

VOL. 6 - Nº 1 - OCTUBRE 2000

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA S.E.R.

SOCIEDAD ECUATORIANA
DE REUMATOLOGÍA



Reumatología al Día

- *Reunión de Consenso de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER)*
- *Anticuerpos Antivirales en Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario (Epstein Barr, HIV, Hepatitis C)*
- *Valores de los Anticuerpos Antinucleares, Factor Reumatoideo y Complemento en Personas Normales.*
- *Utilización Racional del Calcio en la Prevención y Tratamiento de Osteoporosis*



acroxen

- **SUSPENSION** 125 mg.
- **TABLETAS** 275mg. y 550mg.

naproxeno sódico acx

- Efectividad en la inhibición de las PG's
- Rapidez de acción y efecto prolongado
- Potencia antiinflamatoria y analgésica
- Buena tolerancia gastrointestinal
- Eficacia clínica comprobada
- Cómoda posología de 2 tomas diarias





REUMATOLOGÍA AL DÍA

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA

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.

COMITÉ EDITORIAL

DRA. FANNY BARRERA R.
DR. JOSE GONZÁLEZ P.
DR. RIGOBERTO MENA R.
DRA. PATRICIA MERLO
DR. IVÁN MORENO B.
DR. MANUEL MORENO
DR. CARLOS SALVADOR
DR. CARLOS VALLEJO
DR. RÓMULO VILLACÍS

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTIVO

INTERNACIONAL

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

DIRECTORIO DE LA S.E.R. 1999-2001

PRESIDENTE

DR. CARLOS VALLEJO FLORES

VICEPRESIDENTE

DR. MARIO MORENO ALVAREZ

SECRETARIO

DR. RÓMULO VILLACÍS TAMAYO

TESORERO

DR. ANGEL LEIVA MONTERO

VOCAL

DR. EFRAIN MALDONADO

DR. WILSON MAITTA

DR. CLAUDIO GALARZA

DR. JUAN NUÑEZ

DR. JOSÉ GONZÁLEZ P.

DR. FERNANDO VINTIMILLA

© 2000 SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA

DERECHOS RESERVADOS

APARTADO POSTAL: 09-01-10178

GUAYAQUIL - ECUADOR

SUMARIO

Editorial

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología 5

REUNIÓN DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA (SER)

Dr. Mario Moreno Alvarez 5

ANTICUERPOS ANTIVIRALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO (EPSTEIN BARR, HIV, HEPATITIS C)

Fonseca Maria, Rios Carlos, Leoni Juliana, Chiozza Maria, De la Sota Claudia y Squiquera Luis. 13

VALORES DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES, FACTOR REUMATOIDEO Y COMPLEMENTO EN PERSONAS NORMALES

Guevara Pacheco Sergio, Camoverde Nicolás. 21

UTILIZACIÓN RACIONAL DEL CALCIO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS

Zurita Gavilanes Luis 27

FOTO DE PORTADA:

MALECÓN 2000



HOMENAJE PÓSTUMO A LA MEMORIA DE DRA. ELBA SALAZAR DE ZEA



Los que tuvimos el privilegio de conocerla y apreciarla en el contexto de su fuerte y valiente personalidad, unida a la parte humana, dándose a sus enfermos y tratando de aliviarlos con sus conocimientos y su palabra cálida, más allá de lo que los médicos podemos alcanzar, sentimos profundamente su inesperada ausencia hace apenas un año.

Graduada en la Universidad Estatal de Guayaquil en 1959, fue motivada un año más tarde para integrar el primer directorio de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) en calidad de socia fundadora y primera secretaria de la misma. De 1985 a 1989 fue Presidenta de la SER, tiempo durante el cual logró la unidad de la familia reumatológica ecuatoriana. Durante su vida profesional recibió muchas distinciones: miembro de PANLAR (Liga Panamericana contra el Reumatismo), ILAR (Liga Internacional contra el Reumatismo), CIAR (Comité Iberoamericano de Reumatología) y miembro honorario de la Sociedad Panameña de Reumatología.

Prestó sus servicios ad hoc en la consulta externa del hospital Luis Vernaza, desde su creación hasta agosto de 1999. Por concurso ejerció la jefatura de Santa Rosa, sala de medicina interna, durante 9 años y quienes trabajamos con ella conocimos de su incansable vitalidad, incentivando constantemente a sus colaboradores y manteniendo muy en alto el nivel científico del servicio que dirigía.

Docente de muchos congresos nacionales y asidua participante de los internacionales, la Dra. de Zea, la reumatóloga viajera, supo enriquecer sus conocimientos en la especialidad y llevar sencillos pero interesantes trabajos para hacer conocer la reumatología ecuatoriana fuera de las fronteras de su patria.

Y, en este trajinar de la vida hogareña a la profesional, cuántas veces "llevaste en las pupilas los talones del sueño" y cuántas veces "caminabas, mejor dicho corrias, en una competencia bárbara y sin sentido" en continua acrobacia de esposa, madre y profesora de cuerpos para aliviar el sufrimiento de los más necesitados.

Y, un día, alguien anuncia " hoy no puede venir y quizá ni mañana"; entonces te esperarán en vano tus enfermos, tus colegas, tus amigos, porque todo se volvió nada..... la Dra. Zea cerró sus ojos a la vida y abrió sus brazos al Creador. Hoy forma parte de las constelaciones en el más insondable e inconmensurable mundo que no conocemos.

La SER se inclina reverente ante el dolor que aflige a toda su familia

Amiga, descansa en paz.

Dra. Fanny Barrera Rueda.

Guayaquil, octubre 1 del 2000.



Editorial

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Para la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) es un verdadero placer volver a publicar su órgano oficial de difusión científica en el año 2000. El año pasado no fue posible salir a la luz debido a la crisis económica del país, por todos conocida. En este número hemos logrado publicar las conclusiones del Consenso de la SER sobre "Gastropatía por AINES y el uso de los nuevos AINES COX-2 específicos", realizado en Guayaquil, a propósito del 7mo Congreso Ecuatoriano de Reumatología. No hemos pretendido escribir sobre el tema detalladamente, sino por el contrario, dar delineamientos que sean de utilidad práctica para la gran mayoría de médicos que usan a diario este gran grupo de drogas. Para los que deseen profundizar en el tema, se dan algunas referencias actualizadas de artículos y revisiones de importancia.

Indudablemente que el tema de la gastropatía por AINES es un tema de mucha actualidad, no sólo por la grave repercusión social y económica que conlleva, sino también por su frecuencia, muchas veces subdiagnosticada e infravalorada. Los AINES son hoy por hoy el grupo de drogas de mayor prescripción en el mundo entero y no cabe duda de que muchas veces son mal utilizados o se abusa de ellos. La verdadera prevalencia de la gastropatía por AINES no se conoce. Los datos obtenidos de la literatura son solamente proyecciones hechas a partir de diferentes tipos de estudios epidemiológicos y de poblaciones diferentes, de ahí la variación de los porcentajes en cuanto a su incidencia y prevalencia de un estudio a otro. Además, es casi imposible calcular la gran cantidad de pacientes que se automedican y que consumen AINES o aspirina a diario, y de los cuales no se tienen datos epidemiológicos fehacientes, ni siquiera en países desarrollados. De todo esto es fácil deducir el interés persistente de la ciencia médica en tratar de descubrir nuevos AINES que, conservando su eficacia terapéutica, tengan un mínimo de efectos adversos y de ellos en particular los gastrointestinales.

No cabe duda, por tanto, que el mayor descubrimiento en el área de inflamación a fines de este siglo lo constituyen los nuevos AINES COX-2 específicos, los que han traído la esperanza o posibilidad de poder disminuir una serie de efectos colaterales que impedían muchas veces el necesario uso de los AINES. Pero en realidad parece que la historia de los inhibidores COX-2 específicos recién comienza. La industria farmacéutica ya está realizando ensayos terapéuticos con inhibidores COX-2 de 2da generación, los que seguramente no tardarán en comercializarse en los años venideros. Con esto cabe la pregunta: ¿Reemplazarán los nuevos AINES COX-2 específicos a los AINES tradicionales?, es una pregunta que aún no tiene respuesta, pero al menos es lo que se avizora. Pareciera que con los AINES se va a repetir la historia como sucedió con los antihistamínicos, antihipertensivos, hipolipemiantes, etc. Debemos, sin embargo, también ser honestos en afirmar que la verdadera utilidad de este nuevo grupo de AINES debe esperar el paso del tiempo, pues se necesitan aún nuevos ensayos terapéuticos de más larga duración que los ya existentes y también adecuados estudios epidemiológicos y de postcomercialización para confirmar si este destacado descubrimiento de finales del siglo 20 cambiará de verdad la historia del uso de los AINES.

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.



Participantes del Consenso de la SER (Sociedad Ecuatoriana de Reumatología) sobre Antiinflamatorios no Esteroides.



REUNIÓN DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA (SER)

LA POSICIÓN DE LA SER FRENTE A LA GASTROPATÍA POR AINES Y EL USO RACIONAL DE LOS NUEVOS AINES COX-2 ESPECÍFICOS.

RESUMEN

Los Antiinflamatorios No Esteroidales (AINES) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos en el mundo. Si bien su eficacia para aliviar el dolor y la inflamación ha sido claramente establecida, sus efectos colaterales, y en particular los gastrointestinales (GI), son causa de gran morbimortalidad. En EE.UU. se considera que unos 20 millones de personas consumen diariamente AINES en forma crónica. De este total, 1-4% desarrollan complicaciones GI serias (perforaciones, úlceras y hemorragias) que requieren hospitalización y que implican gastos anuales que superan el billón de dólares. Se ha estimado que ocurren 16.500 muertes por año asociadas al consumo de AINES solamente en pacientes con Artritis Reumatoidea y Osteoartritis en EE.UU., cifra muy similar a la mortalidad por SIDA.

Entre los consumidores crónicos de AINES, la úlcera gástrica se presenta con una frecuencia del 15-30%, mientras que la úlcera duodenal es 10 veces menos frecuente. Si la presencia de *Helicobacter pylori* agrava o no la gastropatía por AINES, es aún tema de controversia. Dado que no hay síntomas premonitores fidedignos para predecir la toxicidad GI de los AINES, es muy importante identificar los llamados "Factores de Riesgo" y detectarlos a tiempo para tratar de disminuir este riesgo. Los lineamientos para la prevención y tratamiento de la gastropatía por AINES son discutidos.

Sólo su utilización racional y el uso de los nuevos inhibidores COX-2 específicos podrán quizá reducir esta verdadera epidemia. Se analizan las ventajas y limitaciones, así como las indicaciones actuales de los nuevos AINES COX-2 específicos.

Palabras Claves: Antiinflamatorios no esteroideos - Inhibidores COX-2

SUMMARY

Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) are one of the most worldwide prescribed group of medications. Even though their efficacy has been proved widely, their side effects, particularly at the gastrointestinal tract (GI), are an important cause of morbidity and mortality. According to epidemiologic studies, there are at least 20 million northamericans taking NSAIDs in a daily chronic basis. From this total, 1-4% will have serious GI complications (perforations, ulcers and bleeding) which will require 100,000 to 400,000 hospitalizations per year in the USA at a cost of over 1 billion dollars. It has been estimated that, among patients with AR and OA, 16500 NSAIDs-related deaths occur every year in USA, a mortality similar to the number of deaths from the Acquired Immunodeficiency Syndrome.

In patients treated longly with NSAIDs, gastric ulcer is present in 15-30% while duodenal ulcer is 10 times less frequent. It is still controversial whether concomitant *Helicobacter pylori* infection is deleterious or not for NSAIDs-induced gastropathy. As there are not reliable warning signs to predict the development of NSAIDs gastropathy, it is important to identify factors that increase the risk of serious GI complications in order to reduce this risk. The up-to-date indications for prevention and treatment of NSAIDs-induced gastropathy are given.

Only their rationale use and maybe the utilization of the newest COX-2 inhibitors will make possible to reduce such silence epidemic. Useful directions for the utilization of COX-2 inhibitors are discussed as well as their advantages and disadvantages.

Key Words: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs - COX-2 inhibitors.

Correspondencia: Dr. Mario Moreno Alvarez - SER Guayaquil, Coronel 2207 y Cañar. Of. 10-11 - Telef: 534-591 445-568 445-707

E mail: mmoren@interactive.net.ec



1.- AINES: ¿CUÁL ES LA VERDADERA MAGNITUD DEL PROBLEMA?

Los Antiinflamatorios No Esteroides (AINES) constituyen uno de los grupos de drogas de más amplio uso en el mundo. Se ha calculado que más de 20 millones de norteamericanos consumen regularmente varios tipos de AINES y que solamente en EE.UU. habrían más de 60 millones de prescripciones por año sin tomar en cuenta los que se venden libremente como AAS, ibuprofeno y naproxeno. Aunque su eficacia para aliviar el dolor y la inflamación ha sido ampliamente demostrada, su amplio uso ha permitido reconocer una serie de efectos adversos, particularmente en el tracto gastrointestinal. Se considera que aproximadamente 1-4 % de los pacientes que toman AINES presentan complicaciones GI serias que requieren entre 170.000 a 400.000 hospitalizaciones por año en EE.UU. a un costo que supera el billón de dólares (1,2)

De acuerdo a ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System), 13 de cada 1.000 pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) que toman AINES por un año, tienen una complicación gastrointestinal seria. El riesgo para los pacientes con Osteoartritis (OA) es algo menor, pero tampoco deja de ser importante (7,3 por cada 1000 pacientes /año) (3). Así mismo se ha estimado que la mortalidad anual asociada a AINES, solamente en pacientes con AR y OA, es de 16.500, una mortalidad similar a la que produjo el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en 1997 (EE.UU.) (2). Si tomáramos en cuenta a todos los pacientes que toman AINES, estas cifras serían escalofriantes, permitiéndonos concluir que en realidad estamos frente a una verdadera "epidemia silenciosa" de la que muchos médicos y pacientes no están enterados.

2.- ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL POR AINES.

La gastropatía asociada a AINES es el resultado de la inhibición de prostaglandinas, las que juegan un papel fundamental para mantener la integridad de la mucosa gástrica. El daño inducido por AINES en la mucosa gastroduodenal parece ser el resultado de una doble injuria (Teoría dual) (4). La lesión inicial parece ser el resultado de un daño directo mediado por los AINES - efecto tópico, a lo que se suma un efecto sistémico en el cual es inhibida la síntesis de PG. Estos efectos son aditivos, pero también separados son suficientes para producir daño de la mucosa GD. Una gran variedad de síntomas y signos están comúnmente

asociados al uso de AINES (5, 6, 7, 8), así tenemos:

- Dispepsia.- Quizá sea el problema más común asociado al consumo de AINES, afectando a más del 50% de pacientes.

- Úlcera péptica.- Las úlceras gástricas son mucho más comunes que las duodenales en pacientes tratados con AINES. La prevalencia de úlcera gástrica entre consumidores de AINES determinada por ensayos endoscópicos es de 15-30%, 10 veces más que la prevalencia de úlceras duodenales.

- Hemorragia digestiva y perforaciones.- La incidencia de hemorragia GI y perforaciones inducidas por AINES es difícil de calcular, pero se considera que las complicaciones GI serias por AINES van del 0,1 - 4 % por año (2).

- Complicaciones que son con menor frecuencia reconocidas incluyen esofagitis, ulceración u obstrucción del intestino delgado, obstrucción colónica, enfermedad diverticular y exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal.

A pesar de que la dispepsia es un efecto colateral frecuente del uso de AINES, ésta se correlaciona pobremente con lesiones endoscópicas o con sangrado intestinal. De los pacientes que desarrollan úlceras o complicaciones GI serias, 50 al 80% no tendrán síntomas o signos premonitorios previos. Mas grave aún es el hecho de que los antiácidos o bloqueantes H₂, dados concomitantemente con los AINES como profilaxis, pueden suprimir los síntomas premonitorios de toxicidad GI sin reducir el riesgo de complicaciones GI serias (2).

3.- FACTORES DE RIESGO PARA GASTROPATÍA POR AINES.

Debido a que los síntomas dispépticos no son un signo de alarma confiable, es muy importante identificar "factores" que aumenten el riesgo de complicaciones gastrointestinales serias y así determinar los métodos para disminuir estos riesgos. Un factor determinante es la duración del tratamiento. La administración de un AINE por menos de una semana en gente sana no conlleva casi ningún riesgo de toxicidad GI. Por el contrario, terapias más prolongadas están asociadas a un gran riesgo de desarrollar complicaciones GI y al parecer ese riesgo es constante en el tiempo. Así, los pacientes que toman AINES por 5 años tienen 5 veces mayor riesgo de sangrado que los pacientes que toman AINES por 1 año, mientras que el



riesgo luego de 3 meses de uso de un AINE será aproximadamente 25% del que lo usa por un año. Por tanto, el factor de riesgo más importante de sangrado GI es la "duración de la terapia" con AINES (2,3,7,8,9). Otros factores de riesgo establecidos de toxicidad GI son:

- 1.- Edad avanzada, particularmente mayores de 60 años.
- 2.- Altas dosis de AINES.
- 3.- Historia de úlcera péptica o de toxicidad GI por AINES.
- 4.- Uso concomitante de corticoides.
- 5.- Uso concomitante de anticoagulantes.
- 6.- Uso de aspirina, aun a bajas dosis.

Otros factores, considerados como posibles, son la infección concomitante por *Helicobacter Pylori*, tabaquismo y consumo de alcohol.

En general, el riesgo es mayor en pacientes que tienen múltiples factores de riesgo, que tienen enfermedades crónicas debilitantes y que requieren antiácidos para controlar los síntomas dispépticos.

4.- HELICOBACTER PYLORI: ¿ES UN FACTOR DE RIESGO PARA LA GASTROPATÍA POR AINES?

El papel de la infección por *H. Pylori* en la gastropatía inducida por AINES no está aún establecido. La mayoría de estudios no ha encontrado un riesgo aumentado de enfermedad úlcero péptica en pacientes que toman AINES y están infectados con *H. Pylori*, en comparación con individuos no infectados que toman AINES (2). Además, si la erradicación del *H. Pylori*, previa a la administración de AINES, disminuye el riesgo de complicaciones GI serias todavía es motivo de discusión. A este respecto hay por lo menos dos estudios que han llegado a diferentes conclusiones.

Chan y col. encontraron que el uso de una terapia triple, incluido el subcitrato de bismuto, para erradicar el *H. Pylori* redujo significativamente el desarrollo de úlceras asociadas al uso de naproxeno por 8 semanas. En este estudio, úlceras GD desarrollaron el 26% de personas infectadas con *H. Pylori*, pero solamente en el 7% en quienes el organismo había sido erradicado. La inclusión de bismuto en el régimen hace que estos resultados no sean del todo confiables, ya que el bismuto puede acumularse en la mucosa gástrica y estimular la producción de prostaglandinas (10).

Hawkey y col. incluyeron 285 pacientes que requerían terapia con AINES, estaban infectados por *H. Pylori* y tenían historia actual o previa de úlcera péptica, dispepsia o ambas. Los pacientes fueron aleatorizados a: grupo 1, omeprazol más amoxicilina y claritromicina, con el objeto de erradicar *H. Pylori*, y grupo 2, omeprazol con placebo. Ellos encontraron que la erradicación de *H. Pylori* no afectaba la recurrencia de úlceras, pues un porcentaje parecido de pacientes en ambos grupos (56% vs 53%) se mantuvo libre de úlceras a los 6 meses; además, la cicatrización de las úlceras gástricas estuvo algo alterada aun en los pacientes en quienes se erradicó el *H. Pylori* (11).

5.- INHIBICIÓN ESPECÍFICA DE COX-2

El principal efecto de los AINES es inhibir la Ciclooxigenasa (llamada también Prostaglandina Sintetasa), bloqueando de esta manera la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Al menos dos isoformas de ciclooxigenasa han sido descritas hasta la fecha: COX-1 y COX-2. Si bien desde el punto de vista estructural son muy parecidas, las diferencias más importantes entre ambas isoformas son su expresión y regulación en varios tejidos (12,13):

COX-1 se expresa en la mayoría de tejidos pero

Tabla 1.- Nueva clasificación propuesta de los AINES.

Inhibidores COX no selectivos	Inhibidores selectivos de COX-2	Inhibidores específicos de COX-2
Aspirina Indometacina Piroxicam Diclofenac Ibuprofeno Naproxeno Ketoprofeno Flurbiprofeno	Nimesulida Meloxicam Nabumetona Etodolac	Celecoxib Rofecoxib



en forma variable. Es una enzima "homeostática" o "fisiológica", que regula los procesos celulares normales, ej. la citoprotección de la mucosa gástrica, control de las funciones de las células endoteliales, promover la agregación plaquetaria y mantener la hemodinamia renal. Es estimulada por hormonas y factores de crecimiento.

COX-2 es usualmente indetectable en la mayoría de tejidos; su expresión aumenta durante los estados de inflamación o experimentalmente en respuesta a estímulos mitógenos. Sin embargo, se ha encontrado también COX-2 en forma constitutiva en el cerebro, riñones, hueso y sistema reproductor femenino, sitios en los cuales su importancia no está del todo dilucidada.

A la luz de estos conocimientos se ha sugerido que las acciones antiinflamatorias de los AINES resultarían en su mayoría de la inhibición de COX-2, mientras que muchos de sus efectos adversos (particularmente GI y renales) serían debidos a la inhibición de COX-1. Se ha propuesto que el antiinflamatorio ideal sería aquel que inhiba COX-2 (efecto antiinflamatorio) pero sin tener efecto sobre COX-1 (minimizando toxicidad) (14,15).

De acuerdo al grado de inhibición de COX-1 y COX-2, se ha propuesto una nueva clasificación de los AINES (Tabla 1) que quizá sea de mayor utilidad clínica que la clasificación de los AINES por grupos químicos (15):

a.- AINES no selectivos.- Inhiben tanto COX-1 y COX-2, lo que explicaría su efectividad para aliviar el dolor y la inflamación, pero así también la serie de efectos colaterales asociados a su uso prolongado, particularmente en los tractos GI y renal. A este grupo pertenecen todos los AINES tradicionales.

b.- Inhibidores selectivos o preferenciales de COX-2.- Son aquellos que a dosis terapéuticas inhiben predominantemente COX-2, pero aún conservan cierto grado de inhibición sobre COX-1, lo que explicaría su asociación a toxicidad GI, aunque quizá en menor grado que los AINES clásicos. Pertenecen a este grupo nimesulida, meloxicam y quizá nabumetona y etodolac.

c.- Inhibidores específicos de COX-2.- Son agentes que inhiben solamente COX-2 y que no tienen efecto sobre COX-1, aun a dosis altas o clínicamente terapéuticas. Estas drogas inhiben por lo menos 200 a 300 veces más COX-2 en relación a COX-1. Para ser considerado un inhibidor específico de COX-2, un AINE

debe demostrar un efecto antiinflamatorio comparable a los AINES tradicionales, sin efectos importantes sobre la mucosa gástrica que puedan ser imputados a una inhibición de COX-1, en ensayos clínicos bien controlados de por lo menos 3 meses de duración. El principal beneficio de los inhibidores específicos de COX-2 sería la menor incidencia de úlceras GI, hemorragia y perforación y no solamente una reducción de los síntomas GI (16).

Dos inhibidores específicos de COX-2 han sido aprobados hasta el momento por la FDA, Celecoxib y Rofecoxib. Celecoxib ha sido aprobado para tratamiento de AR y OA mientras que Rofecoxib fue aprobado para uso en OA y dolor agudo. En ensayos terapéuticos bien controlados hasta de 12 meses de duración, estos agentes han demostrado un efecto analgésico y antiinflamatorio comparable al de los AINES clásicos en pacientes con AR y OA y a su vez una marcada reducción en incidencia de úlceras gástricas y duodenales detectadas por endoscopia (15, 17, 18). Sin embargo, como el riesgo de toxicidad GI puede aumentar con la duración de la terapia, aún no conocemos el verdadero efecto a largo plazo de estos agentes sobre el tubo digestivo. Un beneficio adicional de estos agentes sería un menor riesgo de sangrado, aun en presencia de úlcera, dado que no inhiben la agregación plaquetaria.

Un posible punto de controversia es que la inhibición de COX-2 retardaría la cicatrización de erosiones o úlceras GI, un fenómeno que ha sido observado en modelos de ratón (19). Sin embargo, no se sabe si el proceso de cicatrización de úlceras gástricas del ratón pueda extrapolarse o sea el mismo que en el ser humano, lo que nos permite sospechar el complejo papel que cumple la COX en la formación y cicatrización de úlceras GI. El efecto de Celecoxib y Rofecoxib sobre la cicatrización de úlceras en pacientes con enfermedad úlcero péptica preexistente no está aún establecido.

El tratamiento con inhibidores específicos de COX-2 no ha demostrado cambios significativos en la función renal. Así, la incidencia de HTA y edema periférico fue similar con el uso de AINES no selectivos, todas las dosis de Celecoxib y las dosis de 12.5 y 25 mg de Rofecoxib. Solamente la dosis de 50 mg de Rofecoxib se asoció a un riesgo incrementado de edema periférico e HTA. Al igual que los AINES clásicos, los inhibidores específicos de COX-2 pueden afectar adversamente la función renal en pacientes de riesgo, ej. insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, depleción de volumen, etc (20).



Se ha sugerido también que al no inhibir la agregación plaquetaria, los inhibidores específicos de COX-2 aumentarían el riesgo de trombosis (21). Adecuados estudios epidemiológicos de postcomercialización, así como también ensayos clínicos bien diseñados, serán necesarios para dilucidar esta hipótesis. Por tanto, el uso profiláctico de AAS a bajas dosis y/o anticoagulación apropiada serán necesarios en todo paciente con riesgo de trombosis y que sea considerado para terapia con un inhibidor específico de COX-2.

Un beneficio adicional de la inhibición específica de COX-2 es la posible protección contra el desarrollo de cáncer de colon. Algunos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre el uso de AAS y/o AINES y un riesgo disminuido de adenomas colorrectales y también cáncer de colon. Un posible mecanismo de este fenómeno sería la inhibición de COX-2, pues se ha encontrado aumento de la expresión de COX-2 en cáncer de colon humano y también en modelos animales. Se ha sugerido también que la expresión de COX-2 podría aumentar el potencial metastásico de cáncer de colon y posiblemente influir en la supervivencia del paciente. Estos hallazgos sugieren que los inhibidores específicos de COX-2 podrían tener un efecto profiláctico en este tipo de cáncer (22,23).

Datos recientes también sugieren que COX-2 estaría involucrado en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, de ahí que se ha sugerido el posible papel de los inhibidores específicos de COX-2 en la prevención de esta enfermedad.

6.- INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE COX-2: ¿CUÁNDO USARLOS?

Al momento, la principal indicación de los inhibidores específicos de COX-2 sería para pacientes con "alto riesgo" de toxicidad GI asociada a AINES. Si bien el costo-beneficio de esta indicación no ha sido establecido, puede estar justificado si se consideran los altos costos que implican las úlceras GI y sus complicaciones, las terapias profilácticas y la ventaja de disminuir el número de medicinas que toman los pacientes, en particular con enfermedades crónicas (2,11,15,20). El costo beneficio del uso de los inhibidores COX-2 específicos en pacientes sin factores de riesgo requiere de estudios futuros. No se sabe si se obtiene un beneficio adicional con la asociación de un inhibidor COX-2 específico y Misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones.

7.- ¿QUÉ HACER CON LOS AINES CLÁSICOS?

Si bien es cierto que los AINES no específicos se asocian a varios efectos colaterales y en particular con toxicidad gastrointestinal, aun hay condiciones en donde son de utilidad, como por ejemplo:

- a.- Pacientes sin factores de riesgo de toxicidad GI.
- b.- Poca o ninguna respuesta terapéutica a los inhibidores COX-2 específicos.
- c.- Alergia a los inhibidores COX-2 específicos.

Cabe anotar que Celecoxib ha sido aprobado hasta ahora solamente para el tratamiento de AR y OA, mientras que Rofecoxib ha sido aprobado para dolor agudo y OA. La utilidad de los inhibidores COX-2 específicos en otras patologías reumatológicas como Gota, EA, A reactivas, etc. aún no se ha demostrado y es precisamente en estas patologías donde los AINES no específicos siguen siendo de utilidad. Solamente nuevos ensayos clínicos de los AINES COX-2 específicos en la amplia variedad de entidades reumatológicas nos aclararán su verdadera utilidad en las mismas.

8.- PREVENCIÓN DE LA GASTROPATÍA POR AINES.

Varios esfuerzos se han realizado hasta ahora para disminuir las lesiones GI inducidas por AINES. Definitivamente, la mejor forma de evitar el daño de la mucosa gástrica es evitar el uso de AINES y reemplazarlo por un Agente menos tóxico, ej Acetaminofén. Sin embargo, en el caso que el paciente requiera el AINE, existen dos maneras de mejorar su seguridad: el uso de medicación concomitante para proteger la mucosa GI y el desarrollo de AINES más seguros (2).

En pacientes con artritis que reciben AINES, Ranitidina, 150 mg BID ha sido efectiva para prevenir úlceras duodenales, pero no previene úlceras gástricas. Sólo Famotidina a altas dosis, 40 mg BID, ha demostrado prevenir ambos tipos de úlcera; lamentablemente el costo de tales dosis es considerable (24). Por tanto, hasta el momento el uso de bloqueadores H₂ para la "prevención" de la gastropatía por AINES no se recomienda.

Misoprostol, 200 ug TID o QID, ha demostrado ser efectivo no sólo para la prevención de úlceras GD inducidas por AINES, sino también para disminuir sus



complicaciones. Lamentablemente Misoprostol no mejora los síntomas dispépticos asociados a AINES y, a las dosis indicadas, se asocia a importantes efectos colaterales, ej diarrea, dolor abdominal y aumento de la contractilidad uterina (25). Hasta ahora Misoprostol es la única droga aprobada por la FDA para profilaxis contra la gastropatía por AINES.

Dos estudios recientes han sugerido que Omeprazol 20 mg/día, al igual que Misoprostol, es efectivo para la prevención de úlceras GD inducidas por AINES (26,27). Durante el tratamiento de mantenimiento, Omeprazol se asoció a una menor tasa de recidiva de úlceras GD en comparación a Misoprostol y también fue mejor tolerado. Omeprazol no ha sido aún aprobado por la FDA para profilaxis de la gastropatía por AINES.

El desarrollo de AINES inhibidores específicos de COX-2 constituye indudablemente un adelanto importante para tratar de disminuir la gastropatía por AINES. En pacientes con AR y OA, ensayos clínicos a 3, 6 y 12 meses han demostrado una incidencia de úlceras GD no diferente significativamente al placebo. Nuevos estudios serán necesarios, sin embargo, para establecer su verdadero beneficio y su perfil de seguridad.

9.- TRATAMIENTO DE LA GASTROPATÍA POR AINES.

El tratamiento óptimo de la Gastropatía por AINES deberá incluir en lo posible la eliminación de cualquier agente agravante. Así, los AINES deberían ser reemplazados por un analgésico, ej. Acetaminofén y en las artritis inflamatorias los DMARD son recomendados

como primera línea de tratamiento. El tratamiento de las úlceras GD inducidas por AINES dependerá de la continuación o no de la ingesta del AINE (Tabla 2) (2).

Dispepsia.- Dado que no existe una buena correlación entre síntomas dispépticos y lesiones endoscópicas GD, su tratamiento es en realidad empírico. Los bloqueantes H₂ han demostrado ser efectivos para mejorar los síntomas dispépticos, pero su uso también podría enmascarar el desarrollo de complicaciones GI serias (28). Los inhibidores de la bomba de protones también han demostrado ser efectivos para controlar los síntomas dispépticos entre los consumidores de AINES, con la ventaja de que previenen el desarrollo de úlceras GD (27).

Úlceras GD.- Si un paciente desarrolla una úlcera mientras toma un AINE, la droga debería ser suspendida (en la posible) e iniciar una terapia antiulcerosa tradicional con antagonistas H₂ o con un inhibidor de la bomba de protones. La cicatrización de la úlcera puede ser más rápida con los inhibidores de la bomba de protones; así mismo, estos agentes son preferibles en el caso de úlceras grandes. Si hay la coexistencia de infección por H. Pylori, éste debe erradicarse (2,27).

Los pacientes con úlceras o erosiones que deben continuar tomando AINES deberán ser tratados con Omeprazol 20 mg/día. La duración del tratamiento depende de la respuesta del paciente, pero entre 6 a 12 semanas es lo apropiado. Una terapia de mantenimiento será siempre necesaria para todos los pacientes que continúan tomando AINES dada la alta tasa de recurrencia de úlceras GD (2,26,29).

Tabla 2.- Recomendaciones terapéuticas en Gastropatía por AINES

Lesión GI	Recomendación
1.- Dispepsia	Ranitidina 150 mg o Famotidina 20 mg, BID. Omeprazol 20 mg, Lanzoprazol 30mg o Pantoprazol 40mg, BID
2.- Infección por Helicobacter Pylori	Tratamiento de erradicación sólo en pacientes con historia de úlcera péptica.
3.- Úlcera GD activa - AINE discontinuado	Cimetidina 800mg, Ranitidina 150 mg o Famotidina 40 mg, QD antes de acostarse. Inhibidor de bomba de protones, como en 1.
4.- Úlcera GD activa -AINE continuado	Inhibidor de bomba de protones, como en 1.
5.- Profilaxis	Misoprostol 200ug TID o un inhibidor de bomba de protones. Inhibidor COX-2 específico o selectivo

Modificado de N Engl J Med (2)



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum* 1995;38: 5-18.
- 2.- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899.
- 3.- Singh G, Triadafilopoulos G: Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999;Suppl 26:18-24.
- 4.- Schoen RT, Vender RJ: Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86:449-458.
- 5.- Brooks PM, Day RO: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324: 1716.
- 6.- Fries J: Toward an understanding of NSAID-related adverse events: The contribution of longitudinal data. *Scand J Rheumatol* 1996; Suppl 25:5-8.
- 7.- Allison Mc, Howatson AG, Torrance CJ: Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:749.
- 8.- Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991;114: 307-319.
- 9.- Lanza FL: A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037.
- 10.- Chan FK, Sung JJ, Chung SC y col: Randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* before nonsteroidal antiinflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350: 975-979.
- 11.- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepański L y col: Randomized controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on nonsteroidal antinflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998; 352:1016-1021.
- 12.- Needleman P, Isakson PC: The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997;24: 6-8.
- 13.- Crofford LJ: COX-1 and COX-2 expression: Implications and predictions. *J Rheumatol* 1997;24: 15-19.
- 14.- Moreno MJ, Zurita LA, González JJ: Inhibidores de Ciclooxygenasa 2. *Reumatología al Día* 1997; 4:28-32.
- 15.- Hawkey CJ: COX-2 Inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-314.
- 16.- Lipsky EP, Abramson SB, Crofford L y col: The classification of Cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998; 25: 2298-2303.
- 17.- Emery P, Zeidler H, Kvien TK y col: Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized double blind comparison. *Lancet* 1999;282:1921.
- 18.- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, y col: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929.
- 19.- Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K y col: Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997;112: 387-397.
- 20.- Simon LS: Overview of selective COX-2 inhibitors. *UpToDate*, 1999.
- 21.- McAdam BF, Catella-Lawson P, Mardini IA y col: Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase 2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272-277.
- 22.- Gionannucci E, Egan km, Hunter DJ y col: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609.
- 23.- Sheehan KM, Sheehan K, O'Donoghue DP y col: The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254.
- 24.- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, y col: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-1439.
- 25.- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, y col: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-49.
- 26.- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L y col: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J med* 1998;338:727-34.
- 27.- Yeomans ND, Tulassay ZT, Juhasz L y col: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- 28.- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, y col: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis - a prospective observational cohort study. *Arch intern Med* 1996;156:1550-56.
- 29.- Agrawal NM, Safdi M, Wruble L, y col: Effectiveness of lansoprazole in the healing of NSAID-induced gastric ulcer in patients continuing to take NSAIDs. *Gastroenterology* 1998;114:A52-A53 Abst.



Miembros de la SER, participantes del Consenso:

Pilar Abadie, Vinicio Almeida, Antonio Alvarado, Fanny Barrera, Gustavo Bocca, Mercedes Camacho, Jorge Carrillo, Laura Flor, Claudio Galarza, José González, Sergio Guevara, Ramón Jazmón, Angel Leiva, José Lovato, Wilson Maíta, Efraín Maldonado, Rigoberto Mena, Patricia Merlo, Rina Mora, Iván Moreno, Mario Moreno, Juan Núñez, Adelina Pazmiño, Fuad Terán, Hernán Urgilez, Yolanda Vaca, Carlos Vallejo, Pedro Valverde, Sara Vargas, María Vélez, Rosa Ventura, Rómulo Villacís, Fernando Vintimilla, Elba Salazar y Luis Zurita.

Conferencistas:

Día 1.- Simposio: La SER y su posición frente a la Gastropatía por AINES.

Dr. Efraín Maldonado: Magnitud de la Gastropatía por AINES.

Dr. Rómulo Villacís: Inhibición COX-2: ¿Es suficiente para conseguir un adecuado efecto terapéutico?

Dr. Carlos Vallejo: Helicobacter pylori. ¿Debe tratarse? Argumentos a favor.

Dr. Mario Moreno: Helicobacter pylori. ¿Debe tratarse? Argumentos en contra.

Dr. José Lovato: Conclusiones.

Día 2.- Panel: Utilización racional de antiinflamatorios.

Moderador: Dr. Luis Zurita

Participantes: Dr. Carlos Vallejo

Dr. Patricia Merlo

Dr. José González

Dr. Fernando Vintimilla.

Reunión de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología realizada durante el 7mo. Congreso Ecuatoriano de Reumatología, agosto 27-29 de 1999, Hotel Oro Verde, Guayaquil, Ecuador.

Esta reunión de consenso fue auspiciada por laboratorios Bayer SA.

Se agradece a laboratorios Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Farma, Novartis, Boehringer Ingelheim, Hoechst Marion Russell, Schering Plough y Sanofi, por haber hecho posible la participación de los miembros de la SER en este consenso.



ANTICUERPOS ANTIVIRALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO (EPSTEIN BARR, HIV, HEPATITIS C)

Fonseca María , Ríos Carlos, **Leoni Juliana, *Chiozza María, *De la Sota Claudia y **Squiquera Luis.

Sección de Reumatología e *Inmunología del Hospital Municipal Bernardino Rivadavia y **Cátedra de Inmunología (IDEHU, CONICET, UBA) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Material y Métodos.- Se estudiaron 20 pacientes con SS primario que cumplían los criterios europeos para el diagnóstico SS. Se evaluaron las manifestaciones extraglandulares y de laboratorio. Se determinó EBV por ELISA en fase sólida IgG. EA-D-p54 Antígeno temprano. HIV 1-II por ELISA. Hepatitis C (HVC) por ELISA. Como grupo control se tomó 18 sueros del banco de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Farmacia, a los cuales se determinó EBV. La evaluación estadística se realizó con el test exacto de Fisher.

Resultados.- Todos los pacientes eran del sexo femenino, edad media de 58 años, un tiempo medio de evolución de enfermedad de 6.3 años. El 50% presentó tumefacción parotídea, un 25% alopecia, 30% Raynaud, 60% artralgias, 35% artritis, 15% compromiso del SNC y 40% del SNP. El Factor Reumatoideo 45%, FAN 65%, anti-Ro 55%, anti-La 40%, EBV IgG en 60% (12/20), HVC 5% (1/20); ningún paciente fue positivo para HIV. En el

grupo control, el 33.3% (6/18) fue positivo para EBV. No existió diferencia significativa cuando se comparó la presencia del EBV entre los pacientes con SS y el grupo control. ($p = 0,11$). Los pacientes con SS presentaron niveles más altos de anticuerpos EBV (>700), 66% en comparación con el grupo control donde el 50% presentó altos títulos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Ninguna de las variables clínicas presentó relación con la presencia del EBV ni HVC.

Conclusiones.- Hemos encontrado que el 60% de nuestros pacientes con SS presenta anticuerpos EBV IgG tempranos y un 66% de éstos tiene altos títulos. Aunque no exista una diferencia significativa entre el grupo control y los pacientes con SS, la presencia del EBV en estos pacientes podría jugar un rol en la lesión glandular, como ha sido comunicado por otros autores.

Palabras Claves: Epstein Barr Virus, Síndrome de Sjögren, Células Epiteliales.

Correspondencia: Dr Carlos Ríos Acosta.

Virrey del Pino 1502 7L. CP 1426. Buenos Aires, Argentina.

E-mail: riosacosta@intramed.net.ar

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía autoinmune (1) que se caracteriza por disminución de la secreción de lágrimas y salivas (complejo sicca) lo cual resulta en keratoconjuntivitis sicca (ojo seco) y xerostomía (boca seca). Afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida. Puede presentarse sólo (SS primario) o en asociación con otras enfermedades del tejido conectivo, como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, o con otros desórdenes autoinmunes, como cirrosis

biliar primaria (SS secundario). El compromiso clínico de esta patología es muy amplio, pudiendo desarrollar los pacientes manifestaciones sistémicas, como vasculitis, compromiso renal o respiratorio. El estudio del SS es particularmente importante por dos razones: a) Existe una gran cantidad de pacientes que están afectados y la mayoría no ha sido diagnosticado. b) Este proceso benigno autoinmune puede desencadenar el desarrollo de un linfoma maligno.

Su etiología es desconocida como en toda enfermedad autoinmune, sin embargo, hay diversos factores que intervienen en la génesis y expresión



clínica de la enfermedad (1-2). Los más importantes son los factores genéticos y virales. Existe una importante asociación con el antígeno mayor histocompatibilidad clase I y II, HLA-B8, HLA DR3 y DRw52 y se ha reportado mayor incidencia en ciertas familias (3). Dentro de agentes virales el más importante es el Virus de Hepstein Barr (EBV), indicándose que una exagerada respuesta inmune contra EBV podría provocar lesión glandular (4). El rol del EBV en la patogenia de la enfermedad ha sido sugerido por varias causas: a) Puede estar presente en las células endoteliales de individuos sanos y una exagerada respuesta inmune contra éste podría inducir la lesión de la glándula salival en el SS. b) Las biopsias de glándula salival presentan incremento de los niveles de EBV comparado con las biopsias de glándulas salivales normales, indicando reactivación viral e incapacidad para controlar la replicación viral en los pacientes con SS (1-4).

El EBV es un virus DNA que pertenece a la familia de los herpes virus, es de la misma familia del herpes simple tipo I y II, varicela zoster, citomegalovirus y herpesvirus tipo 6. La replicación de los miembros de la familia de los herpes virus puede realizarse porque establecen una latencia en los tejidos del sistema nervioso (HSV), células epiteliales y tejido óseo (EBV)(4-5). En la mayoría de la población la infección inicial por EBV es asintomática y ocurre durante la infancia; cuando ocurre la infección viral durante la adolescencia puede presentarse un síndrome clínico de mononucleosis infecciosa que se caracteriza por artralgias, linfadenopatía, tumefacción de glándulas salivales y desarrollo de anticuerpos. La infección del EBV en población China y la exposición a solventes ha sido asociado con carcinoma. En África, cuando se asocia con infección con malaria se ha asociado con Linfoma de Burkitt (2-5).

Cuando ocurre la infección primaria por EBV se presenta una fuerte respuesta de las células T, el virus queda crónicamente en la glándula, pero éste es suprimido y no se presenta lesión glandular. En las glándulas salivales normales puede ocurrir una periódica reactivación del EBV dentro de la célula epitelial, pero éste es vertido al conducto glandular y posteriormente eliminado por la saliva sin provocar respuesta inmune (2-6).

En la glándula salival de los pacientes con SS las células epiteliales expresan en su superficie antígenos de histocompatibilidad (HLA-DR); la inducción de la molécula HLA junto con los antígenos expresados en la superficie celular estimulan a los linfocitos T y las células CD4, dando como respuesta liberación de

citoquinas inflamatorias por los linfocitos, perpetuando la producción de moléculas HLA-DR, activación de células T y B, daño de las células endoteliales de las venulas y atracción de más linfocitos a la glándula (2-7). Otros agentes virales también se han asociado con el SS, como el virus de la Hepatitis C, y el HIV, que puede provocar un síndrome muy parecido al SS.

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de EBV (antígeno temprano) y otros agentes virales (Virus de la Hepatitis C, HIV) en pacientes con SS primario y evaluar su relación con las manifestaciones clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 20 pacientes con SS primario que cumplían los criterios europeos (8) para el diagnóstico SS. Todos los pacientes presentaron xerostomía, xeroftalmia, keratoconjuntivitis sicca documentada y alteración en la biopsia de la glándula salival grado IV de Chisholm (>2 focos). Se realizó un cuestionario para determinar las manifestaciones extraglandulares. Se definió como leucopenia a un recuento de glóbulos blancos < 4000 mm³, Factor Reumatoideo positivo (por método de látex) a un título > 1/80, anticuerpos antinucleares a títulos > 1/80. Se determinaron anticuerpos Anti Ró/SS-A y La/SS-B por inmunodifusión doble (Inova Diagnostics), EBV por ELISA en fase sólida IgG, EA-D-p54 Antígeno temprano (Sanofi Pasteur), HIV I-II ELISA enzimático de micropartículas (Abbott Laboratorios), Hepatitis C (HVC) por ELISA de tercera generación enzimático de micropartículas (Abbott Laboratorios). Como grupo control se tomó 18 sueros del banco de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Farmacia, a los cuales se determinó EBV. La evaluación estadística se realizó con el test exacto de Fisher de dos colas con corrección de Yates.

RESULTADOS

Todos los pacientes eran del sexo femenino, con edad media de 58 años (46-71), y un tiempo medio de evolución de enfermedad de 6.3 años (1-18). El 50% presentó tumefacción parotídea, un 25% alopecia, 30% Raynaud, 60% artralgias, 35% artritis, 15% (3/20) vasculitis de piel (Vasculitis leucocitoclástica), 15% (3/20) compromiso del SNC (Convulsiones, depresión y psicosis) y 40% (8/20) del SNP (1 parálisis facial, 1 neuropatía del trigémino, 6 parestesias), 5% compromiso renal (acidosis tubular renal), Anemia 5%, leucopenia 5%, linfopenia 5%. El 25% presentó enfermedades asociadas (4/20): 1 con cirrosis biliar primaria, 1 con hepatitis autoinmune y 2 con

NUEVO

CELEBREX®

(CELECOXIB)

100 mg Cápsulas

200 mg Cápsulas

VERDADERO INHIBIDOR ESPECIFICO DE LA COX-2



EFICACIA COMPROBADA

SEGURIDAD SIN PRECEDENTES

MEJOR CALIDAD DE VIDA

INFORMACIÓN RESUMIDA PARA PRESCRIBIR

Indicaciones: CELEBREX (celecoxib) es útil en el manejo del dolor y la inflamación de diversa índole, está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis y de la artritis reumatoide. **Contraindicaciones:** CELEBREX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes y en casos con antecedentes documentados de hipersensibilidad a las sulfonamidas. **Advertencias:** No se recomienda el uso de CELEBREX cuando existen antecedentes de hipersensibilidad a los AINES o a cualquiera de sus componentes; se presenta úlcera péptica activa o sangrado gastrointestinal; en menores de 18 años de edad; durante el embarazo o la lactancia; en pacientes con insuficiencia hepática o renal severos. **Interacciones:** El metabolismo de celecoxib es mediado principalmente por el citocromo P450 2C9 en el hígado. La coadministración de celecoxib con drogas que se conocen que inhiben el 2C9 debe hacerse con precaución. El metabolismo de celecoxib se vio inhibido por el Fluconazol (inhibidor del CYP 2C9) lo que tuvo como resultado una duplicación aproximada de la concentración plasmática sin cambios significativos en T_{max} y T_{1/2}. Este grado de inhibición no requiere modificar la dosis durante el uso combinado debido a que la ventana terapéutica de celecoxib es amplia. Los antiácidos con base de aluminio y magnesio disminuyen el grado de absorción de celecoxib en un 10%, lo que no produce efectos clínicos de importancia. Los pacientes que toman celebrex y están bajo tratamiento con litio (450mg dos veces al día) tienden a incrementar los niveles plasmáticos de litio en un 17%; luego éstos pacientes deben ser monitoreados de manera cercana si se usa concomitantemente litio con CELEBREX. **PRECAUCIONES - Warfarina:** Se debe monitorear la actividad anticoagulante, particularmente durante los primeros días, luego de iniciar o cambiar el tratamiento con CELEBREX en aquellos pacientes que estén recibiendo warfarina o agentes similares, ya que estos pacientes presentan un riesgo aumentado de complicaciones de sangrado. **Efectos secundarios:** Los efectos adversos que se presentaron en los estudios clínicos controlados que tuvieron una frecuencia superior al 1% pero similar a la de placebo fueron cefalea, estreñimiento, náuseas y otros como artralgia, dolor de espalda, insomnio, mialgia, dolor periférico y prurito. Entre los eventos adversos más frecuentemente encontrados, y que fueron superiores a placebo figuran: mareo, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, trastornos en los dientes, bronquitis, faringitis y otros. **Posología:** En osteoartritis 200 mg vía oral una vez al día o 100 mg vía oral dos veces al día. En artritis reumatoide 100 mg vía oral dos veces al día o 200 mg vía oral dos veces al día. Se han sometido a prueba dosis de hasta 800 mg al día. **Presentaciones:** Cápsulas de 100 mg en caja de 20 unidades, registro INVIMA M-012689 y cápsulas de 200 mg en caja de 10 unidades, registro INVIMA M-012710. ECUADOR: Cápsulas de 100 mg, registro 22.786 - 06 - 99. Cápsulas de 200 mg, registro 22.785 - 06 - 99. VENEZUELA: Cápsulas de 100 mg registro E.F. No. 30.486. Cápsulas 200 mg registro E.F. No. 30.485

Material revisado y aprobado por las divisiones médicas de Searle y Pfizer.

Para mayor información favor consulte con el Departamento Médico de Searle, Carrera 7 # 71-52, Torre A, Piso 12, Santafé de Bogotá, D.C., Tel.: (57 1) 3122455; o con el Departamento Médico de Pfizer, Avenida el Dorado # 68 B - 85, Santafé de Bogotá, D.C., Tel.: (57 1) 4270027 Bogotá. En Venezuela con la División Médica de Searle, Zona Industrial del Este, Urb. Maturín, Manzana M, Guarenas - Edo Miranda, Tel.: 3616855 o 3621122 ó con el Departamento Médico de Pfizer, Multicentro Empresarial del Este, Torre Libertador, Núcleo A, Piso 1, Of. A-11, Chacao - Caracas, Tel.: 2633322.

En Ecuador con el Departamento Médico de Pfizer, Barón de Carondelet # 621 y Avenida América, Quito, Tel.: 2267007 - 09 - 10





CELEBREX[®]

(CELECOXIB)

**Antiinflamatorio analgésico potente
con seguridad sin precedentes**

Rápido inicio de acción analgésica
desde los 35 minutos².

Celebrex 200 mg/día es tan eficaz como
la dosis terapéutica máxima de diclofenac
(150 mg/día) y naproxen (1000 mg /día)³

Eficacia analgésica similar a la combinación
hidrocodona / acetaminofen².

Incidencia de úlceras sintomáticas y complicaciones
de úlceras gastrointestinales similar a placebo^{3,5,6}.

Sin incremento en la incidencia de hipertensión
ni edema periférico relacionado con la dosis¹.



CELEBRESX[®]

(CELECOXIB)

Antiinflamatorio analgésico potente
con seguridad sin precedentes

Cómoda posología,
fácil de cumplir por su paciente.

OSTEOARTRITIS	ARTRITIS REUMATOIDEA	MANEJO DEL DOLOR
 200 mg UNA VEZ AL DÍA	 200 mg DOS VECES AL DÍA	 200 mg DOS VECES AL DÍA



10 cápsulas
CELEBRESX[®]
200 mg
Capsulas
Celecoxib
SEARLE
Pfizer



Su Salud Los Vale

INFORMACIÓN RESUMIDA PARA PRESCRIBIR

Indicaciones: CELEBRESX (celecoxib) es útil en el manejo del dolor y la inflamación de diversa índole, está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis y de la artritis reumatoide. **Contraindicaciones:** CELEBRESX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes y en casos con antecedentes documentados de hipersensibilidad a las sulfonamidas. **Advertencias:** No se recomienda el uso de CELEBRESX cuando existen antecedentes de hipersensibilidad a los AINES o a cualquiera de sus componentes; se presenta úlcera péptica activa o sangrado gastrointestinal; en menores de 18 años de edad; durante el embarazo o la lactancia; en pacientes con insuficiencia hepática o renal severos. **PRECAUCIONES - Warfarina:** Se debe monitorear la actividad anticoagulante, particularmente durante los primeros días, luego de iniciar o cambiar el tratamiento con CELEBRESX en aquellos pacientes que estén recibiendo warfarina o agentes similares, ya que estos pacientes presentan un riesgo aumentado de complicaciones de sangrado. **Interacciones:** El metabolismo de celecoxib es mediado principalmente por el citocromo P450 2C9 en el hígado. La coadministración de celecoxib con drogas que se conocen que inhiben el 2C9 debe hacerse con precaución. El metabolismo de celecoxib se vio inhibido por el fluconazol (inhibidor del CYP 2C9) lo que tuvo como resultado una duplicación aproximada de la concentración plasmática sin cambios significativos en T_{max} y T_{1/2}. Este grado de inhibición no requiere modificar la dosis durante el uso combinado debido a que la ventana terapéutica de celecoxib es amplia. Los antiácidos con base de aluminio y magnesio disminuyen el grado de absorción de celecoxib en un 10%, lo que no produce efectos clínicos de importancia. Los pacientes que toman celebrex y están bajo tratamiento con litio (450mg dos veces al día) tienden a incrementar los niveles plasmáticos de litio en un 17%, luego estos pacientes deben ser monitoreados de manera cercana si se usa concomitantemente litio con CELEBRESX. **Efectos secundarios:** Los efectos adversos que se presentaron en los estudios clínicos controlados que tuvieron una frecuencia superior al 1% pero similar a la de placebo fueron: cefalea, estreñimiento, náuseas y otros como artralgia, dolor de espalda, insomnio, mialgia, dolor periférico y prurito. Entre los eventos adversos más frecuentemente encontrados, y que fueron superiores a placebo figuran: mareo, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, trastornos en los dientes, bronquitis, faringitis y otros. **Posología:** En osteoartritis 200 mg vía oral una vez al día o 100 mg vía oral dos veces al día. En artritis reumatoide 100 mg vía oral dos veces al día o 200 mg vía oral dos veces al día. En dolor 200 mg vía oral dos veces al día. Se han sometido a prueba dosis de hasta 800 mg al día. **Presentaciones:** Cápsulas de 100 mg en caja de 20 unidades, registro INVIMA M-012689 y cápsulas de 200 mg en caja de 10 unidades, registro INVIMA M-012710. ECUADOR: Cápsulas de 100 mg, registro 22.786-06-99. Cápsulas de 200 mg, registro 22.785-06-99. VENEZUELA: Cápsulas de 100 mg registro E.F. No. 30.486. Cápsulas 200 mg registro E.F. No. 30.485.

Material revisado y aprobado por las divisiones médicas de Searle y Pfizer.

Para mayor información favor consulte con el Departamento Médico de Searle, Carrera 7 # 71-52, Torre A, Piso 12, Santafé de Bogotá, D.C. - Tel.: (57 1) 3122455; o con el Departamento Médico de Pfizer, Avenida el Dorado # 68 B - 85, Santafé de Bogotá, D.C. - Tel.: (57 1) 4270027 Bogotá. En Venezuela con la División Médica de Searle, Zona Industrial del Este, Urb. Maturín, Manzana M, Guaremas - Edo Miranda, Tel.: 3616855 o 3621122 o con el Departamento Médico de Pfizer, Multicentro Empresarial del Este, Torre Libertador, Núcleo A, Piso 1, Of. A-11, Chacao - Caracas, Tel.: 2633322.

En Ecuador con el Departamento Médico de Pfizer, Barón de Carondelet # 621 y Avenida América, Quito, Tel.: 2267007 09-10.

REFERENCIAS 1: Data on file G.D. Searle & Co. **2:** Brugger A.M, Richardson J.B, Druzka D.T, Cui H, Zhao W, Verburg K, Geis E. Comparación de Celecoxib, Hidrocodona/acetaminofeno y placebo para el alivio del dolor postoperatorio. Presentado en el congreso de la Sociedad Americana del dolor, 1999, Florida, EE.UU. **3:** Data on file G.D. Searle & Co. **4:** Emery P, Zidler R, Kvien T, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg K, Isakson P, Hubbard R, Geis G. Celecoxib Versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized double blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-11. **5:** Geis GS, Stead H, Morant SV, Naudin R, Hubbard R. Efficacy and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41 (suppl 9):5316 Abstract 1699, with further detailed support data on file. **6:** Geis GS, Stead H, Morant SV, Naudin R, Hubbard R. Endoscopic and tolerability results from a study of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Eur.* 1998;27 (suppl 2):118. Abstract 193, with further detailed support from data on file.



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

Telfs.: (593-4) 445568 - 445707 • Fax: 322927 - 580260

Guayaquil - Ecuador

ANA C3 Anti Sm Anti Ro

Anti DNA C4 Anti Rnp Anti Esclero

CH50 Anticentrómero Anti La

ANTI
TIROGLOBULINA
MICROSOMAL

ANTI
CARDIOLIPINA
IgG IgM

ANTI B2
GLICOPROTEINA
I

ANTICOAGULANTE
LUPICO

ANCA C

ANCA P

CRISTALES
GOTA
PSEUDOGOTA

ARTRITIS
SEPTICA



hipotiroidismo. El factor reumatoideo fue positivo en un 45%. FAN 65%, anti-Ro/SS-A 55% (ID), anti La/SS-B 40% (ID), EBV IgG (antígeno temprano) se presentó en 60% (12/20), HVC 5% (1/20); ningún paciente fue positivo para HIV. En el grupo control 33.3 % (6/18) fueron positivos para EBV. No existió diferencia significativa cuando se comparó la presencia del EBV entre los pacientes con SS y el grupo control. ($p = 0,11$). Los pacientes con SS presentaron niveles más altos de anticuerpos EBV (>700) 66% (8/12) en comparación con el grupo control donde el 50% presentó altos títulos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencia estadísticamente significativa cuando se evaluó las manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con EBV positivo en comparación con los pacientes EBV negativo: la vasculitis se presentó solo en los pacientes con EBV positivo en un 25%, pero esto tampoco fue significativo. Ninguna de las variables clínicas presentó relación con la presencia del HVC.

DISCUSIÓN

La etiología y patogénesis de las enfermedades autoinmunes son desconocidas, sin embargo, existe evidencia que ciertos agentes medioambientales, enfermedades infecciosas y factores genéticos podrían interactuar y contribuir en la presentación de las mismas. La presencia del EBV no solo se ha encontrado en pacientes con SS, también se lo ha asociado con otras enfermedades autoinmunes, como la Artritis Reumatoidea (AR) (2). El EBV fue uno de los primeros agentes infecciosos asociados con la AR, cuando se descubrió que el EBV inducía la producción de Factor Reumatoideo; así mismo fue detectada la presencia del EBV en los sinoviocitos de los pacientes con AR, el cual podría desencadenar algún tipo de respuesta inmune dentro de la articulación y la consecuente inflamación típica de la enfermedad. (2)

En este estudio la presencia de anticuerpos contra el EBV no presentó diferencias entre la población sana y el grupo con SS, sin embargo, éstos presentaron títulos significativamente más altos. Esto se podría explicar por qué la infección por EBV puede ser asintomática en la población en general. Tampoco encontramos relación entre las manifestaciones clínicas y la presencia del EBV o sus títulos. Un estudio epidemiológico de citomegalovirus y EBV (9) en AR y

SS tampoco encontró relación alguna. El estudio de Kuniko Yamaoka (10) demostró la presencia de altos títulos de anticuerpos IgG para EBV en SS (86%), así como positividad del mismo en la población control a bajos títulos (36%), indicando que la seroconversión y lesión de las células epiteliales en la glándula podrían depender de factores socioeconómicos y genéticos.

La presencia del virus se asocia fuertemente con patología tumoral. Así, el carcinoma de nasofaringe se asocia con la presencia del mismo y el 50% de estos pacientes pueden tener presente EA-IgA (EBV antígeno temprano) y un alto valor predictivo para la presencia de la enfermedad. (11)

Como podemos ver, la presencia del EBV está asociada a múltiples patologías, sin embargo, no podemos atribuir a su sola presencia el desarrollo de la enfermedad, ya que el EBV solo infecta algunos individuos con AR o SS; la infección con EBV ocurre frecuentemente antes de los 20 años y la mayoría de las enfermedades autoinmunes se desarrolla después de la segunda década y, aunque los pacientes tengan altos títulos de anti EBV, éstos no se correlacionan con la severidad de la enfermedad. (2)

Aunque exista evidencia indirecta que sugiera el potencial real del EBV en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, debemos tener precaución al asignar al EBV el rol principal de la patogénesis, y este agente quizás solo perpetúe una disregulación inmune de pacientes predispuestos genéticamente.

CONCLUSIONES

Hemos encontrado que el 60% de nuestros pacientes con SS presenta anticuerpos EBV IgG tempranos y un 66% de éstos tiene altos títulos. Aunque no exista una diferencia significativa entre el grupo control y los pacientes con SS, la presencia del EBV en estos pacientes podría jugar un rol en la lesión glandular, como ha sido comunicado por otros autores. Estudios epidemiológicos serán necesarios para evaluar la incidencia de EBV en la población general y poder correlacionar estos datos con una población mayor de pacientes con SS. No sabemos si agentes antivirales podrían ser de utilidad en pacientes con SS y altos títulos de anticuerpos EBV.



BIBLIOGRAFÍA

1. Moutsopoulos H.M. . Miscellaneous connective tissue or joint diseases. Rheumatology in Europe 1995. Supplement 2 : 279-290.
2. Robert I Fox, Mario Luppi, Pavel Pisa and Ho-Il-Kang. Potential Role of Epstein-Barr Virus in Sjögren's Syndrome and Rheumatoid . Arthritis. Journal of Rheumatology 1992; (Supplement 32) Volume 19.
3. Fye KH et al : Relationship of HLA-Dw3 and HLA-B8 to Sjogrens syndrome Arthritis Rheum 1978 ;21: 337 .
4. Thorley Lawson DA. Basic virological aspects of Epstein Barr virus infection . Semin Hematol 1988;25:247-260.
5. Croen K.D.Latency of the human herpesviruses . Ann Rev Med 1991; 42: 61 - 67.
6. Wolf H, Haus M .Persistence of Epstein Barr virus in the parotid gland. J Virol 1984;51:795.
7. Fox RI, Bumol T, Fantozzi R, Bone R. Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cell in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1986;29:1105 -1111.
8. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H M . Preliminary Criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of an EEC prospective concerted action. Arthritis Rheum 1993;36:340- 347.
9. Venables P J W, Ross MG R. A seroepidemiological study of cytomegalovirus and Epstein Barr virus in rheumatoid arthritis and sicca syndrome . Annals of the Rheumatic Diseases 1985;44: 742 - 746 .
10. Kuniko Yamaoka, Nobuyuki Miyasaka. Possible involvement of Epstein Barr Virus in polyclonal B cell activation in Sjögren's Syndrome. Arthritis and Rheumatism 1988; Vol 31 N. 8: 1014 - 1021.
11. Patricia Vergani Beatriz Carballa. Identificación del Virus Epstein Barr en Carcinomas Nasofaríngeos en Argentina . Medicina . Buenos Aires 1997; 57:145 - 149.



VALORES DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES, FACTOR REUMATOIDEO Y COMPLEMENTO EN PERSONAS NORMALES

Guevara Pacheco Sergio, Campoverde Nicolás. Universidad de Cuenca, Ecuador.

RESUMEN

Objetivo.- Determinar anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA, factor reumatoideo y complemento en 100 personas normales de la ciudad de Cuenca.

Material y Métodos.- En 100 personas normales de diferente edad y grupo social, se determinó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) anticuerpos antinucleares y anti-DNA; complemento sérico por inmunodifusión radial y factor reumatoideo por las técnicas de Látex y Waaler Rose.

Resultados.- Anticuerpos antinucleares estuvieron presentes en 11 personas (11%), siendo más frecuente en la dilución 1/40; anti-DNA fueron todos negativos. La fracción C3 del complemento estuvo dentro del rango normal en el 54% y elevado en el 46%; el C4 estuvo bajo en el 18%, normal en el 75% y elevado el 7%. Factor reumatoideo fue positivo en 9 individuos (9%) por la técnica de Látex y 5% por Waaler Rose.

Conclusión.- Se ha comprobado que los anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo pueden ser positivos en personas normales, la mayoría en diluciones de 1/40 y a partir de los 45 años.

Palabras Claves: Anticuerpos Antinucleares, Factor Reumatoideo, Inmunofluorescencia Indirecta.

Correspondencia: Dr. Sergio Guevara Pacheco
Clínica Santa Inés, Cuenca, Ecuador.
E-mail: sguevara@cue.satnet.net

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) se presentan en el suero de pacientes con enfermedades reumáticas, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de Sjögren (SS), Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) y Polimiositis (PM) (1). Hargraves y colaboradores, en 1948, descubrieron la célula LE y su relación con LES (2), señalando el carácter

SUMMARY

Objective.- To determine antinuclear antibodies (ANA), anti-nDNA, rheumatoid factor (RF) and serum complement in 100 healthy persons in Cuenca city.

Materials and Methods.- 100 healthy persons of different ages and social levels were included. We determined ANA and anti-nDNA by indirect immunofluorescence (IIF), serum complement by radial immunodiffusion and RF by latex and Waaler Rose tests.

Results.- ANA were positive in 11 persons (11%), 1:40 was the most frequent dilution. All serum tested were negative for anti-nDNA. C3 fraction was normal in 54% and was elevated in 46%; C4 fraction was low in 18%, normal in 75% and elevated in 7%. RF was positive in 9 persons (9%) by latex test and in 5% by Waaler Rose test.

Conclusions.- We have found that ANA and RF may be positive in healthy persons, most at low dilutions and from 45 years old on.

Key Words: Antinuclear antibodies, Rheumatoid Factor, Indirect Immunofluorescence

autoinmune de la enfermedad, al demostrar la existencia de unas sustancias que las llamarían autoanticuerpos, los mismos que están dirigidos contra antígenos específicos del núcleo celular.

En 1957 es difundido el método de la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para el rastreo inicial de ANAs en LES y otras enfermedades del tejido conectivo (3-4). Los substratos inicialmente utilizados



fueron hígado y riñón de rata; actualmente vienen empleándose líneas celulares mantenidas en cultivo como Hep-2. Las células Hep-2 son una mezcla de células en estado de reposo y en varios estados de mitosis. La tinción fluorescente de los cromosomas en estas células mudadizas indica la presencia de anticuerpos que tienen afinidades antigénicas diversas y explican los cuatro patrones de inmunofluorescencia del núcleo, así, en el patrón homogéneo (difuso), el núcleo se tiñe en forma pareja en todas partes, sugiere la presencia de anticuerpos a nDNA, histonas o DNP. En el patrón periférico (anular), el núcleo se tiñe predominantemente en la periferia y nos indica la presencia de anticuerpos contra los complejos nDNA o DNA-histonas; se observa en LES. El patrón moteado presenta numerosos puntos pequeños uniformes de fluorescencia disminuidos a través del núcleo con márgenes nucleares claros, es un patrón inespecífico que se aprecia en LES, AR, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), ESP y SS. También se observa un patrón moteado cuando existen anticuerpos dirigidos contra antígenos Sm (Smith), RNPn (ribonucleoproteína nuclear), anti-Ro y La en SS y antígeno Scl-70 en ESP. El patrón nucleolar, con un teñido intenso y homogéneo de los nucléolos, a menudo relacionados con fluorescencia homogénea débil del resto del núcleo, se relaciona con ESP (5-6).

Los anticuerpos anti-DNA son específicos del LES y se pueden detectar por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (7) utilizando como sustrato la *Crithidia Luciliae*, un hemoflagelado no patógeno, con una estructura extranuclear denominada quinotoplasto, que contiene una corona de ADN puro; ésta reacciona únicamente contra anticuerpos anti-DNA nativo. Los anticuerpos anti-DNA nativo o de doble cadena se observan en títulos significativos en pacientes con LES activo que compromete el riñón; es raro encontrarlo en pacientes con AR, ESP y SS.

Los factores reumatoideos (FR) son anticuerpos de clase IgM, IgG o IgA dirigidos frente a epitopes del fragmento Fc de las moléculas de IgG, que están localizados en los dominios CH2 y CH3; existe FR contra otras clases de Igs (8,9). Se presentan en muchas enfermedades, pero especialmente en AR del adulto, donde se encuentran hasta en el 80% de pacientes (10,11). Pueden encontrarse en personas normales, aunque en títulos bajos, así como también en otras enfermedades, especialmente de tipo infeccioso (12).

El sistema de complemento consiste en 18 proteínas plasmáticas. Se simbolizan con la letra C, ejemplo C1, C4, y se activa por 2 vías, la clásica y la alterna (13,14,15). La actividad biológica es la de

contribuir a la reacción inflamatoria que proviene fundamentalmente de C3, y de la secuencia del efector C5-C9. Los fragmentos de clivaje y los complejos proteicos generados durante la activación de C3 y C9 pueden modificarse en forma directa; el complejo agredido, como ocurre con la opsonización y la citólisis (16,17), puede cambiar el microambiente local, aumentando la permeabilidad vascular y la adhesividad de los leucocitos (18,19).

El presente trabajo busca establecer los rangos de normalidad cuantitativa de las pruebas inmunológicas utilizadas para el diagnóstico de algunas enfermedades reumáticas, como son los ANAs, anticuerpos anti-DNA, complemento (C3 y C4) y FR. La estandarización de estos parámetros permitirá interpretar estas pruebas cuando se realicen a pacientes que acuden al laboratorio del Centro de Diagnóstico de la Facultad de Ciencias Médicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante este estudio clínico y descriptivo se trata de identificar las reacciones orgánicas de carácter inmunológico relacionadas con enfermedades del tejido conectivo. El universo es de 100 habitantes de la ciudad de Cuenca. La muestra es de conveniencia en razón de que vamos a escoger a personas normales, del cantón Cuenca, mayores de 16 años. El grupo de individuos normales del estudio se conformó así: 30 empleados y médicos del hospital Vicente Corral Moscoso, 30 estudiantes de quinto año de medicina, 20 de un sector de la población localizado en el barrio del Vecino de la ciudad de Cuenca y 20 de la parroquia del Valle del cantón Cuenca.

Criterios de inclusión: individuos entre los 16 y 90 años de edad de ambos sexos, que al momento de la toma de muestras no presentan procesos virales, bacterianos, enfermedades inflamatorias crónicas ni del tejido conectivo. Criterios de exclusión: todas aquellas personas que siendo normales hayan ingerido antiinflamatorios, antibióticos, analgésicos o antidepresivos.

Las personas que participaron del estudio acudieron al Centro de Diagnóstico donde se obtuvieron 5 cc de sangre de la vena radial. Se procedió a realizar la prueba de determinación de los ANAs por IFI utilizando las placas con células Hep2 (células epiteliales derivadas de carcinoma laríngeo). En la determinación del FR se utilizaron las pruebas de aglutinación en tarjeta de partículas de látex sensibilizadas por gamma globulinas humanas; para la



prueba de Waaler-Rose se utilizó la reacción de aglutinación de tarjeta de hematies de cordero.

El complemento se determinó por inmunodifusión radial Nor-Partigen-C3c humano y NOR-Partigen-C4. Luego de la difusión de dos días, se midió el diámetro de anillos de precipitación mediante un dispositivo adecuado. El diámetro del anillo de precipitación permitió determinar la concentración correspondiente utilizando la tabla de referencia adjunta.

Una vez recolectados los datos en el formulario, se procedió a su revisión y corrección en los casos que así lo requieran o a la confirmación del dato en otros. Pasada esta etapa, el análisis se realizó por mecanismo electrónico, a través de la computadora, utilizando el

programa EPI-Info. Para la elaboración de los rangos de normalidad y la comparación con los valores obtenidos de las personas con patología, se utilizó la estadística diferencial; dentro de ella la diferencia de porcentajes, promedios y niveles de confianza. Se realizó valoración de calidad del dato, a través de pruebas de repetibilidad simple y compleja.

RESULTADOS

De las 100 personas que participaron en el estudio, 64 correspondieron al sexo femenino y 46 al sexo masculino; de acuerdo a la edad se establecieron los siguientes grupos: 30 personas normales entre los 15 y 30 años, 40 entre los 31 y 45 años y 30 entre los 45 y 70 años.

CUADRO 1.- REACTIVIDAD A LAS PRUEBAS DE ANAs, ANTI-DNA Y FR EN PERSONAS NORMALES SEGÚN TIPO DE PRUEBA.

PRUEBAS	POSITIVO		NEGATIVO		TOTAL	
	No	%	No	%	No	%
ANAs	11	11	89	89	100	100
ANTI-DNA	00	00	100	100	100	100
FR-LATEX	9	9	91	91	100	100
FR-WAALER ROSE	5	5	96	96	100	100

FUENTE: Formulario - Encuesta

Se observó que el porcentaje de positivos es relativamente bajo, siendo mayor la reactividad con los ANAs en el 11%; no hubo un solo caso positivo de Anti-DNA. En las pruebas para el FR con la técnica de Latex se encuentra un 9% de positivos y con la técnica Waaler-Rose un 5%.

CUADRO 2.- REACTIVIDAD A LAS PRUEBAS DE ANAs Y FR EN PERSONAS NORMALES SEGÚN EL SEXO.

PRUEBAS	MASCULINO		FEMENINO	
	No	%	No	%
ANAs	6	16,6	5	7,8
FR-LATEX	2	5,5	7	10,9
FR-WAALER ROSE	1	2,8	4	6,2

FUENTE: Formulario - Encuesta

Para este análisis se consideró al total de las personas según el sexo, esto es de 36 hombres y 64 mujeres. Se puede observar que en los ANAs el porcentaje es ligeramente mayor (16,6%) en el sexo masculino, aunque el número de casos fue poco y no existió significancia estadística. El FR fue más frecuente en el sexo femenino por las dos técnicas.



CUADRO 3.- REACTIVIDAD A LAS PRUEBAS DE ANAs Y FR. EN PERSONAS NORMALES SEGÚN GRUPOS DE EDAD.

PRUEBAS	15 - 30		31 - 45		46 o más	
	No	%	No	%	No	%
ANAs	2	8,3	1	9,1	8	72,7
FR- LÁTEX	3	33,3	0	0,0	6	66,7
FR- WAALER ROSE	1	20,0	0	0,0	4	80,0

FUENTE: Formulario - Encuesta

Podemos observar que los ANAs positivos en el grupo de más de 60 años presenta un porcentaje del 72%. El FR, utilizando las dos técnicas, es más frecuente en el grupo de más de 46 años, 66,7% y 80%, respectivamente. Es interesante señalar la ausencia de reactividad en el grupo entre los 30 y 45 años, especialmente para el FR.

CUADRO 4.- PERSONAS NORMALES DEL CANTÓN CUENCA, SEGÚN VALORACIÓN DEL COMPLEMENTO C3 Y C4.

	VALORACIÓN DEL C3		VALORACIÓN DEL C4	
	No	%	No	%
DISMINUIDO	0	0	18	18
NORMAL	54	54	75	75
AUMENTADO	46	46	7	7
TOTAL	100	100	100	100

Si el C3 no está disminuido, implica que no hay activación de la vía alterna. La presencia del C4 disminuido en 12 personas indica activación de la vía clásica y alterna. Los valores de C3 y C4 elevados pueden corresponder a situaciones con algún proceso inflamatorio leve no inmunológico sin expresión clínica.

DISCUSIÓN

Los ANAs son autoanticuerpos que se presentan en enfermedades autoinmunes, como LES, EMTC, SS, AR, etc (20). Existen diferentes técnicas para determinarlos, como los métodos de ELISA, RIA, etc, sin embargo, la técnica de mayor utilización en la actualidad es IFI, empleando como sustrato células de cultivo Hep-2, con la cual se detectan ANAs hasta en el 95% de pacientes con LES. La presencia de ANAs es considerada como uno de los 11 criterios para la clasificación de LES, de acuerdo a la Asociación Americana de Reumatología (ARA, 1987). Un resultado positivo de esta prueba solo tiene un valor relativo porque es necesario que existan otros 3 criterios clínicos de la ARA (21,22).

En el presente estudio observamos que el 11% de personas normales es positivo para ANAs a diluciones que van entre 1/40 y 1/320. Las publicaciones sobre porcentaje de anticuerpos antinucleares falsos positivos

en personas normales es de menos del 5% y con bajos niveles de dilución, en un estudio realizado por McCarty (3). Harley, en el texto de Dubois, señala que del 10 al 15% de personas normales tienen una prueba de ANAs positiva a una dilución 1/40, pero sólo cerca del 1% tienen una prueba positiva de 1/320 (5); en verdad resultados positivos de bajo título pueden ocurrir en personas aparentemente sanas. Por consiguiente, los resultados de esta prueba deben ser siempre interpretados en el contexto de la presentación total del paciente. También se señala que la prueba positiva sin enfermedad reumática no es rara y puede reflejar enfermedad inflamatoria e infección crónica no reconocida. De los 11 casos positivos para ANAs, el 72,7% corresponde a personas con más de 46 años; estos resultados coinciden con la publicación realizada por Reichlin, especialmente con los grupos de control (5). En este estudio, el patrón de fluorescencia mayormente observado fue el moteado con un 54,5%, mientras que el homogéneo se evidencia en 5 casos que corresponden al 45,5%; estos resultados no coinciden



con publicaciones sobre patrones de fluorescencia realizados en personas normales, porque en otros trabajos, el patrón de fluorescencia frecuente es el homogéneo (6); consideramos que, tomando en cuenta el tamaño de la muestra, no podemos establecer patrones de fluorescencia definitivos para el presente estudio. Convendría en el futuro observar los resultados respecto a la fluorescencia cuando se analicen los ANAs, tanto en LES y otras conectivopatías.

El FR es una inmunoglobulina dirigida contra la fracción Fc de la IgG. Se presenta en AR del adulto hasta en un 80% y a estos pacientes se les denomina seropositivos; en ellos la enfermedad es agresiva. Pero el FR se puede presentar también en personas que tienen otras enfermedades como LES, ESP, sífilis, vasculitis y procesos infecciosos. En personas normales, sin enfermedad reumática, se puede presentar FR a diluciones bajas y especialmente en personas de edad avanzada en un 10%. Existen estudios en los que se ha determinado el FR positivo en población abierta normal realizando el seguimiento a

10 años; algunos de ellos desarrollaron la enfermedad, por lo que puede ser considerado el FR como factor predictivo de la AR (10).

El sistema de complemento se activa y se consume en diferentes procesos infecciosos crónicos y fundamentalmente en las enfermedades autoinmunes (17). En LES, el C3 y especialmente el C4 se encuentran consumidos y son importantes para la determinación de la actividad de los pacientes (19). Puede alterarse también C3 y C4 en pacientes con EMT, SS, ESP y PM. En el presente estudio los casos de consumo de C4 plantean la posibilidad de que exista una deficiencia congénita o adquirida del complemento, producida por alteraciones genéticas o por infecciones crónicas que al momento no tienen sintomatología. Las determinaciones de C3 y C4 elevados aquí deben ser entendidas dentro de las situaciones de la existencia de probables procesos inflamatorios de características no inmunológicas que activan el complemento y que son asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 1982; 35: 16-240.
2. Hargraves, M.M., Richmond, H., and Morton, R.: Presentation of two bone marrow elements. The "tart" cell and "L.E." cell. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 23:25, 1948.
3. Friou, G.J.: Clinical application of lupus serumnucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique (abstract). *J. Clin. Invest.* 36: 890, 1957.
4. Holman, H. R., and Kunkel, H. G.: Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein *Science* 126:126, 1957.
5. Reichlin M, Harley J. B.: Antinuclear antibodies: An Overview. *Text Book. Dubois Lupus Erythematosus.* 1993, fourth edition: 186-187.
6. Reichlin M. Antinuclear antibodies: *Text Book.* Kelly 1989: 208- 225.
7. Deicher, H. R. G., Holman H. R., and Kunkel, H. G.: The precipitin reaction between DNA and a serum factor in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 1959; 109:97.
8. Egeland, T., and Munthe, E. Rheumatoid factors in systemic
9. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK: The latex test revisited: Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991; 34:951-960.
10. Lawrence JS.: Rheumatism in populations. Londres, William Heineman, 1977.
11. Shmerling RH, Delbanco TL: The reumatoid Factor: An analysis of clinical utility. *AmJMed* 1991; 91:528-534.
12. Moore TL, Donner RW, Weiss TP, Baldassane AR, Zuckner J: Specificity of hidden 19S 19M rheumatoid factor in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1283.
13. Lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 109:97, 1959.
14. Chan AC., Karp DR., Shreffle DC and atkinson J.P. The 20 faces of the fourth component of complement. *Immunology Today.* 1984 5: 200-203.
15. Erdei A Fust G, Gergely J. The role of C3 in the immune response. *Immunol Today* 1991; 12: 332-337.
16. Weller JM. Regulation of C5 convertase activity by properdin, factors B and H. *Immunol Res* 1989; 8: 305-315.
17. Ratnif WD. A war on molecules: Louis Pillemer and the history of properdin. *Perspect Biol Med* 1980; 23: 658-657.
18. Brakdi S. and Thanum-Jensen J. Mechanism of complement cytolysis and the concep of channel-forming proteins. *Phil Trans R Soc Lond. B.* 1984; 306: 311-324.
19. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: Epidemiology, pathogenesis and



- consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency.
20. Wild G, Watkins, Ward A, Hugues P, Hume A, Rowell NR, C4a, anaphylatoxin levels an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1990; 80:167-170.
 21. Tan, E.M.: Autoantibodies to nuclear antigens. Their immunobiology and medicine. *Adv Immunol.*, 33: 167-182. *Medicine* 1984 Sep; 63: 243-273.
 22. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in Southern Sweden incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 147.
 23. Tan, E. M. et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* , 25:1271, 1982.



UTILIZACIÓN RACIONAL DEL CALCIO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS

Zurita Gavilanes Luis, Servicio de Reumatología Hospital Miguel H. Alcívar y Facultad de Medicina, Universidad de Guayaquil

Correspondencia: Luis Zurita G.
INREUMI, Coronel 2207 y Cañar, Of. 10
Telef. 445707 - 445568
E-mail: luzurita@gye.satnet.net

Introducción

Sin lugar a dudas el conocimiento de la importancia del calcio en la prevención o diagnóstico de osteoporosis es ampliamente conocido por toda la población. Sin embargo, es llamativo que aún en la actualidad existan trabajos que con relación al calcio observen resultados tan variables que lleven a conclusiones totalmente opuestas, como el de Kanis (1), que indica que "Calcio como suplemento de la dieta no se justifica por la presente evidencia", a la de Nordin y Heaney (2) "El calcio en la dieta está justificado por la presente evidencia". La mayoría de veces, en situaciones extremas, la verdad tiene una posición intermedia. Es indudable que la deficiencia de calcio es la mayor causa de pérdida ósea relacionada con la edad y es uno de muchos contribuyentes al riesgo de fractura. No es el más importante, pero sí el más fácil de corregir(3).

Al ser la osteoporosis una enfermedad con origen multifactorial y no ser el calcio el factor más importante en su patogénesis, es comprensible que estudios epidemiológicos tiendan a negar el papel del calcio en el tratamiento de la osteoporosis, por lo que se requieren de estudios controlados, a fin de valorar el real papel del calcio en el manejo de la osteoporosis.

Existen algunas frustraciones al interpretar estudios de calcio, los que requieren una explicación fisiológica:

a) En la fisiología del calcio las relaciones son siempre lineales; si alguien ingiere poco calcio, el porcentaje a absorberse aumenta; por el contrario, una gran ingesta de calcio hace que el porcentaje absorbido por el intestino disminuya, a fin de evitar situaciones de hipercalcemia. En contraposición a esto, los cambios en la masa ósea son no lineales y son lentos, tomando meses para que el remodelamiento se ajuste a la manipulación del calcio, por lo que resulta imposible valorar el papel real del calcio con relación a masa ósea de forma rápida, requiriendo de estudios con diseño y seguimiento adecuado para observarlo.

b) El calcio no es el más importante factor en la pérdida ósea, y estudios que no son meticulosamente controlados en otras variables pueden fallar en la demostración de la importancia del calcio, por lo que afirmaciones categóricas sobre la base de resultados de estudios epidemiológicos, como el de Kanis, no está en capacidad de negar el papel del calcio en la osteoporosis como lo han hecho. Con seguridad el mejor diseño para valorar el papel del calcio en osteoporosis son los ensayos controlados placebo vs calcio, los que hay muy pocos, o bien placebo vs un fármaco activo (Alendronato o Risendronato), por ejemplo.

c) No existe una metodología adecuada que permita validar la ingesta de calcio en los alimentos, lo que puede inducir sesgo en muchos estudios (4).

Pretendemos a continuación discutir algunos aspectos que son importantes a nuestro juicio para la utilización racional del calcio.

- 1.- Necesidades diarias de calcio
- 2.- Cómo cubrir las necesidades de calcio
- 3.- Cuándo administrar el calcio y qué preparado
- 4.- Tiempo de tratamiento

¿Cuáles son las necesidades diarias de calcio y por qué?

Son aquellas que cubren las pérdidas obligatorias de calcio, permiten un balance positivo que frene a la PTH y disminuya la reabsorción ósea, y permitan un crecimiento o mantenimiento de masa ósea.

Pérdidas Obligatorias. Estudios de cinética de calcio nos han permitido conocer cuáles son las pérdidas obligatorias de calcio, es decir, aquellas que se pierden fisiológicamente cada día.

Pérdida Intestinal. En individuos normales, la pérdida intestinal de calcio de jugos digestivos y



descamación de células epiteliales es de aproximadamente 140 mg. diarios(5), aunque algo de esto es reabsorbido. Las pérdidas de calcio por la piel son de 60 mg. diarios.

La pérdida urinaria de calcio es variable y esto no se justifica totalmente por la ingesta. En estudios cinéticos la absorción de calcio explica el 46% de la variabilidad urinaria del mismo(6). Los riñones son capaces de mantener el calcio en situaciones extremas, por ejemplo, en una mala absorción intestinal la pérdida urinaria de calcio puede permanecer tan baja como 7 mg. en 24 horas. Es muy difícil poder cuantificar la magnitud de la pérdida obligatoria de calcio urinario.

De cualquier forma, la mayoría de estudios indica que las pérdidas obligatorias de calcio son alrededor de 250 mg. diarios en un adulto sano, esto aumenta con la edad, menopausia o enfermedad.

Para cubrir las pérdidas obligatorias se requiere

un aporte de calcio tal que permita mantener un balance positivo de calcio que inhiba la secreción de PTH, a fin de evitar el efecto de aumento de resorción ósea de esta hormona.

Muchos estudios han medido los efectos del calcio sobre la PTH y vitamina D, y la mayoría de ellos muestra un efecto inhibitorio. En población añosa sana, después de 6 meses de tratamiento con 1.2 g. de calcio diario, los niveles de PTH caen de 41 a 33 pg/ml y la 1,25 dihidroxivitamina D de 38 a 30 pg/ml.(7)

Los efectos de la PTH en el hueso son también modulados por los estrógenos. En la menopausia el hueso es más sensible a los efectos resorptivos de la PTH(8), requiriéndose una cantidad mayor de suplemento de calcio en esta etapa para frenar el efecto de la PTH. Esto puede ser mediado por interleuquinas, especialmente interleuquina 6 que aumenta la resorción.

Tabla 1. Requerimientos de calcio en diferentes etapas de la vida

Niño	800 a 1200 mg. diarios
Embarazada	1000 a 1500 mg. diarios
Mujer en periodo de lactancia	1000- 1500 mg. diarios
Menopáusica con THR	1000 mg. diarios
Menopáusica sin THR	1500 mg. diarios
Hombre o mujer mayor de 65 años	1500 mg. diarios

2.- ¿Cómo cubrir las necesidades de calcio?

Si conocemos que las necesidades de calcio son como máximo 1500 mg., esto podemos cubrirlo con la dieta o con preparados de calcio. Aunque es difícil determinar la ingesta de calcio en alimentos no lácteos, se considera que en una dieta baja en calcio éste se encuentra entre 250 y 400 mg., por lo que en la práctica debemos conseguir un suplemento adicional de 1000 mg. de calcio, que lo podemos conseguir generalmente con alimentos lácteos, ej:

3 vasos de leche o yogur (900 mg.) y una porción de queso diario cubren de sobra las necesidades de calcio. Lamentablemente menos de 15% de nuestra población cubre estas necesidades a partir de alimentos.

Existen alimentos ricos en calcio, como bróccoli y espinacas, pero esta última tiene un contenido cálcico con baja absorción y biodisponibilidad, por lo que en la práctica de poco nos sirve este alto contenido de calcio. Sin lugar a dudas, el calcio de mayor absorción y biodisponibilidad está en alimentos lácteos (yogur más

que leche o queso) y son los que deberíamos insistir que consuman nuestros pacientes para cubrir las necesidades diarias de calcio.

Una campaña negativa sin fundamentos científicos ha recibido el consumo de café con relación a osteoporosis. Hasling y col. demostraron (9) que 1000 mg. de café diario incrementa el calcio urinario en solo 64 mg, por lo que el consumo habitual de 3-4 tazas diarias no debería ser prohibido.

Cuando una persona no ingiere con los alimentos el calcio requerido, éste debe venir de los diferentes preparados.

¿Qué preparado utilizar?

Existen diferentes sales de calcio; carbonato, fosfato y citrato son las más conocidas, y existe diferente absorción y biodisponibilidad entre ellas.

Carbonato de calcio: Esta es la sal más utilizada, 2 tabletas de cualquier preparado estándar



cubren 1000 mg. de calcio diario que se necesita. Cuando se utiliza carbonato de calcio deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

a) El carbonato debe utilizarse únicamente luego de los alimentos, porque se consigue de esta forma una mejor absorción. Esto ocurre porque se requiere de ácido gástrico para su absorción. Una costumbre errada que hemos observado es la administración de calcio entre comidas, lo que es un error.

b) El calcio altera la absorción de Fe. Por lo que es recomendable que con la principal comida (mediodía) no se administre calcio, a fin de evitar este problema.

c) No deben ingerirse dosis superiores a 500 mg. de calcio elemental por toma porque el calcio tiene un umbral de absorción y estas megadosis no consiguen un mejor efecto, por lo que necesariamente deben utilizarse 2 tomas (luego de desayuno y cena).

d) Se debe tener la precaución de que pacientes de más de 70 años de edad tienen con frecuencia aclorhidria y el carbonato no podría absorberse aun administrándose luego de los alimentos, por lo que de preferencia se debería utilizar citrato de calcio en este grupo de edad.

e) No debe utilizarse carbonato de calcio en pacientes con litiasis renal.

Citrato de calcio. Es el calcio de mejor absorción y biodisponibilidad que existe; en la literatura norteamericana se indica que también es el más caro, lo que no ocurre en nuestro país, en el que un tratamiento cuesta el equivalente al de una sal de carbonato. Las ventajas del citrato son las siguientes:

a) Mejor absorción y biodisponibilidad, con lo que se consigue un mejor efecto antirresortivo, lo que no ocurre con otras sales.

b) Puede administrarse con o sin alimentos sin que se afecte su absorción, lo que resulta en una enorme ventaja al poder utilizarlo en cualquier grupo de edad y en cualquier momento del día.

c) Puede utilizarse en presencia de litiasis renal.

¿Cuánto tiempo y desde cuándo utilizar calcio?

El calcio es necesario durante toda la vida del

individuo; los suplementos de calcio deben cubrirse de acuerdo a la etapa de vida del individuo y cubre una función diferente. Antes de los 30 años es necesario para lograr una buena masa ósea, luego de esta edad su importancia estriba en mantener este pico de masa ósea que se logró previamente. Luego de la menopausia las necesidades de calcio aumentan por el aumento de la resorción ósea ante la falta de estrógenos, y el calcio es importante aunque no logra reemplazar al estrógeno que es el factor más importante en esta etapa de la vida de la mujer. En la tercera edad es importante para disminuir el ciclo de pérdida ósea relacionada con la edad.

Cuando existe una osteoporosis, el calcio (si no existe contraindicación) acompaña a cualquier fármaco activo (Estrógeno, Alendronato, Risedronato) en el tratamiento de esta enfermedad, y en pacientes añosos, en algunas circunstancias, puede ser el único tratamiento asociado a vitamina D.

Cuando por algún motivo el tratamiento con fármaco activo ha sido suspendido, el calcio debe ser mantenido, por lo que el tratamiento con calcio dura el resto de la vida del individuo.

Es importante mencionar que el calcio no reemplaza a ningún fármaco activo cuando éste es necesario, así por ej. en una osteoporosis postmenopáusicas el calcio puede acompañar al estrógeno, pero si éste no puede ser utilizado, debe ser reemplazado por un bisfosfonato o calcitonina, y no continuar únicamente con calcio.

Cuando se utiliza Vitamina D 3 activa en el tratamiento de osteoporosis (Alfacalcidol o Calcitriol) no debe utilizarse calcio porque produce hipercalcemia y puede ocasionarse cálculos o nefropatía.

Conclusiones

La mayoría de estudios brinda al calcio un papel importante en la prevención de la pérdida ósea y en el tratamiento de osteoporosis. El calcio no es el único ni el más importante factor en la patogénesis de la osteoporosis, pero es él más fácil de corregir. La administración de calcio debe realizarse predominantemente de los alimentos lácteos. Debe tenerse en cuenta el preparado de calcio que se administra para dar las indicaciones precisas al paciente, y éste debe mantenerse siempre, solo o acompañando al tratamiento de osteoporosis.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet. *Br Med J* 1989; 298:137-40
- 2.- Nordin BEC, Heaney RP. Calcium supplementation of the diet: justified by present evidence. *Br Med J* 1990; 300:1056-60
- 3.- Parfitt AM. Dietary risk factors for age related bone loss and fractures. *Lancet* 1983; 2:1181-1185
- 4.- Cummings SR, Block G, McHenry K, Baron RB. Evaluation of two food frequency methods of measuring dietary calcium intake. *Am J Epidemiol* 1987;126:796-802
- 5.- Charles p, Jensen FT, Mosekilde L, Hansen HH. Calcium metabolism evaluated by ⁴⁷Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. *Clin Sci* 1983;65:415-422
- 6.- Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Calcium balance and calcium requirements in middle aged women. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:1603-1611
- 7.- Kochesberger G, Westlund R, Lyles KW. The metabolic effects of calcium supplementation in the elderly. *J AM Geriatr Soc* 1991;39:192-196
- 8.- Cossman F, Shen V, Xie F, Selbel M, Rattclife A, Lindsay R. Estrogen protection against bone resorbing effects of PTH infusion. Assessment by use of biochemical markers. *Ann Intern Med* 1993; 118:337-343
- 9.- Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis is determined by dietary calcium and coffee intake. *J Nutr* 1992;122: 1119-1126



NORMAS DE PUBLICACIÓN

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

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

3.- Los trabajos deben ser remitidos a la Revista Ecuatoriana de Reumatología, en Coronel 2207 y Cañar, PB, oficina 10-11 o apartado postal 09-01-10321, Guayaquil - Ecuador, o entregados personalmente al editor en diskette de 3.5, 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 leyendas 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

publicación; 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: Apellidos e iniciales de todos los autores; título del artículo; título del libro; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

Para uso de mayúsculas y puntuación, 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 el encabezamiento de las columnas.

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



VIII CONGRESO ECUATORIANO DE REUMATOLOGÍA

1er. SIMPOSIO IBEROAMERICANO DE AUTOINMUNIDAD

"LA REUMATOLOGÍA DEL SIGLO XXI"

ORGANIZA: SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA

AUSPICIA: COLEGIO DE MÉDICOS DEL PICHINCHA

AVAL: FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNIVERSIDAD CENTRAL

CIUDAD: QUITO, ECUADOR

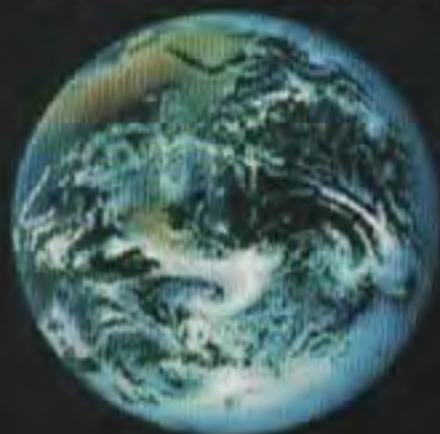
FECHA: JULIO 25-27 DEL 2001

TEMAS OFICIALES: ARTRITIS REUMATOIDEA
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
ARTRITIS REACTIVAS
OSTEOPOROSIS
REUMATISMO DE PARTES BLANDAS

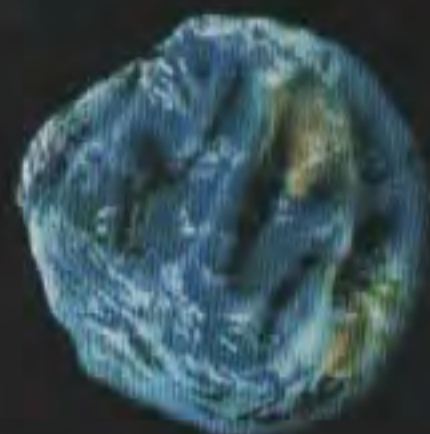
INFORMES: Presidencia SER
Ramírez Dávalos 241 y Páez
Teléf: (02) 563 799
Quito
E-mail: secuareum@punto.net.ec

SER - Guayaquil
Coronel 2207 y Cañar . Of. 10-11
Teléf: 445707 - 445568 - 534591
Fax:580260
E-mail: sereum@jupiter.espoltel.net

Si su mundo
se desinfla por



causa de la
depresión...



FLUOXETINA

ROWEXETINA®

COMPRIMIDOS 20 mg.

...le devuelve el deseo de vivir!



LABORATORIOS
ROWE

