un hetero-dímero con el receptor X retinoideo (RXR).

La unión del receptor con el ligando induce cambios conformacionales en el receptor que llevan a la hetero-dimerización con el RXR y forma el complejo VDR/RXR/co-factor, que se une con la vitamina D en la región promotora de genes que regulan la transcripción ^(2,4).

El VDR se expresa en las células de diferentes tejidos como intestino, riñón, huesos, piel, islotes del páncreas, glándula paratiroides, promielocitos y además se ha detectado en queratinocitos y células del sistema inmune. También se comprobó la presencia de la forma activa de la vitamina D en el núcleo de estas células ⁽⁵⁾.

Efectos de la vitamina D en las células del sistema inmune

Hasta el año 1980 se consideraba que las únicas funciones de la Vitamina D eran las relacionadas con el metabolismo del Ca y P, considerándose necesaria para la prevención del raquitismo en niños, osteomalacia en el adulto y la tetania hipocalcémica.

Actualmente es conocido que interviene en otros procesos biológicos, que incluyen la modulación de la respuesta inmune a través de la interacción con el receptor específico que se expresa constitutivamente en células presentadoras de antígenos (CPA) como células dendríticas (CD) y macrófagos, y en linfocitos T ^(6,7).

La evidencia de que los linfocitos poseen receptor para Vitamina D fue determinada en 1985 por Manolagas y col. ⁽⁸⁾. En el año 2000 Veldman y col. determinaron que los linfocitos T CD8+, activados o no, son los que expresan mayor concentración de VDR. Los linfocitos CD4+ y los macrófagos lo poseen en menor cantidad, pero igualmente significativa, mientras que en los linfocitos B la expresión es escasa ⁽⁹⁾.

Aún antes de detectarse la existencia de éste receptor en las células inmunes, se conocía que la Vitamina D inhibía la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos y la producción de citoquinas ⁽⁴⁾. Sin embargo, no se sabía si esta acción era ejercida directamente sobre los linfocitos T o a través de su acción sobre las CPA, al inhibir su diferenciación y maduración.

Penna y Adorini, en 1999, apoya esta última hipótesis, dado que la hormona actúa sobre la diferenciación, maduración, activación y sobrevida de las células dendríticas ⁽¹⁰⁾.

Un avance importante en el papel que cumple la Vitamina D en el sistema inmune se demostró en trabajos experimentales, utilizando ratones incapaces de sintetizar Vitamina D por ausencia de 1 α -hidroxilasa, los cuales presentaron una disminución significativa de linfocitos CD4 y CD8 en sangre periférica ⁽¹¹⁾.

Acción sobre la diferenciación y maduración de las células dendríticas

Las células progenitoras de los monocitos sanguíneos son capaces de diferenciarse en una variedad de células altamente especializadas como macrófagos, CD y osteoclastos, dependiendo de la estimulación adecuada y de los factores micro ambientales.

Los monocitos CD14+ obtenidos de sangre periférica y cultivados con factor estimulante de colonias (GM-CSF) e interleuquina 4 (IL-4), dan origen a una población homogénea de CD inmaduras, caracterizadas por su alto poder antigénico. Sin embargo, necesitan madurar para realizar la presentación antigénica a linfocitos T específicos.

Este proceso de maduración implica el aumento de la expresión de

moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de la expresión de las moléculas co-estimuladoras B7-1, B7-2 y CD40 ⁽¹²⁾.

Los monocitos y las CD son muy sensibles a Vitamina D in vitro. Estas células expresan VDR y 1 α -hidroxilasa y ésta co-expresión interviene en la regulación autocrina y paracrina de la función de las CD.

La Vitamina D cumple un papel importante en la capacidad de los monocitos de la sangre para diferenciarse en CD o en macrófagos, tanto al nivel fenotípico como funcional. En cultivos de monocitos el agregado de Vitamina D en la etapa inicial del cultivo, produce un bloqueo parcial en la diferenciación hacia CD inmaduras.

En cultivos de CD inmaduras inhibe la maduración, con disminución de la expresión de moléculas co-estimuladoras y puede revertir parcialmente la diferenciación ⁽¹³⁾.

La acción inhibitoria es debido a la interferencia en las vías de señalización que llevan a la producción de citoquinas; puntualmente inhibe la transcripción de IL-12 en las CD y macrófagos. Se postula que la acción es debida a que el complejo VDR compite con el sitio promotor para p40 del activador de transcripción NFkB, regulador de la maduración de CD.

La inhibición de la síntesis de IL-12 se acompaña de un aumento de la producción de IL-10, provocando una disminución de la actividad de células T. La falta de diferenciación y maduración de las CD, así como la modulación de su activación y sobrevida por la Vitamina D, lleva a la aparición de CD con un fenotipo tolerógeno. En tratamientos cortos con Vitamina D, la hormona es responsable de inducir Linfocitos T regulatorios CD4+CD25+, células que serían responsables de mediar la tolerancia a los trasplantes ^(4,14).

Acción sobre linfocitos T

Los linfocitos CD4 + se pueden dividir en Th1 y Th2, según el perfil de citoquinas que elaboran después de la estimulación antigénica. La subpoblación Th1 produce interferón α (INF α) e IL-2 y se relaciona con las respuestas de inmunidad celular. La subpoblación Th2 produce IL-4, IL-5 e IL-13 y se relaciona con la inmunidad humoral⁽⁵⁾.

La Vitamina D puede regular a los linfocitos T directa o indirectamente, a través de la modulación de las CPA. Al inhibir la maduración de las CD se reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración de linfocitos Th1. La Vitamina D reprime la transcripción de los genes que codifican la IL-2 e IFN- γ , citoquinas que definen el perfil de linfocitos Th1. La hormona se une con el receptor e inhibe la transcripción del factor NF- κ B que es un activador del promotor de los genes que codifican IL-2⁽¹⁵⁾.

En cultivos de linfocitos se ha observado que la presencia de la hormona aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-10.

La Vitamina D estimula la secreción de TGF- β que suprime las acciones pro-inflamatorias de los linfocitos Th1. Este balance a favor de los Th2 provee las bases moleculares para una potencial terapéutica utilizando Vitamina D y sus análogos en enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos Th1⁽¹⁾.

Efecto sobre la apoptosis

El papel de los receptores y señales de muerte celular (Fas-Fas L) es importante para el mantenimiento de la homeostasis de linfocitos T y la regulación de la respuesta inmune. La unión Fas-Fas L induce apoptosis o muerte celular programada. A través de este proceso se eliminan los linfocitos T auto-reactivos y se desarrolla tolerancia a los propios

antígenos⁽¹⁶⁾.

La apoptosis de la población inmadura de CD y de linfocitos T reactivos es aumentada por la Vitamina D. Experimentos in vitro han demostrado aumento de la apoptosis en cultivos de CD inmaduras con Vitamina D, después de 24 horas de incubación. La presencia de CD en estado inmaduro o su muerte producida por apoptosis, contribuye a la adquisición del estado de tolerancia periférica⁽¹⁾.

Síntesis de vitamina D por las células del sistema inmune

Las CD son capaces de sintetizar Vitamina D in vitro como consecuencia del aumento de la expresión de la enzima α -hidroxilasa y esto influye en la regulación de los linfocitos T.

Por lo tanto, puede hablarse de una regulación autocrina y paracrina. Esta síntesis de Vitamina D, aumenta a medida que las CD van madurando a partir de monocitos.

La habilidad de una célula de producir la vitamina depende de la presencia de la enzima, la accesibilidad al sustrato adecuado y los efectos de competición de enzimas inhibitorias.

Existen diferencias marcadas entre la producción de la vitamina en el riñón y la producción por parte de las CD y los macrófagos. En primer lugar, estas células responden a estímulos pro-inflamatorios con un aumento de la síntesis. Los túbulos renales no responden a estos estímulos, pero son sumamente sensibles a los efectos regulatorios negativos de la vitamina⁽¹⁾.

Los macrófagos activados también son capaces de sintetizar y secretar vitamina D3 en su forma activa, ya que poseen la enzima 1 α -hidroxilasa. Aunque ésta es similar a

la enzima de los túbulos renales, su regulación parece estar mediada directamente por señales inmunes, como la secreción de IFN.

Niveles plasmáticos de vitamina D

Los valores sanguíneos de 25(OH) vitamina D óptimo e ideales aún no están estandarizados, sin embargo en términos generales y de acuerdo los reportes de la literatura actual son niveles óptimos de 30 o más ng/ml, deficientes entre 29-10 ng/ml, e insuficientes por debajo de 9 ng/ml (35).

Vitamina D y Lupus

Las propiedades inmunorreguladoras de la Vitamina D y específicamente su papel en la maduración de las CD, convirtiéndolas en células tolerógenas, el aumento de linfocitos T reguladores y la inhibición que ejerce en el desarrollo de linfocitos Th1, posibilitan su uso terapéutico en enfermedades autoinmunes⁽¹⁷⁾.

En animales de experimentación, el uso de la Vitamina D puede atenuar las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico (LES)⁽¹⁸⁾, la encefalomielite autoinmune^(19,20), la artritis inducida por colágeno⁽²¹⁾, la enfermedad inflamatoria del intestino⁽²²⁾ y la tiroiditis autoinmune⁽²³⁾. **In vitro** se ha demostrado que la Vitamina D o sus análogos pueden inhibir la formación de auto-anticuerpos en LES, ya que inducen la apoptosis de linfocitos B activados⁽²⁷⁾.

Estudios recientes han puesto de relieve la asociación entre LES y deficiencia de vitamina D; la adición de vitamina D in vitro invierte alteraciones inmunológicas características de LES.

En un estudio se empleó la Vitamina D en pacientes con LES y fibromialgia como método paliativo.

Estos pacientes, que tienen una contraindicación relativa a la exposición a la luz solar ya que podría exacerbar los síntomas de su enfermedad, presentan bajos niveles de Vitamina D⁽²⁸⁾.

Se han utilizado los datos de población basados en una cohorte de 123 pacientes diagnosticados recientemente LES y 240 controles. Existe una tendencia a la baja de niveles de Vitamina D en los casos de LES en comparación con los controles, que fue estadísticamente significativa en los caucásicos ($P = 0,04$), controlando por edad, sexo, tabaquismo y estación del año.

En general, el 67% de los sujetos tuvieron deficiencia de vitamina D, con niveles medios significativamente más bajos entre los afroamericanos (15.9 ng / ml) en comparación con los caucásicos (31.3 ng / ml). Críticamente bajos niveles de vitamina D (<10 ng / ml) se encontraron en 22 casos de la LES, siendo la presencia de enfermedad renal el más fuerte predictor [odds ratio (OR) 13.3, $P < 0,01$] seguido por la fotosensibilidad (OR 12.9, $P < 0,01$). Estos resultados sugieren además la deficiencia de vitamina D como un posible factor de riesgo para la LES y proporcionan orientación para futuras investigaciones en busca de un posible papel de la vitamina D en prevención y / o tratamiento de LES⁽²⁵⁾.

Recientemente, los niveles séricos de 25 (OH) D se midieron en 37 pacientes con LES y mujeres controles buscando una correlación clínica e inmunológica⁽¹⁷⁾.

Aproximadamente el 65% de los pacientes con LES tuvieron valores <80 nmol, que se acepta como el límite inferior de la vitamina D. Además, el 20% de los pacientes tuvieron niveles de 25 (OH) D, que fueron inferiores a la normal para el ensayo (<47.7 nmol/l). Este

estudio mostró, que los niveles de autoanticuerpos incluidos dsDNA fueron mayores en el grupo con niveles de vitamina D < 47,7 nmol/l ($p = 0,0069$)⁽²⁶⁾.

Algunos estudios han documentado una mayor asociación entre la actividad de la enfermedad y un bajo nivel de vitamina D, evidenciando correlación negativa significativa entre la 25 (OH)D y el índice de actividad de la enfermedad⁽³⁰⁾.

El aumento de los síntomas de la enfermedad en pacientes con LES y niveles muy bajos de vitamina D sugieren un papel para la administración de suplementos de vitamina D exógena para optimizar los resultados terapéuticos. Sin embargo, la posibilidad de que este tratamiento sea efectivo requiere de más estudios a largo plazo.

Bajos niveles séricos de vitamina D. podrían estar parcialmente relacionados, entre otros factores, a la pobre exposición a la luz solar en las diferentes latitudes. El tratamiento concomitante de la deficiencia de vitamina D podría ser importante en pacientes con LES debido a la injuria en tejidos como el hueso y en vista de los efectos inmunomoduladores descubiertos y ejercidos por la vitamina D⁽³¹⁾.

En un nuevo estudio en 92 pacientes con LES (90% mujeres, 98% blancos), 69 (75%) pacientes presentaban insuficiencia de vitamina D y 14 (15%) deficiencia⁽²⁹⁾.

El sexo femenino ($P = 0.001$), el tratamiento con HCQ ($P = 0.014$), y el tratamiento con calcio y vitamina D ($p = 0.049$) predijeron niveles más altos de 25 (OH) D. Fotosensibilidad (OR 3.5) y fotoprotección (OR 5.7) predijo la insuficiencia de vitamina D y la deficiencia, respectivamente. Mayor edad (OR 0.95) y HCQ uso (OR 0.29) protegidos contra la deficiencia de vitamina D. Los pacientes con deficiencia de vitamina D tenían un mayor gra-

do de fatiga como cuantificados por un 0-10 EVA (media 5.32 vs. 4.03, $P = 0.08$).

No se observó relación entre la vitamina D y la insuficiencia o deficiencia con la duración de la enfermedad. Este estudio mostró además que la insuficiencia de vitamina D y la deficiencia es común en pacientes con LES y están asociados con la protección del sol. Deficiencia de vitamina D se relaciona con un mayor grado de fatiga, pero los niveles de vitamina D no tenía ninguna relación significativa con la gravedad del LES⁽²⁹⁾.

Con esta evidencia se plantea evaluar el recambio óseo en pacientes premenopáusicas no suplementadas con vitamina D y lupus. En nuestro estudio incluimos 14 pacientes premenopáusicas a las que se les evaluó los marcadores de recambio óseo y dosaje de vitamina D comparándolos con los índices de actividad y cronicidad para LES, tanto al final del invierno como al final del verano. Se encontró deficiencia de vitamina D en el invierno en un 100% y en el verano un 76% lo que podría condicionar a estas pacientes al desarrollo de osteoporosis⁽³³⁾.

En otro trabajo se decidió suplementar a esta cohorte de pacientes con vitamina D y evaluar la actividad de la enfermedad basalmente y a los 6 meses de suplementación. Se incluyeron 13 pacientes; el 30% de pacientes presentó SLEDAI > 4 con un déficit de los niveles plasmáticos de vitamina D.

En el número reducido de pacientes en esta población no se halló una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad.

No obstante se observó una tendencia a presentar valores más bajos de vitamina D en los pacientes

que presentaban mayor actividad de la enfermedad ⁽³⁴⁾.

CONCLUSIONES

En el sistema endocrino la vitamina D es reconocido como un importante factor modulador en las enfermedades reumáticas autoinmunes.

La vitamina D cumple un rol importante principalmente para inhibir la diferenciación de la célula dendrítica, las células T patogénicas pro-inflamatorias, tales como Th1 y Th17.

Además, la vitamina D puede desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis

de células T y B. Por el momento no se conoce aún la dosis terapéutica de la vitamina D en lupus, estudios posteriores nos darán probablemente respuesta, sin embargo, la corrección de la deficiencia de vitamina D puede ser útil en el tratamiento de las enfermedades mediadas por células T y B, y en patologías autoinmunes como LES.

BIBLIOGRAFÍA

- Hewison M, Freeman L, Hughes S, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003;170(11):5382-90.
- Bethoun D, Burris T, Houck K, Buck DW 2nd, Stayrook KR, Khalifa B, et al. Retinoid X receptor is a nonsilent major contributor to vitamin D receptor-mediated transcriptional activation. *Mol Endocrinol* 2003;17(11):2320-8.
- Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: A clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(3):320-6.
- Mathieu Ch, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174-9.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain Ch, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.
- Deluca H, Cantorna M. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-85.
- Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2004;26:21-8.
- Manolagas SC, Pevzner D, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985;43:113-22.
- Veldman CM, Cantorna MT, Deluca HF. Expresión de 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-8.
- Penna G, Adorini L. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164(5):2405-11.
- Yang S, Smith C, Deluca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys* 1993;303:98-106.
- Berger T, Feuerstein B, Strasser E, Hirsch U, Schreiner D, Schuler G, et al. Large-scale generation of mature monocyte-derived dendritic cells for clinical application in cell factories. *J Immunol Methods* 2002;268:31-40.
- Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young H, Robert AB, TGF- β and Vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83+ dendritic cells. *J Immunol* 2005;174:2061-70.
- Griffin M, Lutz W, Phan V, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:701-8.
- Cantorna M. Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223(3):230-3.
- Cippitelli M, Fionda C, Di Bona D, Di Rosa F, Lupo A, Piccoli M, et al. Negative regulation of CD95 ligand gene expression by vitamin D3 in T lymphocytes. *J Immunol* 2002;168:1154-66.
- Adorini L, Giarratana N, Penna G. Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Sem Immunol* 2004;16:127-34.
- Koizumi T, Nakao Y, Matsui T, Nakagawa T, Matsuda S, Komoriya K, et al. Effects of corticosteroid and 1,24R-dihydroxyvitamin D3 administration on lymphoproliferation and autoimmune disease in MRL/MP-1pr/lpr mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77:396-404.
- Mattner F, Smiraldo S, Galbati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Eur J Immunol* 2000;30(2):498-508.
- Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87(3):1103-07.
- Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnsson C. A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia. *Clin Exp Immunol* 1998;114(2):277-83.
- Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130(11):2648-52.
- Pani MA, Regulla K, Segni M, Krause M, Hofmann S, Hufner M, et al. Vitamin D 1 α phalhydroxylase (CYP1 α) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002;146(6):777-81.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37(6):552-8.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* (2006)
- Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* (2008) 335:99-104.
- Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001;99(1):82-93.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-72.
- Ruiz-Iratorza G, Eguibide MV, Olivares N, Martinez-Berrioxoa A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* (2008) 47:920-9.
- Cutolo M, Olsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008;17:6-10.
- M. Cutolo Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases *Rheumatology Advance Access published on October 17, 2008* *Rheumatology* 2009 48: 210-212;
- Thudi QZ, Olsen NJ, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* (2008)
- Aroca Briones E., Ariel F., Duarte Noe D., Diaz ML., Barreira JC. Level of vitamin D and bone turnover modifiers in SLE in postres Euler meetin 2007.
- Aroca Briones MA, Rivero, Earsman GG, Barreira JC. Valoración de los niveles plasmáticos de vitamina D y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus sistémico. Congreso Argentino de Reumatología 2008.
- Bilke D. What in new in vitamin D 2006-2007 *Curr Op Rheum* 2007, 19: 383-388

BIOÉTICA EN LA PRÁCTICA DE REUMATOLOGÍA

Dra. María del Carmen Ochoa
Presidenta de la Comisión de Bioética del Hospital del IESS
Cuenca - Ecuador

INTRODUCCIÓN

La actividad médica no es un acto cualquiera, está llena de grandes responsabilidades hacia un ser humano, se busca salvaguardar la salud y liberarlo de la enfermedad, aliviando el dolor y mejorando su calidad de vida.

Salud es homologable a

estar en el mundo, satisfecho de sí mismo y con el deseo de enfrentar los problemas que el vivir plantea en forma continua, es estar dispuesto al desarrollo de nuestro plan como seres humanos.

La salud es el ritmo de la vida, es un proceso continuo de equilibrio con nuestra intimidad.

La medicina es la ciencia de la enfermedad, la que se auto expresa y se objetiviza en un momento de nuestras vidas. La enfermedad puede denominarse "caso", un verdadero caso de enfermedad.

Caso, remite a acaso, el que a su vez se relaciona con el azar. De este modo, la enfermedad es

también un azar en nuestras existencias ⁽¹⁾.

La salud no puede medirse para cada hombre a través de elementos estadísticos, ya que su medida, su propia medida, ella la posee con carácter absolutamente interno y natural, de adecuación a sí mismo con la fluidez de la vida.

Al encontrarse con el paciente ya no se pregunta quién es este hombre sino qué tiene este enfermo, Interroga al paciente, ya no conversa con él"

(Pablo Latape)

Lo que la ciencia moderna ha intentado es objetivar metódicamente la enfermedad, que es la que aparece y se deja aprehender. Sin embargo, existe una permanente tensión entre la vigencia de una visión científico-técnica de la modernidad y la medicina actual.

La medicina como expresión del saber científico puede aprenderse en lo general y teórico, pero en la aplicación al caso particular es donde se demuestra el verdadero "arte de curar". Esta praxis requiere de experiencia, tiempo, maduración y vida.

Al mismo tiempo, y gracias a los estudios de Foucault ⁽²⁾, la enfermedad ha estrechado su vinculación con los aspectos sociopolíticos, dado que las normativas de una sociedad entera siempre contribuyen a delimitar el campo de lo morboso, especialmente en lo referente a las áreas del espíritu.

La salud y también la enfermedad-salud son el resultado de un delicado equilibrio entre las condiciones normales y coherentes de respuesta de un organismo frente a su realidad externa e interna, como también a la presencia de modificaciones adaptativas en relación

a la injuria de carácter tanto físico como psíquico.

Es necesario dar crédito al hombre en su totalidad y no a las abstracciones de la enfermedad.

Platón decía en una oportunidad, que no se puede sanar el cuerpo sin conocer el alma, sin conocer la naturaleza del todo. Con esto se refería a la unidad del ser en sí ⁽³⁾.

ERRARE HUMANUM EST

Como lo afirma Max Thorek, el médico tiene la posibilidad de equivo-

carse en su vida ordinaria, pues la equivocación es humana, pero en cuestiones médicas no se perdona la equivocación, se considera que el médico no puede tener errores. Aunque es humano errar, es inhumano no tratar, si es posible proteger de fallos evitables y peligros a aquellos que confían sus vidas en nuestras manos ⁽⁴⁾.

Y EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Para los pacientes con enfermedades reumáticas crónicas, la importancia de acceder al cuidado médico no debe ser sólo aparente, en estos pacientes la enfermedad produce incapacidad y limitación funcional, y por tanto menos posibilidad de participar activamente en la sociedad.

La inequidad en los diversos aspectos sociodemográficos de la sociedad, como lo demostró Busija, et al ⁽⁵⁾ determina un pobre pronóstico de las enfermedades reumáticas, particularmente de la artritis; estos factores juegan un rol importante para indicar que la enfermedad es más severa en pacientes con un nivel bajo de educación y menor acceso a los servicios de salud, lo que determina poca adherencia al tratamiento.

El objetivo principal del tratamiento reumatológico es prevenir la discapacidad, el alivio del dolor y la restauración del funcionamiento. Como Sociedad debemos promover y llevar a cabo programas para prevenir la discapacidad y permitir que se den mayores oportunidades de acceso al tratamiento.

Como lo definió Descartes, "la preservación de la salud es...sin duda el primer fundamento de todas las cosas buenas de esta vida", por expansión de este concepto los reumatólogos deben guiarse de los principios y conceptos éticos, para establecer justicia social en

la preservación de la salud de los pacientes.

LINEAMIENTOS BIOÉTICOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA

Afirma que la actividad médica es en esencia de carácter moral, y que las asociaciones profesionales deben establecer normas éticas para los miembros ⁽⁶⁾.

Los siguientes principios de conducta profesional han sido adoptados por el ACR para crear condiciones de honorabilidad de sus miembros, adecuadas relaciones con los pacientes y con la comunidad:

1. Los miembros deben proveer cuidado médico competente con compasión y respeto a los derechos y dignidad del ser humano, y no dejarse influenciar inadecuadamente por el interés económico.
2. Deben mantener niveles altos de profesionalidad, y ser honestos en sus interacciones profesionales.
3. Deben respetar las leyes y reconocer con responsabilidad que el interés personal está por debajo del interés del paciente.
4. Deben guardar la confidencialidad en la relación médico - paciente.
5. Deben continuar estudiando y aplicando los avances científicos en sus pacientes.
6. Es responsabilidad de los miembros servir a la comunidad y a la sociedad, y participar en actividades cívicas y comunitarias contribuyendo a mejorar la sociedad.
7. Los miembros deben proveer a sus pacientes una razonable explicación de la etiología,

tratamiento y pronóstico de su enfermedad.

8. Los miembros deberán efectuar diagnóstica o dificultades terapéuticas.

LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

El hecho más trascendente del acto médico lo constituye la relación médico-paciente, en ella se enfrentan básicamente dos personas, las cuales representando intereses personales muy diferentes se unen en una intención común.

El paciente acude por una necesidad y la mayoría de veces es el dolor, necesidad definida como enfermedad y con la esperanza, y en ocasiones la certeza, de obtener ayuda para sus dolencias o la total curación de las mismas. Por otra, el médico acude con la intencionalidad de curar, lo que implica etapas sucesivas de acción.

La relación debe plantearse entre dos personas de igual dignidad ontológica, proyecto de vida, y el otro, por realizar lo que él mismo ha elegido para justificar su existencia, es decir, la obtención del conocimiento médico que le permite el "arte de curar" ⁽⁷⁾.

La relación médico-paciente es compleja pues el paciente ha experimentado la habilidad biológica propia del hombre, expresada en este caso por la irrupción de la enfermedad, la que lo obliga a un cambio en la interpretación y manejo de sus vivencias y proyección futura, las que aparecen como inciertas, condicionadas a incertidumbre de lo más cercano, su cuerpo. La amenaza de la enfermedad se acompaña de miedo y angustia, que se extienden hacia su entorno familiar.

Esto debe ser considerado por el médico, en tanto establece una re-

lación con la intención de mantener un nivel de máxima igualdad con sus pacientes, recordemos que al médico le corresponde encarnar la Beneficencia ⁽⁸⁾, la que no solo implica la excelencia en el quehacer científico, sino también realizar su arte con bondad y comprensión, es decir con compasión, entendida como "vivir con el otro, compartir con el otro". Estas características son las que permiten hablar de un "arte de curar", el cual requiere de conocimiento, reflexión, prudencia y experiencia.

Debemos precisar que lo anteriormente expuesto alcanza su valor cuando la Beneficencia considera a la Autonomía del paciente, entendida como la capacidad y el derecho de éste último de realizar un acto libre en relación a la aceptación o rechazo a la manipulación

de su cuerpo que implica siempre el quehacer terapéutico.

La expresión paradigmática de la autonomía en medicina se expresa en "el consentimiento informado" que sería la aceptación libre por parte del paciente del diagnóstico y procedimiento terapéutico indicado por el médico.

CONCLUSIONES

El conocimiento de la bioética implica que el médico aplique el bagaje de sus conocimientos científicos en aliviar el dolor, y también asista al enfermo en la manera que se espera, con un alto nivel de humanismo, sentido común y considerando al otro como a uno mismo, por tanto seguir las normas éticas también contribuyan a nues-

tro propio crecimiento como seres humanos.

Nuestra Sociedad debería profundizar en el conocimiento y práctica de los principios bioéticos y aplicarlos en nuestra práctica diaria.

En el futuro deberíamos planificar un taller sobre bioética a fin de brindar una asistencia reumatológica guiada por principios éticos, que permitan vivir con disciplina y rectitud moral, recordando que nuestra compensación está en el trabajo que hacemos.

Y finalmente tomando las palabras de Félix Martí Ibañez: "ser médico es mucho más que recetar píldoras o reparar desgarros o mentes trastornadas. El médico es un intermedio entre el hombre y Dios."

BIBLIOGRAFÍA

1. Gadamer G. El estado oculto de la salud. Barcelona: Gedisa S.A., 1996.
2. Foucault M. Enfermedad mental y personalidad. Barcelona: Paidós Ibérica S.A. 1991.
3. Maya Rom. Joseph J. Fins , C. Ronald Mackenzie. Arthritis Care Research, Articulating a justice ethic for rheumatology: A critical analysis of disparities in rheumatic diseases Vol 57:1343-1345, 2007.
4. Outomuro D. Manual de Fundamentos en Bioética. Magister, 2004.
5. González-Valenzuela, J. Perspectivas en Bioética. Universidad Autónoma de México. 2008.
6. Código Ético del Colegio Americano de Reumatología, 2009.
7. Escribar, A., et al. Bioética: fundamentos y dimensión práctica. Mediterráneo, 2004.
8. Kottow, M. Introducción a la Bioética, Mediterráneo, Segunda Edición, 2005.

Viñeta Radiológica: IMAGEN DE "TIRO AL BLANCO"

Mario Moreno Alvarez, Claudia Vera Barrezueta
Hospital Luis Vernaza - Guayaquil, Ecuador.

Paciente femenina de 38 años, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) de 6 años de evolución que presentó dolor abdominal recurrente, náuseas y vómitos.

Había distensión abdominal y dolor difuso a la palpación sin signo de rebote. FAN y DNA positivos, C3 y C4 bajos.

Una TAC abdominal con contraste reveló engrosamiento de la pared intestinal con edema de submucosa – doble

halo o imagen del "tiro al blanco" (target sign) sugerente de vasculitis intestinal.

La paciente tuvo una muy buena respuesta con la aplicación de 3 pulsos ev de metilprednisolona y fue dada de alta al 5to día con prednisona oral.

Semanas después la paciente recibió 2 g de Rituximab. Su cuadro abdominal no se ha vuelto a presentar y su LES está bajo control.

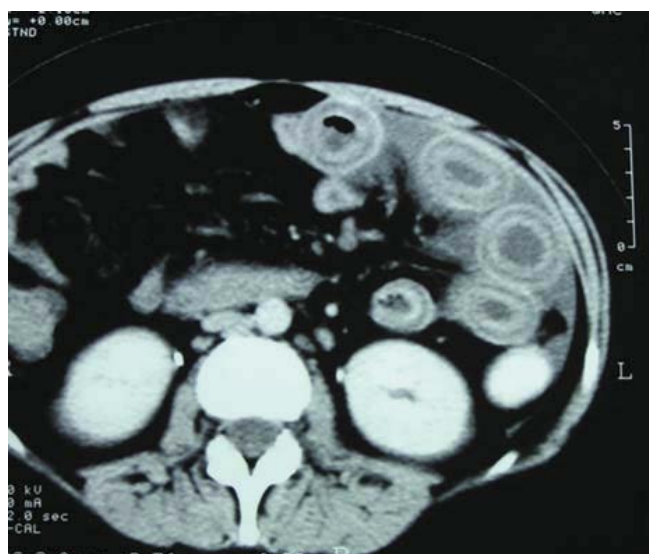


Figura 1



Figura 2

Resumen del XII Congreso Ecuatoriano de Reumatología, 8 - 11 Julio 2009

PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Ivonne Quezada López, Rómulo Villacís Tamayo
Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador

RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar cuál es el perfil de autoanticuerpos en pacientes con Esclerosis Sistémica en el Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se ha estudiado 25 pacientes, de los cuales 19 pacientes cumplieron los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para Esclerosis Sistémica, se les realizó la determinación de Anticuerpos Antinucleares por Inmunofluorescencia indirecta, Anti topoisomerasa por ELISA y Anti centrómero por Inmunofluorescencia indirecta.

RESULTADOS:

El 100% de los pacientes estudiados tienen ANA positivo, el patrón de presentación más frecuente el Moteado grueso 32%. El 53% que corresponde a 10 pacientes presentaron Anti Scl70 positivo.

El 16% que corresponde a 3 pacientes que presentaron Anti centrómero positivo. De los 19 pacientes con Esclerosis sistémica el 31% que corresponde a 6 pacientes no presentaron ni Anti Scl70, ni Anti Centrómero.

CONCLUSIONES:

El perfil inmunológico en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica en sus formas difusa y limitada presentan como denominador común positividad de ANA, pero con diferencias en los porcentajes de presentación de los autoantígenos específicos, así el Scl70 no es exclusivo de la forma difusa pues también está presente en un paciente con CREST, y de manera inversa el ACA es positivo en el 12% de los pacientes con ES difusa lo que demuestra no ser exclusivo para la Esclerosis sistémica limitada.

PALABRAS CLAVES:

Esclerosis Sistémica, Anti Topoisomerasa (Scl70), Anti Centrómero (ACA), CREST

NEFRITIS LÚPICA

Mario Moreno, Claudia Vera, Carlos Ríos
Hospital Luis Vernaza. Guayaquil - Ecuador

RESUMEN

OBJETIVO:

Estudiar las manifestaciones clínicas, terapia, morbilidad y mortalidad en 103 pacientes con nefritis lúpica observados en los últimos 60 meses.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se revisaron las historias clínicas, buscando manifestaciones clínicas, informes de biopsias renales, terapia, morbilidad y la mortalidad. El análisis estadístico se realizó en Epi-info 6.

RESULTADOS:

94 pacientes (el 91%) eran mujeres. La edad promedio 32 años, la edad promedio del diagnóstico 28 años, el tiempo de evolución promedio 61 meses, el tiempo de seguimiento 25 meses. Las 97 pacientes (el 94%) eran de clase social baja y muy baja, y el 99% no tenía ningún seguro médico. Manifestaciones renales: proteinuria >0,5 g/24h en 94 pacientes (91%), proteinuria 0,5g-3g/24h en 59 pacientes (57%), proteinuria >3g/24h en 35 pacientes (34%), hematuria en 83 pacientes (81%), cilindros renales en 39 pacientes (39%), FRA en 34 pacientes (33%), y FRC en 17 pacientes (17%).

Se realizó biopsia renal a 52 pacientes (51%): grado II en 15 pacientes (29%), grado III en 18 pacientes (35%), y grado IV en 19 pacientes (36%). Laboratorio: ANA en 99 pacientes (96%), DNA en 81 pacientes (82%), C3 bajo en 88 pacientes (86%), Sm en 26/72 pacientes (36%), RNP en 26/71 pacientes (36%), Ro en 16/71 pacientes (23%), La en 13/71 pacientes (18%), ACA IgG en 16/66 pacientes (24%), ACA IgM en 26/67 pacientes (39%), y LAC en 10/66 pacientes (15%).

Terapia acumulativa: esteroides orales en 103 pacientes (100%), MTP y Ciclofosfamida IV pulsos en 42 pacientes (41%), AZA en 33 pacientes (32%), MMF en 18 pacientes (17%), RTX en 5 pacientes (5%), antimaláricos en 89 pacientes (86%), hemodiálisis en 10 pacientes (10%). Infección en 47 pacientes (46%) fue la complicación más frecuente; y 22 pacientes (21%) murieron, principalmente por abandono del tratamiento.

CONCLUSIÓN:

Nuestros resultados confirman que la NL es una complicación severa y frecuente en pacientes con LES, estuvo asociada a una alta mortalidad.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE EVOLUCIONA A ARTRITIS REUMATOIDE

Verónica Villacís, Carlos Vallejo
REUMACEB - Clínica de Artritis. Quito - Ecuador

RESUMEN

El compromiso articular del lupus eritematoso sistémico (LES) puede ser variable, desde artralgias sin erosiones o deformidad, a una artropatía con erosiones y con discapacidad funcional severa. Un subgrupo de pacientes con compromiso articular pueden presentar hallazgos clínicos similares a la artritis reumatoide (AR).

Los pacientes con LES raramente evolucionan a una AR, no obstante, es importante su reconocimiento porque sus complicaciones y tratamiento son diferentes de los pacientes que solo presenta LES o AR. Se describe el caso de una paciente que inició con un cuadro de LES con nefropatía y que evolucionó a una AR tanto clínica como serológicamente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Paciente mujer de 37 años con diagnóstico de LES, de 2 años de evolución, inicia con artritis, rash malar, fotosensibilidad y fenómeno de Raynaud; en los exámenes de laboratorio se encontró ANA positivo, Anti DNA negativo, C3 y C4 bajos, proteinuria en orina de 24 horas 2.100 mg/dl.

La biopsia renal demostró glomerulonefritis proliferativa grado IV, se inicia tratamiento con metilprednisolona 1 g/d por 3 días, y se continúa con prednisona a 1 mg/Kg/d y ciclofosfamida a 1 g/mes por 6 meses luego cada 3 meses hasta cumplir 12 infusiones, con buena respuesta, por lo que se disminuye dosis de prednisona de forma progresiva hasta suspender.

La paciente evoluciona favorablemente con parámetros de función renal, proteinuria de 24 horas y cifras tensionales normales. Se discontinúa tratamiento y la paciente permanece asintomática por varios años. A los 9 años del diagnóstico de LES la paciente presenta artritis bilateral de 2da y 3ra MCF, tenosinovitis flexora en 3er dedo bilateral, desviación cubital de manos. En Rx de manos se evidencia osteopenia peri-articular, pinzamiento de 2da MCF derecha, el examen ecográfico de manos demostró erosiones en 2da MCF derecha.

Exámenes de laboratorio: ANA negativo, FR positivo, anti-CCP positivo, C3 y C4 normales. Se considera en este momento que la paciente ha evolucionado a una artritis reumatoide. Se inicia tratamiento con Metotrexato 20 mg cada semana y deflazacort 6mg/d. Se obtiene una buena respuesta y la paciente continúa con ésta medicación.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOGRÁFICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATIAS

Verónica Villacís, Rómulo Villacís
REUMACEB - Clínica de Artritis. Quito - Ecuador

RESUMEN

OBJETIVO:

Conocer las principales manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiográficas de las espondiloartropatías; determinar la frecuencia y relación del HLA B27 en las espondiloartropatías; conocer la asociación de este factor genético con las espondiloartropatías y la artritis reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS:

En el estudio descriptivo transversal, se incluyeron 39 pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín, del 2008 al 2009, con diferentes tipos de espondiloartropatías (según criterios ESSG).

Los datos se obtuvieron de la historia clínica de cada paciente. Se incluyeron a 2 grupos control: un grupo de 43 pacientes con artritis reumatoide (según criterios ACR 1987), y otro con 38 individuos sanos.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EpiInfo 3.5.1.

RESULTADOS:

La afectación más frecuente fue la axial seguida por compromiso periférico. La espondiloartropatía más frecuente fue la espondilitis anquilosante, presentando un mayor número de pacientes con HLA B27 positivo. La espondilitis anquilosante se caracterizó por compromiso axial y la artritis psoriásica por afectación cutánea.

CONCLUSIÓN:

Se determinó que el patrón clínico y genético es similar al de otras poblaciones estudiadas.

La espondilitis anquilosante se relacionó con factores de mal pronóstico. Confirmamos la fuerte asociación entre el HLA B27 y las espondiloartropatías.

PALABRAS CLAVES:

Espondiloartropatías, manifestaciones, HLA B27.

MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES DE UNA COHORTE DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

José Matute, Freddy Maxi, Carlos Flores y Sergio Guevara
Hospital Vicente Corral M. y, Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca - Ecuador

RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar las manifestaciones extraarticulares presentes en los pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscosó y el Hospital José Carrasco Arteaga - Cuenca.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La muestra se conformó con 100 pacientes que cumplieron con cuatro criterios de diagnóstico del Colegio Americano de Reumatología.

Se les aplicó un modelo de encuesta para levantar los datos generales y el examen físico; se realizaron las pruebas para clínicas y exámenes complementarios para las respectivas variables del estudio como anemia, eosinofilia, queratoconjuntivitis, neuropatía periférica, fibrosis pulmonar y otras manifestaciones extraarticulares.

El análisis de los datos se lo hizo en porcentajes, promedios, pro-

porciones y desvío estándar, los datos fueron procesados en el programa Epi Info, se utilizó Excel para la graficación de los resultados según el tipo de variable.

RESULTADOS:

En los datos demográficos la relación mujer - hombre fue de 3:1, afecta más a mujeres, los pacientes se encuentran en la quinta década de la vida.

Las manifestaciones extraarticulares se encontraron en el 76% de los pacientes con artritis reumatoide, más frecuentes fueron: anemia con 36.8%, queratoconjuntivitis sicca 35.5%, eosinofilia 21.1%, la neuropatía periférica 21.1% y fibrosis pulmonar intersticial en 19.7%.

CONCLUSIÓN:

La anemia, queratoconjuntivitis sicca, eosinofilia y neuropatía periférica fueron las manifestaciones extrarticulares más prevalentes que se observaron en los pacientes con artritis reumatoide.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Carolina Aulestia, Francisco Aulestia, Hugo Aucancela, Wendy Calapaqui, Carlos Vallejo
REUMACEB - Clínica de Artritis. Quito - Ecuador

RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar la prevalencia de hallazgos electrocardiográficos (EKG) y ecocardiográficos (ECC) en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), y su relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, la actividad de la misma y la funcionalidad del paciente, así como los factores de riesgo cardiovasculares (CV) tradicionales.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Es un estudio descriptivo transversal, la población de estudio fueron 50 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea que no hayan tenido un evento cardiovascular previo, atendidos en la clínica de Artritis Reumaceb, entre octubre - 2007 y abril - 2008. Se aplicó el cuestionario Health Assessment Questionnaire (HAQ) para valorar funcionalidad; DAS 28 para determinar la actividad de la enfermedad y se evaluaron los factores de riesgo CV tradicionales. Se realizó un EKG y ECC a cada uno de los pacientes.

RESULTADOS:

El 22% tenían alteraciones en el EKG (alteración del ritmo, de la repolarización, hemibloqueos, morfología de la onda p), y 42% al-

teraciones ecocardiográficas (hipertrofia ventricular, esclerosis valvular, insuficiencia valvular, miocardioclerosis, disfunción diastólica). Hubo relación significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad tanto al EKG como al ECC y funcionalidad de los pacientes con los hallazgos ecocardiográficos.

Los factores de riesgo CV tradicionales, fueron el sobrepeso y la dislipidemia, sin embargo se comprobó que ninguno

de ellos tenía asociación con los cambios en el EKG, y solo la edad y el hábito de fumar pasado muestran relación con las alteraciones ecocardiográficas.

CONCLUSIÓN:

La co-morbilidad cardiovascular y mortalidad incrementada por eventos cardiovasculares ha sido bien documentada en los pacientes con Artritis Reumatoidea.

Nuestros hallazgos permiten concluir que a todo paciente con Artritis Reumatoidea se le debe realizar una evaluación cardiovascular que incluye EKG, ECC.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS

Mercedes Camacho, Juan Núñez
Unidad Municipal de Salud Norte. Quito - Ecuador

RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar las características demográficas, clínicas y radiográficas de las espondiloartritis (EPA) en la Unidad de Salud Norte (UMSN).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se incluyeron pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología de la UMSN que cumplieran con los criterios del Grupo Europeo de Estudio de Espondiloartritis (ESSG), y con los criterios de New York de 1984 para Espondilitis Anquilosante desde enero 2002 a abril de 2009.

RESULTADOS:

Se identificaron 27 pacientes, de los cuales 78% (21) fueron varones y 22% (6) fueron mujeres, con una relación varón mujer de 4:1, la media de edad fue de 41 años (23-68) y la edad promedio de inicio de los síntomas fue a los 35 años (11-62).

Se encuentra Espondiloartritis indiferenciada en el 26% (7), Espondilitis Anquilosante en 22% (6), Artritis Psoriásica, Artritis Reactiva y Espondiloartritis Juvenil en el 15% (4), Espondiloartritis inflamatoria intestinal en el 7% (2).

La presentación clínica más frecuente fue la mixta en el 59% (16). Entre las manifestaciones articulares iniciales las más prevalentes fueron la artritis oligoartricular en miembros inferiores en el 70% (19), y la lumbalgia inflamatoria en el 48% (13).

Las rodillas fueron las articulaciones más afectadas en el 63% (17), luego las sacro ilíacas 56% (15). La sacroileitis radiográfica estuvo presente en el 61% (14/23).

La sedimentación mostró elevación en el 65% (17), y el PCR en el 94% (15/16). Se realizaron HLAB27 en el 26% (7) de los cuales 86% (6) fueron positivos.

CONCLUSIÓN:

La mayoría de los pacientes fueron varones, la edad media de inicio fue de 35 años, la espondiloartritis indiferenciada fue la más frecuente, seguida de la Espondilitis Anquilosante; la mayor parte de pacientes tuvieron una forma clínica mixta y el HLAB27 fue positivo en el 86%.

TRATAMIENTO CON ENOXAPARINA Y ASPIRINA EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO

Mercedes Noboa, María Argüello, Carlos Vallejo, Claudio Galarza
UNERA - Unidad de Enfermedades Autoinmunes
REUMACEB - Clínica de Artritis. Quito - Ecuador

RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno autoinmune, caracterizado por trombosis recurrente, morbilidad en los embarazos y alteraciones hematológicas, asociados a niveles elevados de anticuerpos antifosfolipídicos.

La recomendación actual de tratamiento durante el embarazo es asociar heparina y aspirina.

OBJETIVOS:

Definir los resultados del tratamiento con aspirina y enoxaparina, en 30 pacientes con SAF que tenían historia de pérdidas fetales y relacionarlo con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Es un estudio transversal de 30 pacientes embarazadas con SAF tratadas con enoxaparina 40 mg/d y aspirina 81 mg/d.

RESULTADOS:

El promedio de edad fue de 31 años, hubieron 84 embarazos previos al tratamiento, 71 (84.5%) resultaron en pérdidas fetales.

Durante el tratamiento 29 de 30 (96.7%) terminaron el embarazo, 21 (72.4%) nacieron a término y 8 (27.6%) pretérmino; 17 (56.6%) tuvieron complicaciones obstétricas, siendo el desprendimiento laminar de placenta el más frecuente (64.7%).

Se encontró una asociación entre tener una complicación y nacimiento pretérmino (OR 11.37, IC de 1.17 a 110.42).

La prevalencia de anticuerpos anticardiolipina fue del 96.7%, anticuerpo aglutinante lúpico 60%, y anticuerpos anti B2 glicoproteína 60%.

CONCLUSIÓN:

En nuestro grupo de pacientes, el tratamiento con enoxaparina 40 mg/día más aspirina 81 mg/día, disminuyó las pérdidas fetales, y la presencia de complicaciones, valores que fueron estadísticamente significativos.

En relación a recién nacidos prematuros, su incidencia disminuyó, al aumentar las dosis de enoxaparina a 60 mg/d. Por lo cual, éste es un tratamiento recomendable, accesible y seguro, en nuestra población.

AFECCIÓN MUCOCUTÁNEA, GASTROINTESTINAL, DISFUNCIÓN MEDULAR Y HEPÁTICA EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

Lizbeth Ruilova, Marco Cazorla, Sergio Guevara
Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca - Ecuador

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica y multiorgánica con afección articular y extraarticular. El tratamiento se basa en drogas modificadoras de la enfermedad, entre ellos el metotrexate. El 60 y 93% de pacientes tratados con metotrexate, desarrollan alguna alteración con el tratamiento.

OBJETIVO:

Presentar el caso de una paciente que durante el tratamiento con metotrexate y prednisona, desarrolló un cuadro de mielotoxicidad, mucositis generalizada, falla renal y hepática.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Mujer de 69 años de edad, con diagnóstico de Artritis Reumatoide, tratada con metotrexate 7.5 mg por semana y prednisona 5 mg diarios por 6 meses. Quince días antes de su ingreso presentó mucositis, sangrado en cavidad oral y rectorragia.

Al ingreso presentó inestabilidad hemodinámica, mucositis severa, sangrado digestivo, sepsis y falla multiorgánica por lo que fue ingresada en UCI.

RESULTADOS:

Mediante mielograma y analítica sanguínea se evidenció hipoplasia medular: leucocitos 500, plaquetas 4000.

Insuficiencia Renal: úrea 487, creatinina 5.46, insuficiencia hepática: TGO 303, TGP 193, albúmina 2.6, bilirrubina total 2.62 fosfatasa alcalina 1610, LDH 1774. La evolución tras la instauración de tratamiento, con ácido fólico y tratamiento específico para sus complicaciones, fue favorable, sin embargo no hubo recuperación completa de su función hepática. Sin controles médicos por 6 meses, fue hospitalizada en los últimos días por falla hepática, ante la normalidad de AMA, Anti LKM - 1, Anti F - Actin y la presencia de VSG de 36 mm / Hg y factor reumatoideo 254 UI / ml, se encuentra en espera de mejoría clínica para posibilidad de biopsia hepática.

CONCLUSIÓN:

En el caso presentado la utilización de metotrexate sin la administración de ácido fólico, pudo ser responsable de la toxicidad hepática, medular, y gastrointestinal, asociada a su enfermedad de base.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO: MANIFESTACIONES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS

Mercedes Noboa, Mariana Gaybor, Cristian Cordero, Carlos Vallejo, Claudio Galarza
UNERA - Unidad de Enfermedades Autoinmunes
REUMACEB - Clínica de Artritis. Quito - Ecuador

RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno autoinmune, caracterizado por trombosis recurrente, morbilidad en los embarazos y alteraciones hematológicas, asociados a niveles elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF).

OBJETIVOS:

Analizar las manifestaciones clínicas e inmunológicas del SAF en pacientes ecuatorianas, con alteraciones obstétricas, y determinar su asociación con AAF.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Es un estudio descriptivo de prevalencia y re-rospectivo, realizado durante desde 2004 al 2008. Se incluyen 72 pacientes, con diagnóstico de SAF, según los criterios de Sapporo, con manifestaciones obstétricas.

RESULTADOS:

El promedio de edad 36 ± 10.5 años, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 6.6 años (0 y 40). La edad de

inicio de los síntomas 28.2 años, 93% inició en edad adulta.

SAF primario en 86% y secundario en 13.8%, 70% secundario a lupus eritematoso sistémico. El número de gestantes fue 4.2⁽¹⁻¹⁵⁾.

Las manifestaciones más comunes fueron: abortos (68%), en promedio 5.42 (1- 13), partos prematuros (37%), artralgias (33%), recién nacidos de bajo peso (31.9%), pérdidas fetales (30.6%), migraña (27.8%), livedo reticularis (26.3%), desprendimiento placentario (23.6%), artritis (13.8%), recién nacidos con RCIU (9.7%) y ECV (8.3%).

No hubo diferencias con edad de inicio del SAF. Los abortos se asociaron con anticuerpos anticardiolipina tipo IgG, y los recién nacidos de bajo peso con anticuerpos antinucleares.

CONCLUSIÓN:

SAF es un trastorno multisistémico, afecta principalmente a mujeres jóvenes, con varias alteraciones obstétricas graves y trombosis, que se asocian con AAF específicos, y pueden ser tratadas con éxito.

LUPUS SISTÉMICO Y EMBARAZO

Claudia Vera, Mario Moreno
Hospital Luis Vernaza. Guayaquil - Ecuador

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta a mujeres en edad reproductiva. No existen reportes recientes en nuestro país sobre LES y embarazo.

OBJETIVOS:

Evaluar el resultado de los embarazos en las pacientes de nuestra base de datos con LES y sus complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se revisó nuestra base de datos con 250 pacientes con diagnóstico de LES (Criterios ACR 1997) atendidas desde el año 2002 en el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil. Se realizó un análisis retrospectivo.

RESULTADOS:

25 embarazos en 23 pacientes con LES. Previo al embarazo: 12/23 pacientes (52%) tuvieron nefritis, hipertensión arterial 7/23 y trombosis 4/23 pacientes. El 43% recibieron inmunosupresores 10/21 tenían pruebas positivas para antifosfolípidos, y sólo una paciente tenía creatinina sérica elevada.

Hubo 13 nacimientos prematuros, 7 nacimientos a término, 2 pérdi-

das embrionarias, y 2 óbitos fetales. También 1 embarazo en curso actualmente, y 9 pacientes tuvieron exacerbación del LES, 4 de ellas fueron a causa de nefritis.

Complicaciones: 2 pacientes presentaron preeclampsia, y 2 trombosis.

Tratamiento: 16 pacientes recibieron esteroides en bajas dosis (≤ 10 mg/d), 4 en dosis ≤ 20 mg/día, y 1 ≥ 30 mg/día.

Además 13 embarazos recibieron hidroxicloroquina, 2 azatioprina y 17 aspirina a bajas dosis. Salvo la paciente con insuficiencia renal crónica previa al embarazo, el resto de las pacientes no presentaron deterioro de su función renal luego del embarazo. No se observaron malformaciones congénitas o lupus neonatal.

CONCLUSIÓN:

A pesar de ser considerado un embarazo de alto riesgo el de las pacientes con Lupus Sistémico, en nuestra serie obtuvimos muy buenos resultados, con una tasa de nacidos vivos de 83% similar a la reportada por otros centros.

NORMAS DE PUBLICACION

1. La REVISTA ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA como Órgano Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial, el cual puede hacer alguna modificación de forma, con el fin de presentar convenientemente el artículo.

2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.

3. Los trabajos deben ser remitidos a la Revista Ecuatoriana de Reumatología, en Coronel 2207 y Cañar, PB, oficina 10-11 o apartado postal 09-01-10321, Guayaquil - Ecuador.

Todos los trabajos deberán ser enviados CD en Microsoft Word acompañado de dos copias impresas, en hoja A4, fuente Arial de doce puntos y con márgenes laterales entre 2 y 2,5 centímetros. Todas las páginas deberán estar numeradas de forma consecutiva incluyendo referencias, tablas y pies de figura.

4. Carta del autor principal en donde exprese claramente que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores, e igualmente informar si ha sido sometido parcial o totalmente a estudios por parte de otra revista.

5. Cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: página de título, resumen y palabras claves en español y en inglés, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con título y notas) y leyendas para las figuras.

6. El título debe ser conciso y sin abreviaturas. Debajo del mismo se debe colocar el nombre, apellidos y grado del autor o autores. Debajo el nombre y dirección de la institución o instituciones en las cuales se realizó el trabajo, incluyendo la ciudad y país. Si el tema ha sido presentado en alguna reunión, deberá indicarse el carácter de la misma, la ciudad y la fecha de exposición. En la parte inferior de la página se debe colocar el nombre, dirección y teléfono a donde se deben enviar las solicitudes de reimpresos del artículo.

7. El resumen no debe llevar más de 150 palabras para artículos mayores y 60 palabras para presentación de casos.

Al final de la página, el autor anotará entre 3 y 5 palabras claves que ayuden a clasificar el trabajo. En hoja aparte el mismo resumen debe ser escrito en inglés.

El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión. Las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.

8. Deberá indicar si ha existido algún apoyo financiero o algún beneficio comercial para la realización del estudio. Deberá indicar los potenciales conflictos de intereses en relación con el artículo. Deberá constar claramente la dirección de correspondencia del autor incluyendo dirección postal y dirección electrónica, (o en su defecto fax).

Agradecimientos: se incluirán contribuciones que necesiten agradecimiento, pero no justifiquen autoría, como el apoyo general dado por el director de un departamento. Otros ejemplos incluyen a consejeros científicos, revisores, lectores de datos, mecanógrafos, etc.

9. Las referencias se enumeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.

a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de cinco puede escribirse, después de los tres primeros "et al" o y col"); título completo del artículo. Nombre de la revista, abreviado según estilo del Index Medicus, Año de publicación: volumen: número de páginas inicial y final.

Para uso de las mayúsculas y puntuación sígase el ejemplo.

Jergas M, Genant H: Current Methods and Recent Advances in the Diagnosis of osteoporosis; Review. Arthritis Rheum 1993; 36: 1646-1662.

b) En caso de libros: Apellidos e iniciales de todos los autores; título del artículo; título del libro; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

Para uso de mayúsculas y puntuación sígase el ejemplo:

Reichlin H, Hayley JB: Antinuclear Antibodies: an overview. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger 1993: 188-194.

10. Las tablas y cuadros se denominarán ta-

blas y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficos, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables, caso contrario debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El comité editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.

11. La responsabilidad de los conceptos que se publiquen es integralmente del autor.

Todos los textos incluidos en la Revista Ecuatoriana de Reumatología están protegidos por derechos del autor. Conforme a la ley, no podrán ser reproducidos por ningún medio, mecánico o electrónico, sin permiso escrito del autor.

12. Si el autor desea separatas del artículo, éstas deben ser solicitadas cuando los originales sean enviados a la revista y serán gratuitas hasta un número de cinco. Por encima de éste se cobrará el valor adicional correspondiente.

13. Los editores acusarán recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará acerca de su aceptación. Todos los manuscritos se someterán a revisión a ciegas por pares. Excepcionalmente, las Cartas al Editor pueden ser aceptadas directamente por el Comité de Redacción.

14. Para citas de referencias, La Revista Ecuatoriana de Reumatología se acoge al acuerdo sobre requisitos unificados para trabajos presentados a revistas biomédicas (Annual of Internet Med 1988: 258-265).

SECCIONES DE LA REVISTA

Editorial

contribución solicitada por el Comité a un experto, quien desde el punto de vista personal escribirá sobre temas de interés actual. Su extensión máxima será de 3 páginas.

Artículos originales

presentación de una experiencia científica original, personal o grupal, que contribuya al progreso de la Especialidad. El texto tendrá una extensión máxima de 15 páginas. Los distintos ítems figurarán en el siguiente orden: resumen en castellano e inglés de hasta 200 palabras, palabras clave (3 a 10), introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones

y bibliografía. Se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas.

Actualizaciones

Puesta al día sobre determinados temas de interés, expuestos en forma sintética. No deberá exceder las 8 páginas, pudiendo incluir 2 tablas y 2 figuras. Se deberán agregar "Lecturas recomendadas" en número no mayor a 30 citas.

Casos clínicos

Descripción de un caso de rara observación que suponga un aporte importante al conocimiento del tema.

Su extensión máxima será de 5 páginas. Constará de resumen en castellano y en inglés, descripción y discusión del caso y bibliografía (no

más de 15 citas). Se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas.

Diagnóstico por imágenes

Presentación de un caso problema en base al diagnóstico por imágenes, con datos clínicos imprescindibles y secuencia de estudios realizados para llegar al diagnóstico definitivo. Se aceptarán hasta 6 figuras.

Cartas de lectores

Comentarios acerca de los artículos publicados previamente. No deberán superar las 2 páginas, pudiendo incluir una sola tabla o figura y hasta 6 citas bibliográficas.

INDICE

- 2** EDITORIAL
Dr. Carlos Rios Acosta
- 3** ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA MEDIDA POR ECO DOPPLER CAROTÍDEO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA
Rómulo Villacis Tamayo
Wendy Calapaqui Aguirre
Verónica Villacis Vaca
Adriana Noboa Jaramillo
- 8** ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDO CITRULINADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA
Javier Jara
Sergio Guevara
Esteban Pacheco
María Verónica Pacheco
- 12** PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA
Ivonne Quezada López
Rómulo Villacis Tamayo
- 16** INHIBICION DE LA INTERLEUQUINA - 6, NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN ARTRITIS REUMATOIDEA
Luis Zurita Gavilánez
- 23** VITAMINA D Y LUPUS
Emilio Aroca Briones
Juan Carlos Barreira
- 28** BIOÉTICA EN LA PRÁCTICA DE REUMATOLOGÍA
María del Carmen Ochoa
- 31** IMAGEN DE "TIRO AL BLANCO"
Mario Moreno Álvarez
Claudia Vera Barrezueta
- RESUMENES DEL XII CONGRESO SER**
- 32** PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA
Ivonne Quezada López
Rómulo Villacis Tamayo
- 32** NEFRITIS LUPICA
Mario Moreno
Claudia Vera
Carlos Rios
- 33** LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO QUE EVOLUCIONA A ARTRITIS REUMATOIDEA
Verónica Villacia
Carlos Vallejo
- 33** CARACTERISTICA CLINICA, RADIOGRAFICA Y DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATIAS
Verónica Villacis
Rómulo Villacis
- 34** MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES DE UNA COHORTE DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA
José Matute
Freddy Maxi
Carlos Flores
Sergio Guevara
- 34** ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA
Carolina Aulestia
Francisco Aulestia
Hugo Aucancela
Wendy Calapaqui
Carlos Vallejo
- 35** CARACTERISTICA CLINICA DE LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS
Mercedes Camacho
Juan Núñez
- 35** TRATAMIENTO CON ENOXAPARINA Y ASPIRINA EN PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO OBSTETICO
Mercedes Noboa
María Argüello
Carlos Vallejo
Claudio Galarza
- 36** AFECION MUCOCUTANEA, GASTROINTESTINA, DISFUNCION MEDULAR Y HEPATICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA
Lisbeth Ruilova
Marco Cazorla
Sergio Guevara
- 36** SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO OBSTETICO: MANIFESTACIONES CLINICAS E INMUNOLOGICAS
Mercedes Noboa
Mariana Gaybor
Cristian Cordero
Carlos Vallejo
Claudio Galarza
- 37** LUPUS SISTEMICO Y EMBARAZO
Claudia Vera
Mario Moreno
- 38** NORMAS DE PUBLICACION
- 39** GUIA PARA LOS DIFERENTES FORMATOS

SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA FUNDADA EL 30 DE MAYO DE 1960

Creada por el Dr. Amadeo Moreira Solórzano, primer vicepresidente Dr. Miguel Salvador, segundo vicepresidente Dr. Augusto Bonilla, secretaria Dra. Elba Salazar de Zea, tesorero Dr. Mario Hinojosa Cadena, primer vocal Dr. Armando Pareja Coronel, segundo vocal Dr. Julio Salem Dibo, tercer vocal Dr. Eduardo Ortega Moreira, cuarto vocal Dra. Elba Brussa de Parker, quinto vocal Dr. Alfredo Rigail y los socios fundadores Doctores: Emiliano Crespo Toral, Carlos Andrade Marín, Hernán Valdivieso Montesinos, Ángel Auad Herales, Juan Tanca Marengo, Alfredo Rivas Rigail, Laura Hidrovo, Esmeralda Stay de Rodríguez, Olga Seminario, Leonidas Benítez Auz, David Rodas Constantine y Miguel Viteri Baquerizo.

Tomado de "LA REUMATOLOGÍA Y SU HISTORIA EN EL ECUADOR". Reumatología al Día, Vol. No 1, diciembre 1994. Dra. Fanny Barrera.

MIEMBROS ACTIVOS DE LA SER

AZUAY

Dr. Dután Erraez Holger
Dr. Galarza Maldonado Claudio
Dr. Guevara Pacheco Sergio
Dra. Ochoa Palacios María
Dr. Urgilés Morejón Hernán
Dr. Vélez Marín María
Dr. Vintimilla Ugalde Jaime
Dr. Wilches Coronel Paúl

GUAYAS

Dra. Abadie Solórzano Norma
Dr. Alvarado López Antonio
Dra. Almeida Ruth Elizabeth
Dra. Barrera Rueda Fanny
Dr. Bocca Peralta Gustavo
Dr. Carrillo Arcentales Jorge
Dra. Flor Carrera Laura
Dr. González Paredes José
Dr. Jasmen Jara Ramón
Dr. Maitta Mendoza Wilson
Dr. Rios Acosta Carlos
Dr. Mena Ruiz Rigoberto
Dr. Mora Sánchez Rina
Dr. Moreno Álvarez Mario
Dr. Vargas López Sara
Dr. Vera Barrezueta Claudia
Dr. Villacreses Ortiz Celso
Dr. Zurita Gavilanes Luis

PICHINCHA

Dr. Almeida Hidalgo Vinicio
Dr. Bustamante Fernando
Dra. Camacho Zambrano María
Dr. Leiva Monteros Ángel
Dr. León Noguez Beatriz
Dr. Lovato Salvador Juan
Dra. Merlo Maldonado Patricia
Dra. Mestanza Peralta Marilú
Dr. Moreno Alvaro Manuel
Dr. Moreno Badillo Iván
Dr. Noboa Torres Diego
Dr. Nuñez Velasco Juan
Dr. Salvador Molina Carlos
Dr. Straka Hajek Pablo
Dr. Teran Misle Fuad
Dra. Vaca López Fanny
Dr. Vallejo Flores Carlos
Dra. Ventura Capilla Rosa
Dr. Villacis Tamayo Rómulo
Dr. Zurita Salinas Camilo

MACHALA

Dr. Aroca Briones Emilio

MANTA

Dr. Campuzano Rivera Roberto

PORTOVIEJO

Dra. Sanchez Cantos Daysi

QUEVEDO

Dr. Montes Zavala Marx



PILETA MONUMENTAL - ESTERO SALADO
Guayaquil - Ecuador



SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA