

VOL. 1 - N° 4 - OCTUBRE 1997

ORGANO DE DIFUSION DE LA S.E.R.

SOCIEDAD ECUATORIANA
DE REUMATOLOGIA



Reumatología al Día

- DENSIDAD MINERAL OSEA EN MUJERES ECUATORIANAS
- ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO
- CONDROPROTECCION Y OSTEOARTRITIS
- INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA-2





Brexicam[®]

PIROXICAM-β-CICLODEXTRINA

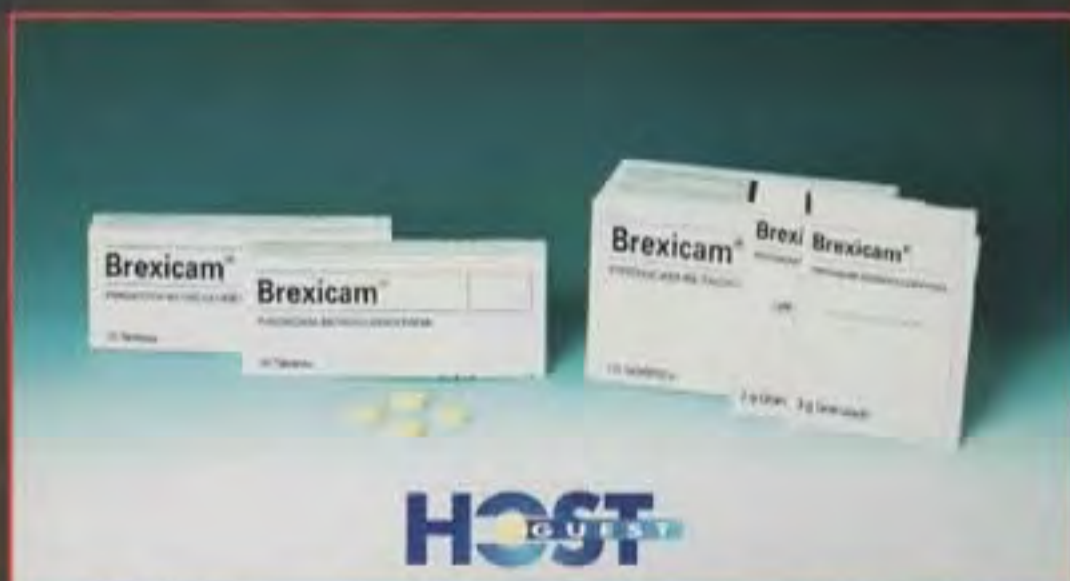
Rápido y potente efecto analgésico-antiinflamatorio

PATOLOGIAS CRONICAS

- Artritis reumatoidea
- Artrosis dolorosas e invalidantes
- Reumatismos inflamatorios crónicos

PATOLOGIAS AGUDAS

- Ciática
- Lumbalgias agudas
- Brotes agudos artrósicos
- Traumatismos
- Radiculalgias
- Esguinces
- Reumatismos de partes blandas
 - Tendinitis
 - Bursitis



191.2 mg de piroxicam-β-ciclodextrina (equivalente a 20 mg de Piroxicam)

● UNA TABLETA AL DIA

UN SOBOLLO AL DIA



El Gobierno de Veracruz, a través del Instituto Veracruzano de
Desarrollo Científico y Tecnológico (INVERCITEC), S.A. de C.V.,
Avenida Prolongación 11, 201-000, 20100, Veracruz, Veracruz,
México.

GRÜNENTHAL



24 horas de protección



Comprímidos de 100 mg de
Liberación Prolongada

Lertus® Retard

UNA TERAPIA
MODIFICADORA
A TIEMPO...

...¡PUEDE
HACER
LA
DIFERENCIA!

sanofi

La pasión por la vida



Plaquinol[®]

salvato de hidroxiclороquina



REUMATOLOGIA AL DIA

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGIA

Con el aval del Vicerrectorado Académico de la Universidad de Guayaquil y del Colegio de Médicos del Guayas

EDITOR

DR. LUIS ZURITA G.

EDITOR ASOCIADO

DR. MARIO MORENO A.

COMITE EDITORIAL

DRA. FANNY BARRERA R.
DR. JOSE GONZALEZ P.
DR. RIGOBERTO MENA R.
DRA. PATRICIA MERLO
DR. IVAN MORENO B.
DR. MANUEL MORENO
DR. CARLOS SALVADOR
DR. CARLOS VALLEJO
DR. ROMULO VILLACIS

COMITE CIENTIFICO CONSULTIVO INTERNACIONAL

DR. CARLOS AGUDELO - USA
DR. LUIS ESPINOZA - USA
DR. JAVIER MOLINA - COLOMBIA

DIRECTORIO DE LA S.E.R.

PRESIDENTE

DR. LUIS ZURITA G.

VICEPRESIDENTE

DR. CARLOS VALLEJO FLORES

SECRETARIO

DR. MARIO MORENO ALVAREZ

TESORERO

DR. RAMON JASMIN JARA

VOCALES

DR. JOSE GONZALEZ PAREDES
DRA. MERCEDES CAMACHO
DR. ROMULO VILLACIS
DRA. ELBA DE ZEA
DRA. MARIA VELEZ
DR. WILSON MAITTA

SUMARIO

EDITORIAL

LA OSTEOPOROSIS, UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología 4

DENSIDAD MINERAL OSEA DE ANTEBRAZO EN MUJERES ECUATORIANAS

Zurita Gavilanes Luis, Moreno Alvarez Mario, González Paredes José 7

ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Moreno Alvarez Mario, Zurita Gavilanes Luis..... 12

CONDROPROTECCION Y OSTEOARTRITIS

González Paredes José, Zurita Gavilanes Luis Moreno Alvarez Mario. 23

INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA-2

Moreno Alvarez Mario, Zurita Gavilanes Luis, González Paredes José. 28

© 1997 SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGIA
DERECHOS RESERVADOS
APARTADO POSTAL: 09-01-10178
GUAYAQUIL - ECUADOR

FOTO DE PORTADA:
COLAGE GUAYAQUIL



EDITORIAL

LA OSTEOPOROSIS, UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

La Osteoporosis, enfermedad conocida desde hace mucho tiempo, ha presentado un desarrollo impresionante en las últimas décadas. La gran prevalencia de esta enfermedad ocasiona enormes gastos para el manejo de las fracturas, observándose una ocupación días cama superior a otras enfermedades crónicas, como son enfermedades respiratorias y cardiovasculares, especialmente en países industrializados.

Esta enfermedad, al contrario de las enfermedades infecciosas, irá incrementándose en las próximas décadas en América Latina y en países como el nuestro, debido principalmente al envejecimiento de nuestra población, pues la sobrevivida media de la mujer en nuestro medio de acuerdo a cifras del INEC es de alrededor de 72 años, y se estima mejorarlo en los próximos años. De tal forma que en los primeros 25 años del próximo siglo tendremos en América Latina un número de fracturas similar al de Europa o EE.UU. si no tomamos medidas preventivas.

A pesar de la amplia prevalencia de la Osteoporosis, el manejo de esta enfermedad ha permanecido confinado a especialistas, quienes han favorecido la formación de Sociedades Científicas como el American Society for Bone and Mineral Research en EE.UU. en 1977, la correspondiente Europea, Iberoamericana (SIBOMM) o nacional (SECUAMEM), y muchas otras organizaciones que han conseguido se reconozca la importancia de la Osteoporosis.

Con el gran número de individuos afectados, la gran cantidad de medios diagnósticos y la seguridad de muchos tratamientos se hace necesario que el manejo de esta enfermedad sea en gran parte asumido por los médicos de atención primaria, por lo que consideramos apropiado señalar guías prácticas que beneficien al médico de atención primaria.

Las estrategias a seguir, involucran a todos los especialistas, y de forma importante a quienes hacen Dirección en Salud, quienes deberían programar un estudio epidemiológico que permita conocer nuestra realidad, número de fracturas por año, ausentismo laboral como consecuencia de éstas o de procesos dolorosos asociados, incapacidad parcial, ocupación días cama, mortalidad y el costo que esto genera.

PREVENCION

Los Pediatras, aparentemente alejados de la Osteoporosis, tienen un papel importante en el incremento del pico de masa ósea, pues si bien éste viene determinado genéticamente y explicaría alrededor del 60% de su magnitud, el mantener una adecuada actividad física, nutrición e ingesta de calcio han demostrado su utilidad en incrementar la masa ósea. Algunos estudios de proyección han demostrado que sólo consiguiendo esto reduciríamos el riesgo de fractura en el 20%.

En personas con riesgo de Osteoporosis y sin contraindicaciones debe recomendarse el uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) inmediatamente luego de la menopausia. Se calcula que esta medida reduciría el número de fracturas en un 20% adicional. La THR tiene en nuestro medio un rechazo exagerado, la mayoría de veces por falta de información, o la presencia de sangrado en mujeres con útero, lo que puede obviarse con THR continua.

A lo largo de la vida es necesario mantener una ingesta adecuada de calcio, la cual varía en relación a las diferentes etapas de la vida, pero que oscila entre 800 y 1500 mg. diarios. Esta cantidad es muy distante de la reportada como consumo medio en nuestro país, en un estudio de Jervis y colaboradores. En la tercera edad debe mantenerse vitamina D, sobretodo en pacientes confinados a un asilo, en quienes, por la falta de exposición solar, debería administrarse rutinariamente 400 a 800 UI diarias. La vitamina D es suficientemente segura en ausencia de sarcoidosis o hipercalciuria idlopática, situaciones en que se observa una hipersensitividad a la misma.

Las fracturas, sobretodo de cadera, son frecuentes luego de los 70 años, y las caídas son una causa importante, por lo que debe mejorarse el entorno del anciano, facilitándole su movilización, evitando objetos que pudieran obstaculizar la marcha, corrigiendo su visión o utilizando protectores de cadera, que han demostrado su utilidad. Es indiscutible que programas de



educación para la tercera edad deben incluir estas recomendaciones, y los organismos estatales deben encargarse de esto.

DIAGNOSTICO

En pacientes con factores de riesgo es importante cuantificar su masa ósea, lo que puede hacerse fácilmente utilizando un DEXA (absorciometría doble por Rayos X). La densidad mineral ósea (DMO) disminuida es el mayor predictor de riesgo de fractura, pero no es el único. Una persona que en una densitometría tiene osteoporosis (T score >2,5) tiene un mayor riesgo de fractura que quien no lo tiene, pero esa información no puede ser individualizada, pues es probable que ese paciente nunca se fracture. En efecto, 19 por 1000 mujeres con DMO en niveles de Osteoporosis sufren una fractura de cadera por año, mientras que 4 a 5 por 1000 por año se fracturan con DMO normal.

Por lo tanto, cuando en una densitometría tenemos Osteoporosis, debemos manejar esta información como riesgo de fractura, no como un hecho inevitable. La utilidad de la densitometría debe interpretarse al igual que niveles elevados de colesterol, que implican un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, pero no podemos determinar que va a tener un infarto. O el caso de un hipertenso que conocemos su riesgo mayor de accidente vascular cerebral pero no le aseguramos que va a tener un Ictus.

Por el contrario, tener una densitometría normal no nos asegura que dicho paciente nunca se va a fracturar, sólo que su riesgo es bajo.

En la Osteoporosis, al igual que en la cardiopatía isquémica, el evento final (fractura o infarto) es multifactorial, y quien tiene mayor información es el médico tratante, por lo tanto un informe densitométrico debe limitarse a señalar la cantidad de masa ósea en g, en una región medida (contenido mineral óseo), y por cm² (Densidad mineral ósea), y de acuerdo a los criterios ubicar al paciente como normal, osteopénico u osteoporótico, dejando la valoración del diagnóstico, predicción de fracturas y el manejo en manos del médico tratante.

Que hueso se debe medir para diagnosticar Osteoporosis? Cualquiera que sea lo suficientemente representativo de riesgo de fractura. Las últimas reuniones de Consenso han determinado que la DMO baja en cualquier hueso predice un mayor riesgo de fractura en cualquier hueso. Así por ejemplo, si alguien tiene DMO baja en radio distal, su riesgo de fractura es mayor en radio, cadera o columna. La misma consideración con todos los huesos medidos. Por otro lado el principal riesgo de una persona mayor de 70 años es la fractura de cadera, resulta lógico medir la cadera en este grupo etareo. Antes de los 60 años una medición de antebrazo o columna resulta adecuada con propósitos diagnósticos, pues el hueso trabecular es el que primero se pierde, y es el principal constituyente del radio ultradistal y la columna. Luego de los 70 años se pierde hueso cortical, razón por la que aumenta la prevalencia de fracturas de cadera, la medición de esta última es la más adecuada. El medir radio distal es bastante bueno, pues también está constituido por hueso cortical. Luego de los 70 años la columna no es una buena elección, pues la artrosis, fracturas o calcificaciones aórticas, frecuentes en esta edad, alteran los resultados.

Últimamente LUNAR, fabricantes de equipos clásicos de DEXA, ha lanzado al mercado un equipo portátil que mide antebrazo y calcáneo, permitiéndonos observar que la dirección en el diagnóstico de Osteoporosis es la búsqueda de un equipo práctico que mida una región que sea lo suficientemente representativa del sistema esquelético. Muchos estudios demuestran que el calcáneo tiene la misma predicción de fractura que el cuello de fémur. Este hecho curioso al comparar 2 huesos de diferente constitución se explica porque la Osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, y la disminución de la masa ósea en esta enfermedad se da en todo el sistema esquelético, por este motivo un estudio comparativo de DEXA de antebrazo, cadera, columna, QCT y ultrasonido publicado en el Journal of Bone and Mineral Research en este año concluye que todos los métodos son buenos para diferenciar osteoporóticos de pacientes normales, lo que nos indica que cualquier medición es buena con propósitos diagnósticos. En relación a predicción de fracturas ninguno es tan bueno, porque como mencionábamos anteriormente, la etiología de la fractura osteoporótica es múltiple (caída, microfracturas, edad, arquitectura anormal y DMO baja), pero nos dan una información adecuada para el manejo clínico.

Es importante señalar que los estudios diagnósticos en Osteoporosis, incluido el DEXA, utilizan como comparación una curva poblacional extraña, proporcionada por el fabricante, generalmente de poblaciones caucásicas o latinas que viven en medio diferente al nuestro, y por



lo tanto no extrapolables. Esto puede sobre o subvalorar la magnitud del problema en nuestra población, por lo que es imprescindible que se estimule la realización de estudios poblacionales propios, de ahí que la contribución del trabajo de antebrazo en este volumen nos parece interesante.

El Ultrasonido (US) es un procedimiento que ha probado ser útil en el diagnóstico de Osteoporosis; un estudio francés (epidos) demostró en población añosa igual valor predictivo de fractura de cadera que el DEXA de cadera, iguales resultados en el estudio americano, ambos con miles de pacientes y con seguimiento a largo plazo lo que ha permitido la aprobación del US para diagnóstico. Se encuentra en investigación la utilidad en el seguimiento y monitorización del tratamiento. El US no ha sido estandarizado, muchos equipos utilizan agua, otros no y esto crea un problema en la comparación de los diferentes estudios. Existen diversos sitios de medición: la tibia, interfalángicas y el calcáneo. Este último es el utilizado con mayor frecuencia y sobre el que existen la mayoría de estudios. La variabilidad del US del 4-5% era el principal problema, aunque ya ha sido solucionado en los equipos modernos, en que el coeficiente de variación es igual al DEXA (1.5%). El US podría ofrecernos una ventaja adicional al DEXA, al permitirnos cuantificar la masa ósea con el BUA (medición del ancho de la banda), y conocer la resistencia del hueso a través de medir la velocidad del sonido (SOS). Algunos estudios sugieren que el stiffness o dureza, que también puede obtenerse, está relacionado con el riesgo de fractura. De cualquier forma esto tiene que demostrarse y, al igual que consideramos con el DEXA debemos tener nuestra curva de referencia.

Un serio problema con el US lo apreciamos en el hecho de tratar de utilizar las mismas unidades de DS de la OMS para el DEXA, considerando osteoporosis aquellos que tienen $>-2,5$ de T-score. Los 2 métodos no son comparables, por lo que esta definición que fue arbitraria para el DEXA, no puede ser extrapolada al US, que tendrá que buscar sus propios valores de referencia para normalidad, osteopenia u osteoporosis.

No dudamos que en los próximos años hablaremos mucho de US, pero en la actualidad este método debe estar exclusivamente en manos de especialistas y en proyectos de investigación controlados.

Es importante mencionar, que aunque la OMS estableció los criterios densitométricos de Osteoporosis, es incorrecto utilizar este método como diagnóstico, pues lo que estamos observando es una Densidad Mineral Ósea (DMO) disminuida, y esta puede encontrarse en un hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, Mieloma Múltiple o metástasis óseas, osteomalacia, etc. El diagnóstico de osteoporosis es de exclusión y exige un perfil metabólico mínimo que incluya hemoglobina, VSG, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, proteínas y en ocasiones radiología convencional o electroforesis de proteínas y que permita excluir las situaciones patológicas antes mencionadas.

TRATAMIENTO

En relación al tratamiento un sinnúmero de fármacos son lanzados al mercado y pueden confundir al médico no especialista. Cuando requerimos tratamiento nuestro principal objetivo es reducir el riesgo de fractura, por lo que la recomendación es utilizar aquellos fármacos que efectivamente han logrado este propósito. Los grupos farmacológicos más importantes lo constituyen la THR, Bisfosfonatos y Calcitonina.

El resto de fármacos debe utilizarse juiciosamente y con beneficio de inventario, pues salvo el fluoruro de sodio, no han demostrado efectivamente reducir el riesgo de fractura.

En el escogimiento de un fármaco debe considerarse costos, que tienen que estar en relación a la situación económica del paciente. Debe evitarse tratamientos onerosos o agresivos luego de los 70 años, pues la eficacia de los mismos está en duda, habida cuenta del tiempo de sobrevivencia en este grupo etareo.

Concluyendo, consideramos que debemos recorrer un camino muy largo para enfrentar la magnitud del problema que representa la Osteoporosis. La gran cantidad de pacientes, multiplicidad de medios diagnósticos y tratamiento nos obligan a mantener una línea de información constante que nos permita una utilización racional de recursos en el manejo de esta enfermedad.



DENSIDAD MINERAL OSEA DE ANTEBRAZO EN MUJERES ECUATORIANAS.

Zurita Gavilanes Luis, Moreno Alvarez Mario, González Paredes José.

Instituto Reumatológico e Inmunológico (INREUMI). Guayaquil-Ecuador.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la Densidad Mineral Ósea (DMO) de radio distal (RD) y ultradistal (UD) en mujeres ecuatorianas, y compararlas con otras poblaciones.

Material y Métodos: Una población de mujeres sanas entre 20 y 80 años fue estudiada. Se excluyeron mujeres embarazadas, con sobrepeso (30%), enfermedades crónicas o con tratamiento por más de 1 año con fármacos que alteren el metabolismo óseo. Alteración anatómica o falta de colaboración para obtener un buen estudio fueron criterios adicionales de exclusión.

A todas las pacientes se les determinó hemoglobina, calcio, fósforo, proteínas totales y creatinina, las que debían ser normales para ser incluidas en el estudio.

315 pacientes fueron estudiadas con Densitometría de antebrazo, midiéndose RD y UD, con el DTX-200 de Osteometer (Dinamarca), del cual se había validado previamente la precisión intraobservador in vitro con el phantom suministrado por el fabricante, y la precisión in vivo con una mujer sana en 10 días diferentes, obteniéndose valores adecuados para el estudio.

Resultados: La media de edad, DMO en RD, UD, peso y talla fueron 48.74 ± 15.3 años, 0.445 ± 0.057 g/cm², 0.346 ± 0.056 g/cm², 58.67 ± 6.8 Kg., y 153.5 ± 5.24 cm, respectivamente. La DMO máxima fue alcanzada a los 27 años, y se mantuvo en meseta hasta los 54 en RD, y 52 en UD, produciéndose luego una pérdida que a los 70 años fue del 37% en RD y del 18% en UD. La pérdida a nivel de RD se correlacionó con la edad ($r = 0.72$, $p < 0.001$). La media de edad de la menopausia fue 47.2 ± 3.7 años.

Al compararse la DMO por décadas con población caucásica americana y europea (Danés), observamos diferencia con la última. Al utilizar los criterios de la OMS para osteoporosis basados en T-score notamos que en casos de osteoporosis el uso de la curva poblacional danés no influyó en el diagnóstico, pero sí lo hacía en casos leves de osteopenia (T-score < 1.4) en que con nuestros valores de referencia resultaban normales; esto fue especialmente importante antes de los 27 años.

Conclusión: El DTX 200 es un densitómetro portátil que permite realizar un estudio rápido, con precisión adecuada, y con capacidad de trabajo importante para grandes estudios epidemiológicos. Los valores de nuestra DMO difieren de la europea, por lo que recomendamos estudios poblacionales propios para utilizarlos como referencia. Mientras no se disponga de éste, la curva suministrada por el fabricante no influye significativamente en el diagnóstico de osteoporosis, pero se debe tener precaución en los casos de osteopenia leve, que pueden ser normales, sobre todo antes de los 30 años.

Palabras claves: Osteoporosis, estudio poblacional, Osteometer, DTX 200.

SUMMARY

Objective.- To determine Bone Mineral Density (BMD) at Distal Radio (DR) and Ultradistal Radio (UR) in Ecuadorian women and compare it with other populations.

Material and methods.- 315 healthy women, 20-80 years old, were studied. Pregnancy, obesity, chronic diseases, treatment with drugs known to affect bone metabolism and anatomical alterations were excluding criteria. Hemoglobin, calcium, phosphorus, total proteins and creatinine were determined in all patients. BMD was measured by DXA with a DTX-200 (Osteometer-Denmark) in the non-dominant distal forearm. Intraobserver precision was validated previously with the phantom provided by the manufacturer.

Results.- Mean age was 48.74 ± 15.3 years; mean BMD at DR was 0.445 ± 0.057 g/cm²; mean BMD at UR was 0.346 ± 0.056 g/cm²; mean weight was 58.6 ± 6.8 kg, and mean height 153.5 ± 5.2 cm. Mean age at menopause was 47.2 ± 3.7 years. Peak BMD was attained at 27 years and reached a plateau at 54 years at DR and 52 years at UR; BMD declined progressively until 70 years old, with a loss of 37% at DR and 18% at UR. Bone loss at DR correlated significantly with age ($r = 0.72$, $p < 0.001$).

Comparing BMD by decades, there was a difference with the Danish population but not with the American. Using the OMS criteria for Osteoporosis based on T-score, we observed that the Danish curve had no influence on the diagnosis of osteoporosis but did in case of light osteopenia (T < 1.4), particularly in Ecuadorian women before 27 years old.

Conclusion.- DTX-200 is a portable densitometer to study BMD quickly and precisely. This may be ideal for population studies. Our BMD values differ from European ones. We conclude that the manufacturer curve does not influence in the diagnosis of osteoporosis but precaution is needed in cases of osteopenia in women before 30 years old.

Key Words: Osteoporosis, poblational study, Osteometer, DTX-200.

Correspondencia: Dr. Luis Zurita G. INREUMI, Coronel 2207 y Cañar of. 10

E mail: luzurita @gye.satnet.net

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO CON UNA BECA DE MERCK SHARP AND DOHME Y OSTEOMETER



INTRODUCCION

La osteoporosis es una enfermedad que ha sido considerada la epidemia silenciosa del siglo XXI. Aumenta en frecuencia con la edad, malnutrición, bajo peso y bajo consumo de calcio (1-5), factores que con frecuencia importante observamos en nuestra población. El diagnóstico de osteoporosis se lo realiza determinando la DMO, generalmente por medio de DEXA (absorciometría doble por Rx), utilizando los criterios de la OMS (6), que utiliza el T-score, (DMO del adulto joven) para cada sexo. Las curvas de referencia que sirven para comparar la DMO de un paciente y establecer diferencias en unidades de desvío standar que traen los equipos son proporcionados por el fabricante, y han sido realizados en poblaciones caucásicas, por lo que difícilmente son extrapolables a otros grupos étnicos. Igual problema ocurre con las curvas de referencia de hombres, en las que no existen suficientes estudios poblacionales lo que complica el diagnóstico, a tal punto que se habla que para considerar osteoporosis en un hombre el T-score debe ser de >-3 , en relación al pico de masa ósea de la mujer. Lo anteriormente expresado no hace sino justificar plenamente la realización de estudios poblacionales propios para utilizarlos en el diagnóstico de osteoporosis.

Tradicionalmente se cuantificaba la DMO en columna y cadera, pero a raíz de las últimas reuniones de Consenso en Hong Kong y Amsterdam que determinó que la DMO baja en una región indica mayor riesgo de fractura en cualquier otra región ha ganado popularidad el uso de DEXA portátiles, capaces de medir una región, y determinar con precisión el riesgo de fractura en cualquier hueso. Los primeros equipos en el mercado fueron DEXA de antebrazo como el DTX 200 de Osteometer, el p-DEXA de Norland y el DCS-600 EX de Aloka. Últimamente Lunar, fabricante de clásicos equipos DEXA ha introducido al mercado el PIXI, de antebrazo y calcáneo, indicando que la dirección del futuro de investigación en osteoporosis es la búsqueda de un equipo que mida una región, y que permita una evaluación diagnóstica y predictiva de fracturas de todo el sistema esquelético.

Diversos estudios han demostrado la utilidad de estos equipos para el diagnóstico de osteoporosis, y la excelente correlación con otras mediciones en cadera o columna (7-10) al igual que la predicción de fracturas a otros niveles (11, 12). Estos equipos tienen la ventaja de la rapidez del estudio, lo que aumenta su capacidad de trabajo, haciéndolo muy rentable en la relación costo-beneficio, por lo que resulta ideal para grandes estudios epidemiológicos, o para, bajando costos, permitir el acceso al diagnóstico de población de bajos recursos. Adicionalmente el análisis del estudio es totalmente automático.

Nuestro interés fue el obtener una curva poblacional de DMO en nuestras mujeres, utilizando el DTX 200 (figura 1), habida cuenta que no disponemos de una curva de referencia propia.

MATERIAL Y METODOS

Mujeres sanas, entre 20 y 80 años de edad que aprobaron su consentimiento participaron en el estudio. Todas llenaron un cuestionario con datos demográficos, historia ginecoobstétrica, factores de riesgo, antecedentes de fractura, estilo de vida que incluía consumo de alcohol y tabaco, consumo de calcio, historia de litiasis renal, enfermedades crónicas como cirrosis, insuficiencia renal crónica, diabetes, hipo o hipertiroidismo, artritis, o consumo de fármacos como corticoides, anticonvulsivantes, hormonas tiroideas, flúor, calcitonina, bisfosfonatos o estrógenos por más de 12 meses, considerándose criterios de exclusión la presencia de menopausia quirúrgica, alteraciones ginecológicas, consumo de más de 20 cigarrillos o 50g. de alcohol diarios, el padecer cualquier enfermedad crónica, o consumir por más de 12 meses cualquier fármaco que altere el metabolismo fosfocálcico.

A todos los pacientes se les determinó hemoglobina, proteínas totales y fracciones, calcio, fósforo y creatinina sérica, las que debían ser normales para ser incluidas en el estudio.

Embarazo y sobrepeso, considerado como superior al 30% del peso ideal, fueron criterios adicionales de exclusión, al igual que falta de colaboración o alteraciones anatómicas que impidan realizar un buen estudio.

A 315 pacientes que cumplieron criterios para ingresar al estudio se les practicó una Densitometría de antebrazo no dominante, utilizando el DEXA DTX 200 de Osteometer y midiendo radio distal (RD) y ultradistal (UD), los que fueron rastreados automáticamente por el equipo. La separación del RD y UD se estableció en el punto en que entre radio y cubito existía una distancia de 0.8 cm; el análisis fue totalmente automático. El estudio fue practicado por 2 operadores.

Previamente habíamos validado la precisión intraobservador in vitro utilizando el phantom proporcionado por el fabricante en 50 días diferentes de medición, obteniéndose un $CV=0.4\%$, y la precisión in vivo al medir a una mujer sana de 27 años en 10 días diferentes, obteniéndose un $CV=1.14\%$ para RD y 1.2% para UD.

RESULTADOS

La media de edad para nuestra población estudiada fue de 48 ± 15.3 años, la DMO media para RD fue de 0.445 g/cm^2 , y para UD 0.346 g/cm^2 . La media de peso fue 58.76 ± 6.8 kg, y la talla 153.5 ± 5.24 cm. 155 pacientes eran postmenopáusicas, con media de edad de 47.2 ± 3.7 años. 32 pacientes (20.6%) tenían menopausia de 0 a 10, y 96 (61.9%) más de 10 años de menopausia.

En relación a décadas (tabla) la DMO en RD y UD fue de 0.460 ± 0.035 y $0.359 \pm 0.027 \text{ g/cm}^2$ para la tercera década, 0.473 ± 0.044 , $0.373 \pm 0.027 \text{ g/cm}^2$ para la cuarta,



0.479 \pm 0.039, 0.370 \pm 0.035 g/cm² para la quinta, 0.453 \pm 0.044, 0.338 \pm 0.041 g/cm² para la sexta, 0.398 \pm 0.054, 0.307 \pm 0.046 g/cm² para la séptima, y 0.363 \pm 0.052, 0.312 \pm 0.120 g/cm² para la octava respectivamente.

El pico de masa ósea en antebrazo fue alcanzado alrededor de los 27 años, y se mantuvo hasta los 54 en RD y 52 en UD, en que inicia una declinación progresiva, alcanzando en la octava década una pérdida de 37% en RD, y 18% en UD. La pérdida ósea en RD fue relacionada con la edad ($r=0.72$ con $p<0.001$).

Al comparar nuestra población con la caucásica americana y la danesa, observamos diferencia significativa con la población danesa (tabla 2), que es más alta. Los criterios de la (OMS) no mostraron diferencia significativa en la valoración de pacientes osteoporóticos o normales con edad superior a 30 años cuando utilizamos como referencia la curva proporcionada por el fabricante (población danesa), pero un gran porcentaje de pacientes menores de 30 años se encontraron en rangos osteopénicos (46%), lo que se corrigió al utilizar nuestra curva de referencia (14%), cercana a los valores osteopénicos en población normal que ha sido reportada.



El DTX 200.

DISCUSION

La cuantificación de la masa ósea es útil para definir a un individuo de acuerdo a la OMS(6) como normal (T score -1), osteopénico (T score -1.1 a -2.4), u osteoporótico (T-score -2.5 o mayor). La osteopenia indica un estado leve de desmineralización ósea que identifica a pacientes en riesgo de desarrollar osteoporosis, y que se benefician de un tratamiento preventivo. La osteoporosis identifica a la mayoría de pacientes que pueden sufrir una fractura en el futuro.(13,14).

**TABLA 1
RESULTADOS**

DECADA	No.	EDAD	PESO/Kg	TALLA cm.	RD g/cm ²	UD g/cm ²
3ra	43	25 \pm 2	56 \pm 5	155 \pm 5	0.460 \pm 0.035	0.359 \pm 0.037
4ta	49	35 \pm 2	59 \pm 7	154 \pm 5	0.473 \pm 0.044	0.373 \pm 0.037
5ta	70	45 \pm 2	59 \pm 7	152 \pm 4	0.479 \pm 0.039	0.370 \pm 0.035
6ta	65	55 \pm 2	59 \pm 6	152 \pm 4	0.453 \pm 0.044	0.338 \pm 0.041
7ma	57	65 \pm 2	57 \pm 6	151 \pm 5	0.398 \pm 0.054	0.307 \pm 0.046
8va	25	74 \pm 3	59 \pm 6	149 \pm 3	0.363 \pm 0.052	0.312 \pm 0.120

**TABLA 2
TABLA COMPARATIVA CON POBLACION DANESA Y AMERICANA**

DECADA	EDAD	DMO RADIO DISTAL		
		AMERICANA	DANESA	ECUATORIANA
3era.	25 \pm 2	0.432 \pm 0.054	0.490	0.460 \pm 0.035
4to.	35 \pm 2	0.471 \pm 0.040	0.490	0.473 \pm 0.044
5ta	45 \pm 2	0.453 \pm 0.054	0.490	0.479 \pm 0.039
6ta.	55 \pm 2	0.424 \pm 0.053	0.431	0.453 \pm 0.044
7ma.	65 \pm 2	0.314 \pm 0.078	0.372	0.398 \pm 0.054
8va.	74 \pm 3	0.298 \pm 0.059	0.353	0.363 \pm 0.052
DMO RADIO ULTRADISTAL				
3ra.		0.345 \pm 0.028	0.372	0.359 \pm 0.037
4ta.		0.395 \pm 0.028	0.372	0.373 \pm 0.037
5ta.		0.359 \pm 0.057	0.372	0.370 \pm 0.035
6ta.		0.346 \pm 0.047	0.330	0.338 \pm 0.041
7ma.		0.254 \pm 0.063	0.284	0.307 \pm 0.046
8va.		0.253 \pm 0.059	0.276	0.312 \pm 0.120



Osteoporosis establecida es aquella situación en la que al criterio densitométrico se acompaña la presencia de una o más fracturas, usualmente de columna, cadera o antebrazo e identifica los pacientes con el mayor riesgo de nuevas fracturas.

El 15% de las mujeres sanas adultas jóvenes pueden tener un T score en niveles osteopénicos, y 1% en niveles osteoporóticos.

La masa ósea es relativamente constante una vez que el crecimiento ha cesado, y se mantiene en meseta hasta los 50 años. La distribución del contenido mineral o DMO en adultos sanos es normal independiente del método utilizado, por lo que estos valores son expresados en relación a la población de referencia en unidades de desvío standar (DS).

Como podemos ver, el diagnóstico se basa en conocer el pico de masa ósea de una población normal y estableciendo la diferencia, calcular la pérdida de masa ósea que nos permitirá categorizar a un individuo como normal, osteopénico u osteoporótico. Sin embargo, la mayoría de estudios poblacionales incluidos los de DEXA han sido realizados principalmente en mujeres caucásicas, por lo que no tenemos datos referenciales suficientemente confiables de otros grupos étnicos o de hombres. Por este motivo, esta información de referencia no puede ser extrapolada a otras poblaciones, con diferencias genéticas, nutricionales y antropométricas.

Sabemos que el pico de masa ósea explica por características genéticas el 60% de su magnitud(15,16), pero otros factores, entre ellos nutricionales, ejercicios, ingesta de calcio etc, son importantes(17-23) y pueden condicionar una diferente magnitud. En nuestro estudio, el pico de masa ósea es inferior al de la población danesa, pero no al de la americana. Es conocido que el pico de masa ósea en población caucásica se alcanza alrededor de 16-18 años, más tempranamente en la mujer (24), luego de lo cual se mantiene en meseta hasta los 40-50 años, sin embargo, por lo menos a nivel de antebrazo eso no fue demostrado en nuestra población, en que la DMO máxima se alcanzó alrededor de los 27 años. Sería interesante conocer si este comportamiento se mantiene en nuestra población a nivel de otras regiones como cuello de fémur y columna.

No tenemos una explicación satisfactoria para el retardo en alcanzar el pico de masa ósea en nuestra población, pero probablemente factores genéticos, o de bajo consumo de calcio puedan justificarlos.

Al comparar la DMO con otras poblaciones observamos diferencia significativa con la europea, no así con la caucásica americana (25), hecho que nos llamó la atención, por lo que consideramos necesario estudios poblacionales que permitan obtener valores de referencia propios al aplicar cualquier método diagnóstico en osteoporosis.

La osteoporosis esta en relación con: a) Magnitud del pico de masa ósea y b) los diferentes ciclos de pérdida anual, que pueden ser considerados lentos(1%), acelerados (3%) o intermedios. Al valorar un paciente y tratar de determinar la magnitud de la pérdida estamos en la obligación de conocer cual fue su masa ósea máxima, y los diferentes ciclos de pérdida, pues de lo contrario podemos sobre o subdiagnosticar osteoporosis u osteopenia. En nuestro trabajo demostramos que antes de los 30 años utilizando la curva de referencia del fabricante, pacientes normales fueron osteopénicos, lo que se corrigió al utilizar la referencia propia. Sin embargo no se invalidó la evaluación de pacientes con osteoporosis, que generalmente tenían mas de 50 años, por lo que recomendamos que mientras no se disponga de referencia propia, se puede utilizar la curva de referencia proporcionada por el fabricante, sin mayor dificultad diagnóstica o predictiva, pero debe tenerse especial atención a la evaluación en pacientes menores a 30 años, cuando se evalúe el antebrazo, pues algunas osteopenias podrían estar dentro del rango normal para la población.

La DMO disminuye con la edad, aumentando de forma exponencial la presencia de osteoporosis. Un aspecto interesante de nuestro trabajo fue observar que hacia la octava década se había perdido el 37% del hueso adquirido en radio distal, constituido predominantemente de hueso cortical, pérdida que estuvo relacionada con la edad, y que fue más importante luego de los 70 años, lo que explicaría la mayor prevalencia de fracturas de cadera observadas a esa edad.

Por otra parte el hueso trabecular (radio ultradistal) alcanzó un 18% de pérdida a esa edad, pero en la óta década se perdió un 8%, y en la séptima una cantidad igual, mientras en la octava década la pérdida fue menor del 2% lo que se relaciona con la mayor actividad metabólica de este hueso, que se pierde sobretudo en relación con la menopausia.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo demuestra diferencias en el comportamiento de la edad en que se alcanza el máximo de masa ósea, la magnitud de la misma y nos permite conocer los diferentes ciclos de pérdida anual, todo lo cual permitirá evaluar desde un punto de vista diagnóstico y predictivo de fracturas en forma más ajustada a nuestra realidad. Recomendamos la realización de curvas de referencia propia a nivel de otras regiones, como columna o cadera a fin de conocer si el comportamiento de la masa ósea en antebrazo es similar a otras regiones en nuestra población. Recomendamos que, mientras no dispongamos de curvas de referencia propias, utilicemos las proporcionadas por el fabricante, pero con mucha precaución en casos de osteopenia leve, a fin de evitar alarmas innecesarias.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804-9
- 2.- Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Change in Bone mineral density of the femur proximal and spine with aging: Difference between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982; 70: 716-23.
- 3.- Cumming SR, Kelsey JL, Newitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 178-208.
- 4.- Melton LJ, Riggs BL. Clinical Spectrum in: Riggs BL, Melton LJ. Osteoporosis: Etiological, Diagnosis and Management. Raven Press. New York, pp 155-179.
- 5.- Johnston C, Melton J. Bone density: measurement and the management of osteoporosis. In: Primer of the metabolic bone diseases and disorders of Mineral Metabolism. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1993; 26: 137-146.
- 6.- Consensus development conference: Diagnostic, Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50
- 7.- Hansen MA, Overgard K, Christiansen C. Spontaneous Postmenopausal Bone Loss in different skeletal areas- Followed up 15 years.
- 8.- Nilas L, Gotfredsen A, Riis BJ and Christiansen C. The diagnostic validity of local and total Bone Mineral Measurements in postmenopausal osteoporosis and osteoarthritis. *Clin Endocrin* 1986; 25: 711-720.
- 9.- Garcia Menendez MT, Rodriguez Santana JS, Diaz Curiel M, and Rapado A. Validación de un nuevo aparato de absorciometría radiológica de doble energía (Osteometer) DTX-200 para la medida de Densidad Mineral ósea en la porción distal de antebrazo. *Rev Esp Est Metab óseo*. 1996; 4:12-14.
- 10.- Rey P, Sornay R, Garnerio P, Vey M, Delma P. Mesure de la Densité Osseuse du poignet par absorptiometrie a rayons X: Comparaison avec les autres sites de mesure. *Rev Rhum* 1994; 61: 619-626.
- 11.- Bjarnason K, Hassager C, Ravn P and Christiansen C. Early Postmenopausal Diminution of forearm an Spinal Bone Mineral Density: A Cross-sectional Study. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 35-38.
- 12.- Black DM, Cummings SR, Genant HK. Axial and appendicular Bone Density Predict fractures in older women. *Bone Res* 1992; 6:655-658.
- 13.- Gardsell R, Johnell O, Nilsson B, et al. Predicting various Fragility Fractures in Women by forearm Bone Densitometry: A follow-up study. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 348-353.
- 14.- Hansen MA, Overgard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *Bone Miner J* 1991; 303:961-4.
- 15.- Pocock NA, Eisman JA, Hooper YL, et al. Genetic Determinant of bone mass in adult. *J Clin Invest* 1987; 80:706-10.
- 16.- Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, et al. Genetic Determinants of Bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991; 6:561-7
- 17.- Ross PD, Orimo H, Wasnich RD, et al. Methodological issues in comparing genetic and environmental influences on bone mass. *Bone Miner* 1989;7:67-77
- 18.- Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, et al. Role of physical activity in development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res*. 1991; 6: 1227-33
- 19.- Johnson CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327:82-7
- 20.- Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:992-6
- 21.- Fehily AM, Coles RJ, Evans WD. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 379-86.
- 22.- Tyllavsky FA, Anderson JB, Talmage RV, Taft N. Are calcium intakes and physical activity patterns during adolescence relate to radial bone mass of white college age females? *Osteoporosis Int* 1992; 2: 232-40.
- 23.- Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life style determinants of bone mineral density. *J Bone Mine Res* 1993; 8:1-9
- 24.- Sabatier JR, Guaydier-Souquieres D, Laroche A, et al. Bone Mineral Acquisition During Adolescence and Early Adulthood: A study in 574 Healthy Females 10-24 years of age.
- 25.- Horra B, Blunt T, Fuerst S, et al. Caucasian American Normative data for radial Bone mineral density using the Osteometer DTX forearm Densitometers. *ASBMR, J Bone Mine Res* 1997; supp: abstract.



ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Moreno Alvarez Mario, Zurita Gavilanes Luis.

Instituto Reumatológico e Inmunológico (INREUMI), Guayaquil, Ecuador.

RESUMEN

Descrita por primera vez por Bywaters en 1971, la Enfermedad de Still del Adulto (ESDA) es una entidad clínica bien definida destacando su gran similitud con la Artritis Reumatoidea Juvenil de comienzo sistémico. La enfermedad se caracteriza por poli u oligoartritis simétrica, fiebre alta en picos, eritema máculopapular evanescente y leucocitosis neutrofilica, con frecuencia acompañada de odinofagia, serositis, linfadenopatía y alteraciones de la función hepática. El hallazgo radiográfico más característico y que se considera clave diagnóstica es el pinzamiento y virtual anquilosis de las articulaciones carpometacarpianas e intercarpianas, con menor frecuencia la enfermedad lleva a cambios erosivos severos. No existe prueba de laboratorio que sea diagnóstica de la enfermedad, destacando una elevación importante de los reactantes de fase aguda y una negatividad persistente de Factor Reumatoideo y Anticuerpos Antinucleares. En años recientes se ha sugerido que los niveles altos de la Ferritina sérica podrían ser de ayuda diagnóstica en ESDA en fase activa. Debido a la ausencia de manifestaciones clínicas o de laboratorio específicas, la ESDA es a menudo una entidad de difícil diagnóstico, obligando siempre a descartar otras enfermedades del colágeno, infecciones o trastornos mieloproliferativos antes de establecer su diagnóstico de certeza. La ESDA es con frecuencia causa de fiebre de origen no determinado. El tratamiento de esta enfermedad es difícil de evaluar debido a la naturaleza remitente de la misma, el escaso número de pacientes reportados y la falta de estudios controlados. Un 20% de pacientes responden bien a dosis plenas de AINES, mientras que la mayoría necesita dosis medias de esteroides y/o drogas de acción lenta para controlar la enfermedad. Su pronóstico funcional, aún luego de largos períodos de observación, suele ser mejor que en Artritis Reumatoidea o Lupus Eritematoso Sistémico.

Palabras Claves: Artritis Reumatoidea Juvenil Sistémica-Enfermedad de Still.

Correspondencia: Dr. Mario J. Moreno A.

INREUMI, Centro Médico Alcívar # 4, Coronel 2207 y Cañar. Of. 10-11. Fax 580-260 PO Box 10321.

E mail: mmoren@gye.satnet.net

Descrita por primera vez por Bywaters en 1971 (1), la Enfermedad de Still del Adulto (ESDA) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por fiebre alta en picos, eritema máculopapular evanescente, oligo o poliartritis y leucocitosis neutrofilica, acompañadas con frecuencia de otras manifestaciones como odinofagia, serositis, linfadenopatía y disfunción hepática. Aunque no se han descrito más de 500 casos en la literatura, la ESDA es actualmente una entidad clínica bien definida, existiendo pocas dudas de su similitud con la Artritis Reumatoidea Juvenil (ARJ) de comienzo sistémico (2).

SUMMARY

First described by Bywaters in 1971, Adult-onset Still's Disease (AOSD) is a well-defined clinical entity with a great similarity to systemic-onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. The disease is characterized by oligo or polyarthritis, high spiking fever, evanescent maculopapular rash and neutrophilic leukocytosis, often accompanied by sore throat, serositis, lymphadenopathy and hepatic dysfunction. The most characteristic radiological finding is the narrowing and virtual ankylosis of carpometacarpal and intercarpal joints; severe radiological changes are seen less frequently. There's no pathognomonic laboratory test for the diagnosis of this disease: acute phase reactants are frequently elevated and rheumatoid factor and antinuclear antibodies prove persistently negative. Recent research has suggested that elevated serum ferritin may be a good diagnostic tool in acute exacerbations of the disease. Due to the lack of clinical specificity, AOSD is frequently difficult to diagnose making mandatory to rule out infectious, myelo or lymphoproliferative or other collagen diseases before a firm diagnosis can be established. The treatment is difficult to evaluate due to its remittive characteristic, the few reported patients and the lack of well-controlled studies. Twenty percent of patients responds well to therapeutic doses of NSAIDs while most usually needs moderate doses of steroids or slow action drugs to control the disease. Even after long-term followup, its functional prognosis is better than in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus.

Key words: Systemic Onset Juvenile Rheumatoid arthritis- Still's Disease.

EPIDEMIOLOGIA. Aunque poco frecuente, la ESDA es una enfermedad de distribución mundial, sin aparente predominio de razas y con un ligero predominio por el sexo femenino; la enfermedad se inicia habitualmente entre los 17 y 35 años, siendo menos frecuente en mayores de 50 (3), sin embargo, se han descrito casos aislados de inicio hasta en mayores de 70 años. Su verdadera incidencia es desconocida, aunque estudios recientes en Europa reportan una incidencia anual de 1 a 1,6 x 1'000.000 de habitantes (4,5).



ETIOLOGIA - La etiología y patogénesis de esta enfermedad son aún desconocidas. Numerosos reportes han implicado a las infecciones virales como desencadenantes de la enfermedad (3,6,7). La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos, los que pueden ser marcadores de enfermedad viral, ha sido demostrada en algunos pacientes con ESDA, pero no en otros (8). El virus de la rubéola ha sido asociado con algunos casos (3,6) e incluso se ha logrado aislarlo del líquido sinovial y tejido linfoide de pacientes con ARJ de comienzo sistémico (9). Otros virus como el del sarampión, coxsackie, parvovirus B19, parainfluenza virus, Epstein Barr virus, citomegalovirus, hepatitis B e incluso HIV-1 se han descrito en asociación con ESDA (3,7,9,10,11), al igual que infecciones bacterianas por *Yersinia*, *Escherichia coli* o *Borrelia burgdorferi* (7,9). Un aumento en el porcentaje y contaje absoluto de células T con TCR + se ha descrito en pacientes con ESDA activa (12), este tipo de células suelen aumentar en infecciones por *M. leprae*, tuberculosis y bovis, *Listeria monocytogenes*, *Plasmodium* e Influenza A y se especula que podrían tener un papel importante en la patogénesis de la ESDA.

Otros autores han sugerido que la ESDA podría ser una vasculitis por complejos inmunes y aunque la presencia de los mismos ha sido bien documentada en algunos pacientes (8,9), esta teoría no es universalmente aceptada.

El estudio de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en ESDA para explicar una predisposición genética no ha mostrado una asociación consistente (8,9,13,14) quizá debido al poco número de pacientes, falta de seguimiento o problemas técnicos en la tipificación del HLA. Además, los casos familiares son muy infrecuentes al igual que los casos en gemelos. Se ha encontrado asociación con HLA-DR2, DR4 y DR8 en estudios por separado (9,13,14). HLA-B35, frecuentemente encontrado en asociación con ARJ de comienzo sistémico, ha sido encontrado aumentado en algunos casos y disminuido en otros (8,9,13,14). Se ha sugerido también una asociación negativa con HLA DR1 (13).

En conclusión, aunque la etiología de esta enfermedad sigue sin dilucidarse, se especula en la actualidad que la ESDA, al igual que otras enfermedades del tejido conectivo, podría ser desencadenada por uno o varios agentes infecciosos en un huésped genéticamente predispuesto (9,15).

FACTORES DE RIESGO - Un estudio reciente sobre factores de riesgo para ESDA no ha encontrado ninguna asociación significativa con infecciones recientes, consumo de tabaco, alcohol, exposición a tóxicos, vacunas, transfusiones de sangre, tonsilectomía o adenoidectomía, alergias, embarazo o consumo de anticonceptivos orales (16). Aunque sólo se encontró una asociación significativa con stress, cabe anotar que éste es un desencadenante inespecífico de muchas otras enfermedades inflamatorias, incluyendo Artritis Reumatoidea (AR) (15).

CLINICA - La ESDA es una enfermedad de diagnós-

tico clínico, de ahí que sus manifestaciones más características han servido como base para establecer Criterios Diagnósticos (Tabla 1). Fiebre, eritema evanescente y artritis constituyen la tríada clásica de la enfermedad.

La fiebre alta en picos se presenta en casi todos los pacientes (2,3,17). Suele ser $>39^{\circ}\text{C}$, aunque puede llegar a los 42°C y es más frecuente a la noche. Puede durar de semanas a meses e incluso años (3). La mayoría de pacientes presentan un sólo pico febril en el día, habitualmente en la noche; unos pocos pacientes pueden presentar 2 o más picos febriles por día (9). En algunos pacientes, la fiebre fue la forma única de presentación, siendo la ESDA una causa no rara de fiebre de origen no determinada (2,3,18).

El eritema típico de la enfermedad es del tipo máculopapular, evanescente, salmonado, con afectación del tronco y extremidades; en algunas ocasiones puede afectar la cara e incluso ser pruriginoso (2,17), de ahí que con frecuencia es malinterpretado como "reacción alérgica" secundaria al uso de drogas Antiinflamatorias No Esteroidales (AINES) o antibióticos, comúnmente prescritos en estos pacientes ante la sospecha de una infección (9,17). El eritema suele aparecer junto con los picos febriles en las tardes o noches (eritema del residente). Su característica evanescente es la guía diagnóstica más importante, aunque en algunos pacientes es más persistente. Su aparición puede ser desencadenada por estímulo térmico o mecánico (Fenómeno de Koebner) de la piel. Su estudio histológico revela una inflamación perivascular leve de la dermis superficial con infiltración de linfocitos e histiocitos asociada a edema; en algunos pacientes la biopsia es normal (9).

Artritis y/o artralgiás presentan casi el 100% de pacientes (2). Pueden estar ausentes al inicio de la enfermedad, sobre todo cuando predominan los síntomas sistémicos, pero lo común es que aparezcan en los primeros 6 meses de la enfermedad (19). Se presenta en forma de poli u oligoartritis simétrica, con rigidez matinal de varias horas; las grandes articulaciones se afectan con mayor frecuencia que las pequeñas articulaciones, predominando el compromiso de carpos, rodillas, codos, metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP). La artritis puede ser intermitente o persistente, con una duración de semanas a años (2,3). Los pacientes que no tienen artritis presentan poliartalgias, las que pueden exacerbarse con los picos febriles.

Inicialmente se consideró que la artritis de la ESDA era leve y que afectaba pocas articulaciones llevando a leves deformaciones articulares (1,18). Reportes recientes sin embargo han encontrado que algunos pacientes pueden llegar a tener un compromiso articular más severo (9,20). El compromiso de carpos, con progresión a destrucción articular y anquilosis ha sido sugerido como un rasgo característico de la enfermedad (21). Cambios erosivos progresivos con rápida destrucción articular se han descrito en caderas, rodillas y hombros. Compromiso de



las articulaciones interfalángicas distales (IFD), al igual que en la ARJ y simulando nódulos de Heberden, también se han reportado (2,9). Se considera que alrededor de 1/3 de pacientes desarrollan una artritis deformante (3).

Las mialgias acompañan con frecuencia al componente articular, siendo una manifestación temprana y frecuente de la enfermedad. Estas son generalizadas, se presentan de preferencia durante las exacerbaciones y rara vez causan limitación funcional (3,17,22). Atrofia y debilidad muscular son menos frecuentes y casi siempre secundarias al compromiso articular. Rasgos incompletos de miopatía inflamatoria han sido reportados en algunos casos de ESDA (7) mientras que su asociación con Polimiositis es excepcional (22).

La ESDA es una enfermedad caracterizada por exacerbaciones y remisiones, particularmente de sus manifestaciones sistémicas; el lapso de tiempo entre estas exacerbaciones es muy variable (2,8,19). El compromiso articular puede o no coincidir con las exacerbaciones sistémicas, evolucionando de una manera independiente de las mismas (19,23).

Otras manifestaciones menos frecuentes, pero que han sido consideradas como de ayuda diagnóstica (Criterios Menores) son: odinofagia, linfadenopatía y/o esplenomegalia, serositis y disfunción hepática (17,24).

Odinofagia se encuentra en el 57 a 92% de pacientes, coincidiendo o a veces precediendo en varias semanas a las otras manifestaciones clínicas (3, 9, 25). El examen físico revela leve congestión faríngea sin exudados. Los cultivos para gérmenes comunes son en general negativos al igual que los títulos de Antiestreptolisina O. En ocasiones la odinofagia puede ser muy severa, impidiendo incluso la ingestión de alimentos (25).

Alrededor de la mitad de los pacientes presenta linfadenopatía y un porcentaje menor esplenomegalia (2,3). Las adenopatías son móviles y poco dolorosas, estando con frecuencia comprometidas las cadenas cervical y submandibular. En ocasiones, ganglios de las cadenas intraabdominal y retroperitoneal están afectados, lo que agregado al cuadro febril, obliga con frecuencia a descartar linfoma maligno (17). La esplenomegalia puede ser leve a moderada y a menudo cursa sin hepatomegalia (9,17).

Pleuritis, asociada a derrame pleural pequeño, se ha encontrado en el 7 a 50% de pacientes. Puede asociarse a infiltrados pulmonares habitualmente transitorios que afectan los lóbulos superiores o inferiores, pero sin evidencia histológica de infección o vasculitis (9, 17). Pericarditis leve se ha encontrado con menor frecuencia y en muchas ocasiones se acompaña de pleuritis; en raras ocasiones se ha reportado taponamiento pericárdico que ha requerido drenaje quirúrgico (9).

Alteraciones de la función hepática se han encontrado en el 43 a 80% de pacientes, siendo la elevación de las transaminasas la anomalía más frecuente (2). Hepato-

megalia pueden tener hasta 1/3 de pacientes. En general, estas alteraciones fueron sincrónicas con los periodos de exacerbación de la enfermedad. (2, 17). Tanto la hepatomegalia como las alteraciones enzimáticas pueden anteceder a la terapia con AINES e incluso pueden mejorar con el tratamiento antiinflamatorio a medida que la enfermedad es controlada (9, 17). Sin embargo, se ha reportado también disfunción hepática severa con la terapia con Aspirina (AAS) o AINES, lo que puede reflejar los efectos de la droga más la enfermedad subyacente (9,17,26). Por tanto, un monitoreo continuo de las pruebas de función hepática es casi mandatorio en ESDA, especialmente al inicio de la enfermedad. La biopsia hepática puede ser normal o bien mostrar moderada inflamación con infiltrados periportales de polimorfonucleares neutrófilos o mononucleares, necrosis focal leve y vacuolización citoplasmática (9).

Otras manifestaciones clínicas más raras incluyen dolor abdominal, nefritis intersticial, glomerulonefritis, meningoencefalitis, hemorragia cerebral, síndrome convulsivo, anemia hemolítica Coombs negativo, púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome hemofagocítico, amiloidosis, tiroiditis subaguda, hipertensión pulmonar, conjuntivitis, keratoconjuntivitis seca e incluso Síndrome de Sjogren (3,6,7,14,16,27,28).

RADIOLOGIA - El hallazgo radiográfico más característico y que se considera clave diagnóstica es el pinzamiento y virtual anquilosis de las articulaciones carpometacarpianas e intercarpiana, especialmente en el espacio comprendido entre las bases del 2do y 3er metacarpianos, el trapecio, trapecioide y hueso grande (8,21). La anquilosis a este nivel se ha reportado en tan solo 18 meses de enfermedad (21) y en general después de 4-5 años de evolución (19); estos pacientes tienen con frecuencia enfermedad más activa. Por este motivo Medsger y Christy han recomendado realizar controles radiológicos periódicos de los carpos en ESDA para valorar su evolución y pronóstico (21). También se ha descrito pinzamiento y erosiones en articulaciones metacarpofalángicas, PIF y DIF (2,9,17). Compromiso del tarso, con pinzamiento e incluso anquilosis de las articulaciones intertarsianas y/o tarsometatarsianas puede también observarse (21). Rara vez, estrechamiento y anquilosis de las articulaciones interapofisarias entre C2 y C3 han sido descritas (8,20,23).

Cambios erosivos progresivos con severa destrucción articular se han descrito más recientemente en caderas, rodillas, hombros, PIF y DIF (9,17,20,23) lo que ha llevado, en ciertos casos, a compromiso funcional severo; algunos de estos pacientes han requerido incluso de reemplazos articulares, particularmente en caderas (8,9,19,20).

LABORATORIO - No existe hasta ahora una prueba de laboratorio que sea patognomónica de la enfermedad, sin embargo, pueden encontrarse una serie de alteraciones que orientan al diagnóstico.



La anormalidad de laboratorio más llamativa e importante es la leucocitosis neutrofilica encontrándose en alrededor del 90% de pacientes (2,3). Generalmente coincide con las exacerbaciones sistémicas de la enfermedad. Cifras entre 10.000 y 25.000 leucocitos/mm³ son encontradas con frecuencia, aunque se han reportado cifras tan altas como 90.000/mm³ obligando a la investigación de leucemia aguda o reacción leucemoide (3,9); los porcentajes de granulocitos neutrófilos habitualmente superan el 80%. Se han descrito también pacientes con conteo normal de glóbulos blancos (9,17).

Un 60 a 90% de pacientes tienen una anemia de tipo crónico, normocítica normocrómica, la misma que tiende a revertir una vez que la enfermedad se controla. Trombocitosis, con cifras que pueden superar el 1.000.000/mm³, ha sido descrita y se correlaciona con la actividad de la enfermedad (3,9). Estudios de la médula ósea roja revelan hiperplasia de la serie granulocítica con serie eritroide normal, hallazgo sugerente de médula reactiva (9). Eritrofagocitosis, como parte del síndrome hemofagocítico, se ha descrito más recientemente (28).

Eritrosedimentación (ERS) muy elevada es una constante durante los periodos activos de la enfermedad, con cifras que en ocasiones superan los 100 mm/h (Westergreen) (9). Al igual que la ERS, otros reactantes de fase aguda pueden también elevarse como la Proteína C reactiva (PCR) y el amiloide sérico A.

Hipoalbuminemia presentan un porcentaje importante de pacientes. La electroforesis de proteínas séricas muestra elevación de las fracciones alfa 2 y gamma en alrededor del 80% y 50% respectivamente, con un predominio de IgG e IgM, ocasionalmente IgA (3,9). El complemento sérico es normal en la mayoría de casos.

La ESDA es típicamente negativa para Factor Reumatoideo y Anticuerpos Antinucleares habiéndose descrito un mínimo porcentaje de pacientes positivos, pero siempre a títulos bajos y en forma transitoria (2,3).

Valores muy elevados de ferritina sérica, con cifras mayores a 1.000 ng/ml, han sido sugeridos como de "gran valor diagnóstico" para ESDA en fase activa (7,29), habiéndose encontrado elevados en casi el 70% de pacientes (7); existe además una estrecha correlación entre los niveles de ferritina y la ERS y/o PCR. A medida que la enfermedad es controlada, los niveles de ferritina sérica tienden a normalizarse. Van Reeth y col., han encontrado que una disminución de la fracción glicosilada de la ferritina sérica es aún más específica de ESDA activa, persistiendo aún cuando la inflamación está bajo control (29). Aún no se conoce la causa de la elevación de la ferritina sérica en ESDA; se especula que podría deberse al mismo proceso inflamatorio, fiebre, elevación de interleucinas, daño celular hepático con acumulación de ferritina en las células de Kupffer o bien a una hiperactividad de histiocitos con síndrome hemofagocítico (28).

TABLA 1.-

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

(YAMAGUCHI Y COL. J Rheumatol 1992)

CRITERIOS MAYORES

- 1.- Fiebre de 39 C o mayor, de una semana o más de duración.
- 2.- Artralgias, 2 semanas o más de duración.
- 3.- Eritema típico.
- 4.- Leucocitosis (10.000/mm³ o más) incluyendo 80% o más de granulocitos.

CRITERIOS MENORES

- 1.- Odinofagia.
- 2.- Linfadenopatía y/o esplenomegalia.
- 3.- Disfunción hepática.
- 4.- Factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares negativos.

EXCLUSIONES

- 1.- Infecciones (Especialmente sepsis y mononucleosis infecciosa)
- 2.- Neoplasias (Especialmente, linfoma maligno).
- 3.- Enfermedades reumáticas (Especialmente panarthritis nodosa y vasculitis reumatoide)

La clasificación de ESDA requiere 3 o más criterios incluyendo 2 o más criterios mayores

DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO - Por su poca frecuencia y ser rara vez considerada, la ESDA es a menudo una entidad de difícil diagnóstico (2,3). Si bien la triada clásica de fiebre, eritema y artritis es muy orientativa, estos signos a veces aparecen uno después de otro, haciendo el diagnóstico más difícil, particularmente durante las primeras semanas o meses de enfermedad (13,15,30). La ausencia de manifestaciones clínicas específicas, sean clínicas o de laboratorio, lleva con frecuencia a diagnósticos erróneos o retardados, así como también a la necesidad de realizar numerosas pruebas para descartar enfermedades infecciosas, trastornos linf o mieloproliferativos, procesos alérgicos e inclusive otras enfermedades del tejido conectivo, de ahí que su diagnóstico definitivo se hace "por exclusión" y luego de un adecuado periodo de seguimiento (2,3,17).

Varios criterios han sido propuestos para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo ninguno ha sido del todo aceptado (17,19,24). Un análisis reciente de los mismos (31) ha encontrado que los criterios propuestos por Yamaguchi y col. (24) son los que tienen mejor sensibilidad y especificidad cuando se han aplicado a varios tipos de poblaciones (Tabla 1).

El curso clínico de la enfermedad es muy variable. Estudios iniciales consideraron a la ESDA una entidad relativamente benigna y de excelente pronóstico, con síntomas sistémicos fácilmente controlables y una artritis leve y menos severa que en la AR del adulto (1). Estudios pos-



teriores han demostrado que la artritis de la ESDA, al menos en un subgrupo importante de pacientes, tiene un pronóstico más ominoso (3,19,20,23).

Según las series, del 30 al 75% de pacientes pueden presentar un curso crónico de la enfermedad (2,9,19,23). Se ha sugerido que la poliartritis de comienzo y el compromiso de las articulaciones proximales de los miembros se asocian a un peor pronóstico (7,19,20,23). El pronóstico radiológico de la enfermedad se asocia a la cronicidad de la misma (2,20). El daño carpometacarpiano e intercarpiano, incluyendo la anquilosis, se ha observado en grupos de pacientes con mayor evolución de enfermedad (9,21). Ocasionalmente se producen cambios destructivos severos con gran repercusión funcional, requiriéndose a veces de artroplastias (3,9,19, 20).

Si bien es cierto que las manifestaciones sistémicas de la enfermedad son por lo general bien controladas con las diferentes modalidades terapéuticas existentes, ningún tratamiento hasta la fecha ha demostrado que altere el curso progresivo de la artritis crónica que presentan algunos pacientes.

A pesar del curso crónico de la enfermedad y del daño radiológico importante que puede producir, es de resaltar que su pronóstico funcional en la mayoría de las series es bueno, aún luego de largos periodos de observación (2,8,9,19,23); entre el 80 a 90% de pacientes están en clase funcional I-II luego de años de seguimiento (9,19) considerándose que la ESDA tiene un mejor pronóstico funcional que AR, ARJ o Lupus Eritematoso Sistémico (32). Un estudio reciente demostró que luego de 10 años de seguimiento, si bien los pacientes con ESDA tienen significativamente más dolor, impotencia funcional y trastornos psicológicos que familiares controles, la enfermedad no interfería con el grado de educación, ocupación, pérdida laboral o ingresos familiares (32).

Rara vez la enfermedad es causa de muerte, habiéndose reportado entre las causas más frecuentes insuficiencia hepática aguda, coagulación intravascular diseminada (CID), status epiléptico, taponamiento cardíaco, neoplasias y amiloidosis secundaria (3).

TRATAMIENTO - El tratamiento y su respuesta en ESDA han sido siempre difíciles de evaluar debido a la naturaleza remitente de la enfermedad, el escaso número de pacientes reportados en las diferentes series, el uso de ensayos terapéuticos cortos y la falta de estudios controlados (9,17).

Se acepta que el tratamiento debe hacerse en forma escalonada, siendo la AAS y/o AINES la primera línea terapéutica (19). En aproximadamente un 20% de pacientes las manifestaciones sistémicas y la artritis responden a altas dosis de estas drogas (9,17). AAS (3,6-10 g/d) e indo-

metacina (100-200 mg/d) han sido los más utilizados o de elección, pero también otros AINES han sido utilizados con éxito como naproxeno, ibuprofeno, tolmetin sódico, diclofenac, sulindac, etc.

En la mayoría de pacientes, sin embargo, los AINES son inefectivos o bien su administración se asocia a efectos colaterales importantes sean gastrointestinales, hepatotóxicos e incluso CID (17,19). De ahí que el 60 a 80% requieren siempre corticoesteroides para controlar preferentemente la fiebre y artritis, y a veces otras manifestaciones sistémicas (33). Dosis entre 20 y 60 mg/d han sido usadas con frecuencia, pero dosis tan altas como 160 mg/d han sido necesarios en algunos pacientes para controlar los síntomas (17). Aunque han demostrado ser efectivos en la mayoría de pacientes, el principal problema con los corticoides, a más de sus efectos colaterales, es la alta tasa de reactivación de la enfermedad al ir bajando las dosis. Además, si bien es cierto que los síntomas articulares y sistémicos son controlados, la artritis, en un subgrupo de pacientes, es progresiva (23).

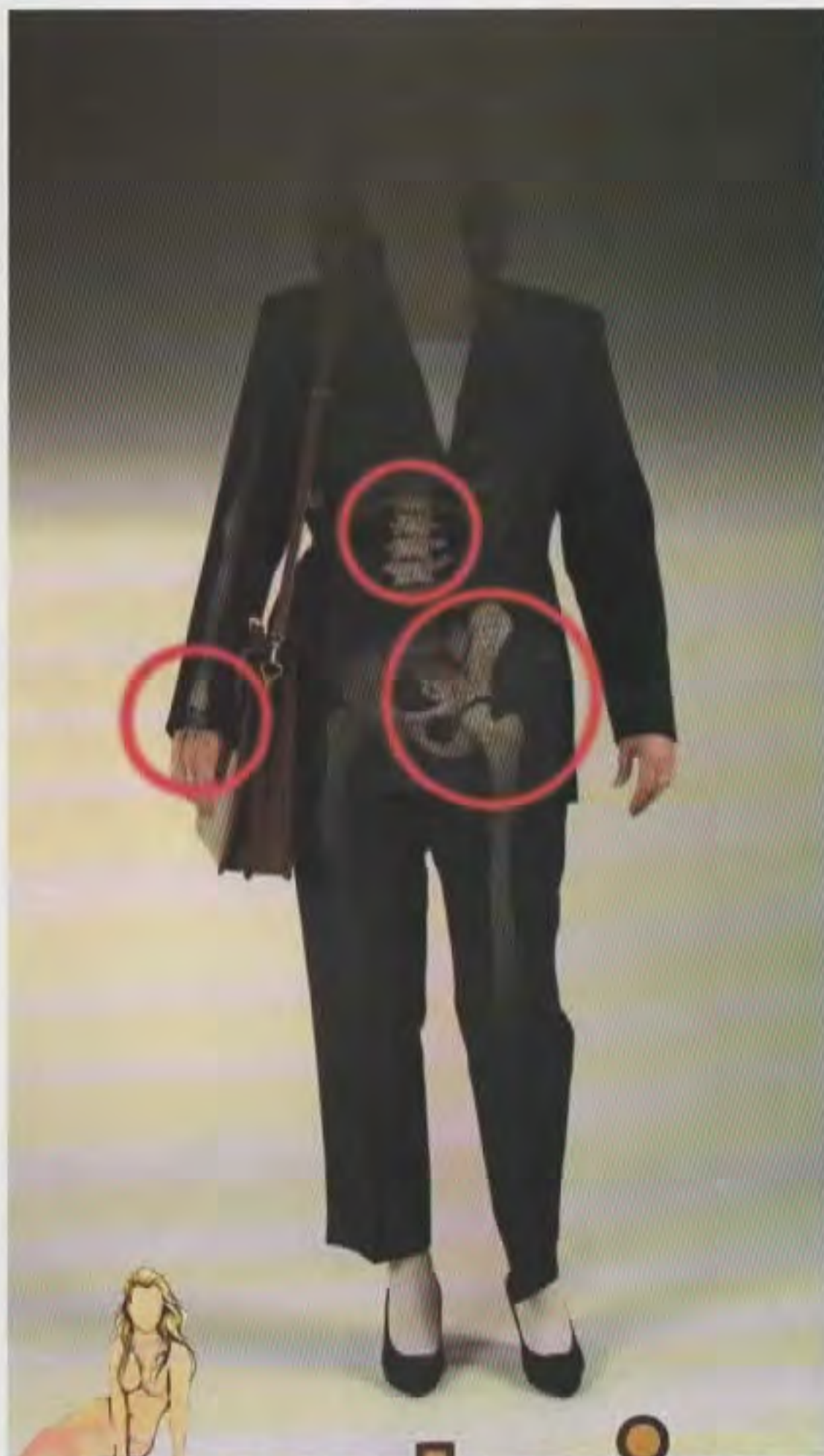
Pulsos de metilprednisolona se han utilizado con buenos resultados en pocos pacientes, siendo las megadosis, 1g/d por 3 días consecutivos, las más efectivas, con mejoría clínica drástica, pero transitoria. Esta terapia se considera de utilidad en las exacerbaciones agudas multisistémicas de la enfermedad, particularmente aquellas refractarias a dosis convencionales de esteroides (34,35).

Los pacientes que necesitan dosis altas de prednisona para controlar sus manifestaciones sistémicas o que tienen una artritis crónica progresiva requerirán de alguna droga remisiiva o inmunosupresores. Hidroxicloroquina, oro, D-penicilamina e incluso metotrexato se han reportado como muy útiles para controlar la artritis y para disminuir las dosis altas de esteroides, sin embargo su utilidad a largo plazo es aún desconocida (2,3,9). Publicaciones recientes indican que el metotrexato puede ser de mucha utilidad, no sólo para controlar la artritis, sino también la fiebre persistente, sin embargo, los seguimientos no han sido mayores de 18 meses (36,37,38). Algunos pocos pacientes han sido tratados con azatioprina y ciclofosfamida, pero sus efectos a largo plazo no se han evaluado (3). Clorambucil se ha utilizado en casos de amiloidosis secundaria (8). Ciclosporina se ha utilizado recientemente con éxito en unos pocos pacientes (39,40).

Tratamientos experimentales con inmunoglobulinas endovenosas (41,42) o anticuerpos monoclonales (43) están siendo recientemente utilizados en esta enfermedad; su eficacia es aún desconocida.

Nunca está por demás resaltar la importancia de un adecuado plan de rehabilitación como parte del tratamiento integral de estos pacientes, particularmente aquellos con artritis crónica.

EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA Y SENIL



porostenina[®]
Calcitonina Sintética de Salmón

**LA CALCITONINA DE CALIDAD
AL ALCANCE DE SU PACIENTE**

La solución que los especialistas esperaban...

NUEVO

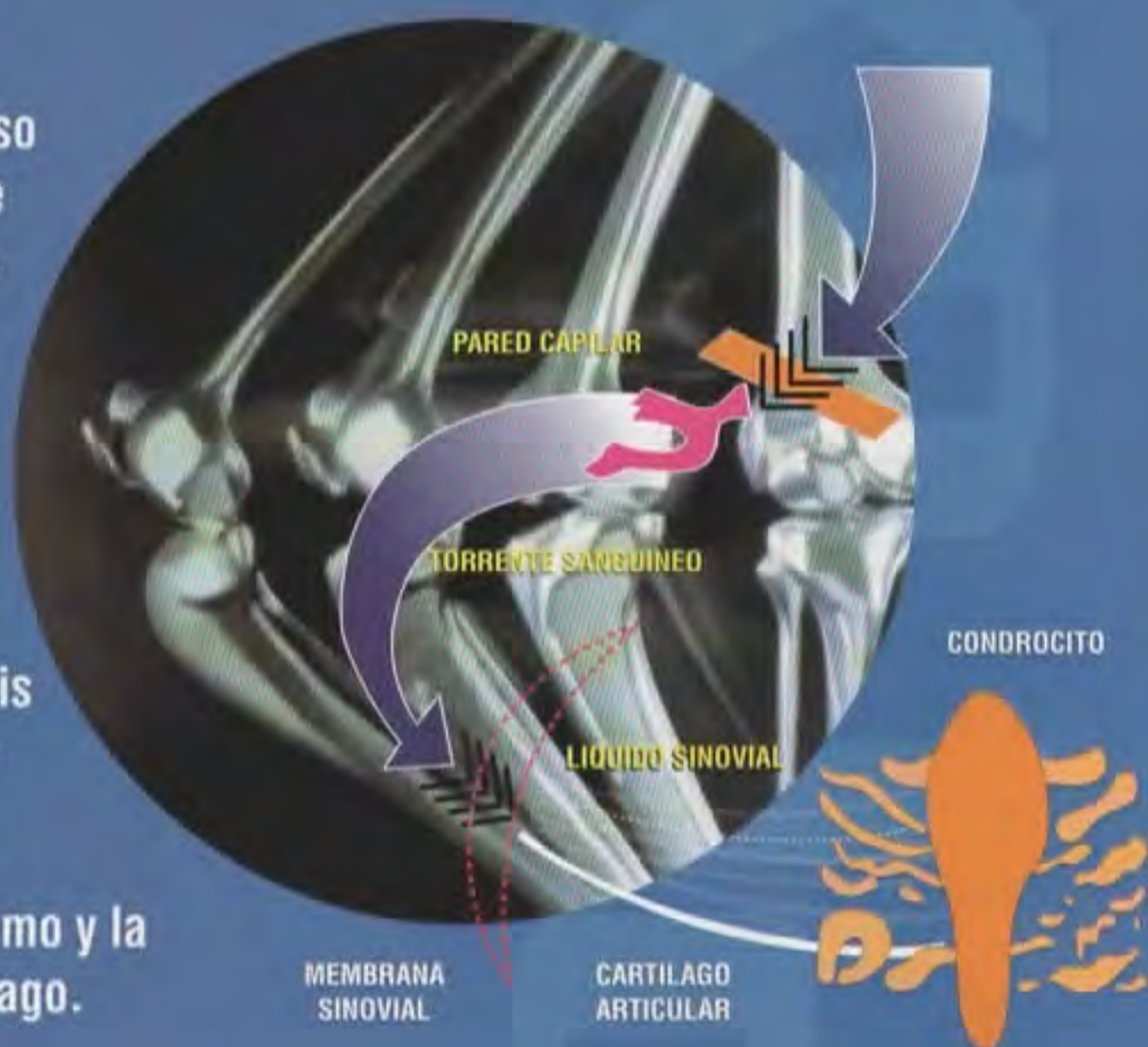
CAPSULAS E INYECTABLE

Praxis[®]

GLUCOSAMINA SULFATO

La terapéutica moderna y específica de la artrosis

- Debido a su bajo peso molecular el sulfato de glucosamina atraviesa las paredes capilares y sinoviales, y se concentra en el cartílago articular.
- Estimula en el condrocito la biosíntesis de proteoglicanos y de ácido hialurónico.
- Mejora el metabolismo y la biomecánica del cartílago.



Los fármacos tradicionales, antiinflamatorios y esteroides, se limitan a reducir la inflamación.

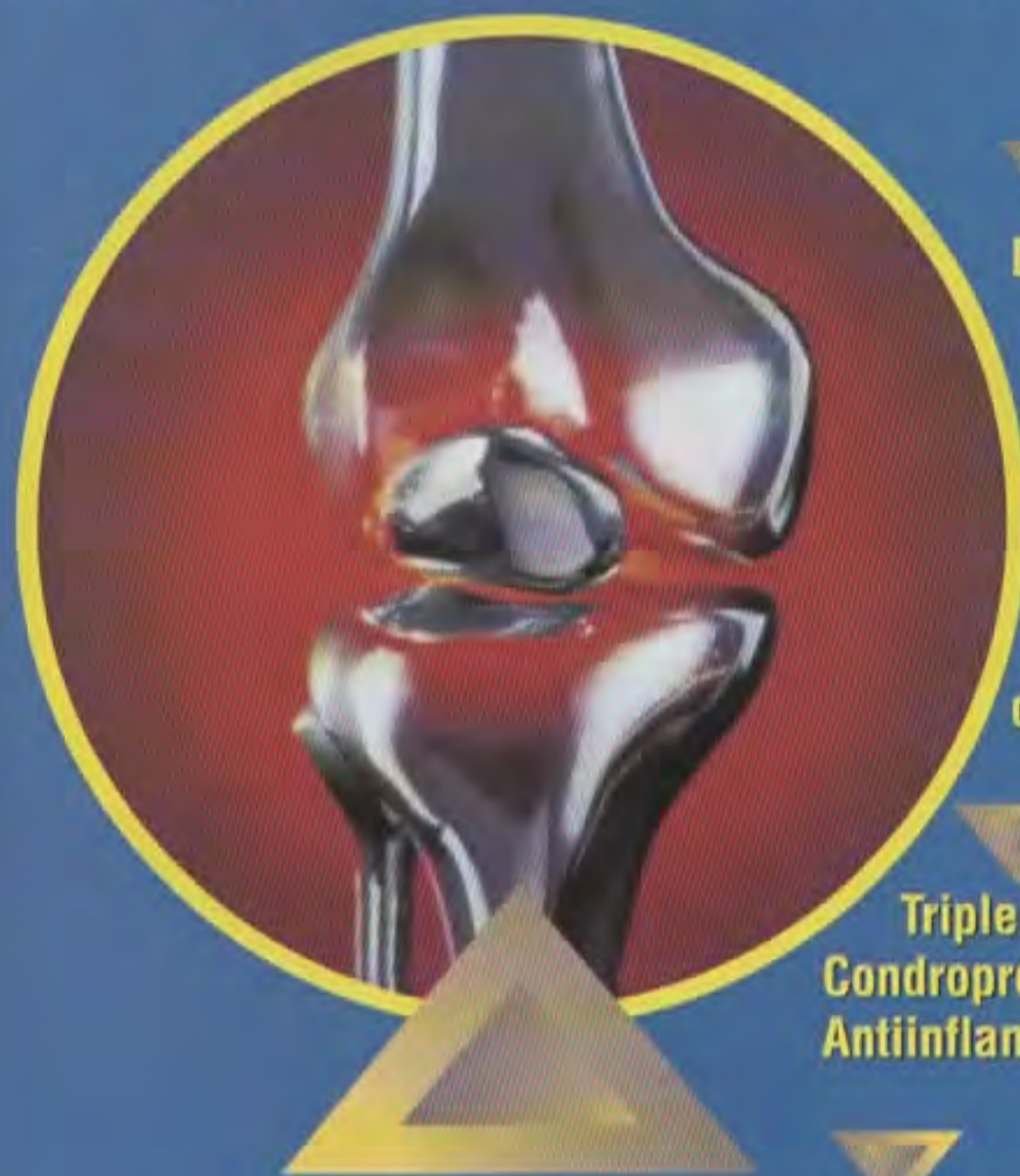
NUEVO

CAPSULAS E INYECTABLE

Praxis[®]

GLUCOSAMINA SULFATO

Actúa directamente
en el metabolismo
del cartílago articular
aportando el sustrato
natural que retarda el proceso degenerativo de éste.



Detiene el proceso
degenerativo
del cartílago.

Actúa en los factores
etiopatogénicos de la
osteoartritis.

Triple efecto terapéutico:
Condroprotector. Reparador.
Antiinflamatorio moderado.

Restablece el metabolismo
condrocitario alterado.

Posología. Casos leves y moderados: 2 cápsulas dos veces al día, durante un mínimo de 6 semanas. Casos severos: 2 cápsulas tres veces al día, por más de 8 semanas. Dosis de mantención: debe ser 3 a 4 meses, con 2 cápsulas dos veces al día. **Composición y presentación.** **CAPSULAS:** cada cápsula contiene 250 mg de Sulfato de Glucosamina que corresponden a 312 mg de sulfato cristalino de glucosamina. Estuches con 80 y 40 cápsulas de 250 mg. **INYECTABLE:** cada ampolla de color ámbar de 2 ml contiene: Sulfato de Glucosamina 400 mg (como complejo de sulfato cristalino de glucosamina y cloruro de sodio), Lidocaina clorhidrato 10 mg, agua para inyectable csp 2,0 ml. Cada ampolla incolora de diluyente contiene Dietanolamina 2,4 mg. Se presentan en cajas con 6 ampollas ámbar "A" de 2 ml y 6 ampollas de 1 ml de diluyente para administración inyectable intramuscular.



GRUPO EMPRESARIAL ROTTA S.p.A.
ROTTA
PHARMACEUTICALS

RI LABORATORIOS
RECALCINE
INTERNACIONAL
GRUPO INTERNACIONAL AL ACCIÓ DE TORINO

INREUMI

¿Requiere de la Evaluación de un Paciente Reumático?
¿Tiene su paciente un LUPUS u otra COLAGENOPATIA?

¿Requiere
un
perfil
de
ANTINUCLEARES?



UN ESTUDIO PARA
VASCULITIS



O UN ESTUDIO
DE LIQUIDO SINOVIAL



OSTEOPOROSIS: D-PIRIDINOLINA
TELOPEPTIDO
FOSFATASA ACIDA TARTRATO RESISTENTE

Coronel 2207 y Cañar, Consultorios 10 - 11
Teléfonos 445568 - 445707 - 580260 • Fax: 322927
Guayaquil - Ecuador



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bywaters EGL. Still's Disease in the Adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:121-133.
- 2.- Sanchez Loria DM, Moreno Alvarez MJ, Maldonado-Cocco JA, Scheines EJ, Messina OD. Adult Onset Still's Disease: Clinical Features and Course. *Clin Rheumatol* 1992; 11:516-520.
- 3.- Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hida M. Adult Still's Disease: Review of 228 Cases from the Literature. *J Rheumatol* 1987; 14:1139-1146.
- 4.- Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, Prost A. Epidemiology of Adult Still's Disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 587-590.
- 5.- Kaipainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of Rare Systemic Rheumatic and Connective Tissue Diseases in Finland. *J Intern Med* 1996; 240: 81-84.
- 6.- Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult Onset Still's Disease and Viral Infections. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 764-767.
- 7.- Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's Disease: A Multicenter Survey of Japanese Patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1058-1063.
- 8.- Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL, Ryan PFJ, Inman RD, Bowley NB, et al. Adult-Onset Still's Disease. Twenty-Year Followup and Further Studies of Patients with Active Disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 647-654.
- 9.- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet E, Carrette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's Disease: Manifestations, Disease Course, and Outcome in 62 Patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:118-136.
- 10.- Pouchot J, Ouakil H, Debin ML, Vinceneux P. Adult Still's Disease associated with acute Human Parvovirus B19 infection (letter). *Lancet* 1993; 341: 1280-1.
- 11.- Antinori S, Rusconi S, Ridolfo AL, Orlando G. Still's Disease in a Patient Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 759-761.
- 12.- Hoshino T, Ohta A, Nakao M, Ota T, Inobuchi T, Matsueda S, et al. TCR α + T Cells in Peripheral Blood of Patients with Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 124-129.
- 13.- Wouters JMG, Reekers P van de Putte LB. Adult-Onset Still's Disease. Disease Course and HLA Associations. *Arthritis Rheum* 1986; 29:415-418.
- 14.- Messina OD, Somma LF, Maldonado-Cocco JA, Morales VH, García Morteo O. Enfermedad de Still en el Niño y en el Adulto. Estudio Comparativo de sus Características Clínicas, Serológicas y de Histocompatibilidad. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45: 220-224.
- 15.- Kahn MF. Adult Still's Disease. Still Many Issues Unresolved [Editorial]. *J Rheumatol* 1996; 23:2015-2016.
- 16.- Sampalis JS, Medsger Jr TA, Fries JF, Yeadon C, Senecal IL, Myhak D, et al. Risk Factors for Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 2049-2054.
- 17.- Reginato AJ, Schumacher Jr HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferrelros J. Adult-Onset Still's Disease: Experience in 23 Patients and Literature Review with Emphasis on Organ Failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 39-57.
- 18.- Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, Wolff SM. Juvenile Rheumatoid Arthritis Presenting in the Adult as Fever of Unknown Origin. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52:431-444.
- 19.- Cush JJ, Medsger Jr TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-Onset Still's Disease. Clinical Course and Outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-194.
- 20.- Cabane J, Michon A, Ziza JM, Bourgeois R, Bletry O, Godeau P, Kahn MF. Comparison of Long Term Evolution of Adult Onset and Juvenile Onset Still's Disease, both Followed up for More than 10 Years. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 283-285.
- 21.- Medsger Jr TA, Christy WC. Carpal Arthritis with Ankylosis in Late Onset Still's Disease. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 232-242.
- 22.- Moreno Alvarez MJ, Citera G, Maldonado-Cocco JA, Taratuto AL. Adult Still's Disease and Inflammatory Myositis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 659-661.
- 23.- Wouters JM, van de Putte LB. Adult-Onset Still's Disease: Clinical and Laboratory Features, Treatment and Progress of 45 Cases. *Q J Med* 1986; 61: 1055-1065.
- 24.- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi, et al. Preliminary Criteria for Classification of Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430.
- 25.- Nguyen KHY, Weisman MH. Severe Sore Throat as a Presenting Symptom of Adult Onset Still's Disease: A Case Series and Review of the Literature. *J Rheumatol* 1997; 24: 592-597.
- 26.- Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouyet M, Pagliaro L. Fulminant Hepatic Failure in Adult Onset Still's Disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 784-5.
- 27.- Sanchez Loria DM, Moreno Alvarez MJ, Barceló HA, Catoggio LJ, Maldonado-Cocco JA. Sjögren's in Adult Still's Disease?. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 133-136.
- 28.- Colfernills M, Soupert A, Pradier O, Feremans W, Nève P, Decaux G. Hyperferritinemia in Adult Onset Still's Disease and the Hemophagocytic Syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:1425-1427.



- 29.- Van Reeth C, Le Moel G, Lasne X, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, Bourgeois P. Serum Ferritin and Isoferritins are Tools for Diagnosis of Active Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1994; 21:890-895.
- 30.- Pinals RS. Polyarthritits and fever. Review article. *N Eng J. Med.* 1994; 330:769-74.
- 31.- Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L, et al. Comparative Study of 6 Types of Criteria in Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 495-497
- 32.- Sampalis JS, Esdaille JM, Medsger Jr TA, Partridge AJ, Yeadon C, Senecal JL, et al.: A Controlled Study of the Long-term Prognosis of Adult Still's Disease. *Am J Med* 1995; 98: 384-388.
- 33.- Masson C, Le Loet X, Liote F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, et al. Adult Still's Disease, Part II. Management, Outcome, and Prognostic Factors. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995; 62: 758-765.
- 34.- Khraishi M, Fam AG. Treatment of Fulminant Adult Still's Disease with Intravenous Pulse Methylprednisolone Therapy. *J Rheumatol* 1991; 18: 1088-1090.
- 35.- Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkes CJ. Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Still's Disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 1487-8
- 36.- Kraus A, Alarcon Segovia D. Fever in Adult Onset Still's Disease. Response to Methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 918-920.
- 37.- Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. Low Dose Methotrexate Treatment in Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1992; 19:431-5.
- 38.- Fujii T, Akizuki M, Kameda H, Matsumura M, Hirakata M, Yoshida T, et al. Methotrexate Treatment in Patients with Adult Onset Still's Disease - Retrospective Study of 13 Japanese Cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 144-148.
- 39.- Shojania K, Chalmers A, Rangno K. Cyclosporine A in the Treatment of Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1995; 22: 1391-2
- 40.- Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N, Rossetti A, Tosi S, Fantini F. Cyclosporin A in the Treatment of Adult Onset Still's Disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1582-7.
- 41.- Prieur AM. Intravenous Immunoglobulins in Still's Disease: Still Controversial, Still Unproven. *J Rheumatol* [Editorial] 1996; 23: 797-800.
- 42.- Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, Francès C, Thi Huong DL, Veyssier P et al. Adult Onset Still's Disease: Intravenous Immunoglobulin In Patients Refractory to NSAIDs. A Pilot Study in 7 Patients. *Arthritis Rheum* 1996; 39: S47.
- 43.- Elliot MJ, Woo P, Charles P, Log-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor-(alpha)(cA2). *Br J Rheumatol* 1997; 36:589-593.



CONDROPROTECCION Y OSTEOARTRITIS

González Paredes José, Zurita Gavilanes Luis, Moreno Alvarez Mario.
INREUMI. Guayaquil - Ecuador

RESUMEN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica muy común. Los objetivos principales del tratamiento son clínicos (eliminar el dolor y recuperar la capacidad funcional) y biológicos (detener o revertir la destrucción del cartilago). Los Antiinflamatorios No Esteroides (AINES), analgésicos y corticoides intraarticulares producen mejoría sintomática en forma rápida pero por un corto periodo de tiempo. Ciertos AINES como aspirina e indometacina a dosis plenas pudieren tener efecto condrotóxico a largo plazo (estudios *in vitro* y en animales); otros AINES han mostrado no tener efectos deletéreos sobre la síntesis de proteoglicanos y otros en cambio aumentan su síntesis. Las Drogas Sintomáticas de Acción lenta parecen tener un efecto condroprotector y además tienen un efecto prolongado después de suspendido el fármaco. Sin embargo, para demostrar condroprotección se requieren estudios en humanos a largo plazo con metodología apropiada que permita verificar el proceso reparador o preventivo de la destrucción del cartilago articular. Tales estudios están en marcha.

Palabras claves: Osteoartritis - Antiinflamatorios no esteroides - Condroprotección - Drogas sintomáticas de acción lenta.

Correspondencia: Dr. José González Paredes. INREUMI - Centro Médico Alcívar No. 4. Coronel 2207 y Cañar. Of 10-11. Guayaquil.

INTRODUCCION

La osteoartritis (OA), a pesar de ser la enfermedad articular más prevalente y probablemente una de las que mayor incapacidad produce en el anciano, sigue siendo un desafío para el reumatólogo por los discutibles resultados obtenidos en los diferentes ensayos terapéuticos.

Esta enfermedad se caracteriza por destrucción del cartilago y sinovitis secundaria seguida por formación reactiva de hueso alrededor de la articulación.

En estudios experimentales utilizando modelos de OA en ratones C57BL, Takagishi et al (1) no encontraron que la degeneración del cartilago articular sea el resultado de autoinmunidad contra el colágeno tipo II y proteoglicanos.

Del análisis histológico de 20 pacientes con OA, Quinteros et al (2) infirieron que el mecanismo etiopatogénico fundamental se localiza en la interrupción del ciclo vital del condrocito y del intercambio metabólico entre estas células y su material intercelular; además en su opinión la lesión condrocítica es primaria, y debida a disminución en la síntesis de los proteoglicanos o al aumento en el catabolismo de los mismos, ya sea por enzimas proteolíticas o sustancias condrotóxicas provenientes del

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is a common chronic disease. The main goals of treatment are clinic (alleviate pain and keep functional capacity) and biologic (stop or slow joint cartilage destruction). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs), simple analgesics and intraarticular steroids are agents used to improve OA symptoms for a short time. Longterm use of NSAIDs like aspirin and indomethacin, at therapeutic doses, may have a chondrotoxic effect (*in vitro* and animal studies); other NSAIDs have no effects on proteoglycans synthesis while others increase it. Slow Action Symptomatic Drugs (SASD) seem to be chondroprotective and have a prolonged effect even after they are off. However, longterm well-designed studies in humans are still needed to verify their preventive or reparative effect on joint cartilage destruction. These studies are going on.

Key words: Osteoarthritis - Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs - Chondroprotection - Slow Action Symptomatic Drugs

espacio subcondral o líquido sinovial. (3)

El condrocito juega un rol importante en la degradación de la matriz cartilaginosa. El desbalance de su actividad anabólica y catabólica es regulada por factores de crecimiento y citoquinas. (4)

La estromelisinina (MMP-3) es una metaloproteinasas neutra producida por condrocitos y fibroblastos sinoviales (5). En estudios *in vivo* al administrar MMP-3 en la articulación del conejo se demostró un incremento 13 veces en la liberación de proteoglicanos al líquido sinovial, y al recibir un inhibidor de la metaloproteinasas (TIMP) se redujo significativamente la pérdida de proteoglicanos. (6)

El rol de las citoquinas no está bien definido. Parece ser que la IL-1 y TNF aumentan la liberación de los proteoglicanos y suprimen su síntesis. Se ha encontrado que ambos aumentan la expresión del RNAm de MMP-3 y TIMP en los condrocitos. Ha sido claramente demostrado que mientras la producción de MMP-3 era estimulada, la producción de TIMP disminuía en cartilagos osteoarthriticos comparado con los controles. Estos resultados sugieren que el desbalance de MMP-3 y TIMP podrían terminar en la destrucción del cartilago. (4)



TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA OA Antiinflamatorios no esteroides (AINES) y analgésicos

El rol de los AINES en el tratamiento de la OA sigue siendo controversial a pesar de su eficacia y uso casi universal.

Brandt (7) en una interesante revisión presenta algunos cuestionamientos al uso de los AINES en el tratamiento de la OA

1) Algunos AINES inhiben la síntesis de proteoglicanos del cartilago articular normal. (8-10) Esta inhibición es mucho mayor en el cartilago osteoarrtrítico que en el normal (11) y ha sido sugerido que los AINES pueden eliminar la actividad reparadora de los condrocitos osteoarrtríticos, acelerando la progresión de la ruptura cartilaginosa. (12)

2) El dolor es la queja principal en el paciente con OA y algún grado de sinovitis puede observarse en esta enfermedad, no obstante no está claro si el dolor sea exclusivamente debido a la sinovitis. Tal vez más importante que relacionar sinovitis y dolor articular, sea relacionar sinovitis y degeneración del cartilago.

Estudios en perros después de 3 a 4 meses de haberlos sometidos a transección de los ligamentos cruzados anteriores mostraron que los cambios bioquímicos, metabólicos e histológicos de OA de cartilago articular fue independiente de la presencia de sinovitis, sugiriendo que la alteración del medio mecánico del condrocito como resultado de la transección de los ligamentos cruzados fue más importante en la génesis de la OA, que las citoquinas liberadas como resultado de la inflamación sinovial. (13,14)

3) Aún cuando los AINES han mostrado su superioridad con respecto al placebo, existen reportes que dudan sobre su superioridad frente a los puramente analgésicos. Un ensayo clínico de 4 semanas comparó AINES vs analgésicos en OA sintomática de rodilla. Un grupo recibió Ibuprofeno 2400 mg/d, otro 1200 mg/d y un tercero acetaminofén 4000 mg/d. Los resultados no mostraron superioridad de la dosis antiinflamatoria sobre la analgésica del ibuprofeno ni sobre el acetomonoén. (15)

El Colegio Americano de Reumatología indica que cuando se compara eficacia, seguridad y costo, el acetaminofén podría ser considerada la terapia farmacológica de preferencia para pacientes con OA sintomática de cadera y rodilla. (16-17) Sin embargo no es posible predecir que pacientes puedan tener una mejor respuesta con AINES o analgésicos

El uso de analgésico opioides, tales como el propoxifeno, codeína o la oxicódeína deberían ser evitados para uso prolongado, pudiendo ser útiles en corto plazo en caso de exacerbaciones agudas de dolor

Ciertamente lo que se conoce sobre AINES y cartilago articular deriva en su mayoría de estudios *in vitro* y en animales. Los efectos de los AINES en la historia natural de la OA en humanos es desconocida.

Aún cuando sabemos que existen fármacos que no afectan la síntesis de glucosaminoglicanos (18-19), otros suprimen (8-10) o estimulan su síntesis (20). Más aún pare-

ce que los AINES no tienen efecto en el catabolismo de los proteoglicanos (21)

La selección del analgésico o AINE está en relación al grado de dolor, tolerancia al fármaco y riesgo de complicaciones relacionadas al fármaco. Los analgésicos no opioides (acetaminofén) tienen menor toxicidad gastrointestinal, hepática y renal que los AINES, pero su dosis terapéutica es de 4000 mg (es decir 8 comprimidos en la mayoría de las presentaciones) durante varias semanas sin la rapidez en la respuesta al tratamiento que puede observarse con los AINES

Corticoesteroides Intraarticulares

En pacientes con OA de rodilla y con signos francos de sinovitis es apropiado el uso Intraarticular de corticoides (acetónide o hexacetonide de triamcinolona 40 mg), especialmente como monoterapia. No se recomienda más de 3 a 4 veces al año. Individuos que reciben mayor número de infiltraciones probablemente sean candidatos para lavado articular o cirugía. (19)

Perros Pond-Nuki (modelos experimentales de OA) recibieron en el primer grupo(T1) Triamcinolona(T) Intraarticular previo a la cirugía y a las 4 y 8 semanas. El segundo grupo T2 a las 4 y 8 semanas de la cirugía y el tercero T3 a la 8va semana y el cuarto grupo (OA) no recibió tratamiento. La Triamcinolona redujo significativamente el tamaño de los osteofitos en los grupos Triamcinolona T1 y T2. La severidad histológica del cartilago se redujo en todos los grupos T. Además la T redujo la inmunoreactividad contra la estromelina en todos los grupos y de manera dosis dependiente. La IL-1 beta se redujo significativamente en T1. Este estudio apoya la idea del efecto protector del corticoide en lesiones OA por reducción de la síntesis de enzimas proteolíticas como la estromelina o indirectamente por mecanismos involucrados en la síntesis de proteasas como IL-1 beta y oncoproteínas. (22)

En pacientes con artritis reumatoidea el uso de corticoides Intraarticulares no incrementa el riesgo de reemplazo articular total y puede ofrecer condroprotección cuando la enfermedad se encuentra en continua actividad. (23)

Drogas Sintomáticas De Acción Lenta o Condroprotectores

Para Lequesne (24) condroprotección es un concepto que se origina de experimentos *in vitro* o en animales. En la OA humana este término debe ser reservado a la terapia que pruebe *in vivo* que previene, retarda o revierte las lesiones morfológicas del cartilago en la OA. Tal droga aún es esperada

Sulfato de Glucosamina

Glucosamina es un aminomonosacárido y uno de los constituyentes básicos de las unidades de disacáridos de los glucosaminoglicanos del cartilago articular. Glucosamina exógena es un sustrato esencial para la biosíntesis de los glucosaminoglicanos en los condrocitos. (25)

Bassler et al (26) cultivaron condrocitos humanos en presencia de sulfato de glucosamina. Esto no afectó a la síntesis de PGE2, ni a la de colágeno tipo II. Pero indu-



jo un incremento significativo y dosis dependiente de proteoglicanos que estuvo presente 4 días después de retirar las células del sulfato de glucosamina.

Setnikar (27) encuentra efectos antireactivos del sulfato de glucosamina en procesos inflamatorios provocados en ratas por diferentes agentes prologísticos. Estas actividades pudieren explicarse por inhibición de generación de radicales de superóxido.

El mismo autor (28) en un estudio farmacocinético en humanos encuentra que la glucosamina tiene una buena biodisponibilidad luego de una simple administración oral / i.m. / i.v.

Diversos ensayos clínicos (especialmente OA de rodilla) muestran que es bien tolerado y superior al placebo y tan efectivo como el ibuprofeno. Sus efectos terapéuticos empiezan a notarse después de la segunda semana y permanecen después de retirado el fármaco. La dosis oral habitualmente utilizada es de 1500 mg/d. y la i.m es 400 mg 2 a 3 veces por semana por 4 a 8 semanas. (29-36)

A pesar de los alentadores resultados los estudios realizados son a corto plazo. De cualquier forma la naturaleza compleja de la enfermedad requiere de estudios longitudinales a largo plazo para demostrar su efecto condroprotector.

Sulfato de condroitina

120 pacientes con OA de rodilla y cadera entraron en un estudio aleatorio, doble ciego placebo controlado, para evaluar eficacia del sulfato de condroitina. (SC) Los 3 meses de tratamiento fueron seguidos por 2 meses libre de la droga en estudio. El ensayo reveló que los pacientes con SC requirieron menos AINES comparado con el grupo placebo y se notó su efecto a partir del día 28 de tratamiento y que se prolongó durante la fase libre de droga. (37)

Faltan más estudios a largo plazo en humanos que demuestren su verdadero papel condroprotector.

Acido Hialurónico

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado recientemente el uso de sustancias "viscosuplementarias" para el tratamiento sintomático de la OA, especialmente de rodilla. El pequeño grado de inflamación encontrado en algunos pacientes con OA metaboliza el ácido hialurónico normal de manera que la adecuada lubricación se pierde. El líquido sinovial de la articulación con OA tiene una menor elasticidad y viscosidad que la articulación normal. Esta disminución de las propiedades reológicas del líquido sinovial se debe a que el ácido hialurónico se encuentra reducido en su tamaño molecular y en su concentración en el líquido sinovial. Esta nueva terapia tiene como propósito reemplazar o suplementar el ácido hialurónico anormal. (38) Los estudios clínicos muestran que esta droga es tan efectiva como el acetaminofén para el alivio del dolor. Una infiltración intraarticular semanal por 5 semanas consecutivas (tratamiento habitual) provee similar alivio del dolor que 26 semanas continuas de terapia con acetaminofén en dosis adecuada. Como con la terapia analgésica sólo hay evidencia de alivio del dolor, pero no existen pruebas que esta droga alte-

re la biología de la articulación, ni la historia natural de la OA. Los efectos a largo plazo en ciclos repetidos son desconocidos. (38)

En nuestra experiencia el ácido hialurónico intraarticular fue tan efectivo como la triamcinolona i.a. en pacientes con OA de rodilla, al menos a corto plazo. (39)

En un interesante estudio en el que participaron 144 pacientes con OA sintomática y radiológica de rodilla se encontró que quienes se beneficiaron del tratamiento con ácido hialurónico fueron las personas mayores de 60 años y con un índice de severidad de rodilla mayor de 10. (40) 66 pacientes con OA sintomática de rodilla y sinovitis recibieron 20 mg de Triamcinolona seguido de 4 infiltraciones intraarticulares de placebo o 1 infiltración intraarticular de ácido hialurónico semanal por 5 semanas consecutivas. Durante el período de tratamiento no hubo diferencias en los 2 grupos. A los 6 meses de seguimiento el dolor fue menor en el grupo que recibió ácido hialurónico. (41)

Polisulfato de Glucosaminoglicano (GAGPs)

92 pacientes con OA interfalángica de manos fueron randomizados en un estudio doble ciego placebo controlado y seguido por 5 años. El GAGPs previno la aparición de OA en articulaciones previamente normales determinadas al inicio del estudio y disminuyó el score de progresión anatómica en las articulaciones de los dedos con OA. Según este estudio GAGPs previene el inicio de la fase erosiva de la OA en las articulaciones afectadas. (42)

Complejo Glucosaminoglicano-peptídico (GP-C)

Se obtiene de cartilago y médula ósea bovina y debe ser administrado en inyecciones intramusculares 2 veces por semana. Actúa estimulando la incorporación del sulfato a la condroitina, aumentando la biosíntesis de proteoglicanos sulfatados. Inhibe también enzimas que degradan la matriz cartilaginosa. Algunos estudios clínicos han demostrado su valor terapéutico. (43)

Hidroxicloroquina

De un estudio en el que participaron 29 pacientes con OA erosiva 6 no respondieron a la terapia con AINES. Estos 6 pacientes recibieron 400 mg/d de hidroxicloroquina durante 18 meses. 5 de 6 respondieron favorablemente con disminución de la sinovitis y dolor. No hubo reacciones adversas. (44)

Doxiciclina

El efecto de la doxiciclina contra la degeneración del cartilago parece ser mediado por inhibición de las metaloproteinasas del cartilago articular, en lugar del efecto sobre el hueso subcondral como podría suponerse, ya que es un inhibidor de la actividad osteoblástica y osteoclástica. (45)

En modelos animales con osteoartritis la doxiciclina reduce los niveles de colagenasa y gelatinasa en extractos de cartilago articular afectado. (46)

En OA avanzada se ha observado que la doxiciclina reduce la producción de colagenasa en cartilago humano. (47)



Comentario

Son 2 los objetivos principales en el tratamiento de la OA:

1. Alivio del dolor y mejoramiento de la capacidad funcional.
2. Retardar, detener o revertir la degradación del cartilago restaurando su grosor normal.

La prevención podría realizarse exclusivamente con un diagnóstico temprano, corrigiendo los factores de riesgo y a futuro con condroprotectores que cumplan con el segundo objetivo arriba mencionado.

En OA la contribución del laboratorio para el diagnóstico es pobre y la radiología informa sólo cuando el proceso patológico está avanzado. La utilidad de la Resonancia Nuclear Magnética en el diagnóstico temprano de la OA parece ser alentador, sin embargo su costo limita su uso generalizado. (48)

Los estudios que evalúan eficacia de las drogas

condroprotectoras o modificadoras de la enfermedad son a corto plazo y sólo verifican su utilidad en la corrección de los síntomas y capacidad funcional. Estudios a largo plazo son necesarios para determinar si realmente detienen la progresión de la enfermedad o la revierten.

Recomendaciones

Si el paciente sufre los primeros episodios de dolor relacionados con OA en ausencia de sinovitis, el acetaminofén podría ser considerada como la primera droga a usar. Si la respuesta terapéutica no es óptima y las articulaciones comprometidas son 1 o 2, como las rodillas, una buena opción es infiltrarla con corticoides o iniciar con AINES.

En los casos agudos y crónicos las drogas sintomáticas de acción lenta pueden iniciarse paralelamente, y en éste último caso podría prescindirse de los AINES o analgésicos o al menos disminuir su dosis diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takagishi K, Maeda K, Goto Y and Yamamoto M: Absence of immunity to type II collagen and proteoglycan in osteoarthritic C57BL mice. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 (Supl 1 (Mo 63)): 317.
2. Quintero M, Noguera A, Mitrovic D, Palacios-Pru E: Patología ultraestructural del cartilago hialino en la artrosis humana. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 (Supl 1 (Mo 100)): 326.
3. Quintero M, Mitrovic D, Noguera A, Nieto E, Palacios-Pru E: Aspectos ultraestructurales del cartilago hialino. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 (Supl 1 (Mo 102)): 327.
4. Shinmei M: Some new developments in osteoarthritis. Pathogenic mechanisms. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1: 223-224.
5. Okada Y, Shinmei M, Tanaka O, et al: Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium. *Lab Invest* 1992; 66: 1069-1075.
6. Bonassar L, Jeffries K, Frank E, et al: In vivo effects of stromelysin on the composition and physical properties of rabbit articular cartilage in the presence and absence of a synthetic inhibitor. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1678-1686.
7. Brandt K: Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used to treat osteoarthritis? *Rheum Dis Clin N Am* 1993; 19 (1): 29-44.
8. Brandt KD, Palmoski MJ: The effects of salicylates and other nonsteroidal antiinflammatory drugs on articular cartilage. *Am J Med* 1984; 77: 65-69.
9. Palmoski MJ, Brandt KD: Effect of salicylates on proteoglycan metabolism in normal canine articular cartilage in vitro. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 746-754.
10. Palmoski MJ, Brandt KD: Effects of some nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycan metabolism and organization in canine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1010-1020.
11. Palmoski MJ, Colyer R, Brandt KD: Marked suppression by salicylate of the augmented proteoglycan synthesis in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 83-91.
12. Palmoski MJ, Brandt KD: In vivo effect of aspirin on canine osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 994-1001.
13. Myers SL, Brandt KD, O'Connor BL, et al: Synovitis and osteoarthritic changes in canine articular cartilage after cruciate ligament transection. Effect of surgical hemostasis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1406-1415.
14. Myers SL, Brandt KD, O'Connor BL, et al: "Low-dose" prednisone treatment does not reduce the severity of osteoarthritis in dogs after anterior cruciate ligament transection. *J Rheumatol* 1991; 18: 1856-1862.
15. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP et al: Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, and analgesic dose of ibuprofen, and acetaminofen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991; 325: 87-91.
16. Hochberg M, Altman R, Brandt K, et al: GUIDELINES FOR THE MEDICAL MANAGEMENT OF OSTEOARTHRITIS. Part I Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-1540.
17. Hochberg M, Altman R, Brandt K, et al: GUIDELINES FOR THE MEDICAL MANAGEMENT OF OSTEOARTHRITIS. Part II Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1541-1546.
18. Brandt K, Albrecht M: Effect of naproxen sodium on the net synthesis of glycosaminoglycans and proteins by normal canine articular cartilage in vitro. *J Pharmacol* 1990; 42: 738-740.
19. Brandt K, Albrecht M, Kalasinski L: Effect of naproxenic acid of the concentration and metabolism of proteoglycans in normal and degenerating canine articular cartilage. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 808-814.
20. Palmoski MJ, Brandt KD: Benoxaprofen stimulates proteoglycan synthesis in normal canine knee cartilage in vitro. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 771-774.



21. Howell D, Pita T, Muller F, Manicourt D, Altman R : Treatment of osteoarthritis with tiaprofenic acid: biochemical and histological protection against cartilage breakdown in the Pond-Nuki canine model. *J Rheumatol* 1991; 27 Suppl: 138-142
22. Pelletier J, DiBattista J, Raynauld J, et al : The in vivo effect of intraarticular corticosteroid injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin 1 and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 Suppl: S362
23. Roberts W, Babcock E, Breitbart S, et al : Corticosteroid injection in Rheumatoid Arthritis does not increase rate of total joint arthroplasty. *J Rheumatol* 1996; 23 (6): 1001-1004
24. Lequesne M : Disease Modifying Therapy. Ilar guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis (SADOAs). *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1 : 220-221
25. Serni U : Profile of glucosamine sulphate as an example of slow acting drug in osteoarthritis. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1 : 222
26. Bassler C, Reginster J, Franchimont P : Effects of glucosamine on differentiated human chondrocytes. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1. (Mo 95)325
27. Setnikar I : Antireactive properties of slow acting anti-osteoarthritic drugs. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1 : (Mo 103) 327
28. Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanolo G : Pharmacokinetics of glucosamine in man after single iv, im, or oral dose. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1. (Mo 104) 327
29. Rovati L, Setnikar I, Förster K, et al : Glucosamine sulphate in gonarthrosis. Efficacy in placebo controlled studies. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1 : 30
30. Rovati LC : Clinical efficacy of glucosamine sulphate in osteoarthritis of the spine. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1. (Mo 96) 325
31. Rovati L, Setnikar I, Förster K, et al : Glucosamine sulphate. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1. (Mo 96) 326
32. Rovati LC : Clinical research in osteoarthritis: design and results of short and long-term trials with disease-modifying drugs. *Int J Tissue React* 1992; 14 (5) : 243-251
33. Lopes Vaz A : Double blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin* 1982; 8 (3) : 145-149
34. D'Ambrosio E, Casa B, Bompani R, et al : Glucosamine sulphate : a controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica* 1981; 2 (8) : 504-508
35. Pujalte JM, Liavore EP, Yfescupidez PR : Double blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1980; 7 (2) : 110-114
36. Reichelt A, Förster K, Fischer M, et al : Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulphate in osteoarthritis of the knee. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1994; 44 (1) : 75-80
37. Mazieres B, Layan G, Menkes C, et al : Le condroïtine sulfate dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992; 59 : 466-472
38. Belazs EA: The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Hefet A, de: Disorders of the knee. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1981 : 61-74
39. Zurita L. Tratamiento comparativo de Acido Hialuronico y Triamcinolona en pacientes con OA de rodilla. Trabajo presentado en el 4to Congreso Ecuatoriano de Reumatología. Quito-Ecuador, Octubre 20-23, 1993
40. Lohmander L, Dalen N, Englund G, et al : Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. *Ann Rheum Dis* 1990; 55: 424-431
41. Jones A, Patrick M, Doherty S, Doherty M : Intraarticular hyaluronic acid compared to intraarticular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 5: 269-273
42. Veys EM, Verbruggen G : Glucosaminglycan-polysulphate (GAGPs) influence the anatomical progression of osteoarthritis (OA) of the finger joints. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 Supl 1 : 315
43. Navarrete Fernandez R, Ximenes A, Rassi C, e da Silva N : Perspectivas terapêuticas para osteoartrose. *Rev Bras Reumatol* 1997; 37 : 97-102
44. Bryant LR, Rosier KD, Carpenter M : Hydroxychloroquine in the treatment erosive osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 Suppl 1 : 241
45. Yu L, Burr D, Rubinow A, et al : Doxycycline does not affect formation or resorption of subchondral bone in canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 : S 344
46. Brandt KD : Modification by oral doxycycline administration of articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; (suppl 43) 22 : 149-151
47. Yu L, Smith G, Brandt K, Capello N : Preoperative oral administration of doxycycline reduce collagenase activity in extracts of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 1994; 37 : S 362
48. Serni U, Maticci A, Dal Pozzo G, et al : New joint imaging tools in osteoarthritis. V. Validation and preliminary experience with GGGs treatment. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993; 13 Suppl : 43-47



INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA-2 (COX-2)

Moreno Alvarez Mario, Zurita Gavilanes Luis, González Paredes José.
Instituto Reumatológico e Inmunológico (INREUMI), Guayaquil - Ecuador

RESUMEN

Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) constituyen unos de los medicamentos más prescritos en el mundo. A pesar de su comprobada efectividad terapéutica, su uso se asocia a una serie de efectos colaterales, en particular gastrointestinales y renales. Estudios recientes han permitido entender mejor su mecanismo de acción a la luz del descubrimiento de una nueva e inducible forma de ciclooxigenasa (COX), ahora llamada COX-2. La investigación actual sugiere que las acciones de los AINES resultan en su mayoría de la inhibición de COX-2, mientras que sus efectos colaterales se deberían a la inhibición de COX-1. La mayoría de los AINES clásicos son inhibidores predominantes de COX-1, de ahí que, en teoría, se asociarían a mayores efectos colaterales. Nuevos AINES con acción predominante sobre COX-2 han aparecido, con una efectividad algo inferior o igual a los AINES clásicos pero, al parecer, con un mejor perfil de seguridad. Estudios prolongados y con mayor número de pacientes son aún necesarios para valorar adecuadamente las ventajas de los nuevos inhibidores COX-2. Sin lugar a dudas, el descubrimiento de COX-2 constituye uno de los avances más importantes en el tratamiento de los trastornos inflamatorios.

Palabras claves: Antiinflamatorios No Esteroideos-Inhibidores de Ciclooxigenasa.

Correspondencia:

Dr. Mario Moreno Alvarez
Coronel 2207 y Cañar. Centro Médico Alcívar # 4.
Of 10-11. Telef:445707- 445568. Fax 580-260.
Email: mmoren@gye.satnet.net

Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) constituyen uno de los tipos de medicamentos más prescritos en el mundo. Solamente en EEUU constituyen el 4,5 % de todas las prescripciones médicas-35'000.000 de prescripciones de AINES por año-, a más de otros billones de preparados de venta libre que continen dosis variables de ácido acetilsalicílico (AAS), naproxeno e ibuprofeno (1,2).

A pesar de ser muy efectivos para aliviar el dolor y la inflamación, su uso está restringido por la alta incidencia de efectos adversos, particularmente gastrointestinales (GI) y renales (3). Así por ej., estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes que consumen AINES tienen un riesgo relativo de 2,5 para presentar complicaciones GI (4,5). Igualmente los pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) que toman AINES tienen 6 veces más hospitalizaciones por eventos GI que los pacientes que no los toman; más aún, la mortalidad por eventos GI en pacientes

SUMMARY

Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) are one of the most worldwide prescribed class of medication. Even though they are effective, their use is associated with a high incidence of side effects, mainly gastrointestinal and renal. With the recent discovery of a new inducible cyclooxygenase (COX), now called COX-2, their mechanism of action is better understood. New investigation suggests that the antiinflammatory effects of NSAIDs are mainly the result of COX-2 inhibition, while their side effects are associated predominantly with the blockage of COX-1. As most of the classic NSAIDs are predominantly COX-1 inhibitors, they might be associated with more side effects. On the contrary, the newer COX-2 inhibitors seem to have a better security profile, although their therapeutic efficacy is no superior to the classic NSAIDs. Long-term studies with enough number of patients are still needed to know the real advantages of these new group of drugs. Undoubtedly, the discovery of COX-2 is an important advance in the field of inflammatory diseases.

Key words: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs-Cyclooxygenase Inhibitors.

con AR que toman AINES es el doble de la población normal (6). El tratamiento con AINES se asocia también a una serie de trastornos renales, particularmente en el paciente añoso, siendo una causa importante de insuficiencia renal (7,8). Por tanto el costo económico del tratamiento con AINES es considerable ya que debe incluir no solamente el tratamiento de la afección inflamatoria, sino también la profilaxis y el manejo de los efectos adversos (1).

La gastropatía asociada a AINES se ha convertido en un problema de proporciones epidémicas y esto debido al gran incremento en la prescripción de estas drogas. Interesante, se considera que el 80% de las prescripciones de AINES son hechas por médicos generales y más del 50% de estas prescripciones son para individuos mayores de 60 años, el grupo de edad más frecuentemente afectado de enfermedades reumáticas, y precisamente el grupo de población con mayor riesgo de complicaciones por el uso de AINES (2).



Varias medidas preventivas han sido tomadas hasta ahora en un intento por aliviar la toxicidad por AINES. Un cuidado particular debería tomarse en los pacientes considerados de alto riesgo, por ej, mayores de 60 años, antecedente de enfermedad úlcero péptica, uso concomitante de esteroides y uso de anticoagulantes(2). Paracetamol debería ser usado en vez de AINES en algunos pacientes cuando se pueda. AINES con cubierta entérica o su administración con las comidas pueden ser de beneficio al igual que la profilaxis con misoprostol en pacientes de alto riesgo(6). Sin embargo, la verdadera solución al problema sería el desarrollo de AINES que, conservando su efectividad terapéutica, carezcan de toxicidad.

Aunque la aspirina se usa en la práctica clínica dia-

tics y colaterales de las drogas tipo aspirina había sido controversial, existiendo discrepancias como: 1 - Las concentraciones plasmáticas tisulares de los AINES necesarias para mantener el efecto antiinflamatorio in vivo eran mayores que aquellas necesarias para inhibir la COX in vitro; 2 - Al comparar las acciones del salicilato y la aspirina, los que son igualmente efectivos para la artritis en la práctica clínica, la aspirina era 10 veces más inhibidor de COX que los salicilatos (2,10). Ninguna explicación razonable se dieron a estos hechos e incluso hasta mediados de los 80 se pensaba que la formación de PGS estaba limitada solamente por la disponibilidad del Acido Araquidónico como sustrato. En 1990, Needleman y col. encontraron que la actividad COX era substancialmente aumentada por endotoxinas bacterianas en monocitos humanos in vitro (11)

y en macrófagos peritoneales de rata in vivo (12), pero sin afectar la actividad de la fosfolipasa. Además ellos detectaron un hecho interesante, pues este aumento de la actividad COX fue inhibido por dexametasona (12); dado que la forma COX conocida hasta esa fecha no se conocía regulada por los esteroides, se postuló la existencia de una segunda isoenzima COX. Esto fue confirmado en 1991 con la identificación de una segunda isoenzima distinta de COX, ahora llamada COX-2 y codificada por un gen diferente de COX-1 (13,14).



FIG. 1.- Formación de Prostaglandinas.

ria desde finales del siglo pasado, fue recién en 1971 que Sir JR Vane propuso el mecanismo de acción de la misma y sus derivados (9). Según Vane, la producción local de Prostaglandinas (PGS) es crítica en el proceso inflamatorio y los AINES ejercen su acción antiinflamatoria inhibiendo la síntesis de estas sustancias. Su teoría fue respaldada al probar que las PGS podían reproducir algunos síntomas cardinales de la inflamación, que ellas están siempre presentes en el foco inflamatorio y que todos los AINES inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) y consecuentemente, la síntesis de PGS (Fig 1) (7,9). Cabe anotar que la inhibición por aspirina es debida a una acetilación irreversible de la COX, mientras que los AINES en general producen una inhibición reversible de la misma (7).

A través de los años sin embargo, la teoría de que la inhibición de prostaglandinas explicaba tanto los efectos terapéu-

COX-1 y COX-2 muestran grandes diferencias en su regulación y expresión. COX-1 es la forma constitutiva o "no inducible" y está presente en la mayoría de tejidos realizando una función fisiológica mediante la síntesis de PGS que regulan las actividades celulares normales (15). Por el contrario, COX-2 o la forma "inducible", es casi in-



FIG. 2.- Generación de Prostaglandinas por COX-1 y COX-2.



Inhibien Preferible COX-1 Radio COX-2/COX-1 > 2	Inhiben Equipotentes COX 1 y 2 Radio COX-2/COX-1 entre 0,2 - 2	Inhiben Prferible COX-2 Radio COX-2/COX-1 < 0,2
Aspirina	Nabumetona	Meloxicam
Indometacina	Tenoxicam	Nimesulida
Piroxicam	Etodolac	Celecoxib *
Sulidac	Aceclofenaco	Flosulide *
Ketoprofeno		
Diclofenac		
Ibuprofeno		
Acido mefenámico		
Naproxeno		
Flurbiprofeno		

* Drogas en investigación, aún no disponibles en el mercado
** Modificada de J. Rheumatol 1996;24:246-8 (23)

Tabla 1.- Clasificación de los AINES de acuerdo a su potencia inhibitoria COX-1 y COX-2 **

detectable en la mayoría de tejidos pero su expresión aumenta durante los estadios de inflamación aguda y experimentalmente en respuesta a estímulos mitógenos y citoquinas inflamatorias como IL-1 (16). Otra característica notable de COX-2 es que disminuye su expresión en respuesta a los glucocorticoides (19).

Estos factores sugieren que COX-1 juega un papel clave en la generación de PGS que regulan procesos fisiológicos importantes tales como la citoprotección GI, la agregación plaquetaria, la homeostasis vascular y la función renal, mientras que COX-2 parece producir PGS principalmente en los sitios de inflamación (17) aunque también se la ha encontrado aumentada en algunos tipos de cáncer humano, particularmente cáncer de colon (18,19).

Los estudios actuales sugieren que las acciones antiinflamatorias de los AINES resultan en su mayoría de la inhibición de COX-2, mientras que muchos de sus efectos adversos (particularmente GI y renales) son precisamente debidos a la inhibición de COX-1 (Fig 2) (20,21). En dosis antiinflamatorias, los AINES varían en su severidad de efectos adversos a pesar de exhibir grados similares de potencia antiinflamatoria (7). Esto era difícil de explicar cuando sólo se conocía un tipo de COX.

La importancia del descubrimiento de una COX-2 inducible está dada por las diferencias en la farmacología de las dos enzimas. La mayoría de los AINES disponibles son inhibidores de COX-1 preferentemente. Desde que se descubrió la COX-2, se han desarrollado una serie de sistemas experimentales para determinar el perfil inhibitorio COX-2 : COX-1 de muchos AINES, para lo cual se ha utilizado el radio de inhibición COX-2 / COX-1 (21,22). Para inhibir completamente COX-2 sin afectar COX-1, el AINE debería ser por lo menos 100 veces más potente contra COX-2 que contra COX-1. Esto corresponde a un radio COX-2 / COX-1 de 0.01 o menor. En otras palabras y para simplificar, a menor radio COX-2 / COX-1 mayor es la inhibición sobre COX-2; por el contrario radios altos indican una mayor inhibición sobre COX-1 (22).

Por tanto, el antiinflamatorio ideal sería aquel que produzca una inhibición selectiva sobre COX-2, lo que equivaldría a una buena eficacia terapéutica y a su vez que no inhiba COX-1, lo que se representaría ausencia de efectos colaterales.

En la tabla 1 se muestra una clasificación tentativa de los AINES de acuerdo a su radio COX-2 / COX-1 y a su relativa potencia contra las 2 isoenzimas (23). Vale anotar que esta clasificación no es definitiva ya que la reclasificación de los AINES de acuerdo a su selectividad sobre COX-1 y COX-2 ha sido retrasada por las variaciones en la metodología de los sistemas experimentales tanto murinos y humanos y aún no se dispone de un sistema ideal (22,23). Clasificar a los AINES de acuerdo a su selectividad sobre COX podría ser de mayor utilidad clínica que la tradicional clasificación de acuerdo a la estructura química.

El rango de actividad de los AINES contra COX-1 comparado con COX-2 explica bien las variaciones en los efectos colaterales de los AINES a sus dosis antiinflamatorias. Las drogas con la más alta potencia contra COX-2 y un radio COX-2 / COX-1 bajo tendrán una potente actividad antiinflamatoria con pocos efectos colaterales en estómago y riñón; a este grupo pertenecen meloxicam (24,25,26), nimesulida (27,28), celecoxib (29,30) y en menor proporción nabumetona (31), etodolac (32) y aceclofenac (33). Por el contrario drogas como aspirina, piroxicam, indometacina, sulindac e ibuprofeno, con alta potencia contra COX-1 y radios COX-2 / COX-1 altos, producen la más alta toxicidad gastrointestinal (22,34). Es de anotar además que estudios epidemiológicos han mostrado que los radios COX-2 / COX-1 parecen guardar una estrecha relación con el riesgo relativo de efectos adversos GI (35).

El hecho de contar con nuevas drogas con potente actividad antiinflamatoria pero sin los efectos colaterales de los AINES clásicos es por cierto interesante de destacar. Los resultados con estos nuevos compuestos inhibidores de COX-2 están siendo ensayados en humanos, al



parecer con muy buenos resultados, aunque su eficacia terapéutica no ha demostrado ser superior a los demás AINES e incluso en algunos estudios no llegan a igualar a los mismos, esto probablemente se debe a que los nuevos AINES no son aún inhibidores exclusivos de COX-2 (30, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Además de su uso como agentes antiinflamatorios, los inhibidores de COX-2 podrían también ser de beneficio para inhibir tumores del colon y para retrasar partos prematuros (42). Es de recalcar, sin embargo que su efectividad a largo plazo así como sus efectos colaterales deberán ser cuidadosamente vigilados antes de que estas drogas sean ampliamente usadas, más aún cuando estudios recientes sugieren que la COX-2 puede tener un importante papel en algunos procesos fisiológicos particularmente en corteza renal, cerebro así como en el remodela-

amiento óseo (17, 43, 44). Es de anotar, que a dosis lo suficientemente altas para tratar artritis inflamatorias, los nuevos AINES continúan teniendo una inhibición significativa sobre COX-1, hechando a tierra cualquier beneficio teórico de una inhibición selectiva sobre COX-2 (1).

Ensayos clínicos más grandes y a largo plazo son aún requeridos para estimar adecuadamente tanto las ventajas terapéuticas como los potenciales efectos colaterales de los inhibidores COX-2. Indudablemente que el descubrimiento de la COX-2 ha representado un gran avance en la terapia de los trastornos inflamatorios. Seguramente nuevos y más selectivos inhibidores de COX-2 estarán disponibles en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hawker G. Prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs - What's New? *J Rheumatol* 1997; 24: 243-5.
- 2.- Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs And The Gastrointestinal Tract: The Double-Edged Sword. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5-18.
- 3.- Simon LS. Actions and toxic effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cur Opin Rheumatol* 1994; 6: 238-251.
- 4.- Barrier CH, Hirschowitz BI. Controversies in the Detection and Management of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Induced Side Effects of the Upper Gastrointestinal Tract. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 926-932.
- 5.- Gabriel S, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk of serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-91.
- 6.- Fries J. Toward an Understanding of NSAD-Related Adverse Events: The Contribution of longitudinal data. *Scand J Rheumatol* 1996; 25 (suppl): 3-8.
- 7.- Brooks PM, Day RC. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs - Differences and Similarities. *N Eng J Med* 1991; 324: 1716-25.
- 8.- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of Kidney Failure with the Use of Acetaminofen, Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Eng J Med* 1994; 331: 1675-79.
- 9.- Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 232-5.
- 10.- Weissmann G. Prostaglandins as modulators rather than mediators of inflammation. *J Lipid Med* 1995; 6: 275-86.
- 11.- Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-40.
- 12.- Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 1375-9.
- 13.- Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2692-6.
- 14.- O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, Young DA. A serum-and glucocorticoid regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem* 1991; 266: 23261-7.
- 15.- Needleman P, Isakson PC. The Discovery and Function of COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24: 6-8.
- 16.- Seibert K, Zhang Y, Leahy K, et al. Pharmacological and Biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase COX-2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12013-7.
- 17.- Crofford LJ. COX-1 and COX-2 Tissue Expression: Implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; 24: 15-9.
- 18.- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-8.



- 19.- Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, et al: Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997; 99: 2254-59.
- 20.- Anderson GD, Hauser SD, McGarity KL, Bremer ME, Isakson PC, Gregory SA: Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *J Clin Invest* 1996; 97:2672-9.
- 21.- Vane JR: Introduction: Mechanism of Action of NSAIDs. *British J Rheumatol* 1996; 35 (suppl 1): 1-3.
- 22.- Vane RJ, Botting RM: Mechanism of Action of Antiinflammatory Drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(suppl 102): 9-21.
- 23.- Brum-Fernandes AJ: New Perspectives for Nonsteroidal Antiinflammatory Therapy. *J Rheumatol* 1997; 24: 246-8.
- 24.- Barner A: Review of Clinical Trials and Benefit/Risk Ratio of Meloxicam. *Scand J Rheumatol* 1996; 25 (suppl 102): 29-37.
- 25.- Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Fries J: Safety of Meloxicam: A Global Analysis of Clinical Trials. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (suppl 1): 68-77.
- 26.- Furst DE: Meloxicam: Selective COX-2 Inhibition in Clinical Practice. *Sem Arthritis Rheum* 1997; 26(suppl 1):21-27.
- 27.- Tavares IA, Bishai PM, Bennet A: Activity of Nimesulide on Constitutive and Inducible Cyclooxygenases. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1093-95.
- 28.- Taniguchi Y, Yokoyama K, Inui K, Deguchi Y, Furukawa K, Noda K: Inhibition of brain cyclooxygenase-2 activity and the antipyretic action of nimesulide. *Eur J Pharmacol* 1997; 330: 221-9.
- 29.- Lipsky PE, Isakson PC: Outcome of Specific COX-2 Inhibition in RA. *J Rheumatol* 1997; 24(suppl 49): 9-14.
- 30.- Lane EN: Pain Management in OA: The Role of COX-2 Inhibitors. *J Rheumatol* 1997; 24(suppl 49):20-24.
- 31.- DeWitt DL, Meade EA, Smith WL: PGH Synthase Isoenzyme Selectivity: The Potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993; 95:405-445.
- 32.- Dvornik DM: Tissue Selective Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis by Etodolac. *J Rheumatol* 1997; 24 (suppl 47): 40-47.
- 33.- Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T, Kaneda N, Hashimoto S, et al: Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into Cyclooxygenase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1997; 329: 181-7.
- 34.- Akaraserenont P, Mitchell JA, Thiemerman C, Vane JR: Relative potency of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase-2. *Br J Pharmacol* 1994; 112 (suppl 1): 183.
- 35.- Bateman N: NSAIDs: Time to re-evaluate gut toxicity. *Lancet* 1994; 343: 1051-2.
- 36.- Fenn GC, Morant SV: Safety of Meloxicam: a Global Analysis of Clinical Trials. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 817-19.
- 37.- Spencer-Green G: Low Dose Etodolac in RA: A Review of Early Studies. *J Rheumatol* 1997; 24(suppl 47): 3-9.
- 38.- Schnitzer TJ, Constantine G: Etodolac in the treatment of OA: Recent Studies. *J Rheumatol* 1997; 24(suppl 47):23-31.
- 39.- Bellamy N, Bensen WG, Beaulieu A, Siminitch KA, Kraag GR, et al: A multicenter study of nabumetone and diclofenac SR in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 915-20.
- 40.- Lister BJ, Poland M, DeLapp RE: Efficacy of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1993; 95(2A): 25-95.
- 41.- Davis R, Brogden RN: Nimesulide: A update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 451-454.
- 42.- Vane JR, Botting RM: Mechanism of Action of Aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26 (suppl 1):9-10.
- 43.- Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, et al: Prostaglandin Synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995; 83: 473-82.
- 44.- Dinchuck JE, Car BD, Focht RJ, et al: Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995; 378: 406-9.



NORMAS DE PUBLICACION

1.- La REVISTA ECUATORIANA DE REUMATOLOGIA como Organó 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 algunas modificaciones 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, o entregados personalmente al editor en disquete de 5,5 rotulado el archivo correspondiente y realizado en Microsoft Word, acompañado de 3 copias en papel blanco tamaño 21 x 29,7, empleando una sola cara del papel, con tinta negra.

Debe venir acompañado de una 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 estudio por parte de otra revista.

4.- 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 leyenda para las figuras.

5.- El título debe ser lo más conciso posible y no deben utilizarse 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 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.

6.- 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.

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

8.- 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, recolectores 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 publi-

cación: volumen: número de páginas inicial y final.

Para uso de las mayúsculas y puntuación, sigase 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: Apellido 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, sigase 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 tablas, y deben llevar numeración arábiga 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 la encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de coloración y el aumento utilizados. Las fotografías en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficiente para lograr una buena reproducción. Las fotografías a color deben ser enviadas en transparencias debidamente identificadas y orientadas. Si son gráficas o dibujos, deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.

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, en 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 íntegramente 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 editor.

12.- Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por la Revista Ecuatoriana de Reumatología.

13.- 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.

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 Internal Med* 1988; 108: 258-265).



SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGIA

CON EL AUSPICIO DE

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
COLEGIO DE MEDICOS DEL GUAYAS**

LO INVITAN A PARTICIPAR EN EL

OCTAVO CURSO INTERNACIONAL DE REUMATOLOGIA

MODULO: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

- SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO
- EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LUPUS
- MANEJO DE NEFROPATIA LUPICA
- LUPUS Y EMBARAZO
- NUEVOS AVANCES TERAPEUTICOS

MODULO: OSTEOPOROSIS

- UTILIZACION RACIONAL DE LOS METODOS DIAGNOSTICOS EN OSTEOPOROSIS
- OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA
- OSTEOPOROSIS MASCULINA
- OSTEOPOROSIS RELACIONADA CON EDAD
- OSTEOPOROSIS POR CORTICOIDES
- OSTEOPOROSIS EN ARTRITIS REUMATOIDE
- OSTEOMALACIA
- ULTIMOS AVANCES EN EL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS

TALLER PRACTICO: MANEJO E INTERPRETACION DEL ULTRASONIDO Y DEXA EN EL
DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS (CUPO LIMITADO)

MODULO: EXAMEN DE LIQUIDO SINOVIAL, UTILIDAD DIAGNOSTICA

TALLER PRACTICO: (cupo: 30 asistentes)
SEDE: HOTEL HILTON COLON-GUAYAQUIL

FECHA: 27-29 DE AGOSTO DE 1998

INFORMES: Sociedad Ecuatoriana de Reumatología
Coronel 2207 y Cañar Of. 10 • Telfs.: 445568, 445707 • Fax: 580260

Feldene® Flash

Piroxicam

- 24 horas de actividad...
... con una sola dosis diaria
- Administración sublingual

DISOLUCIÓN
INSTANTANEA
DEL LIOTAB
1-3 seg.

Sorprendente Evolución en el tratamiento del DOLOR



BRIEFE INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Indicaciones: Distúrbios músculo-esqueléticos agudos; inflamaciones del tracto respiratorio superior; dolor post operatorio y post-traumático; iniciar con 40 mg en dosis única diaria por dos días, luego continuar con 20 mg/día en dosis única; la duración del tratamiento va de 7 a 14 días. Dismenorrea primaria: 40 mg como dosis única diaria los primeros dos días; continuar con 20 mg por los siguientes 1 a 3 días. Ataque agudo de gota: 40 mg/día en dosis única al inicio, seguida de 40 mg/día en dosis única o dividida; por los 4 a 6 días siguientes. Artritis Reumatoidea, Osteoartritis (Artrosis), Espondilitis anquilosante. Se recomienda empezar y continuar con 20 mg día en una sola dosis por día. **Contraindicaciones:** Úlcera péptica activa; hipersensibilidad a la droga. Existe la posibilidad cruzada al ácido acetil salicílico y otros AINEs. Feldene no debe administrarse a pacientes en quienes el ácido acetil salicílico y otros AINEs inducen síntomas de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria. **Advertencia:** No se recomienda el uso de Feldene durante el período de embarazo o lactancia. **Efectos secundarios:** Feldene es generalmente bien tolerada. Los efectos secundarios más frecuentemente encontrados son gastrointestinales, que la mayoría de veces no interfiere en el tratamiento. Entre reacciones adversas incluyen estomatitis, anorexia, molestia epigástrica, náusea, constipación, malestar abdominal, flatulencia, diarrea, dolor abdominal o indigestión. **Presentación:** Cápsulas de 20 mg, Comprimidos dispersables de 20 mg, Tabletas de disolución instantánea de 20 mg, Supositorios de 20 mg, Ampollas de 20 y 40 mg, Gel 20 gr

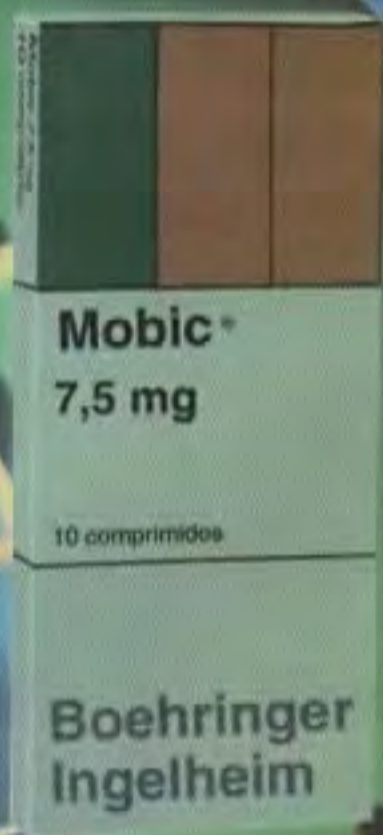


® Marca Registrada de Pfizer Inc., N.Y.
© Copyright Pfizer - Ecuador

EL INHIBIDOR SELECTIVO COX-2

Mobic[®]

meloxicam



Boehringer
Ingelheim



EL GENESIS DE
UNA NUEVA ERA
ANTIINFLAMATORIA

ARTHRITIS care

Naprosyn[®]

Naproxeno



1g

AL CUIDADO DEL PACIENTE CON PATOLOGIA ARTICULAR

- **Liberación controlada del Naproxeno⁽¹⁾**
Niveles plasmáticos terapéuticos desde el 1er día
- **Comodidad posológica⁽²⁾**
Mejor cumplimiento de la terapia
Menor costo día/tratamiento
- **Mínimas fluctuaciones plasmáticas⁽¹⁾**
Menor presencia de "Picos y Valles" Plasmáticos
Eficacia terapéutica mantenida durante 24 horas



En caso de requerir mayor información diríjase a:
Departamento Científico Grunenthal Ecuatoriana Cía. Ltda.
Apartado Postal 17 - 17 - 075 - C.C.N.U. Quito - Ecuador
GRÜNENTHAL ECUATORIANA

Bibliografía:

1. Teck L. Ling et al. A Multiple-Dose Pharmacokinetic Comparison of Naproxen as a Once-Daily Controlled Release Tablet and a Twice-Daily Conventional Tablet. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:325-329.
2. Canadian Multicentre Study Group. Clinical Evaluation of a New Controlled-Release Formulation of Naproxen in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Curr. Med. Res. Opin.* (1988), 11: 16.

GRÜNENTHAL

FIT

**HOY DIA - PARA LAS MUJERES POSTMENOPAUSICAS
CON OSTEOPOROSIS...**

**CONSTRUYA
UN FUTURO CON
MENOS FRACTURAS**



FOSAMAX^{MR†}

El Original

**REDUCE LAS FRACTURAS EN
TODOS LOS SITIOS CLINICOS****

1. Datos en archivos de MSD, CANDEAN.

* Conforme se demostró en el Estudio de Intervención sobre Fracturas (FIT).

† Marca Registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A.

© Copyright de MERCK & CO., Inc., 1996.
Derechos Reservados

MERCK SHARP & DOHME
11-97-FSM-96-CANDEAN-2302-J