

VOL. 7 - Nº 1 - JULIO 2001

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA S.E.R.

SOCIEDAD ECUATORIANA
DE REUMATOLOGÍA



Reumatología al Día

- *Anti-B2 glicoproteína I en Lupus Eritematoso Sistémico*
- *Terapias Biológicas en Artritis Reumatoide*
- *Bisfosfonatos en Osteoporosis: Actualización*
- *Lupus Eritematoso Sistémico y Embarazo*
- *Granulomatosis de Wegener: Casos Clínicos*



la combinación ideal para el tratamiento de la

OSTEOPOROSIS

Nuevo!

en osteoporosis...

FIXOPAN[®]
alendronato sódico 10mg

EL ALENDRONATO SÓDICO IDEAL POR SU CALIDAD Y PRECIO



Calcibon[®]
con Vitamina
Citrato de Calcio 950 mg con 200 UI de Vitamina D

Usted puede solicitar mayor información acerca de Fixopan[®] a GRUPO FARMA DEL ECUADOR S.A.:
Teléfono: 443 034 - 442 201 - 442 711 Fax: 252 210 Casilla 17-11-6445
Río Coca 2027 y Amazonas, Edif. Droira 2do piso. Quito - Ecuador



Innovación, Calidad y Economía al Servicio de la Salud



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 ÁLVAREZ

SECRETARIO

DR. RÓMULO VILLACÍS TAMAYO

TESORERO

DR. ANGEL LEIVA MONTERO

VOCALES

DR. EFRAÍN MALDONADO

DR. WILSON MAITTA

DR. CLAUDIO GALARZA

DR. JUAN NÓÑEZ

DR. JOSÉ GONZÁLEZ P.

DR. FERNANDO VINTIMILLA

© 2001 SOCIEDAD ECUATORIANA DE REUMATOLOGÍA
DERECHOS RESERVADOS
APARTADO POSTAL: 09-01-10178
GUAYAQUIL - ECUADOR

SUMARIO

Editorial

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS

Dr. Mario Moreno A. 2

ANTI-B2 GLICOPROTEINA I EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Zurita-Gavilanes Luis,
Moreno Alvarez Mario,
González Paredes José,
Rueda López Roberto. 3

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE

Claudio Galarza Maldonado. 8

BISFOSFONATOS EN OSTEOPOROSIS ACTUALIZACION

Dr. José J. González Paredes,
Luis Zurita Gavilanez,
Mario Moreno Alvarez. 14

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

Dra. Sara Vargas López. 27

GRANULOMATOSIS DE WEGENER CASOS CLINICOS

Mario Moreno Alvarez,
Luis Zurita Gavilanez,
Dr. José J. González Paredes. 34

FOTO DE PORTADA:

ECUADOR , SUD-AMERICA
Línea Ecuatorial, latitud 0,0
Equatorial Line, Latitud 0,0



Editorial

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS

La publicación de este nuevo volumen de "Reumatología al Día" coincide con la realización del VIII Congreso Ecuatoriano de Reumatología en la ciudad de Quito y con la "Reunión de Consenso" de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) sobre "Síndrome Antifosfolípidos" (SAF). Este interesante síndrome, descrito por primera vez por GRV Huges en 1983, ha venido a revolucionar y también a complicar más aún el conocimiento de las enfermedades autoinmunes. Se caracteriza por trombosis arteriales y/o venosas recurrentes, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia asociados a la presencia de los Anticuerpos Antifosfolípidos, considerándose como tales al Anticoagulante Lúpico, los Anticuerpos Anticardiolipina y más recientemente la anti-B2 glicoproteína 1 (anti-B2GP1). El SAF puede ser primario, cuando no se asocia a ninguna otra enfermedad o, secundario, cuando se asocia a otras colagenopatías, en particular Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Dada la amplia variedad de manifestaciones clínicas con que puede asociarse, llámense neurológicas, cardiológicas, hematológicas, dermatológicas, ginecológicas, etc, el SAF compromete a una serie de especialidades médicas por lo que se hace necesario que tanto los médicos generales y especialistas tengan conocimiento del mismo. De ahí que la SER, interesada en la difusión de temas médicos de actualidad como el SAF y aunque existe aún mucha controversia sobre su verdadera epidemiología, patogénesis, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, ha creído conveniente realizar este consenso para, unificando criterios, dar a conocer los conceptos básicos y más actuales de este síndrome y resumir la abundante información que día a día se publica sobre el mismo.

En este mismo volumen se publican además dos artículos relacionados con el SAF. En el primero, Zurita y col analizan la prevalencia de anticuerpos anti-B2GP1 en una población de 156 pacientes con LES. Ellos encuentran una prevalencia de anti-B2GP1 de 21% y una asociación significativa de la misma con trombosis y pérdida fetal recurrente. Al igual que otros estudios, se encuentra que anti-B2GP1 es menos sensible pero a su vez más específica para detectar fenómenos trombóticos. En el segundo artículo, Vargas S. hace una revisión actualizada de LES y embarazo analizando tanto las complicaciones maternas y fetales propias del LES y asociadas al SAF; así mismo se discuten las principales conductas terapéuticas.

Esperamos que este nuevo volumen de "Reumatología al Día" le sea de utilidad para actualizar sus conocimientos sobre trastornos autoinmunes. En el próximo volumen seguramente estaremos publicando los resúmenes del Consenso. Hasta tanto, y a nombre de todos quienes hacemos la SER, les damos la más cordial bienvenida a este Primer Congreso del Nuevo Milenio.

Dr. Mario Moreno A.
Editor asociado



ANTI-B2 GLICOPROTEINA I EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

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

Resumen

Objetivo: Encontrar la prevalencia de anti-B2 glicoproteína 1 (anti-B2GP1) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), estudiar su correlación clínica, sensibilidad y especificidad con relación a trombosis.

Material y Métodos: Se estudiaron los sueros de 156 pacientes con LES seleccionados de acuerdo a las consultas rutinarias realizadas entre enero de 1999 y diciembre de 2000. Todos los sueros fueron testificados en nuestro laboratorio para anti-B2GP1 (Elisa), lupus anticoagulante (LAC) por prueba de tiempo de veneno de víbora de Russell y anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM (Elisa). Los pacientes fueron registrados en un cuestionario creado para el efecto con datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

Resultados: 143 (92%) de nuestros pacientes fueron mujeres y 13 (8%) fueron varones. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 28.2 años y la duración media de la enfermedad fue de 6.4 años. 41 de 156 (26%) de nuestros pacientes tenía positivo algún isotipo de aCL, 32 (21%) fueron positivos para anti-B2GP1 y 28 (18%) para LAC. De los 41 pacientes positivos para aCL, 26 (63%) tenían anti B2GP1; 15/21 (37%) tenían únicamente aCL; sólo 3 pacientes tuvieron anti-B2GP1 sin aCL y sin LAC. La presencia simultánea de aCL IgG y anti-B2GP1 estuvo asociada con trombosis, pérdida fetal, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica, todos con diferencia significativa ($p < 0.05$). La presencia de aCL IgM en ausencia aCL IgG o anti-B2GP1 no tuvo correlación significativa con las variables antes mencionadas. aCL IgG fue más sensible que anti-B2GP1 para detectar trombosis (0.6 vs 0.4), pero anti-B2GP1 en cambio fue más específica (0.85 vs 0.76). En presencia de aCL IgG el OR para trombosis fue de 3.9, y de 14 para pérdida fetal; para anti-B2GP1 el OR para trombosis fue de 6 y 21 para pérdida fetal.

Conclusiones: aCL IgG es más sensible que anti-B2GP1 para detectar trombosis o pérdida fetal, mientras que anti-B2GP1 es más específica.

Palabras claves: Anti-B2-Glicoproteína 1 - Anticuerpos anticardiolipina- Lupus Eritematoso Sistémico.

Summary

Objective.- To determine the prevalence of anti-B2GP1 in SLE patients and to study its clinical correlations, sensitivity and specificity, particularly in relation to thrombosis.

Material and methods.- Sera from 156 SLE patients attending to INREUMI from January 1999 to December 2000 were studied. All sera were tested for anti-B2GP1 (Elisa), Lupus Anticoagulant by Russell Viper Venom Time and anticardiolipin antibodies (aCL) IgG and IgM isotypes (Elisa). Demographic, clinical and laboratory data were registered in a predefined questionnaire.

Results.- 143 (92%) of our patients were women and 13(8%) were men. Mean age at diagnosis was 28.2 y and mean disease duration was 6.4 y. 41/156 (26%) patients were positive for any aCL isotype, 32 (21%) for anti-B2GP1 and 28 (18%) for LAC. Of 41 aCL positive patients, 26(63%) had anti-B2GP1; only 3 patients had anti-B2GP1 without aCL or LAC. aCL IgG and anti-B2GP1 had both a positive correlation with thrombosis, fetal loss, thrombocytopenia, livedo reticularis and hemolytic anemia (all with $p < 0.05$). aCL IgM without aCL IgG or anti-B2GP1 didn't have correlation with any of the analyzed clinical variables. aCL IgG was more sensitive than anti-B2GP1 for thrombosis (0.6 vs 0.4) but anti-B2GP1 was more specific (0.85 vs 0.76). The OR of having thrombosis or fetal loss for patients who were aCL IgG positive was 3.9 and 14 respectively, and 6 and 21 for patients who were anti-B2GP1 positive.

Conclusions.- For detecting thrombosis and fetal loss, aCL IgG is more sensitive than anti-B2GP1 while anti-B2GP1 is more specific.

Key words: Anti - B2 - Glycoprotein 1 - Anticardiolipin Antibodies - Systemic Lupus Erythematosus

Correspondencia:

Dr. Luis Zurita G

Coronel 2207 y Cañar. Of. 10

Telef: 445707 445568 Fax 580260

E-mail: luzurita@gye.satnet.net

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es la asociación de



trombosis a cualquier nivel de la micro circulación asociado a anticuerpos antifosfolípidos autoinmunes (anti-aPL) como son el Lupus Anticoagulante (LAC), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) que ligan cofactor y la anti Beta 2 glicoproteína 1 (anti-B2GPI), esta última descrita en 1994 (1). Este síndrome puede presentarse de forma aislada, en cuyo caso se denomina SAF primario; algunos lo llaman Síndrome de Hughes en honor a Graham Hughes. En otras ocasiones se asocia a otras enfermedades autoinmunes, especialmente Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en cuyo caso se lo llama SAF secundario (2-5). El SAF es diagnosticado por la presencia de trombosis arteriales o venosas y/o pérdidas fetales recurrentes asociados a la presencia de por lo menos 1 de los anticuerpos antifosfolípidos autoinmunes mencionados (6).

Los aCL están presentes en porcentaje variable en población sana. Una prevalencia del 7.5% fue reportada inicialmente en mujeres californianas del sur este (7), mientras que en un estudio en 1449 embarazadas sanas estuvieron presentes en 1.79% para la aCL IgG y 4.3% para la aCL IgM (8). En población añosa sana con edad media de 70 años ha sido reportado en 12% comparado con 2% en población joven (9). Estos datos pueden sugerir que los aCL pueden estar asociados a un defecto del sistema inmune relacionado con la edad.

Los aCL puede también estar presente en algunas enfermedades infecciosas o relacionados con fármacos, pero en estas condiciones no se asocia a trombosis, seguramente porque este tipo de aCL no reconoce la epitope del cofactor que se requiere para producir trombosis (anti-B2GPI), o se trata de un anticuerpo con diferente especificidad antigénica. Las enfermedades infecciosas asociadas a aCL son predominantemente virales como HIV, EBV, Parvovirus, Hepatitis A, B y C, Rubéola, Paperas, Sífilis, enfermedad de Lyme, e infecciones crónicas como Tuberculosis, Lepra, etc (10-19).

En todo caso a los aCL que se asocian a trombosis los llamaremos aCL autoinmunes o cofactor dependiente porque reconocen la epitope de B2-Glicoproteína 1. Cabe mencionar que desde el punto de vista de su determinación rutinaria en el laboratorio no es posible diferenciar los aCL asociados o no a trombosis.

Anti-B2GPI, descrito en 1994 (1) es un anticuerpo más específico para detectar trombosis, y solo en raras ocasiones se lo encuentra en enfermedades infecciosas, por lo que puede tener una utilidad complementaria en el diagnóstico de SAF.

Los aCL autoinmunes y el LAC son anticuerpos asociados con gran riesgo de desarrollar trombosis,

pérdida fetal recurrente y trombocitopenia (20-22), manifestaciones que conforman el SAF. Muchos investigadores han encontrado una gran correlación entre aCL y anti-B2GPI. Otros han demostrado mayor especificidad de anti-B2GPI en detectar manifestaciones de SAF (23-25), pero hasta la fecha ningún estudio ha demostrado que anti-B2GPI pueda desplazar a los aCL en el diagnóstico de SAF.

La prevalencia de los aCL en LES es variable, encontrándose reportes con rango entre 6 y 80% dependiendo de los estudios (26-28). La variabilidad puede resultar de diferente sensibilidad del ensayo, selección de pacientes, diseño del estudio y diferencias étnicas, lo que no permite comparar los diferentes trabajos. Estudios más consistentes demuestran que un 30-40% de pacientes con LES tiene aPL y que un tercio de estos desarrollan SAF (29).

Por otra parte la prevalencia de anti-B2GPI en LES, aunque también variable, tiene menos reportes en los que se haya considerado la población general, pues la mayoría de trabajos han sido reportados en pacientes con y sin SAF.

El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de anti-B2GPI en nuestra población de pacientes con LES, y conocer su utilidad y limitaciones en la detección de trombosis y otras manifestaciones de SAF.

Material y Métodos

Pacientes.- 156 pacientes que reunían los criterios del Colegio Americano de Reumatología para LES (30), que se controlan en nuestro Instituto (INREUMI) y que acudieron a consultas rutinarias entre enero de 1999 y diciembre de 2000 ingresaron a este estudio. A todos se les determinó anti-B2GPI por técnica de Elisa (Kit comercial de INOVA, San Diego-California) y que contenía los isotipos IgG, IgA, IgM. aCL de tipo IgG e IgM también se determinaron por Elisa (INOVA); Lupus anticoagulante se determinó utilizando el tiempo de veneno de víbora de Russell (American Diagnostic).

Los pacientes fueron incluidos prospectivamente en un cuestionario creado para el efecto en el que se incluyeron datos demográficos, manifestaciones clínicas, eventos trombóticos, historia de abortos y otras manifestaciones clínicas de SAF.

Anti-B2 Glicoproteína 1.- Anti-B2GPI fue realizado de acuerdo a procedimientos estándar de Elisa. El Kit contenía de forma conjunta los 3 isotipos de anti-B2GPI (G,A,M) Se consideró positiva cuando su Densidad Óptica superaba 3DS de la media normal, la que fue obtenida en nuestro laboratorio en 50 voluntarios sanos. Cinco controles normales fueron



incluidos en cada plato cada vez que el ensayo fue realizado.

Anticuerpos Anticardiolipina. - En todos los sueros se determinaron aCL de tipo IgG e IgM. Los resultados fueron reportados en GPL y MPL y los valores normales fueron considerados < 15 para la el subtipo IgG y < de 10 de para el subtipo IgM. Los valores superiores a estas cifras son considerados positivos medios y altos ,al tener un valor de >5 DS sobre el valor normal obtenido en nuestra población de control de 40 voluntarios sanos.

Lupus Anticoagulante.- Para determinarlo se utilizó el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, utilizando un Kit especial de American Diagnostic.

El análisis estadístico fue practicado utilizando el programa SAS software. Se utilizó Chi cuadrado para valorar la significancia de las diferentes variables (análisis univariable) y la t de Student para valorar la diferencia entre las medias. Sensibilidad, especificidad y Odds Ratio (Razón de momios) (OR) fueron determinados por tablas de contingencia. El valor diagnóstico del ensayo fue evaluado al calcular la sensibilidad y especificidad de la misma. La significancia estadística fue considerada cuando el nivel alfa era < 0.05.

RESULTADOS

143 pacientes (92%) fueron mujeres, 13 (8%) hombres. La edad promedio al momento del diagnóstico de LES fue de 28.2 años (rango 8 - 68 años); la duración media de la enfermedad fue de 6.4 años (rango 1 - 23 años). No existió diferencia significativa entre ambos sexos con relación a duración de enfermedad o edad al momento del diagnóstico.

41/156 de nuestros pacientes (26%) fueron positivo para algún isotipo de aCL, los que se distribuyeron así: 31/156 (20%) fueron positivos para aCL IgG y 22/156 (14%) para aCL IgM. Si sólo consideramos los 41 pacientes con aCL, observamos que aCL IgG se encontró presente en el 75% de nuestros pacientes (31/41), y aCL IgM en el 54% (22/41).

La presencia simultánea de los 2 isotipos de aCL se encontró en 12/41 de nuestros pacientes (29%). 32 pacientes (20,5%) fueron positivo para anti-B2GPI y 28 pacientes (18%) tenían LAC positivo (Tabla 1). Las diferencias por sexo no fueron significativas.

De los 41 pacientes positivos para aCL , 26 (63%) fueron también positivos para anti-B2GPI. 15/41 pacientes (37%) tuvieron únicamente algún isotipo de aCL sin anti-B2GPI. 3 pacientes fueron positivos

Tabla 1.- Distribución de aCL y anti-B2GPI en pacientes con LES.

	Total= 156
Algún isotipo de aCL	41 (26%)
aCL IgG	31 (20%)
aCL IgM	22 (14%)
aCL IgG + aCL IgM	12 (7,7%)
anti-B2GPI (G,M,A)	32 (20,5%)
Lups Anticoagulante	28 (18%)

Tabla 2.- Manifestaciones clínicas de SAF en pacientes con aCL.

	aCL IgG + n=31	aCL IgG - n=113	aCL IgM + n=10	aCL IgM - n=113
Trombosis	7(23%)*	8(7%)	1(10%)	8(7%)
Pérdida fetal	6(19%)**	1(1%)	0	1(1%)
Trombocitopenia	9(29%)**	11(10%)	1(10%)	11(10%)
Anemia Hemolítica	7(23%)*	6(5,3%)	2(20%)	6(5,3%)
Livedo Reticularis	8(26%)*	10(9%)	0	10(9%)

* p<0.05 **p=0.03

Tabla 3.- Manifestaciones clínicas de SAF en pacientes con anti-B2GPI

	anti-B2GPI + n=32	anti-B2GPI - n=124
Trombosis	11(34%)*	9(7%)
Pérdida fetal	7(22,5%)*	1(<1%)
Trombocitopenia	10(31%)*	10 (8%)
Anemia Hemolítica	7 (22,5%)*	7 (6%)
Livedo Reticularis	8 (25%)*	10 (8%)

* p<0.05



únicamente para anti-B2GPI, uno de ellos con una Densidad Óptica (>5DO). 3 pacientes fueron positivos para LAC y anti- B2GPI.

Los datos clínicos de los 156 pacientes fueron estudiados, y analizados en 3 grupos. El primer grupo lo conformaron 113 pacientes con aCL negativos, el segundo grupo de 31 pacientes aquellos que tenían aCL IgG, y el tercer grupo de 10 pacientes solamente con aCL IgM.

La presencia de aCL IgG estuvo asociada a trombosis ($p<0.05$), pérdida fetal ($p=0.03$), trombocitopenia ($p=0.03$), anemia hemolítica a ($p<0.05$) y livedo reticularis ($p<0.05$). La positividad de aCL IgM en ausencia de IgG no mostró asociación con ninguna de las manifestaciones anteriores (Tabla 2)

32 pacientes fueron positivo para anti-B2GPI en alguno de los isotipos (G,A,M). La presencia de estos anticuerpos se correlacionó con trombosis ($p<0.001$), pérdida fetal ($p<0.0001$), trombocitopenia ($p<0.05$), livedo reticularis ($p<0.001$) y anemia hemolítica ($p<0.05$) (Tabla 3).

aCL IgG fue más sensible que anti-B2GPI en detectar trombosis (0.6 vs 0.4) y pérdida fetal (0.85 vs 0.76). Anti B2GPI fue más específica que los aCL en detectar trombosis (0.85 vs 0.76), y pérdida fetal (0.86 vs 0.77). En presencia de aCL IgG, el OR para trombosis fue de 3.9 y para pérdida fetal fue de 14. La presencia de anti-B2GPI mostró un OR para trombosis de 6, y para pérdida fetal de 21.

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio con relación a prevalencia de aCL en LES es parecido al de otros trabajos(28) aunque es diferente al reporte anterior de nuestro grupo (29) en el que encontramos una prevalencia del 47% para aCL IgG y 30% para aCL IgM, explicado porque en dicho trabajo consideramos como positivos los títulos bajos (>2SD) recomendados hasta ese entonces por los International Workshops. En este trabajo consideramos únicamente como positivos los títulos medios y altos (>5DS) lo que bajó la prevalencia en LES sin necesariamente perder sensibilidad para el diagnóstico de SAF.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other antiphospholipid antibodies. *Blood* 1994; 84: 2854-2867
- 2.- Cabledes J, Cabral AR, Marcón Segovia D. Clinical manifestation of the antiphospholipid syndrome in patient with systemic lupus erythematosus associated more strongly with anti-B2-Glycoprotein I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995; 22: 1899-1906

Nosotros encontramos una prevalencia de anti-B2GPI de 21%; lamentablemente no hay muchos reportes de este anticuerpo en población no seleccionada de pacientes con LES. Cucurrull y col. (28) en un trabajo en pacientes lúpicos no seleccionados y en población parecida (Colombiana) y diferente a la nuestra (Española) reportan 21 y 18% respectivamente, una prevalencia parecida a la nuestra.

Puurunen y col. (30) detectaron 31% de positividad de anti B2GPI de tipo IgG en 139 pacientes con LES no seleccionados en Finlandia. Teixedo (31) encontró 20.2% para anti B2GPI isotipo IgG o M en 79 lúpicos españoles. Tsutsumi (32) encontró 10.1% para IgG y 5.8% para IgM en población de LES japonesa. Existen otros reportes de anti-B2GPI pero en individuos con SAF primario o Secundario (23,33) o en pacientes con aCL positiva o negativa (2,3) habiéndose encontrado una prevalencia variable.

En general los estudios realizados han demostrado buena correlación entre aCL y anti- B2GPI en porcentajes variables del 49 al 75%. En nuestro trabajo fue de 63%. En algún trabajo este índice de correlación es mayor (32) pero porque se consideran únicamente los aCL dependiente de anti- B2GPI, y no como en nuestro caso o los anteriormente mencionados en que consideramos los aCL dependientes y no del cofactor.

Pacientes con anti-B2GPI positivo y aCL negativo más manifestaciones de SAF han sido reportados (2,3,23,34). Uno de nuestros pacientes tenía anti-B2GPI a títulos elevados sin aCL y manifestaciones evidentes de SAF. Al igual que en otros estudios, en el nuestro se demuestra la fuerza de predicción de la aCL IgG en detectar fenómenos trombóticos.

Conclusiones.- aCL subtipo IgG es un arma útil para detectar fenómenos trombóticos que conforman el SAF. Desafortunadamente también ciertas infecciones o drogas inducen aCL no dependientes de cofactor (B2GPI) y por lo tanto no relacionada a trombosis. La determinación de anti-B2GPI nos va a permitir identificar aquellas aCL que son cofactor dependiente y por lo tanto mayormente relacionadas con fenómenos trombóticos lo que puede ser útil en la investigación de SAF en pacientes con LES. La estandarización de esta prueba es necesaria para que los resultados de diferentes trabajos puedan ser comparados.



- 3.- Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. Antibodies to phospholipid free B2 glycoprotein I in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22:1894-1898
- 4.- Martinuzzo ME, Forastiero RR, Carreras LO. Anti-B2 glycoprotein I antibodies: detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 1995; 89:397-402
- 5.- McNally T, Mackie IJ, Machin SJ, Isenberg DA. Increased level of B2-glycoprotein I antigen and B2-Glycoprotein binding antibodies are associated with thrombosis in patient with SLE and primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995; 34:1031-1036
- 6.- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. The antiphospholipid syndrome, history, definition, classification and differential diagnosis. In Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Eds the antiphospholipid syndrome. Boca Raton FL: CRC Press; 1996:3-12
- 7.- Kalunian KC, Peter JB, Middlekauff HR, et al. Clinical significance of a single test of anticardiolipin antibodies in patients with SLE. *Am J Med* 1998; 85:602-608
- 8.- Harris EN, Spinatto JA. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1272-1277
- 9.- Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, et al. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16: 623-625
- 10.-Cohen AJ, Phillips TM, Kesler CM. Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104:175-180
- 11.- Bloom EJ, Abrams DL, Rodgers SG. Lupus anticoagulant in patient with AIDS. *Ann Intern Med* 1986;256:491-493
- 12.- Canoso RT, Zon LI, Groopman JE. Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection. *Br J Haematol* 1987; 65:405-408
- 13.-Misra R, Venables PJW, Watkins RP, et al. Autoimmunity to cardiolipin in infectious mononucleosis. *Lancet* 1987; 2:629
- 14.- Gratacos E, Torres PJ, Vidal J, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in pregnancies complicated by parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn* 1995; 15:1109-1113
- 15.- Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, et al. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;41:8-15
- 16.- Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, et al. Used of an enzyme-linked Immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patient with syphilis or autoimmune disorders. *J Infect Dis* 1988;31: 1052-1056
- 17.- Santiago MB, Cossermelli W, Turia ME, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. *Clin Rheumatol* 1989; 8:23-28
- 18.- Mackworth-Young CG, Harris EN, Steere AC, et al. Anticardiolipin antibodies in Lyme Disease. *Arthritis Rheumatism* 1988; 31: 1052-1056
- 19.- Furukawa S, Kashiwara-Sawami M, Imamura S, et al. Evaluation of anticardiolipin antibody in sera of patient with lepromatous leprosy. *Arch Dermatol Res* 1988; 278:317-319
- 20.- Harris EN et al. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153-2156
- 21.- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus Erythematosus and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112:682-689
- 22.- Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus Erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:353-365
- 23.- Day HM, et al. Autoantibodies to B2-glycoprotein I in systemic Lupus Erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: Clinical correlation in comparison with other antiphospholipid antibody tests. *J Rheumatol* 1998; 25:667-674
- 24.- Guern J, Feighery C, Sim RB, Jackson J. Antibodies to B2-glycoprotein I: a specific marker for antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Immunol* 1997; 129:499-506
- 25.- SanMarcó M et al. Prevalence and clinical significance of Ig G isotype and B2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: a comparative study with anticardiolipin antibodies. *J Lab Clin Med* 1997; 129:499-506
- 26.- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE. *Lancet* 1983; 2:1211-1214
- 27.- Loizou S, McCrea JD, Rudge A, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62:738-745
- 28.- Cucurull E, Espinoza L, Mendez E, et al. Anticardiolipin and anti-B2-glycoprotein I in patients with systemic lupus Erythematosus: Comparison between colombians and Spaniards. *Lupus* 1999; 8:134-141
- 29.- Zurita L, Moreno M, Gonzalez J, et al. Perfil clínico y de laboratorio de 106 pacientes con Lupus. *Reumatología al día* 1998.
- 30.- Purunen M, et al. Antibodies to antiphospholipid binding plasma proteins and occurrence of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunopathol* 1996;80: 16-22
- 31.- Teixido M, et al. Anti-B2-glycoprotein I antibodies: a useful marker for the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheum* 1997; 36:113-116
- 32.- Tsutsumi A, et al. Antibodies to B2-glycoprotein I and clinical manifestation in patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1996; 3:1466-1474
- 33.- Amengual O, et al. Specificity of ELISA for antibody to B2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheum* 1996; 35: 1239-1243
- 34.- Ordí-Ros J, et al. Anti-B2glycoprotein I antibodies. Relationship with antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Med Clin (Barc)* 1995;104:245-248



TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATÓIDE

CLAUDIO GALARZA MALDONADO, HOSPITAL MONTE SINAI
CENTRO DE INMUNOREUMATOLOGÍA Y OSTEOPOROSIS DEL AUSTRO (CIROA)
CUENCA - ECUADOR

PALABRAS CLAVES: Artritis Reumatoide -
Terapias biológicas - Anti-TNF α

Correspondencia: Dr. Claudio Galarza M.
P.O.BOX 01-05-1823 Cuenca- Ecuador
e-mail: claudiogalarza@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Hoy en día está plenamente aceptado que la Artritis Reumatoide (AR) no es una enfermedad "benigna", y que los pacientes que la padecen están expuestos a una discapacidad funcional progresiva, que implica un aumento considerable de la morbilidad y el gasto sanitario tanto directo como indirecto. Sabemos además, que el tratamiento actual es insatisfactorio en la mayoría de los pacientes, pues no modifica la evolución de la enfermedad, sino, en el mejor de los casos, retrasa su progresión.

Las terapias biológicas son el resultado de los avances conseguidos en los últimos años en la comprensión de los mecanismos patogénicos de la AR y en la aplicación de la biotecnología en el desarrollo de terapias dirigidas específicamente contra células y moléculas que participan en los procesos autoinmunes de la enfermedad.

Este artículo revisará las terapias biológicas que ya han sido aprobadas para el manejo de la enfermedad, así como otras, que se encuentran en diferentes fases de investigación.

DEPLECIÓN E INHIBICIÓN DE CÉLULAS -T

Existen diferentes evidencias que apoyan la importancia de las células T CD4 en la patogénesis de la AR:

- 1) La prevalencia de linfocitos CD4 en las lesiones sinoviales en fases tempranas de la enfermedad.
- 2) La inducción de artritis experimental en animales mediante la transferencia de células T.
- 3) La mejoría de ciertos pacientes que recibieron intervenciones deplecionantes de células T, como el drenaje del conducto torácico, la irradiación total de ganglios linfáticos y la linfoplasmaféresis.
- 4) Respuestas favorables al tratamiento con ciclosporina A, que bloquea la función de las células T (1).

ANTI- CD4.

La utilización de diversos anticuerpos contra la molécula CD4 se ha basado en los siguientes posibles

mecanismos de acción: 1)depleción de células T, 2)bloqueo del efecto coestimulador de esta molécula durante la presentación antigénica o 3)transmisión de un efecto inhibitorio a los linfocitos T CD4+ (2). Se han realizado estudios controlados y no controlados con anticuerpos monoclonales (aM) en pacientes con AR en diferentes regímenes y dosificaciones, pero la mayor parte de estos no han mostrado diferencias en eficacia en comparación con placebo (3-7). Las diferencias de dosificación y de especificidad antigénica entre los diversos tipos de aM utilizados podría explicar algunas de las discrepancias observadas en los diferentes estudios. Aparentemente, la disminución en el número de células T no producen un estado de inmunosupresión significativa. Aunque un paciente falleció a consecuencia de una infección pulmonar por *Pneumocystis carinii* y *Staphylococcus aureus* después de la utilización de esta terapia, es necesario acotar, que el mismo se encontraba bajo un régimen concomitante de metotrexato y corticoesteroides(8).

ANTI-CD5

El tratamiento con aM anti-CD5 fue propuesto como una alternativa en el tratamiento de la AR, buscando atacar a subpoblaciones linfocitarias de tipo T y B. Se utilizó un anticuerpo monoclonal de origen murino conjugado con la cadena A de la ricina (toxina de origen vegetal). Este inmunocombinado al unirse al receptor CD5 se internaliza en la célula, inhibiendo a la función ribosómica y, por ende, la síntesis proteica (9). Los estudios abiertos realizados inicialmente mostraron resultados positivos, aunque la respuesta clínica disminuía con el tiempo y a la administración posterior se producían anticuerpos anti-ratón. Con posterioridad estudios multicéntricos doble ciego frente a placebo no demostraron beneficio. Es importante añadir, que se obtuvo una respuesta positiva del 50% en el grupo placebo (10).

ANTI-CD7

El CD7 es una proteína de membrana presente en un 70% de las células T. Se han utilizado anticuerpos murinos y quiméricos contra CD7 en pacientes con AR, sin que se haya logrado resultados significativos.



A pesar de que logra una depleción importante, ésta no se correlaciona con una mejoría clínica. Debido a su pobre respuesta y los efectos secundarios que produce, esta línea de investigación no ha avanzado (11).

INHIBICIÓN DE LA ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS T

Los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la activación de los linfocitos T, así como de la estructura de las moléculas que participan en este proceso, han permitido desarrollar líneas de investigación dirigidas a modificar la respuesta mediada por células T.

El linfocito T CD4 para su estimulación depende de dos mecanismos. El primero, es antígeno dependiente y se produce durante la unión del receptor de células T (RCT) con el antígeno y el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, formando así el complejo trimolecular (CTM).

El segundo mecanismo, es antígeno independiente y se produce de la unión de moléculas presentes en la célula presentadora de antígeno (CPA), (B7.1, B7.2, GP39) y en las superficies celulares del linfocito T (CD28, CD40, CTLA-4).

La activación antigénica específica de los linfocitos T está además influida por varias moléculas de adhesión, presentes en la CPA (LFA-3, ICAM-1, ICAM-2, VCAM), y en el linfocito T (CD2, LFA-2, VLA-4).

El efecto agregado de la coestimulación es necesario para la producción de una respuesta inmune adecuada. De no producirse correctamente, esto llevará a un estado de anergia (Fig. 1).

Cada una de las moléculas implicadas en el proceso puede ser utilizada como diana terapéutica, dirigida a modificar la respuesta inmune.

Se están ensayando varias clases de anticuerpos

monoclonales dirigidos a diferentes tipos de moléculas que participan en la coestimulación linfocitaria en modelos experimentales (12). Al parecer, son eficaces en la etapa de inducción de la enfermedad, siendo más discutible su provecho en la enfermedad establecida, que es donde tendrían su aplicación en la especie humana.

TERAPIAS ANTICITOCINAS

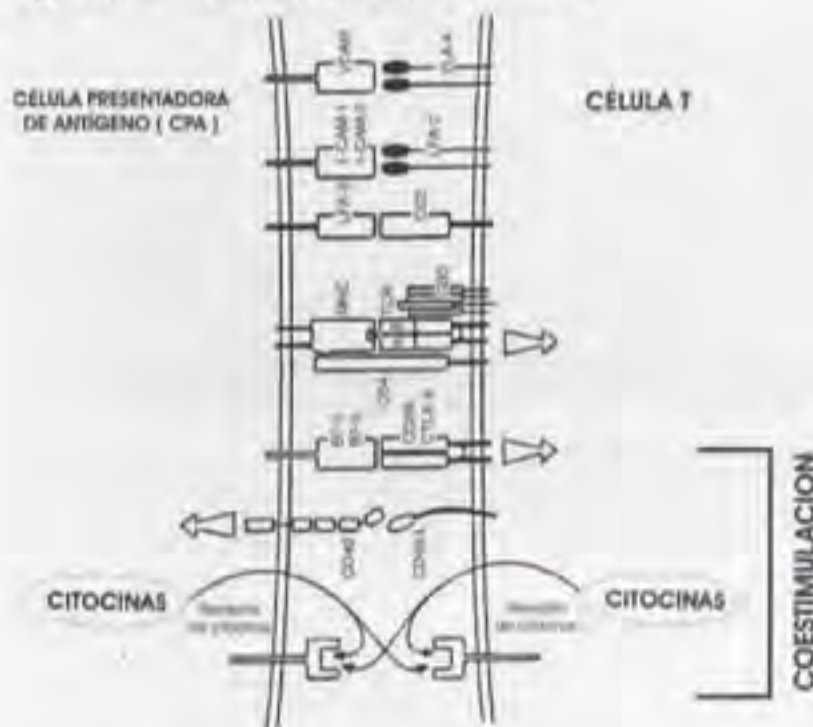
La tecnología del ADN recombinante (molécula de ADN en donde se ha insertado un ADN exógeno) ha hecho posible la clonación de citocinas y sus receptores, permitiendo así la identificación de la expresión de estas, en los pacientes con AR y, en consecuencia, el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Debido al gran número de citocinas expresadas en los pacientes ha sido necesario el estudio de la regulación de dichas moléculas con el objeto de desarrollar dianas específicas para el tratamiento.

Tratamiento con el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra).

La IL-1 es una citocina importante en la patogénesis de la AR debido a que algunas de sus propiedades biológicas resultan del incremento de la expresión de genes proinflamatorios. Además induce la proliferación y síntesis de metaloproteasas por los sinoviocitos, acelera la angiogénesis, incrementa la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-1 sobre el endotelio promoviendo la infiltración de células inmunocompetentes al espacio extravascular (13,14). La IL-1 ejerce un efecto artrítico en modelos experimentales (15) y se ha sugerido, en base de estos modelos, que la IL-1 podría tener un papel incluso más importante que el TNF- α en la erosión del cartilago articular en pacientes con AR (16,17).

La familia de los genes de la IL-1 la conforman tres miembros: la IL-1 α , IL-1 β y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). Las dos primeras son moléculas agonistas e influyen en varios tipos de células; el IL-1ra no desencadena reacción alguna, su acción se limita a competir con la IL-1 α y la IL-1 β bloqueando su función. Para que la acción biológica de la IL-1 α y la IL-1 β se produzca, es suficiente que estas ocupen el 5% de los receptores correspondientes, pero para bloquearlas son necesarias cantidades de IL-1ra de 100 a 500 veces en exceso (18). En la sinovial de los pacientes con AR se han detectado cantidades elevadas de IL-1 y IL-1ra, sin embargo, la proporción fue de 3,6 a 1,2 a favor de la IL-1 (19). Lógicamente, esta cantidad de IL-1ra es insuficiente para bloquear funcionalmente a la IL-1, por eso es que se ha hipotetizado que el IL-1ra se podría utilizar desde el punto de vista terapéutico.

Fig. No. 1 Activación de Células T.





Se han realizado estudios doble ciegos contra placebo en pacientes con el objeto de determinar el beneficio de la terapia con IL-1ra. Los resultados han demostrado que el IL-1ra es superior al placebo en el control de la actividad clínica de la AR, pero en forma moderada, siendo mayor el efecto en lo que respecta a la progresión radiológica de la enfermedad. Las radiografías evaluadas mediante el método de Larsen en 472 pacientes demostraron un incremento de 6,4% en el grupo placebo, en comparación con 3,8% en los pacientes tratados con IL-1ra (mejoría del 41%; $p = 0,03$) (20).

Actualmente se encuentra en fase de aprobación por la FDA un antagonista del receptor de IL-1 (Anakinra, Amgen Inc.). Se espera que esta se dé a finales de este año. De ser así, anakinra será el segundo tipo de terapia biológica aprobada, después de los bloqueadores de TNF en la terapia de AR.

Anti-TNF α

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citocina que juega un papel importante en la patogenia de la AR. Una producción elevada de TNF- α se ha encontrado en la sinovial de estos pacientes (21). In vitro, se ha demostrado que es capaz de inducir la producción de metaloproteasas, proliferación de sinoviocitos, angiogénesis y manifestaciones sistémicas, como astenia, fiebre, leucocitosis y síntesis de proteínas de fase aguda (22). Por su capacidad de inducir la producción de otras citocinas, como IL-6, IL-17, GM-CSF, M-CSF, e incluso IL-1 y TNF- α (función autócrina), parecería que el TNF- α ejerce una acción "jerárquica" dentro de la llamada red de citocinas y una inhibición de su acción daría, como resultado, un beneficio terapéutico en los pacientes con AR. En modelos experimentales de artritis se ha demostrado la importancia patogénica del TNF- α y la eficacia terapéutica de su inhibición (23).

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) ha aprobado, hasta la fecha, dos agentes biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide: etanercept e infliximab. Etanercept es una proteína de fusión de la porción soluble del receptor p75 del TNF, y el infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF- α .

En adición a la AR, el etanercept ha sido aprobado para el uso en pacientes con Artritis Crónica Juvenil poliarticular (24), y el infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn (25).

Infliximab

Inicialmente conocido como cA2, el infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF- α .

La molécula posee un 75 % de origen humano y un 25% murino, con lo que disminuye su inmunogenicidad en comparación con los anticuerpos monoclonales enteramente murinos. Se une con gran afinidad y especificidad al TNF- α , tanto en su forma soluble, como en la que se encuentra unida a la membrana celular (26).

Se han efectuado varios ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de infliximab en pacientes con AR. En el estudio de fase III con 428 pacientes denominado ATTRACT, el infliximab, utilizado concomitantemente con metotrexato, produjo una mejoría clínica significativa en pacientes con enfermedad activa resistente a los tratamientos convencionales y fue superior al tratamiento con metotrexato solamente. A las 30 semanas, el 50% de

TABLA 1.- Estrategias terapéuticas en A.R.

Inhibición de la función celular
Anti CD4 (deplecionantes y no deplecionantes)
Anti CD5 (CD5- plus, con ricina)
Anti CD7
Anti-IL2r (DAB486-2, con toxina diftérica)
Inhibición de la activación y proliferación de células T
Complejo CD28/B7
Complejo CD40L/CD40
Complejo CD2/CD58
Terapias anticitocinas
Anti TNF- α
Anti IL-1 (rHUIL-1RA, rHUIL-1R tipo I)
Anti IL-6
Citocinas recombinantes (antiinflamatorias)
IFN- γ
rHUIL-4, rHUIL-10
IL-13
Interacción de la presentación antigénica (Complejo HLA/TCR)
Bloqueo de la molécula HLA
Antagonismo del TCR (anticuerpos anti-TCR, vacunaciones con péptidos del TCR)
Vacunación con células T atenuadas
Tolerización antigénica
Modulación del tráfico celular
Anticuerpos anti-moléculas de adhesión



los pacientes que recibieron infliximab a la dosis de 3mg/kg y el 52% de los pacientes que recibieron 10mg/kg alcanzaron una respuesta de ACR 20, respuesta que fue significativamente mayor al compararla con los respondedores con metotrexato solo (20% de los pacientes)(27,28).

La reacción adversa más frecuente en los diferentes estudios fue la infección de vías respiratorias altas (20-33% frente al 16% en el grupo placebo) y la cefalea (20-25% frente al 10% en el grupo placebo). Las reacciones durante la infusión fueron leves y transitorias consistiendo en cefalea, náuseas, hipotensión o erupción cutánea. El número de eventos adversos serios fue similar en ambos grupos y, la frecuencia de infecciones serias (que requirieran hospitalización o comprometieran la vida del paciente) fue también similar. Un paciente presentó manifestaciones clínicas compatibles con lupus inducido por fármacos.

Estos estudios demuestran que el infliximab es un agente biológico efectivo en el control de los síntomas de la AR y, además, su posible efecto protector en la evolución radiológica de la enfermedad abre nuevas perspectivas en el manejo de estos pacientes.

Etanercept

Existen dos receptores para el TNF- α con pesos moleculares de 55kD (p55) y de 75kD (p75). Los receptores poseen tres porciones: extracelular, transmembrana y citoplasmática. La porción extracelular de los receptores, liberada en forma soluble (sTNF-R), actúa como antagonista funcional del TNF(29). El etanercept es una proteína de fusión que contiene dos cadenas idénticas monoméricas recombinantes humanas de la porción soluble del receptor p75 del TNF, unidas con dominios del fragmento Fc de la IgG1 humana. Cada molécula de etanercept puede unirse a dos de TNF- α (30). El etanercept, al unirse al TNF- α , lo inactiva biológicamente, lo cual conlleva a un beneficio terapéutico en los pacientes con AR. En dos estudios contra placebo con 168 y 234 pacientes con AR la administración subcutánea dos veces por semana demostró un efecto clínico positivo. El número de articulaciones inflamadas disminuyó en un 50%, luego de seis meses de tratamiento (31,32). En general, el etanercept ha sido bien tolerado, siendo las reacciones en el sitio de inyección las más frecuentes. Sin embargo, hace poco, los médicos de Estados Unidos y Europa fueron informados sobre casos de pancitopenia, anemia aplásica fatal y síndromes demielinizantes en un número pequeño de pacientes tratados con etanercept (33).

Terapia con citocinas antiinflamatorias

IL-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria, que inhibe la producción de monocitos y macrófagos. In vitro disminuye la producción de citocinas como la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . Esto otorgaría a la IL-10 propiedades inmunoregulatoras que podrían ser utilizadas en el tratamiento de la AR. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado a doble ciego, IL-10 recombinante fue administrada diariamente por vía subcutánea a pacientes con AR activa. Se demostró que el tratamiento es seguro y bien tolerado, aunque sin beneficios aparentes frente al placebo (34).

Tolerización antigénica

La tolerización oral ha sido propuesta como método de crear tolerancia periférica frente a ciertos antígenos. Esta puede ser inducida por mecanismos de supresión activa o por producción de una anergia clonal, dependiendo de la dosis y la frecuencia de la administración del antígeno. El método induce a células reguladoras que se activan de forma antígeno dependiente, pero que ejercen su acción independientemente (supresión bystander). Para que se produzca la acción reguladora, no es necesario administrar el antígeno supuestamente patogénico, sino cualquier otro capaz de inducir la supresión activa en el foco inflamatorio, inhibiendo la actividad de las células efectoras patogénicas. Los resultados de los estudios realizados en pacientes con AR, utilizando colágeno tipo II de pollo y colágeno de tipo bovino han dado resultados contradictorios (35,36).

Anti-moléculas de adhesión

La acción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio permite la migración de leucocitos activados hacia el torrente sanguíneo al sitio de inflamación. Se ha realizado un estudio clínico abierto en 32 pacientes con AR utilizando un anticuerpo monoclonal murino anti-ICAM-1, cuya expresión se encuentra elevada en tejido y líquido sinovial de estos pacientes. Si bien, se observó una mejoría del 50%, los efectos secundarios impidieron continuar con el tratamiento (37). Hacen falta más estudios para determinar el verdadero valor terapéutico de este tipo de tratamiento.

Conclusión

La artritis reumatoide es reconocida como una enfermedad severa que afecta considerablemente la



calidad de vida de los pacientes y acelera la mortalidad de los mismos (38). Los datos acumulados en la década de los ochenta, demostraron que la supervivencia a cinco años de los pacientes con AR, es similar a los que padecen de enfermedad de Hodgkin fase IV, o de una enfermedad coronaria de tres vasos (39). Es por esto,

además de que la terapia actual es empírica e insatisfactoria, que la utilización de las terapias biológicas que se encuentran aprobadas actualmente, y las que vendrán los próximos años nos permitirán mirar con mayor optimismo el futuro del tratamiento de la artritis reumatoide y otras patologías autoinmunes.

BIBLIOGRAFIA

- 2 Wallis WJ, Furst DE, Strand W, Keystone E. Biological agents and immunotherapy in rheumatoid arthritis In: Emerging therapies for rheumatoid arthritis - Rheumatic Disease Clinics of North America, WB Saunders, Vol 24, 3, 1998 : 539-531.
- 3 Kalden JR, Breedveld FC, Burkhardt H, Burmester GR. Immunological treatment of autoimmune diseases. *Adv Immunol* 1998; 68: 333-418.
- 4 Choy EHS, Chikanza IC, Kingley GH, Corrigan V, Panayi GS. Treatment of rheumatoid arthritis with single dose or weekly pulses of chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Scand J Immunol* 1992;36:291-298.
- 5 Moreland LW, Pratt PW, Mayes MD, Postlethwaite A, Weisman MH, Schnitzer T, et al. Double-blind, placebo-controlled multicenter trial using chimeric monoclonal antibody cM-T412 in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1586-1588.
- 6 Van der Lubbe PA, Dijkmans BA, Markusse HM, Nassander U, et al. A randomized Double-blind, placebo-controlled study of CD5 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1097-1106.
- 7 Wendling D, Radacot E, Wijdenes J and the French Investigators Group. Randomized Double-blind, placebo-controlled multicenter trial of murine anti CD4 monoclonal therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: S245.
- 8 Wendling D, Radacot E, Wijdenes J, et al. A randomized Double-blind, placebo-controlled multicenter trial of murine anti CD4 monoclonal therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1457-1461.
- 9 Moreland LW, Pratt PW, Bury RP, et al. Use of a chimeric anti-CD4 monoclonal antibody in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 307-318.
- 11 Fishwild DM, Strand V. Administration of an anti-CD5 immunocjugate to patients with rheumatoid arthritis: Effect of peripheral blood mononuclear cells and in vitro immune function. *J Rheumatol* 1994; 21: 596-604.
- 10 Olsen NJ, Brooks RH, Cush JJ, et al. A double-blind, Placebo-controlled study of anti-CD5 immunocjugate in patients of rheumatoid arthritis. The Xoma Investigator Group. *Arthritis Rheum* 1996;39: 1102-1108.
- 11 Kirkham BW, Thien F, Pelton BK, et al. Chimeric CD7 monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1348-1352.
- 12 Webb LMC, Walmsley MJ, Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 costimulatory pathway: Requirement for both B7-1 and B7-2. *Eur J Immunol* 1996;26:2320.
- 13 Brennan FM, Maini RN, Feldman M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20:133-47.
- 14 Dinarello CA, Moldawer JL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Amgen Inc.* 1999; 19:20.
- 15 Henderson B, Pettiper ER. Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumor necrosis factor alpha in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. *Clin Exp Immunol* 1989; 75:306-310.
- 16 Van den Berg WB. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. *Springer Semin Immunopathol*. 1998; 20: 149-64.
- 17 Joosten LA, Helsen MM, Saxne T, van De Loo FA, et al. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. *J Immunol* 1999; 163: 5049-5055.
- 18 Bresnihan B, Cummine G. Interleukin-1 receptor antagonists In: Emerging therapies for rheumatoid arthritis - Rheumatic Disease Clinics of North America, WB Saunders, Vol 24, 3, 1998 : 615-6258.
- 19 Firestein GS, Berger AE, Tracey DE et al. IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *J Immunol* 1992; 149: 1054-62.
- 20 Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-204.
- 21 Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990;144: 3347-53.
- 22 Feldman M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.



- 23 Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991; 10: 4025-31.
- 24 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342: 763-9.
- 25 Present DH, Rutgeers P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistula in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.
- 26 Choy EHS, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 907-916.
- 27 Maini R, St CE, Breedveld, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1032-9.
- 28 Lipsky PE, Desiree MFM, Van Der Heijde. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
- 29 Brockhaws M, Schoenfeld HJ, Schlaeger EJ et al. Identification of two types of tumor necrosis factor receptors on human cells lines by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3127-31.
- 30 Jacobs CA, Beckmann MP, Mohler K, et al. Pharmacokinetic parameters and biodistribution of soluble cytokine receptors. *Int Rev Exp Pathol* 1993; 34:123-135.
- 31 Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.
- 32 Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
- 33 Klippel JH. Biologic therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343: 1640-41.
- 34 Maini RN, Paulus H, Breedveld FC et al. RHUIL-10 in subjects with active rheumatoid arthritis: A phase I and cytokine response study. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (Supl): S224.
- 35 Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, et al Effects of oral administration of type II collagen in rheumatoid arthritis. *Science* 1993; 261: 1727-1730.
- 36 Steper J, Kary S, Sorensen H, et al. Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 41-51.
- 37 Kavanaugh AF, Davis LS, Nichols LA et al. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Arthritis Rheum* 1994; 37: 992-999.
- 38 Pincus T, Odell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999 Nov 16; 131: 768-74.
- 39 Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13: 841-5.



BISFOSFONATOS EN OSTEOPOROSIS: ACTUALIZACION

Dr. José J. González Paredes*, Luis Zurita Gavilanez**, Mario Moreno Alvarez.**
Servicio de Reumatología, Hospital Docente de la Policía Nacional G2* & INREUMI**,
Guayaquil, Ecuador

Correspondencia: Dr. José J. González Paredes
Hospital Miguel H. Alcívar, Chimborazo 3310 y Azuay, Piso 6 Of. 1 A
Teléfono: (593-4) 440782. E-mail: jgonzadr@jupiter.espoltel.net

RESUMEN

Los bisfosfonatos son drogas desarrolladas para el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas. Son compuestos no biodegradables y pobremente absorbidos. Entre el 20-80% de lo absorbido es fijado en la matriz ósea y puede permanecer por tiempo prolongado. Su principal acción es inhibir la resorción osteoclástica directa o indirectamente. Su uso terapéutico está restringido a estados hiperresortivos como la enfermedad de Paget, hipercalcemia del cáncer, metástasis ósea y osteoporosis postmenopáusicas e inducida por corticoides. En modelos animales, los bisfosfonatos aumentan la masa ósea, la resistencia vertebral y previenen la pérdida de hueso. En humanos también incrementan la masa del hueso, disminuyen los marcadores del remodelamiento y el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, especialmente con el alendronato y risendronato.

Palabras claves: Bisfosfonatos - Osteoporosis - Riesgo de fractura

INTRODUCCION

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos, que han sido desarrollados en las dos últimas décadas para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades óseas. Los bisfosfonatos se unen con gran avidez a los cristales de fosfato de calcio e inhiben su crecimiento, agregación y disolución. La gran afinidad de estos compuestos por el hueso mineral es la base para su uso como marcadores esqueléticos en medicina nuclear e inhibidores de la calcificación ectópica y de la resorción del hueso. (1) Su eficacia terapéutica guarda relación con su actividad antiresortiva, por lo que son utilizados principalmente en enfermedades con alto remodelamiento óseo, tal como sucede en la enfermedad de Paget del hueso, (2-9), la hipercalcemia del cáncer, (10-12), la enfermedad metastásica ósea (13-16), y la osteoporosis

SUMMARY

Bisphosphonate are drugs developed for treatment of metabolic bone diseases. They aren't biodegradable and are poorly absorbed. 20%-80% of absorbed drug is fixed on bone matrix where it can stay for long. Their main action is inhibition of osteoclast resorption directly or indirectly. Their therapeutic indications are restricted to hyperresortive State, as Paget's disease of bone, hypercalcemia of malignancy, bone metastasis, postmenopausal osteoporosis and glucocorticoid-induced osteoporosis. In animals' models, bisphosphonates increase bone mass and vertebral strength, and prevent bone loss. In humans, they increase bone mass, decrease bone turnover and the risk of vertebral and nonvertebral fractures, specially with alendronate and risendronate

Key Word: Bisphosphonates - Osteoporosis - Fracture risk

FARMACOLOGIA

A diferencia de los pirofosfatos (P-O-P), los bisfosfonatos se caracterizan por la presencia de dos átomos de fósforo (ácido fosfónico) unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esto les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite unirse fuertemente a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada, permanecer por tiempo prolongado en el esqueleto, y ejercer su actividad antiresortiva. La diferencia antiresortiva de los diferentes bisfosfonatos radica en su cadena lateral que parte del átomo de carbono. (1, 17)

Mecanismo de acción.- Los bisfosfonatos inhiben la resorción osteoclástica del hueso por un mecanismo de acción distinta a la de otros antiresortivos. Cuando empieza la resorción del hueso que está impregnado de bisfosfonato, éste es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para



continuar la resorción ósea. (18-21).

Algunos bisfosfonatos interfieren con la activación y diferenciación de células precursoras osteoclasticas en osteoclastos maduros, quimiotaxis, su adherencia al hueso (22-23) e induciendo apoptosis (muerte celular programada)(18,24). Este mecanismo celular de inducir apoptosis parece estar relacionado con su capacidad de inhibir la vía del mevalonato (30) y la síntesis de geranygeraniol, un compuesto producido en la vía de la biosíntesis del colesterol. (25).

Los bisfosfonatos también pueden actuar indirectamente estimulando la formación de precursores de los osteoblastos. (26), incrementando su número y diferenciación y permitiendo que estas células liberen sustancias que inhiban a los osteoclastos. (26-28). Otros inhiben la producción de interleukina (6,29)

A pesar de que los bisfosfonatos tienen similares estructuras moleculares y mecanismos de acción común, existen entre ellos importantes diferencias en su potencia y toxicidad.

Alendronato y Risendronato son los bisfosfonatos de uso clínico más potentes en inhibir la resorción ósea, mientras que el etidronato y clodronato son los menos potentes. (Tabla 1)

El etidronato inhibe la mineralización del hueso a la misma dosis que inhibe la resorción ósea. Su índice terapéutico 1:1 es desfavorable y es posible que por ello la FDA no lo haya aprobado para el tratamiento de osteoporosis. No obstante, hay que anotar que cuando se lo utiliza cíclicamente no produce osteomalacia. (32-33). La dosis del alendronato que inhibe la mineralización es mil veces la que inhibe la resorción. En un estudio de biopsia de hueso transiliaco a 24 y 36 meses después del inicio del tratamiento con alendronato se confirmó que la mineralización del hueso fue normal y que la

resorción trabecular estuvo marcadamente disminuida (34).

Farmacocinética. Los bisfosfonatos son absorbidos, almacenados y excretados inalterables del organismo, es decir que estos compuestos son no biodegradables.

La biodisponibilidad de una dosis oral de bisfosfonatos es del 1% al 5%. La absorción se realiza por difusión pasiva en estómago e intestino y disminuye cuando la droga es administrada con las comidas, especialmente en la presencia de calcio. También el café negro y jugo de naranja disminuyeron la absorción del fármaco, por lo que la recomendación de la administración del producto es por lo menos 30 minutos antes del desayuno (mejor si es mayor el tiempo), solo con agua. 1, 35 Entre el 20% al 80% del bisfosfonato absorbido es captado por el hueso (20% para el clodronato, 50% para el etidronato y mucho más para pamidronato y alendronato). Esta captación del bisfosfonato se incrementa en condiciones de alto remodelamiento óseo con menor excreción por los riñones. La vida media en el plasma es de aproximadamente 1 hora, mientras que el bisfosfonato puede persistir en el hueso por muchos años. El pamidronato puede depositarse en el hígado y bazo y cuando se administra en forma endovenosa y rápida puede formar complejos con metales y agregarse en el riñón ocasionando insuficiencia renal. Recientemente se ha encontrado que los bisfosfonatos también pueden ser biodisponibles por vía nasal y cutánea (1).

ENSAYO EN MODELOS ANIMALES EXPERIMENTALES

Tabla 1

Potencia Relativa de los Bisfosfonatos (P. R. B.) 31

Modificación química	Ejemplo	P.R.B
Primera generación	Etidronato	1
	Clodronato	10
Segunda generación		
Grupo amino terminal	Tiludronato*	10
	Pamidronato	100
	Alendronato	100 - 1000
Tercera generación		
Lado de cadena cíclica	Risendronato	1000 - 10.000
	Ibandronato	1000 - 10.000
	Zolendronato	10.000 +

* Tiludronato tiene un lado de cadena cíclica, no tiene un grupo aminoterminal, pero es clasificado como de segunda generación basado en su tiempo de desarrollo y potencia



Muchos estudios realizados en animales avalan el uso de los bisfosfonatos en Osteoporosis. Los modelos experimentales de Osteoporosis (animales con sección del nervio ciático, paraplejía, ooforectomía, orquidectomía, heparina, corticoides, bajo consumo de calcio) han demostrado que estas drogas previenen la pérdida de hueso, aumentan la masa ósea y mejoran las condiciones biomecánicas de los huesos (36-41).

La pérdida de hueso trabecular en mandriles ovariectomizadas exhibe una característica histomorfométrica similar a la observada en la deficiencia estrogénica observada en humanos (42). En estudios preclínicos, el alendronato ha mostrado ser seguro y eficaz en la prevención y restitución de la pérdida ósea causada por deficiencia estrogénica, de calcio, y por inmovilización. En mandriles y ratas ovariectomizadas se observó que al administrar alendronato la masa ósea se incrementó de una manera dosis dependiente y ésta fue superior al grupo placebo y al grupo control de las no ovariectomizadas. Los animales ovariectomizados incrementaron también la resistencia vertebral medida por prueba de carga compresiva y esta resistencia aumentó proporcionalmente al incremento de la masa ósea (36). En otro estudio similar realizado en mandriles ovariectomizadas, el alendronato (en bajas dosis) revirtió los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo a niveles similares de las no ovariectomizadas y por debajo de ellos (altas dosis), sin deterioro de la mineralización e incrementando la masa ósea y resistencia vertebral. (41).

El tiludronato incrementó la resistencia ósea mejorando la masa y estructura en ratas osteopénicas ovariectomizadas (43).

El ibandronato revirtió la pérdida ósea en perras ovariectomizadas e incrementó más uniformemente la mineralización de la matriz ósea que las perras control y disminuyó el remodelamiento óseo (44).

En los últimos años se ha dado mayor atención al efecto de los bisfosfonatos (46-48) en el proceso de curación de la fractura. Por ejemplo, El clodronato (45-46) incrementó la formación de callo, retardó la remodelación y no afectó la resistencia a la flexión del hueso fracturado. El tiludronato (47) no disminuyó ni retardó la recuperación biomecánica del hueso fracturado en perros.

A pesar de los alentadores resultados obtenidos con los diferentes bisfosfonatos en la biomecánica ósea, la supresión del remodelamiento óseo con dosis altas de alendronato puede permitir la acumulación del microdaño, alterando alguna propiedad mecánica del hueso y llevar al incremento de la fragilidad ósea (49).

USO CLINICO DE LOS BISFOSFONATOS EN OSTEOPOROSIS

Etidronato. Los primeros estudios que mostraron la eficacia del etidronato en osteoporosis postmenopáusicas (32-33, 50-51) fueron realizados con la administración cíclica del medicamento sin desarrollar osteomalacia como se observó con la administración continua del mismo. En un estudio doble ciego, placebo controlado se aleatorizó a 66 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas y fracturas vertebrales para recibir etidronato o placebo durante 3 años (33). El grupo etidronato recibió 400 mg/día por 2 semanas seguido de 13 semanas libres del fármaco. Todos los pacientes recibieron 500 mg de calcio y vitamina D. La densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar se incrementó 5.3 % en el grupo etidronato y cayó 2.7 % en el grupo placebo. La incidencia de fracturas vertebrales fue menor en el grupo etidronato (6 vs 54 por cada 100 pacientes-año) durante los dos y tres años del estudio. Biopsias óseas repetidas mostraron menos resorción ósea y ninguna evidencia de osteomalacia (51).

En un estudio en el que participaron 429 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas se encontró un incremento de la DMO lumbar y una reducción de la tasa de fracturas vertebrales sin deterioro de la mineralización (32).

La terapia cíclica con etidronato también previene la pérdida ósea en pacientes que toman glucocorticoides (52-54) y en mujeres postmenopáusicas sin osteoporosis (55-56).

Se ha observado efectos aditivos en la combinación de etidronato con estrógenos en la prevención y en el tratamiento de la osteoporosis (57-58).

La razón principal por la que la FDA no lo ha aprobado para el tratamiento de la osteoporosis es la falta de suficientes estudios de gran poder estadístico que demuestren su efecto en la reducción de la tasa de fracturas.

El etidronato no tiene los efectos gastrointestinales como el alendronato (59).

Alendronato. Muchos estudios han demostrado su eficacia en aumentar la DMO en columna y cadera después de 2 a 4 años de tratamiento en mujeres con osteoporosis, reducir los marcadores del remodelamiento óseo, la pérdida de estatura y la tasa de fracturas vertebrales y no vertebrales. La mayor parte del incremento de la DMO ocurrió en el primer año de tratamiento (60-68).

En un estudio multicéntrico en el que participaron 994 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas durante 3 años se observó que la eficacia de 10mg/día en incrementar la densidad ósea trabecular y cortical fue superior a 5 mg/día y de eficacia similar a 20 mg/día seguido de 5 mg/día. El tratamiento con



alendronato a los 3 años se asoció con una reducción de un 48% de nuevas fracturas vertebrales (3.2% vs 6.2% en el grupo placebo, $p=0.03$), una disminución de deformidades vertebrales (33% vs 41 en grupo placebo, $p=0.028$), y reducción en la pérdida de estatura ($p=0.005$) y fue bien tolerado (60). El FIT (Fracture Interventional Trial) fue diseñado con 2 brazos de estudios para investigar el efecto del alendronato sobre el riesgo de fracturas morfológicas y clínicamente evidentes en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea (DMO en cadera menor de 0.68 g/cm^2) con o sin fracturas vertebrales preexistentes.

En el grupo con al menos una fractura vertebral al inicio del estudio (64), 2027 mujeres, entre 55 y 81 años, fueron designadas aleatoriamente a recibir placebo (1005) y alendronato (1022) durante 36 meses. La dosis que recibieron fue de 5 mg /día durante dos años y luego 10 mg/día por 1 año más. Los beneficios del alendronato al final del estudio fueron:

Incrementar significativamente la densidad ósea frente al placebo en cuello de fémur (diferencia (d) del 4,1% $p<0.001$), cadera total (d 4,7% $p<0.001$) y columna lumbar PA (d. 6,2 % $p<0.001$).

Una menor incidencia de una o más nuevas fracturas vertebrales (8 vs 15 % en el grupo placebo, RR 0,53 (IC 95% 0,41-0,68)

Menos fracturas vertebrales clínicamente evidentes (2,3% vs 5%, RR 0,45 (IC 95% 0,27-0,72).

Una menor tasa de cualquier fractura clínica (13,6% vs 18,2%, RR 0,72 (IC 95% 0,58-0,90).

En el segundo brazo del FIT (66), 4432 mujeres fueron aleatorizadas para recibir alendronato o placebo y un 96% completaron la evaluación al final de la visita (4,2 años). El alendronato incrementó la DMO en todos los sitios estudiados y redujo el número de

fracturas clínicas, pero estadísticamente no diferente del placebo. La reducción de la tasa de fracturas fue significativa exclusivamente en un subgrupo de pacientes, aquellos con T score $< -2,5 \text{ SD}$. Este estudio demostró que 4 años de tratamiento con alendronato disminuye el riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis y no con osteopenia (T score < -1 a $-2,4 \text{ DS}$).

El alendronato (69-70) también puede ser útil en la prevención de la osteoporosis. A la dosis de 5 mg/día se ha observado un incremento de la masa ósea en columna, cadera y trocanter, pero su efecto es transitorio una vez terminada la terapia.

Al igual que el etidronato, el alendronato (71) también ha sido usado en combinación con estrógenos para el tratamiento de la osteoporosis. Los estrógenos conjugados y el alendronato son igualmente efectivos en incrementar la DMO y la combinación de ambos ligeramente superior a la monoterapia. Pero como la terapia combinada no ha probado que reduzca la tasa de fracturas más que la monoterapia, algunos recomiendan su uso sólo cuando, a pesar de la monoterapia, continúa perdiendo hueso o se desarrollan fracturas osteoporóticas.

Recientemente se encontró en un estudio a un año, que la administración en dosis única de alendronato 70 mg / semana en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, producía los mismos efectos en la DMO y en los marcadores del remodelamiento óseo como lo producido por 10 mg / día de alendronato y con menores síntomas gastrointestinales. Hubo una menor tendencia de síntomas esofágicos en el grupo de una vez por semana (72)

La FDA aprobó dos esquemas de dosis una vez por semana de alendronato, 70 mg para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y 35 mg para su

Tabla 2

Incidencia de fractura de cadera por grupo, risendronato vs placebo

Grupo de edad	risendronato (2.5 o 5 mg)		Placebo		p
	n	Incidencia de Fractura cadera	n	Incidencia de Fractura cadera	
70-79, osteoporosis	3624	1.9 %	1821	3.2 %	0.009
≥80, > 1 factor riesgo no esquelético para fractura de cadera	2573	4.2 %	1313	5.1 %	0.35
Todas las mujeres	6197	2.8 %	3134	3.9 %	0.02



prevención.

En algunos ensayos clínicos (64, 73), la incidencia de eventos adversos gastrointestinales no fue diferente al placebo. Las esofagitis y úlceras esofágicas inducidas por el medicamento pueden complicarse con estenosis y requerir hospitalización (74). Sin embargo, estas complicaciones pueden ser más frecuentes en la práctica diaria que en los ensayos clínicos, ya que en estos no suelen incluirse pacientes con dispepsia (75).

Risendronato. En un estudio publicado recientemente (77), el risendronato a la dosis de 2.5 y 5.0 mg /día redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera en mujeres ancianas con osteoporosis postmenopáusica. Un grupo estuvo compuesto por 5445 mujeres de 70 - 79 años con osteoporosis (T score para cuello de fémur menor de -4 DS o menor de -3 DS acompañado de al menos un factor de riesgo no esquelético para fractura de cadera). El otro grupo consistió en 3886 mujeres igual o mayor de 80 años con DMO baja o al menos un factor de riesgo no esquelético para fractura de cadera. Todos recibieron calcio y vitamina D, y fueron aleatorizados para recibir, risendronato 2.5, 5 mg / día o placebo. Los resultados mostraron una diferencia significativa entre risendronato y placebo. La incidencia de fractura de cadera entre todos los sujetos asignados al risendronato fue 2.8 % comparado con 3.9 % entre aquellos asignados a placebo (p=0.02). En el grupo de 70-79 años con osteoporosis confirmada, el risendronato redujo la incidencia de fractura de cadera de 3.2% en el grupo placebo a 1.9% (p=0.009). Con ambas dosis de risendronato se obtuvieron similares resultados.

Sin embargo en las mujeres igual o mayores de 80 años, reclutadas principalmente con la base de factores de riesgo no esqueléticos en vez de baja DMO, el risendronato no tuvo efectos en la incidencia de fracturas de cadera. (Tabla 2). Los

autores sugieren que las mujeres con enfermedad más avanzada, con osteoporosis en cuello de fémur e historia de fracturas vertebrales son las que se beneficiarán con el tratamiento con risendronato. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado con alendronato.

Sus resultados demuestran la importancia de medir la DMO para identificar a la mujer que se beneficiaría del medicamento para prevención de fractura de cadera.

Scott, et al (78) confirmaron estos hallazgos al reanalizar el estudio EPIDOS con casi 4500 mujeres de 80 años o más y encontraron que aunque 77 % de las mujeres tenían uno o más factores de riesgo clínicos para osteoporosis, solo un 27 % tenía un T score menor de -3. Es por ello que McClung (79) concluye que las mujeres añosas con factores riesgo relacionado a caídas, no necesariamente tienen baja masa ósea y por ello pueden no ser candidatas a tratamiento farmacológico para reducir riesgo de fractura de cadera.

En estudios previos, el risendronato fue eficaz y bien tolerado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica establecida (80).

El risendronato también es efectivo en la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (81) y en la pérdida de hueso en la mujer postmenopáusica con DMO normal (82) , y en la mujer postmenopáusica con baja DMO, pero sin fractura (83).

El Hip Interventional Program (HIP) es el único estudio prospectivo diseñado para evaluar la eficacia del risendronato en la reducción del riesgo de fractura de cadera como punto principal de evaluación. En este estudio se encontró una reducción del riesgo de fractura de cadera del 39% en el Grupo 1 (pacientes < 80 años con T score en cuello de fémur < -3 DS y al menos un factor de riesgo para

Tabla 3

Reducción del riesgo de fractura de cadera en forma rápida y sostenida

Intervalos (meses)	Control	Risendronato	Reducción del riesgo	p
Grupo 1				
0-36	3.30	1.95	39	0.015
6-18	1.60	0.85	47	0.043
18-36	2.03	1.12	45	0.045
6-36	3.90	2.12	46	0.004
G. Alto Riesgo				
12-24	1.74	0.42	79	0.023
24-36	3.64	0.78	79	0.004

En combinación con metrotexate para la reducción dramática de signos y síntomas de artritis reumatoidea en pacientes con respuesta inadecuada al metrotexate.

Control Sostenido



REMIC α DETM

INFLIXIMAB



TM



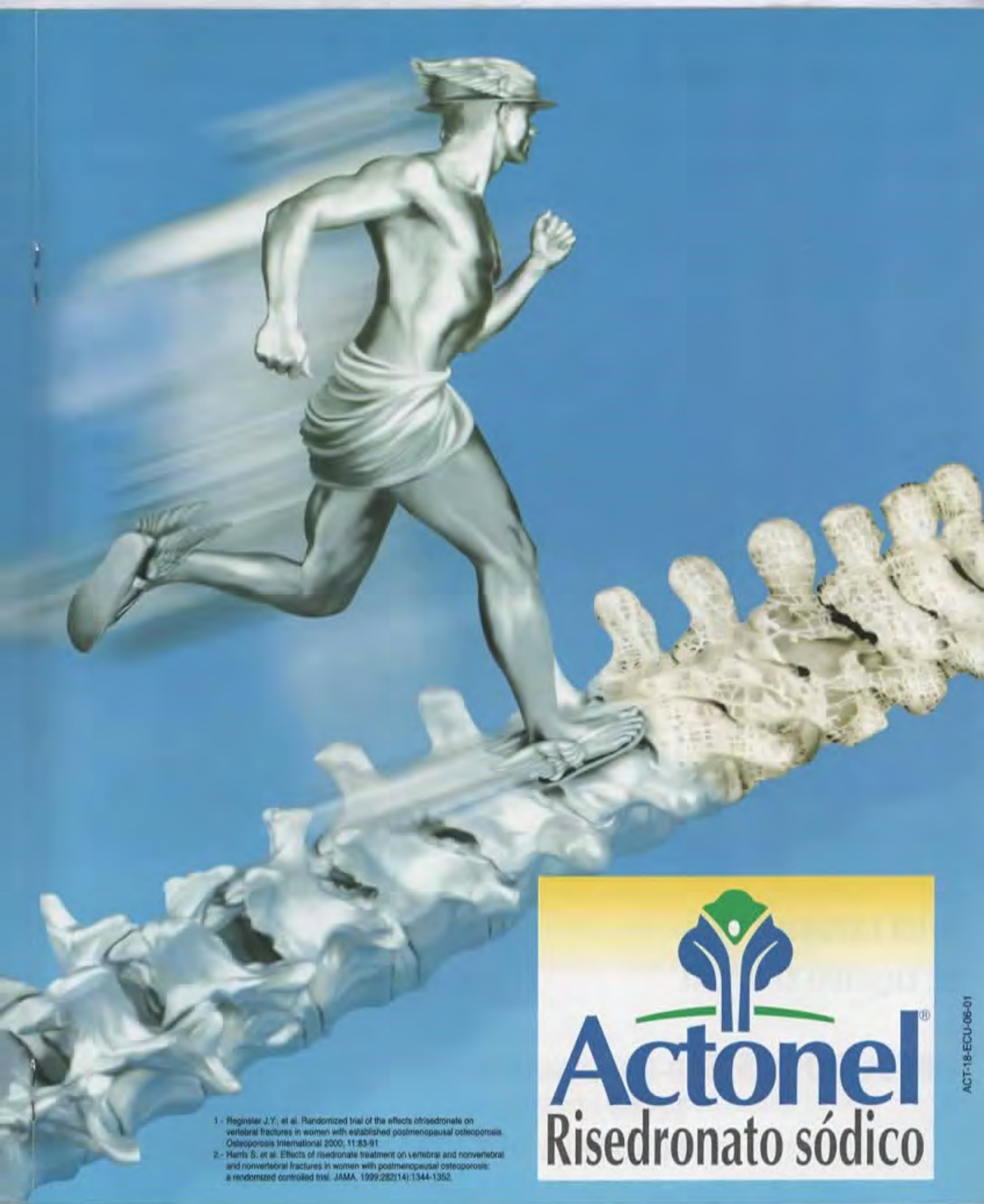
Shering-Plough del Ecuador S.A.



Un rápido inicio en la carrera contra la **osteoporosis**

- La única terapia que ha demostrado una significativa reducción de fracturas vertebrales en 1 año. ^(1,2)
- Sostenida reducción de fracturas a los 3 años. ^(1,2)





- 1 - Rejnster J.Y., et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International* 2000; 11:83-91
- 2 - Harris S., et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999;282(14):1344-1352.

Actonel[®]
Risedronato sódico

ACT-18-ECU-06-01

INREUMI

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

¿Requiere

ANA

C3

Anti Sm

Anti Ro

un

Anti DNA

C4

Anti Rnp

Anti Esclero

perfil

CH50

Anticentrómero

Anti La

de

ANTINUCLEARES?

**ANTI TIROGLOBULINA
MICROSOMAL**

**ANTI CARDIOLIPINA
IgG IgM**

**ANTI B2
GLICOPROTEINA
I**

**ANTICOAGULANTE
LUPICO**

**UN ESTUDIO PARA
VASCULITIS**

ANCA C

ANCA P

**O UN ESTUDIO
DE LIQUIDO SINOVIAL**

**CRISTALES
GOTA
PSEUDOGOTA**

**ARTRITIS
SEPTICA**

**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



fractura de cadera) y del 58% (Grupo de alto riesgo tenía igual o mayor de 1 fractura vertebral prevalente). Con el objetivo de determinar el inicio del efecto del risendronato en la reducción del riesgo de fractura de cadera se diseñó este estudio (84) con las características del HIP. Ambos grupos recibieron risendronato 5 mg/ día, mientras que el grupo control calcio y vitamina D.

El Risendronato redujo el riesgo de fractura de cadera en el Grupo I entre 6-18 meses (47%) y en el Grupo de alto riesgo entre 12-24 meses (79%) (tabla 3). El risendronato produjo una rápida y sostenida reducción del riesgo de fractura de cadera en pacientes con osteoporosis confirmada y en pacientes con alto riesgo debido a fracturas vertebrales prevalentes.

La FDA aprobó el uso del risendronato 30 mg una vez por semana para el tratamiento de la enfermedad de Paget, y 5 mg / día para el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusia e inducida por glucocorticoides.

En una publicación reciente (76) el risendronato 5 mg/día se asoció a una significativa menor incidencia endoscópica de úlceras gástricas que el alendronato 10 mg/día (4,1% vs 13,2 %) a los 8 y 15 días ($p < 0.001$).

Adachi, et al (85) encontraron que el risendronato fue tan bien tolerado como el placebo en pacientes que no pudieron tolerar el alendronato.

COMENTARIO

Tanto el alendronato como el risendronato son los bisfosfonatos de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia, especialmente en mujeres mayores de 60 años. Estas drogas han demostrado un efecto favorable en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, particularmente en pacientes con mayor riesgo de fracturarse. Si bien los bisfosfonatos incrementan la DMO, este incremento no es el único responsable de la disminución del riesgo de fracturas. En el estudio More (87), el raloxifeno incrementó la DMO mucho menos que los bisfosfonatos, pero obtuvo una reducción del riesgo de fracturas similar a ellos.

Estos compuestos han sido utilizados hasta durante 7 años (86) sin observarse un incremento de eventos adversos serios. Los bisfosfonatos pueden depositarse en el hueso por más de 10 años, y la supresión del remodelamiento del hueso por uso prolongado pudiere alterar ciertas propiedades biomecánicas del hueso, tal como lo indica un ensayo realizado en perros (49).

Es necesario desarrollar e incorporar nuevas técnicas que permitan evaluar las propiedades biomecánicas del hueso in vivo durante los ensayos clínicos a largo plazo. Esto nos permitirá conocer en un futuro hasta cuando es conveniente mantener la supresión del remodelamiento óseo para conseguir una reducción significativa del riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Fleish H: Bisphosphonates In Bone Diseases. From The Laboratory To The Patient. Third Edition. The Parthenon Publishing Group Inc. London, 1997.
2. Kanis JA: Drugs used for the treatment of Paget's disease of bone. London. Martin Dunitz 1991:139-216
3. O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, et al: Treatment of Paget's disease of bone with aminohydroxybutylidene-bisphosphonate. *J Bone Min Res* 1990;5: 483-491
4. Adami S, Salvagno, Guarrera G, et al: Treatment of Paget's disease of bone with intravenous 4-amino-(hydroxybutylidene)-1,1-bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1986; 39: 226-229
5. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al: Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81 (3): 961-7
6. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, et al: Biochemical and Radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996; 101: 341-8
7. Adami S, Mian M, Gatti P, et al: Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1994; 15: 415-7
8. Miller PD, Brown SP, Siris ES, et al: A randomized, double blind comparison of Risendronate and Etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513-20
9. Siris E, Chines A, Altman R, et al: Risendronate in the treatment of Paget's disease of bone: An open label, multicenter study. *J Bone Min Res* 1998;13: 1032-8
10. Bickerstaff DR, O'Doherty DP, McCloskey EV, et al: Effects of amino-butylidene diphosphonate in hypercalcemic due to malignancy. *Bone* 1991; 12: 17-20
11. Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR, et al: An analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronate (APD). *Br J Cancer* 1995; 72 (1): 206-9
12. Rizzoli R, Thiebaud D, Bundred N, et al: Serum parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (10): 3545-50
13. Fleish H: Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of hypercalcemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919-44



14. Benson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal events in patients in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334 (8): 488-93
15. Mayo PP, Lipton A, Berenson J, Hortobagyi G: Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88(1): 6-14
16. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al: American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonate in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1378-91
17. Fleish H: Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;19: 80-100
18. Rodan GA, Fleish HA: Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692-96
19. Sato M, Grasser W, Endo N: Bisphosphonate action: Alendronate localization in rat bone ad effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095
20. Fleish H: Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80
21. Colucci S, Minielli V, Zamboni G, et al: Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone ad bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 230
22. Lowick CW, Boonekamp PM, van de Pluijm G, et al: Bisphosphonate can reduce osteoclastic bone resorption by two different mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1986; 208: 271-81
23. Nishikawa M, Yamamoto M, Murakami T, et al: A third-generation bisphosphonate, YM 175, inhibits osteoclast formation in murine cocultures by inhibiting proliferations of precursor cells via supporting cell-dependent mechanisms. *J Bone Min Res* 1998;13: 986
24. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA: Bisphosphonate acts directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst 1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway ad regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 349-67
25. Van Beek E, Lowick C, van der Pluijm G, Papapoulos S: The role of geranylgeranylation in bone resorption ad its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Min Res* 1999; 14: 722
26. Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, et al: Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors ad mineralized nodules in murine ad human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 1998; 22: 455-61
27. Sahni M, Guenther H, Fleish H, et al: Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 2004-11
28. Vitte C, Fleish H, Guenther H: Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137: 2324-33
29. Tokuda H, Kozawa O, Harada A, et al: Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem* 1998; 69: 252
30. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al: Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway ad prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Min Res* 1998;13: 581-89
31. Watts NB: Pharmacology of Agents to Treat Osteoporosis. Bisphosphonates. Mechanism(s) of Action. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases ad Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999: 278-283
32. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al: Four-year study of intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557-67
33. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in woman with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71
34. Chavasseux PM, Arlot ME, Reda C, et al: Histomorphologic assesment of the long-term effects of alendronate on bone quality ad remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1475
35. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al: Studies of bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 288-98
36. Toolan B, Shea M, Myers R, et al: The effect on long term alendronate treatment on vertebral strength in ovariectomized baboons ad rats. *J Bone Min Res* 1991; 6 (suppl 1): S 248
37. Thompson D, Seedor J, Quartuccio H, et al: The bisphosphonate alendronate prevent bone loss in ovariectomized baboons. *J Bone Min Res* 1992; 7: 951-60
38. Seedor J, Quartuccio H, Thompson D, et al: The bisphosphonate (MK -217) inhibits bone loss due to ovariectomy in rats. *J Bone Min Res* 1991; 6: 339-46
39. Thompson D, Seedor J, Weinreb M, Rossini S and Rodan G: Amino hydroxybutanebisphosphonate inhibits bone loss due to immobilization in rats. *J Bone Min Res* 1990; 5: 279-86
40. Ferretti J, Cointy G, Capozza R, et al: Biomechanical effect of the full range of usefull doses of (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD) on femur diaphysis and cortical bone tissue in rats. *Bone Min* 1990; 11: 111-22
41. Balena R, Toolan B, Shea M, et al: The effects of two years treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry and bone strength in ovariectomized non humans primates. *J Clin Invest* 1993; 92: 2577-86
42. Jerome CP, Kimmel DB, McAlister JA, Weaver DS: Effects of ovariectomy on iliac trabecular bone in baboons (*Papio anumbis*). *Calcif. Tissue Int* 1986; 39: 206-8
43. Ohnishi H, Nakamura T, Narusawa K, et al: Bisphosphonate tiludronate increases bone strength by improving mass and structure in established osteopenia after ovariectomy in rats. *Bone* 21: 335-43
44. Monier-Faugere M-C, Geng Z, Paschalis E, et al: Intermittent and Continuous Administration of the Bisphosphonate Ibandronate in Ovariectomized Beagle Dogs: Effects on Bone Morphometry ad Mineral Properties. *J Bone Min Res* 1999; 14 (10): 1768-78
45. Tarvainen R, Oikkonen H, Nevalainen T, et al: Effect of clodronate on fracture healing in denervated rats. *Bone* 1994; 15: 701-6
46. Nyman MT, Gato T, Lindholm TC, Lindholm TS: Healing of a tibial double osteotomy is modified by clodronate administration: An experimental study. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996; 115: 111-114
47. Chastagnier D, Barbier A, de Vernejoul MC, Geusens P, Lacheret F: Effect of two bisphosphonates (tiludronate ad etidronate) on



- bone healing. *J Bone Min Res* 1993; 8: S 236 (abstract)
48. Li J, Mori S, Kaji Y, et al: Effect of Bisphosphonate (Ibandronate) on Fracture Healing of Long Bones in Rats. *J Bone Min Res* 1999; 14 (6): 969-979
49. Mashiba T, Hirano H, Turner CH, et al: Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biochemical properties in dog ribs. *J Bone Min Res* 2000; 15: 613-20
50. Watts NB, Harris ST, Genant H, et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79
51. Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997; 103: 468-76
52. Adachi JD, Cranney A, Goldsmith CH, et al: Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 1994; 21: 1922-26
53. Diamond T, McGuigan L, Barbagallo S, Bryant C: Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid-induced bone loss in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 98: 459-63
54. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-7
55. Herd RJM, Balena R, Blake GM, et al: The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclic etidronate therapy: a 2-year, double blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997; 103: 92-99
56. Heath DA, Bullivant BG, Boiven C, Balena R: The effect of cyclical etidronate on early postmenopausal bone loss: an open, randomized controlled study. *J Clin Densitom* 2000; 3: 27-33
57. Wimalawansa SJ: Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four years randomized study. *Am J Med* 1995; 99: 36-42
58. Wimalawansa SJ: A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104: 219-26
59. van Staa T, Abenhaim L, Cooper C: Upper gastrointestinal adverse events and cyclical etidronate. *Am J Med* 1997; 103: 462-7
60. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43
61. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al: Effect of three year of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501
62. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, et al: The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1399-1406
63. Chestnut CH, McClung MR, Ensrud E, et al: Alendronate treatment of postmenopausal women. Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-52
64. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41
65. Ensrud E, Black DM, Palermo L, et al: Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: Results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2617-24
66. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82
67. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley A, et al, for the Fosamax International Study Group: Multinational placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass. Results of the FOSIT Study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 461-68
68. Ravn P, Weiss JA, Rodriguez-Portales MR, et al: Alendronate in early postmenopausal women. Effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1492-7
69. McClung MR, Clemmesen B, Daifotis A, et al: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-61
70. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al: Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-years results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935-42
71. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al: Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 727-33
72. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 1
73. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al: Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 517-25
74. Levine J, Nelson D: Esophageal stricture associated with alendronate therapy. *Am J Med* 1997; 102: 489-91
75. Kelly R, Taggart H: Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice (letter). *BMJ* 1997; 315: 1235
76. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al: Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risendronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631-638
77. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al: Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340
78. Schott A-M, Dargent-Molina P, Meunier PJ: Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. (letter to editor) *N Engl J Med* 2001; 344: 1721
79. McClung MR: Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. (author's reply) *N Engl J Med* 2001; 344: 1721
80. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risendronate Therapy (VERT) Study Group.



JAMA 1999; 282: 1344-52

81. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al: Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-2318
82. Mortenses L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston Jr CC. Risendronate increases bone mass in an early postmenopausal population: Two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396-402
83. Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al: Risendronate reverse bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1895-900
84. Silverman S, Geusens P, Bensen W, et al: Risendronate reduces hip fracture risk in elderly women with osteoporosis with a rapid and sustained effect. ACR 64 th Annual Scientific Meeting ad ARHP 35th Annual Scientific Meeting 2000.
85. Adachi JD, Adami S, Miller PD, et al: Tolerability of Risendronate in Alendronate-Intolerant Postmenopausal Women. ACR 64 th Annual Scientific Meeting ad ARHP 35th Annual Scientific Meeting 2000.
86. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al: Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-15
87. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al for the Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-645



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

Sara Vargas Lopez, Clínica Panamericana, Guayaquil, Ecuador.

CORRESPONDENCIA:
DRA. SARA VARGAS LOPEZ
CLINICA PANAMERICA PANAMA 616 Y ROCA
1ER PISO OFC. 106. TELF.: 305982-09954867-FASTER 534444
CORREO ELECTRÓNICO: SVARGAS5@HOTMAIL.COM
GUAYAQUIL - ECUADOR

RESUMEN

Lupus y Embarazo, es por definición, un evento de alto riesgo, tanto por la elevada frecuencia de resultados fetales adversos, como por el riesgo potencial para la madre. La enfermedad renal activa y la hipertensión materna son importantes predictores de pérdidas fetales y nacimientos prematuros, respectivamente. Continúa el debate, si el embarazo incrementa la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico. La mayoría de las pérdidas fetales ocurren en asociación con los anticuerpos antifosfolípidos, los cuales también están asociados con pérdidas en mujeres sanas. La prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino y pre-eclampsia son características comunes en el Lupus y embarazo. Los anticuerpos Anti Ro/SSA de 52KD están asociados a bloqueo cardíaco congénito. Por lo tanto, es necesario un monitoreo minucioso y medidas terapéuticas oportunas para obtener mejores resultados con las pacientes lúpicas embarazadas.

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Embarazo, Anticuerpos Antifosfolípido (aPL).

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Los estudios de los efectos del embarazo sobre la actividad lúpica han proporcionado resultados heterogéneos. Lockshin y Tincani,(1-2) no encuentran un empeoramiento de la actividad de la enfermedad, mientras que Petri sí refiere una frecuencia incrementada de las exacerbaciones durante el embarazo, cuando se compara con pacientes no embarazadas y después del parto (3) (Tabla 1).

Estas variaciones en los resultados pueden ser debido a las diferencias en la selección de pacientes y a las controversias en cuanto a la definición del término "exacerbación".

Un grupo australiano revisó 54 embarazos, comparando los resultados antes y después del diagnóstico de LES (4). Las mujeres con enfermedad establecida tuvieron un mayor rango de abortos espontáneos (30% vs. 20%, no significativo), un rango

más bajo de nacidos vivos (63% vs. 70%, no significativo), baja edad gestacional al nacer (35.8% vs. 39.2%, no significativo) y un bajo peso al nacer (24.48% vs. 30.30%) comparado a mujeres con enfermedad de inicio posterior. De 6 pacientes con exacerbación leve de la enfermedad hubo un 100% de nacidos vivos, mientras que de 11 embarazadas con enfermedad renal complicada, resultaron en 4 muertes fetales in útero.

Además, algunas de las manifestaciones típicas de Lupus activo, son difíciles de valorar durante el embarazo. Por ej., el cloasma, cansancio, proteinuria moderada, trombocitopenia o eritrosedimentación aumentada son hallazgos comunes en la embarazada normal. Por lo tanto, la pre-eclampsia puede ser imposible diferenciarla de una exacerbación renal; más aún niveles elevados del complemento durante el embarazo pueden hacer más difícil la evaluación serológica de actividad. Los anticuerpos antifosfolípido son responsables de algunas manifestaciones (trombocitopenia, accidente cerebro vascular, corea o migraña) que no son propiamente signos de actividad del lupus(5,6,7,8). No obstante, las exacerbaciones durante el embarazo y puerperio fueron observadas en 57% de los casos con un rango de exacerbación por paciente/mes de 0,073.

Clásicamente el LES tiende a exacerbarse durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y dentro de las primeras semanas después del parto(7), aunque estudios iniciales demostraron una incrementada incidencia en el primer trimestre (Tabla 2). De tal manera, que no es posible predecir cuando o si esa paciente va a exacerbarse. De acuerdo a esto, un seguimiento estricto de cada paciente embarazada con LES, debe realizarse durante todo el embarazo y puerperio.

SON MÁS SEVERAS LAS EXACERBACIONES DURANTE EL EMBARAZO?

Las exacerbaciones durante el embarazo afectan principalmente los sistemas cutáneos y/o articular. Los datos obtenidos de estudios prospectivos demuestran que solamente una minoría de pacientes sufre de complicaciones severas (por ejemplo: nefritis, psicosis, o severa trombocitopenia) durante el embarazo. Petri y col., reportaron un



compromiso renal del 43% entre las exacerbaciones del LES durante el embarazo versus 22% de las exacerbaciones en pacientes control(3). Sin embargo, solamente 11% de todas las exacerbaciones durante el embarazo fueron consideradas severas de acuerdo a los rangos de actividad. A pesar de estas series, se puede decir que las exacerbaciones no son más severas que en las mujeres no embarazadas.

Una gran interrogante es si el embarazo puede empeorar la función renal en pacientes con un previo diagnóstico de nefritis lúpica. Tres estudios retrospectivos evaluaron el curso durante el embarazo de 41(64 embarazos), 25(53 embarazos), y 16(26 embarazos), mujeres con diagnóstico histológico de nefritis lúpica(9,10,11). Packham y col., incluyeron pacientes cuyos embarazos ocurrieron dentro de los 6 meses previos al diagnóstico de nefritis. De estos el 50% correspondían a la clase II de la Organización Mundial de la Salud, y 42% a la clase III y IV. La enfermedad renal fue moderada en dos grupos, con solamente un paciente con daño renal en el momento de la concepción. Los resultados son bastante uniformes: La hipertensión se desarrolló frecuentemente durante el embarazo en 56%, 44% y 37% respectivamente. Ciertamente, la pre-eclampsia fue la causa que complicó el embarazo en 30% de las mujeres. A pesar de todo, la influencia sobre la función renal no fue significativamente mayor en comparación con controles(12).

La actividad renal es uno de los principales riesgos durante el embarazo. La ausencia de una historia previa de compromiso renal no excluye la posibilidad de desarrollar enfermedad renal durante el embarazo o el puerperio.

En la era pre corticoidea, se reportaron resultados maternos y obstétricos catastróficos. La nefritis lúpica tiene un mejor pronóstico si ha estado inactiva por los menos entre 3 y 6 meses antes de la concepción. En el estudio de Packham y col., la serie de pacientes embarazadas con previo compromiso renal, demostró buenos resultados sin muerte materna ni progresión a deterioro renal terminal.

aunque sí observó una hipertensión y proteinuria irreversible en 7% y 2% respectivamente. La pre-eclampsia y la hipertensión inducida por el embarazo tienen una alta incidencia en pacientes con previa nefritis lúpica (64%).

La necesidad de diferenciar la falla renal lúpica de la pre-eclampsia ocurre en un 25% de los casos de mujeres lúpicas embarazadas, y no existe un método significativo para distinguir estas dos entidades. Los métodos actuales clínicos y de laboratorio discriminan pobremente entre exacerbación y pre-eclampsia(13). Buyon y colaboradores, encontraron que los niveles de C3 y C4, y más aún, los productos del complemento, son de potencial valor para distinguir estas dos condiciones (14).

La enfermedad renal activa es un predictor estadísticamente significativo de pérdidas fetales. En mujeres con enfermedad renal, 92% tuvieron embarazos exitosos si ellas eran normotensas. En un estudio realizado en el centro Hopkins de Lupus y embarazo, determinaron como predictor de partos pretérmino una presión diastólica alta en el segundo trimestre.

Por lo tanto un adecuado control de la presión arterial debe ser el principal objetivo en pacientes lúpicas con nefritis que quedan embarazadas.

COMPLICACIONES OBSTETRICAS.

Las complicaciones obstétricas más frecuentes en la embarazada lúpica son: muerte fetal 41%, retardo en el crecimiento intrauterino 32%, ruptura prematura de membranas 11%(15). Johnson y col. demostraron que ésta última condición, fue la mayor causa de nacimientos prematuros en mujeres con LES. Muchos factores han sido asociados con estos pobres resultados obstétricos, entre ellos la falla renal, historia de muerte fetal previas, y la presencia de anticuerpos antifosfolípido(16). Las pacientes con síndrome antifosfolípido secundario presentan un alto riesgo para la pérdida de los embarazos.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS EXACERBACIONES DEL LES DURANTE EL EMBARAZO

ESTUDIO	AÑO	TIPO DE ESTUDIO%	PRIMER TRI. %	SEGUNDO TRI. %	TERCER TRI. %	PUERPERIO %	TOTAL No.
ZULMAN	1980	RETROSPECTIVO	13	13	52	22	23
MINTZ	1986	PROSPECTIVO	54	13	13	20	53
WONG	1991	PROSPECTIVO	23	38.5	38.5	0	13
PETRI	1991	PROSPECTIVO	18	47	15	21	34
UROWITZ	1993	PROSPECTIVO	47	31	13	9	32
RUIZ-IRASTORZA	1996	PROSPECTIVO	3	48	14	35	63



LUPUS NEONATAL.

Las manifestaciones clínicas del lupus neonatal son: cardíacas, dermatológicas, hepáticas, que son leves y transitorias, y el bloqueo cardíaco congénito, que es la lesión más significativa, es permanente y con mortalidad y morbilidad significativas(17). Menos comúnmente se encuentra anemia hemolítica y trombocitopenia.

En base a estudios prospectivos la prevalencia total de Lupus Neonatal fue del 1.2%. Pero en la serie de Fernanda Lima fue del 8%. Probablemente, esta alta frecuencia puede ser explicada por el mayor conocimiento de esta complicación, y así, el rash de lupus neonatal, el cual es transitorio y algunas veces un signo menor, puede ser reconocido más fácilmente.

Los estudios para definir el perfil del anticuerpo anti Ro/SSA asociado a bloqueo cardíaco congénito, han demostrado una prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSA de 52 KD, para lo cual se valoraron los sueros de madres con niños con Lupus Neonatal. Recientemente se ha demostrado que el anticuerpo anti Ro/SSA 52 KD de madres lúpicas de niños sanos son capaces de provocar trastornos en la conducción cardíaca en un modelo de conejo in vitro.

Los anticuerpos anti La/SSB no tienen la habilidad para causar bloqueo atrio ventricular(18). Las mujeres lúpicas anti Ro/SSA positivo, tienen un rango significativamente mayor de abortos terapéuticos (18%), en relación a la mujer lúpica Ro/SSA negativo (5.6%) y controles sanos (4.6%). Las principales razones para los abortos terapéuticos en las pacientes lúpicas Ro positivo, fueron la enfermedad renal, la actividad de la enfermedad y la presencia de anticuerpo anti Ro/SSA por sí mismos. Se ha observado que las mujeres lúpicas Ro positivo tienen un rango más alto de pérdidas recurrentes de embarazos (23.7%), no incluidos los abortos terapéuticos, posiblemente generado por el bloqueo cardíaco congénito, comparado con mujeres Ro negativo y controles sanos (6.4%).

El grupo Finnish, estudió 46 mujeres con por lo menos un niño con bloqueo cardíaco congénito, y las compararon con madres de niños normales: 85 LES; 32 con síndrome de Sjögren primario y 89 madres sin enfermedad autoinmune(19).

Las madres de niños con bloqueo cardíaco tenían un rango levemente más alto de pérdidas fetales comparadas con madre control (26% vs. 16%). 65% de los niños con bloqueo cardíaco eran mujeres, el riesgo de recurrencia de bloqueo cardíaco en niños subsecuentes es del 12%.

Aproximadamente 1/3 de los niños con bloqueo cardíaco mueren y 2/3 de los sobrevivientes requieren marcapasos, a menudo dentro de los 3 meses de nacido(20).

Press y col. revisaron los resultados a largo plazo en las madres de 64 niños con bloqueo cardíaco congénito. Treinta y seis de 42 madres permanecieron bien después de un promedio de 10 años. Una madre desarrolló LES, otra hipertiroidismo, otra espondilitis anquilosante y 3 desarrollaron un síndrome autoinmune indiferenciado(21).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO.

El síndrome antifosfolípido está caracterizado por trombosis recurrente arterial y/o venosa, pérdidas fetales y trombocitopenia; ante la presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, u otro anticuerpo contra fosfolípido cargado negativamente. Puede ocurrir ya sea como un síndrome primario o secundario en asociación con LES u otra enfermedad autoinmune.

La B2 glicoproteína -1 (B2GP-1) es una proteína plasmática, también conocida como apolipoproteína H; ha sido descrita como cofactor y blanco antigénico en el síndrome antifosfolípido. Dentro de estos anticuerpos, los anti B2GP-1 tienden a ser más específicos, pero menos sensibles que los anticuerpos anticardiolipina detectados por Elisa o que el anticoagulante lúpico.

TABLA 2.. ESTUDIOS COMPARATIVOS DE EXACERBACIÓN DEL LES DURANTE EL EMBARAZO

ESTUDIO	LES ACTIVO EN LA CONCEPCION	EXCERBACIONES EN EL EMBARAZO	EXACERBACIONES DE CONTROL	EXCERBACION EN EL EMBARAZO PCTE./MES	EXACERBACION CONTROL PCTE./MES	SIGNIFICANCIA (SI/NO)
LOCKSHIN	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	NO
MINTZ	0	59	SIN DATOS	0.06	0.04	NO
UROWITZ	72	70	80	SIN DATOS	SIN DATOS	NO
WONG	45	58	SIN DATOS	0.08	0.04	SI
PETRI	SIN DATOS	60	SIN DATOS	0.136	0.054	SI
RUIZ-IRASTORZA	6	65	42	0.084	0.039	SI



Day y col. sugieren valorar anti B2GP-I en aquellas pacientes clínicamente sospechosas de tener síndrome antifosfolípido pero con anticuerpos anticardiolipina por Elisa o anticoagulantes lúpico negativos; pero de ninguna manera reemplaza a estos test de valoración(22).

El síndrome antifosfolípido está asociado a pérdidas fetales recurrentes, que pueden presentarse en cualquier momento del embarazo, siendo más comunes en el segundo trimestre. Existe una alta incidencia de complicaciones obstétricas y fetales incluyendo retardo en el crecimiento intrauterino, prematuridad y pre-eclampsia(23). Muchos de estos problemas pueden resultar de un mal funcionamiento útero-placentario, un mecanismo pobremente entendido. El uso de Eco Doppler nos ayuda a la valorar la circulación placentaria y para predecir complicaciones de un embarazo de alto riesgo. Un Doppler anormal es altamente predictivo de daño fetal en madres con síndrome antifosfolípido; la dificultad se origina en establecer el momento oportuno para una intervención clínica(24).

Niveles elevados de alfa fetoproteína han sido asociados con muerte fetal en pacientes con anticuerpo antifosfolípido y fueron predictores de parto pretérmino en madres con LES(25).

La elevación de anticuerpos anticardiolipina en la primera visita prenatal está asociada con aumento de pérdidas fetales en la embarazada normal. Estos anticuerpos fluctúan significativamente durante el embarazo y su medición merece especial atención. Ocasionalmente son solo positivos durante el embarazo, necesitando ser analizados repetidas veces durante el primer trimestre en especial en aquellas mujeres con historia de pérdidas previas(26). Además, teóricamente pueden ser afectados por el síndrome nefrótico, siendo frecuente su presencia en mujeres con nefropatía lúpicas durante el embarazo.

Muchas pruebas para anticoagulante lúpico (incluyendo PTT y KPTT) son afectados por la elevación del factor 8 durante el embarazo. El tiempo de veneno de víbora Russell para

anticoagulante lúpico no se ve afectado, siendo una prueba válida a lo largo del embarazo.

Los estudios histológicos de la placenta de pacientes con síndrome antifosfolípido han demostrado cambios isquémicos-hipóxicos, infartos masivos y trombosis de los vasos deciduales y placentarios, y muerte fetal. La vasculopatía de la arteria espiral resulta en una insuficiencia útero-placentaria con hipoxia y muerte fetal(27,28).

VALORACIÓN MATERNA.

La fertilidad es normal en la mujer lúpica, pero pueden aparecer desórdenes menstruales asociados a la actividad de la enfermedad, a la enfermedad renal terminal y por las drogas usadas, ocupando un primer lugar la Ciclofosfamida, que puede producir falla ovárica hasta en el 54% de los casos después de los pulsos. El uso de Azatioprina, Ciclosporina y Methotrexate no están asociados a falla ovárica(29). Los anti inflamatorios no esteroideos, han sido asociados con infertilidad, aunque es dudosa su frecuencia.

Numerosos reportes han sugerido que los anticonceptivos orales que contienen estrógenos pueden iniciar una exacerbación en el LES, por lo cual son menos recetados en relación con la población general; además el riesgo de trombosis venosa profunda aumenta y más aún ante la presencia de anticuerpos antifosfolípido(30).

Una correcta valoración de las mujeres embarazadas con Lupus demanda una frecuencia aumentada de visitas médicas, siendo ideal un control de un equipo interdisciplinario formado por el reumatólogo, el gineco-obstetra, y cuando sea necesario del hematólogo. Las visitas serán mensualmente hasta la semana 26, cada quince días desde la semana 26 hasta la 32, y semanalmente hasta el momento del parto. En cada visita se valorará los signos vitales (especialmente la presión arterial) y la actividad lúpica con cualquiera de los cuestionarios válidos y confiables de actividad (LAI, SLEDAI, o la nueva

TABLA 3. GRUPOS DE TRATAMIENTOS Y RESULTADOS DE LOS EMBARAZOS

TRATAMIENTO	EMBARAZOS	RESULTADOS EXISTOSOS	ABORTOS ESPONTÁNEOS	MUERTE FETAL	TERMINACION	PESO PROMEDIO DEL PRODUCTO
ASPIRINA	28	20 (71%)	3 (11%)	4 (14%)	1 (4%)	2857 +/- 734
ASPIRINA/HEPARINA	7	6 (86%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	2352 +/- 1051
ASPIRINA/PRENDÍ	9	7 (78%)	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	2247 +/- 1024
ASP/PRED/HEP	16	9 (56%)	3 (19%)	4 (25%)	0 (0%)	1846 +/- 982
TOTAL	60	42	8	9	1	



clasificación del Colegio Americano de Reumatología)(31).

Se solicitará una fórmula hemática completa, incluyendo eritrosedimentación, perfil bioquímico en suero y orina, proteínas en orina de 24 horas, complemento total, C3-C4, Anticuerpos Antinuclear por inmunofluorescencia indirecta (Células Hep-2), anticuerpos antiADN de doble cadena (Crithidia Lucillae), anticuerpos anti ENA (Elisa), Anticoagulante Lúpico establecido por una prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada y por el tiempo de veneno de víbora Russell y anticardiolipinas IgG e IgM (Elisa)(15).

VALORACIÓN FETAL.

El ultrasonido fetal es útil para poder determinar la fecha probable del parto; a partir del segundo y tercer trimestre, su utilidad se basa en poder monitorear el crecimiento fetal, y en el último trimestre para valorar el grado de madurez placentaria(32). El Eco-Doppler nos sirve para estudiar la perfusión placentaria, se lo debe realizar a partir de la semana 16. El ecocardiograma, de suma importancia en madres con anti-Ro positivo ante el riesgo de bloqueo cardíaco congénito, debe realizarse comenzando desde la semana 24 en adelante.

TRATAMIENTO.

Por todo lo analizado, las exacerbaciones en la mujer lúpica embarazada deben ser tratadas, cuidando tanto al feto como a la madre. Las drogas usadas para el control de la actividad son potencialmente peligrosas, su uso debe estar completamente justificado, para lo cual es necesario una minuciosa valoración de la paciente.

No se recomienda el uso profiláctico de corticoides, sin embargo, es utilizado en altas dosis para controlar exacerbaciones moderadas a severas. No se han observado efectos adversos en niños de madres que recibieron prednisolona durante el embarazo. Los mayores riesgos de los corticoides durante el embarazo son: la ruptura prematura de membrana, retardo en el crecimiento intrauterino, y precipitación de varias complicaciones maternas inducidas por el embarazo (incluyendo hipertensión, diabetes mellitus gestacional, osteoporosis y necrosis avascular)(33).

El equipo del St. Thomas' Lupus Pregnancy Clinic estudió 36 embarazadas quienes tomaban hidroxicloroquina durante la gestación, y no observaron ninguna malformación congénita en los productos, incluyendo ningún problema ocular, lo

que coincidió con otros estudios. Por lo tanto, es más ventajoso continuar con la terapia que discontinuarla y correr el riesgo de perder el control de la enfermedad. La cloroquina no se recomienda por traer mayores eventos adversos(34).

No hay evidencias que sugieran que los antiinflamatorios no esteroideos de uso actual, sean teratogénicos, pero se recomienda que sean retirados en los últimos estadios del embarazo, por el posible efecto sobre la labor de parto, ya que son usados terapéuticamente para tratar los partos prematuros, y también porque pueden causar cierre prematuro del conducto arterioso.

Las dosis standard de azatioprina (menor o igual a 2.5 mg/Kg/día) no parece incrementar el riesgo de anomalías congénitas y la droga puede ser especialmente útil si la enfermedad renal es activa durante el embarazo. Entre sus eventos adversos están los nacimientos pretérmino o productos pequeños para la edad gestacional. No se sabe si afecta la fertilidad en el producto, se tendría que esperar que lleguen a la edad reproductiva. Otras drogas como la Ciclofosfamida, y Methotrexate son posiblemente teratogénicos y no se recomienda su uso durante el embarazo(35).

En el caso del síndrome antifosfolípido, no se recomienda el uso de esteroides para estos pacientes. Se ha observado que mejoran los resultados entre un 19% al 70%, usando bajas dosis de aspirina en todos los pacientes y heparina subcutánea de bajo peso molecular en aquellos con historia previa de trombosis. La heparina no atraviesa la placenta y no causa efectos adversos sobre el feto (Tabla 3).

Varias series de casos han reportado embarazos exitosos en mujeres tratadas con inmunoglobulina intravenosa, y que presentaban pérdidas a pesar de administrarse prednisona o heparina. Sin embargo por ser un tratamiento muy caro, no se lo recomienda como terapia de primera línea.

Aunque muchos meta análisis han demostrado que las bajas dosis de aspirina pueden reducir el rango de pre-eclampsia hasta en un 25%, otros estudios no están de acuerdo con estos efectos benéficos. Sin embargo, los tratamientos de heparina más bajas dosis de aspirina mejoraron los resultados fetales y previnieron pre-eclampsia en mujeres con enfermedad renal o con síndrome antifosfolípido(36).

CONCLUSIÓN.

La actividad lúpica durante el embarazo ha sido objeto de muchas investigaciones y debates. Todos los datos concuerdan con un aumento de la actividad, que puede ocurrir en cualquier trimestre.



del embarazo, así como durante el puerperio; sin embargo, la mayoría de las exacerbaciones son leves, afectando la piel o las articulaciones, y si no se compromete el riñón, no se presentará un pronóstico adverso. Los anticuerpos anticardiolipina están asociados con pérdidas fetales mientras los anti β 2GP-I tienen un rol importante en el diagnóstico, sobre todo cuando las anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico son negativos. No hay

datos que apoyen la tesis que los corticoides prevengan las exacerbaciones, de ahí que no se los debe dar en forma rutinaria. Las exacerbaciones deben ser tratadas, dependiendo de la severidad, con antiinflamatorios no esteroideos, hidroxycloroquina, prednisolona o azatioprina. Las pérdidas fetales pueden reducirse con un monitoreo obstétrico oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Lockshin M.: Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 665-670.
- 2 Tincani A, Faden D, Tarantini M, Lojaco A, Tanzi P, Gastaldi A, et al: Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992, 10: 439-446.
- 3 Petri M, Howard D, Repke J: Frequency of Lupus flare in pregnancy, the Hopkins Lupus pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991, 34:1538-1545.
- 4 Johns KR, Morand EF, Littlejohn GO: Pregnancy outcome in Systemic Lupus Erythematosus: a review of 54 cases. *Aust NZ J med* 1998, 28: 18-22.
- 5 Lockshin MD.: Entry criteria influence conclusions about rates of flare in lupus pregnancy: Comment on the article by Petri et al. *Arthritis Rheum* 1992, 35: 846-1992.
- 6 Lockshin MD: Does lupus flare during pregnancy lupus 1993, 2:1-2.
- 7 Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GRV, Buchanan NMM: Increased rate of lupus during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies *Br J Rheumatol* 1996, 35:133-138.
- 8 Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, et al: pregnancy and its outcome in LES. *Quart J Med* 1994, 8: 721-729.
- 9 Julkunen H, Kaaja R, Palosio T, et al: Pregnancy in Lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72: 258-263.
- 10 Oviasu E, Hicks J, Cameron JS: The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991, 1: 19-25.
- 11 Packham DK, Lam SS, Nichols K: Lupus nephritis and pregnancy. *Quart J Med* 1992, 83: 315-324.
- 12 Rahman P, Gladman D, Urowitz M: Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998, 25: 1526-1530.
- 13 Petri M: Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin Northam* 1994,20: 87-118.
- 14 Buyon JP: Systemic Lupus Erythematosus and the maternal fetal dyad. *Clin Rheumatol* 1990, 4: 85-103.
- 15 Lima F, Buchanan N, Khamashta M., Kerslake S, Hughes GR: Obstetric outcome in Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1995, 25:184-192.
- 16 Martínez-Rueda JO, Arce Salinas CA, Kraus A, Alcocer Varela J, Alarcón Segovia D: Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996, 5:113-119.
- 17 Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C: Neonatal lupus in text book of rheumatology 5th edition, Philadelphia, WB Sanders Co 1997, 1052.
- 18 Viana V, García S, Nascimento J, Elkou D, Brot N, Campos de Carvalho A, : Induction of in vitro heart block is not restricted to affinity purified anti 52 KDA Ro/SSA antibody from mothers of children with neonatal lupus. *Lupus* 1998, 7: 141-147.
- 19 Julkunen H, Kaaja R, Suen M, Mack C, McCreedy S, Holthojer H, Kurki P, Maddison P: Immune mediated congenital heart block: Identifying and counseling patients at risk for having children with congenital heart block. *Sem Arthritis Rheum* 1998, 28: 97-106.
- 20 Waltuck J, Buyon JP: autoantibody associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med.* 1994, 120:544-551.
- 21 Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM, Silverman ED: Long term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *Ann J Med* 1996, 100: 328-332.
- 22 Day H, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille J, Tinker K.: autoantibodies to B 2 glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid antibody syndrome: Clinical correlations in comparison with



- other antiphospholipid antibody tests. *J Rheumatol* 1998, 25: 667-674.
- 23 Branch DW, Silver RM, Black Will JL, Reading JC: Outcome of treated pregnancy in women with antiphospholipid syndrome an update of the Utah experience *Obstet Gynecol* 1992, 80: 614-620.
- 24 Trudinger BJ, Stewart GJ, Cook CM, Connelly A, Exnert T: Monitoring lupus anticoagulant positive pregnancies with umbilical artery flow velocity waveforms *Obstet Gynaecol* 1988, 72: 215-218.
- 25 Petri M, Ho AC, Patel J, Demers D, Joseph M, Goldman D: elevation of maternal alpha fetoprotein in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 1995, 22:1365-1368.
- 26 Hedfors E, Lindahl G, Lindblad S: Anticardiolipin antibodies during pregnancy *J Rheumatol* 1987, 14: 160-161.
- 27 Shoenfeld Y, Blank M, Fishman P: antiphospholipid syndrome from the laboratory to the patients bedside. *Lupus* 1995 suppl 33-36.
- 28 Magid M, Kaplan C, Sammaritano L, Peterson M, Druzin M, Lockshin M: Placental pathology in systemic Lupus erythematosus: a prospective study *Ann J Obstet Gynecol* 1998, 179: 226-234.
- 29 Bernas BL, Hill JA: Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995, 38: 1722-1732.
- 30 Jungers P, Dougados M, Pelisseer C: Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982, 25: 618-623.
- 31 Bombardier C, Glodman D, Urowitz R.: Derivation of the Sledai: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992, 35: 630-640.
- 32 Proud J, Grant AM: Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing *BMJ* 1987, 294: 1641-1644.
- 33 Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Hughes G: Systemic Lupus erythematosus flares during pregnancy. 1997, 23: 15-29.
- 34 Buchanan NMM, Toubi E, Khamashta M, Lima F, Hughes GRV: hydroxychloroquine and lupus pregnancy a review of a serie of 36 cases. *Ann Rheum* 1996, 55: 486-488.
- 35 Bernas BL, Hill JA: Effect of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995, 38: 1722-1732.
- 36 Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch D, Piouffe L: Repetead fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166: 1318-1323.



GRANULOMATOSIS DE WEGENER: CASOS CLINICOS

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

Correspondencia:
Dr. Mario Moreno Alvarez
Coronel 2207 y Cañar. Of 11.
Telef: 534591 - 445568 , Fax: 289831
E-mail: sereum@espoltel.net.

Resumen

Se presentan 2 casos de Granulomatosis de Wegener, uno con conjuntivitis severa más nefritis y otro con compromiso del sistema nervioso central, renal y respiratorio. Se destaca la importancia y utilidad de la prueba de ANCA para el diagnóstico de esta enfermedad así como las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad.

Palabras Claves: Granulomatosis de Wegener - Vasculitis Sistémicas.

Caso 1.- Paciente masculino de 36 años que el 17 de enero del 2001 consulta por conjuntivitis bilateral severa. Refería que 6 meses atrás presentó un cuadro de faringitis aguda acompañado de laringitis y disfonía por lo que necesitó valoración por otorrinolaringólogo: el cuadro fue rebelde al tratamiento y al parecer cedió al cabo de un par de meses con antiinflamatorios y antibioticoterapia. En noviembre del 2000 presentó tumefacción y dolor del dorso del pie derecho con impotencia funcional, cuadro que presentó una evolución migratoria, afectando luego hombro derecho, codos y manos. Simultáneamente con el cuadro articular presenta enrojecimiento ocular, lagrimeo y fotofobia, bilateral, molestias que persistían hasta el momento de la consulta y de tal severidad que le impedía abrir los párpados. Hasta esa fecha el paciente había consultado varios oftalmólogos sin alivio de su cuadro ocular a pesar de tratamiento local. El



Fig. 1.- Anticuerpos anticitoplasma de neutrofilos, patrón citoplasmático (C-ANCA).

Summary

Two cases of Wegener Granulomatosis are presented, one with severe conjunctivitis and nephritis, the other with central nervous system, renal and respiratory manifestations. The importance and usefulness of the ANCA test are discussed as well as the different therapeutic modalities used in the recent years.

Key words: Wegener Granulomatosis - Systemic Vasculitis.

paciente también refirió un dolor testicular vago, fiebre intermitente, pérdida de peso y astenia. Había antecedentes de faringitis recurrente, hepatitis y sarampión a más de un cuadro de bronquitis varios años atrás. No había antecedentes de lumbalgia recurrente, psoriasis u otras enfermedades dermatológicas, diarrea crónica, fotosensibilidad, Raynaud, nódulos o litiasis. Una tía paterna residente en el exterior tenía al parecer una enfermedad articular también con trastornos oculares.

Al examen físico se encontró una leve sinovitis en dorso de pie derecho y manos. Lo más llamativo era un enrojecimiento ocular severo con quemosis conjuntival y gran fotofobia, pero sin mayor alteración de la agudeza visual. Orofaringe normal. Cspcs claros y RsCs normales. Tenía PA=130/90 mmHg, peso = 130 libras y en el laboratorio destacaba Hb 14 g/l, Hct 44%, GB 15800/mm³, ERS (Westergreen) 32 mm/h, Factor Reumatoideo (Nefelometría) < 40 U/l, PCR (Nefelometría) < 0,5 mg/dl y sedimento urinario con hematíes > 80 x campo, piocitos 5-6 x campo, cilindros hemáticos, granulosos y leucocitarios.

Con ID de vasculitis sistémica se inició tratamiento con prednisona 50 mg/día y se solicitó completar los exámenes diagnósticos a la brevedad. Una Rx St de tórax fue normal, al igual que las Rx de senos paranasales; ecografía renal normal; un nuevo examen oftalmológico confirmó el cuadro de conjuntivitis. Los nuevos exámenes de laboratorio revelaron: ANCA citoplasmático positivo 1:160 (Figura 1), Anticuerpos antinucleares (Hep-2) negativo, Anti DNA (Crithidia) negativo, C3 y C4



normales, VDRL negativo, ASTO < 200 UT. Plaquetas 260.000 mm³, Urea 27,8 mg/dl, creatinina 1,18 mg/dl, Acido úrico 4,8 mg/dl, Proteínas totales 7,58 g/l, albúmina 4,27 g/l, globulinas 3,31 g/l, pruebas hepáticas normales; cultivo de orina negativo. Un nuevo exámen general de orina confirmó los hallazgos anteriores.

Este paciente con artritis, conjuntivitis y nefritis a más de una prueba de ANCA positiva fue diagnosticado como Granulomatosis de Wegener. Tuvo buena respuesta a los corticoides, particularmente de su cuadro ocular, el que mejoró en pocas semanas y se agregó metotrexato 12,5 mg/semana a su esquema terapéutico. Tres meses luego del inicio del tratamiento se encontraba asintomático, con un sedimento urinario normal y una prueba de ANCA positiva pero en título de 1:40. Al momento, 5 meses luego del tratamiento, continúa asintomático y con prueba de ANCA negativa.

Caso 2. - Paciente femenina de 29 años de edad, sexo femenino, raza negra, que ingresa al HUV por presentar hemiparesia faciobraquiocrural izquierda de 2 semanas de evolución. Su PA al ingreso era de 120/70 mmHg y no tenía antecedentes de hipertensión arterial. Una TAC cerebral demostró una lesión nodular en región parietal, nivel subcortical, que no captó contraste y fue sospechosa de metástasis, granuloma o vasculitis. Destacaba en su HC la presencia de febrícula-fiebre no cuantificada, sudoración nocturna y malestar general en las últimas 4 semanas. Había una pérdida de peso importante aunque no cuantificada. Refería artralgiás de predominio nocturno en manos y rodillas sin encontrarse sinovitis en la exploración. La paciente tenía historia de sinusitis crónica por la que había recibido tratamiento con antibióticos y antiinflamatorios. Al ingreso llamaba la atención un sedimento de orina con hematuria de 10 x campo y cilindros hemáticos, todo esto sugerente de nefritis, lo que aumentó la sospecha de enfermedad inflamatoria sistémica.

En la analítica destacaba Hb 11 g/l, glóbulos blancos 17.800/mm³ con 70% de polimorfonucleares;

glucemia, urea, creatinina y enzimas hepáticas en niveles normales; albúmina 3,2 g/l, globulinas 4,8 g/l. Una Rx St de tórax mostró un infiltrado en campos pulmonares medios recibiendo antibióticos por la sospecha de neumonía. Las pruebas para tuberculosis fueron todas negativas. Anticuerpos antinucleares (Hep-2) y anti-DNA (Crithidia Luciliae) fueron negativos mientras que C3 y C4 se encontraron elevados. Se realiza interconsulta a Reumatología recomendándose practicar una prueba de ANCA, los que fueron positivos, patrón citoplasmático, a títulos de 1:320. Una Rx de senos paranasales mostró velamiento de los mismos por lo que se realizó biopsia de mucosa encontrándose granulomas no caseificados.

La paciente recibió prednisona 60 mg/día y 100 mg/día de ciclofosfamida con excelente respuesta clínica de su hemiparesia, sedimento urinario y manifestaciones sistémicas. Un Rx de tórax de control a los tres meses de tratamiento fue normal al igual que una TAC cerebral de control; los ANCA fueron negativos.

Discusión

Descrita por primera vez en 1930, la GW es una vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre (1). Las lesiones inflamatorias típicas incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis (2). La GW "clásica" es una forma de vasculitis sistémica que afecta predominantemente los tractos respiratorios superior (TRS) e inferior (TRI) y afecta también en la mayoría de casos el riñón - glomerulonefritis (GMN). Una forma limitada de la enfermedad, sin compromiso renal, y con hallazgos confinados al TRS o los pulmones ocurre en aproximadamente en el 25% de pacientes (3). Sin embargo, aún sin el componente renal, la afectación de órganos como el pulmón, corazón, tubo digestivo o sistema nervioso central (SNC) puede ser severa y poner en riesgo la vida (3,4). La mayoría de pacientes con enfermedad generalizada no tratada o inadecuadamente tratada tienen una enfermedad rápidamente progresiva y fatal (3).

Tabla 1.- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA)

Anticuerpo	Inmunofluorescencia	Antígeno	Asociación
C-ANCA	Tinción citoplasmática	Proteinasa 3 (PR3)	Granulomatosis de Wegener Activa 80-95 % Limitada 66%
P-ANCA	Tinción perinuclear	Mieloperoxidasa Lactoferrina Elastasa	Gran. Wegener (5-20%) GMN paucicimmune Poliangeítis microscópica Vasculitis Sistémicas Colagenopatías



La GW es una enfermedad rara que predomina en las edades medias de la vida y afecta preferentemente a varones. Se ha reportado una incidencia de 8,5 x 1'000.000 de habitantes /año y una prevalencia de 3 x 100.000 personas (5,6)

Los pacientes con GW a menudo se presentan con síntomas y signos no específicos de una enfermedad sistémica como fiebre, malestar, pérdida de peso y artralgias. Prácticamente todos los pacientes con GW clásica o limitada presentan compromiso de las vías respiratorias superiores o compromiso pulmonar, y la mayoría tienen ambas. Hasta un tercio de pacientes con compromiso pulmonar pueden ser asintomáticos (3,4). Síntomas de presentación frecuente incluyen rinorrea persistente, secreción nasal purulenta o sanguinopurulenta, úlceras orales o nasales, poliartralgias, mialgias y dolor en senos paranasales. Síntomas menos frecuentes son rónquera, estridor, otalgia, pérdida auditiva u otorrea. Síntomas relacionados al TRI incluyen tos, disnea, hemoptisis y dolor pleurítico; estos síntomas pulmonares en ausencia de síntomas del TRS son infrecuentes. La Rx St de tórax es variable y puede revelar nódulos - los que pueden cavitarse, opacidades alveolares, pleurales o difusas (3,4,7).

El compromiso renal es frecuente, llegando a presentarse hasta en el 80% de pacientes (3). Se manifiesta como hematuria, cilindruria, proteinuria, etc con o sin insuficiencia renal. La biopsia renal revela una GMN necrotizante segmentaria con poco o ningún depósito de inmunoglobulinas, típica de una vasculitis de pequeños vasos (8). Otros órganos comprometidos pueden ser(3,7):

- Articulaciones: artritis, artralgias, mialgias
- Ojos: conjuntivitis, epiescleritis, uveítis
- Piel: lesiones vesiculares, púrpura palpable, úlceras, etc
- Sistema Nervioso: mononeuritis múltiple, afectación de pares craneales, lesión tipo masa en SNC, etc.
- Cardiovascular: Pericarditis, miocarditis, trastornos del ritmo.
- Otros órganos afectados con menor frecuencia son el TGI, subglotis, tráquea, tracto genitourinario, tiroides, hígado, mamas, glándulas parótidas, etc;

Los datos de laboratorio muestran elevación de los reactantes de fase aguda y anemia, datos que son inespecíficos. En la última década, sin embargo, el diagnóstico de GW ha sido facilitado por la presencia de los Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA). Estos anticuerpos son detectados por inmunofluorescencia y pueden detectarse dos tipos de patrones, patrón citoplasmático (C-ANCA) y patrón periférico (P-ANCA). Los C-ANCA están dirigidos contra una

proteasa llamada Proteínasa 3 mientras que los P-ANCA están dirigidos en su mayoría contra la enzima Mieloperoxidasa (Tabla1). Casi todos los pacientes con GW activa tienen prueba de ANCA positiva (65-90%) y de ésta el 80%-95% son C-ANCA; el restante 5-20% de pacientes son P-ANCA positivos (9, 10, 11).

Cabe mencionar que la prueba de ANCA por si sola no es suficiente para hacer o excluir el diagnóstico de GW ya que su sensibilidad disminuye en GW limitada o enfermedad inactiva. Además los ANCA también se asocian a otras patologías como Poliangeítis Microscópica (PM), GMN necrotizante idiopática o pauci-inmune, Síndrome de Churg-Strauss, otras enfermedades reumáticas como Artritis Reumatoidea, Lupus, etc, enfermedades gastrointestinales como la colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn y drogas como la hidralazina o minociclina (11).

El diagnóstico de GW es generalmente confirmado por biopsia tisular en un sitio de enfermedad activa. La biopsia de las lesiones nasofaríngeas es preferida dada la facilidad de realizarla, sin embargo, debido a la escasa cantidad de tejido que se suele obtener, no siempre existe la triada clásica de la enfermedad (3). Otras alternativas son la biopsia renal o de pulmón. La biopsia renal, que suele revelar una GMN segmentaria focal, no distingue entre GW o PM, entidades que para algunos autores son parte de un mismo espectro clínico (12). La biopsia pulmonar casi siempre requiere ser a cielo abierto o por toracoscopia ya que la ausencia de vasculitis granulomatosa por muestra transbronquial no excluye el diagnóstico de GW(13).

El Colegio Americano de Reumatología ha propuesto unos criterios clínicos para facilitar la clasificación de los pacientes con GW y ayudar a distinguir estos pacientes de otras vasculitis (1). Cabe

TABLA 2.- Criterios diagnósticos para Granulomatosis de Wegener (ACR 1990).

- 1.- Inflamación nasal u oral (úlceras orales dolorosas o no o secreción nasal purulenta o sanguinolenta).
- 2.- Rx St de tórax anormal que muestre nódulos, infiltrados o cavidades.
- 3.- Sedimento urinario patológico (hematuria microscópica o cilindros hemáticos).
- 4.- Inflamación granulomatosa por biopsia de la pared arterial o área perivascular o extravascular.

Un paciente tiene GW cuando tiene por lo menos 2 de estos 4 criterios. La presencia de 2 o más criterios tiene una sensibilidad del 88,2 % y una especificidad de 92 % (1).



recaltar que estos criterios no son para diagnóstico – aunque lamentablemente se usan como tal y fueron elaborados en 1990, antes de que se disponga de la prueba de ANCA (Tabla 2).

Destaca en nuestro caso 1 un cuadro de conjuntivitis bilateral severa con quemosis conjuntival e intensa fotofobia, lo que le impedía abrir los párpados; no había alteración de la agudeza visual. Este cuadro clínico tenía 2 meses y medio de evolución y por el mismo había visitado varios oftalmólogos sin encontrar alivio. Vale mencionar que el compromiso ocular es frecuente en GW, afectando inicialmente al 15% de pacientes y hasta al 52% durante su evolución (3). Estas lesiones son en general no específicas, caracterizadas por conjuntivitis, dacriocistitis, escleritis, proptosis, dolor ocular, pérdida de la visión, etc. Un reporte reciente e interesante de Harper y col (14) indica que la inflamación ocular en GW puede ocurrir con o sin las manifestaciones sistémicas de la enfermedad; estos autores encontraron que en un 6.3% de su serie las manifestaciones oculares fueron el primer signo de la enfermedad. Más interesante aún es el hecho de que en el 30% de sus pacientes la inflamación ocular fue la única manifestación clínica de la enfermedad – 12 pacientes, 11 de los cuales tuvieron ANCA positivo (14).

Si bien es cierto que en este paciente el compromiso ocular era lo más llamativo, fueron sus antecedentes de faringolaringitis, artritis y la presencia de un sedimento urinario patológico lo que nos permitió tener la sospecha diagnóstica de una vasculitis sistémica, lo que se confirmó con la prueba de ANCA. Aunque no se pudo realizar una biopsia en este paciente para certificar el diagnóstico, su cuadro clínico es muy sugerente de GW.

En el caso 2 destaca el compromiso del SNC con una lesión tipo masa ocupante en región parietal y focalización neurológica; su historia de sinusitis crónica y la presencia de un sedimento urinario activo facilitó su diagnóstico el que esta vez sí fue confirmado por biopsia de mucosa nasal y la prueba de ANCA. La manifestación neurológica más común en GW es la mononeuritis múltiple – 15% en la serie de Hoffman (3); con menor frecuencia se presenta ACV, anormalidades de los pares craneales, polineuropatía simétrica, mielitis transversa, diabetes insípida, etc (15). Vasculitis Sistémicas presentándose como lesiones tumorales en 83 pacientes han sido analizadas recientemente por Kariv y col (16); GW fue la vasculitis sistémica más frecuente en esta serie (28 casos) y el SNC fue el 2do sitio más frecuente de localización (16%) luego de la mama (22%). Los autores han sugerido que el diagnóstico de vasculitis sistémica debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de toda lesión tipo

masa, más aún cuando se acompaña de síntomas constitucionales y ERS o PCR elevadas (16).

Una terapéutica apropiada puede salvar la vida de un paciente con GW, sin embargo, lo más importante, es tener un diagnóstico correcto. El pronóstico de un paciente no tratado con GW generalizada es pobre ya que el 90% fallece en poco tiempo, sea de falla renal o respiratoria (3). Sin embargo, se puede obtener una remisión duradera con el tratamiento de agentes citotóxicos –ciclofosfamida (CYC), en combinación con corticoesteroides. Ochenta a 90% de pacientes responden a CYC y el 75% alcanza una remisión completa. Una vez conseguida la remisión se recomienda continuar con la CYC por lo menos durante un año. Treinta a 50% de respondedores tendrán por lo menos una recaída, por lo que requieren de un nuevo curso terapéutico (3, 17, 18). El principal problema con la CYC es su alta toxicidad, lo que ha obligado a buscar nuevas alternativas terapéuticas (3). La CYC en pulsos parece ser menos eficaz, pero tiene la ventaja de tener menores efectos colaterales, por lo que se la puede utilizar en GW moderadamente activa o limitada (19). El metotrexato en dosis semanales de 15 –30 mg puede ser también una buena alternativa en enfermedad moderada o sin compromiso renal, a más de ser menos tóxico que la CYC; ésta fue la elección terapéutica en el caso 1, con buenos resultados hasta ahora (20).

Se ha sugerido la eficacia de la administración de Trimetopim –Sulfametoxazol para disminuir la incidencia de brotes de las lesiones nasales y vías respiratorias superiores (21), sin embargo no se ha demostrado su utilidad para prevenir las recaídas con afectación renal o pulmonar (22). Otras drogas alternativas usadas en el tratamiento de esta enfermedad incluyen Gamma Globulina IV, Ciclosporina, Etoposide, Micofenolato Mofetil y más recientemente Terapia Anticitocinas, estas últimas prometiendo ser un buen recurso terapéutico en los años venideros (23,24).

Se concluye que la GW, si bien una entidad rara, debe ser considerada ante todo paciente con síntomas respiratorios, renales y otras manifestaciones sistémicas de inflamación. Su sospecha diagnóstica se ha facilitado con la prueba de ANCA y su tratamiento adecuado y temprano permite obtener un porcentaje aceptable de remisión clínica.



Bibliografía.-

- 1.- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Wegener Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101 - 1107.
- 2.- Lie JT: Vasculitis, 1815 to 1991: Classification and diagnostic Specificity. *J Rheumatol* 1992;19:83-89.
- 3.- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener Granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-499.
- 4.- Rose BD, King TE, Hoffman GS: Clinical Manifestation and diagnosis of Wegener Granulomatosis and microscopic polyangiitis. Up to Date 2001.
- 5.- Cotch ME, Hoffman GS, Yerg DE, et al: The epidemiology of Wegener Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92
- 6.- Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI: Epidemiology of Systemic Vasculitis: changing incidence or definition. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34
- 7.- Specks U, DeRemee RA: Granulomatous Vasculitis. Wegener Granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:377-397.
- 8.- Jennette JC, Falk RJ: The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994;24:130-141.
- 9.- Kallenberg CGM: Autoantibodies in vasculitis: current perspectives. *Clin Exp Rheum* 1993;11:355-360.
- 10.- Hoffman GS, Specks U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521.
- 11.- Rose BD, Hoffman GS: Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Up to Date 2001.
- 12.- Langford CA: Treatment of polyarteritis nodosa, Mycrosopic polyangiitis, and Churg -Strauss syndrome: where do we stand. *Arthritis Rheum* 2001;44:508-512.
- 13.- Schnabel A, Hollnrich K, Dalhoff K, et al: Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997;10:2738.
- 14.- Harper SL, Letko E, Samson CM, et al: Wegener's Granulomatosis : The relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28:1025-1032
- 15.- Anderson G, Coles ET, Crane M, et al: Wegener's Granulomatosis: a series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *QJM* 1992;83:427-38.
- 16.- Kariv R, Sidi Y, Gur H: Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:349-359.
- 17.- Guillevin L, Lhote F: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2100.
- 18.- Hoffman GS: Treatment of Wegener Granulomatosis: Time to change the standard of care? *Arthritis Rheum* 1997;40:2099.
- 19.- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al: A prospective multicenter randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187.
- 20.- Langford CA, Talar Williams C, Sneller MC: Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener Granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1836.
- 21.- Valeriano Marcet J, Spiera H: Treatment of Wegener Granulomatosis with sulphamethoxazole-trimethoprim. *Arch Intern Med* 1991;151:1649
- 22.- Stegman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, et al: Trimethoprim-sulphamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener Granulomatosis. *N Eng J Med* 1996;335:16
- 23.- Rose BD, Appel GB, Hoffman GS: Alternative agents in the treatment of Wegener Granulomatosis and microscopic polyangiitis. Up to Date 2001.
- 24.- Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al: Etanercept combined with conventional treatment in Wegener Granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-1154.



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, sígase el ejemplo.

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

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

Para uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

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

10.- Las tablas y cuadros se denominarán 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 íntegramente del autor.

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

12.- Las cartas 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

Sea Específico!

En dolor y Osteoartritis

UNA VEZ AL DIA

WIOXXTM

(rofecoxib, MSD)



MERCK SHARP & DOHME

Inhibidor Específico COX 2

**Ahora
está en sus manos
moldear
el tratamiento de la
Artritis Reumatoidea**



 **Arava**[®]
Leflunomida

**Retarda el progreso
de la Artritis Reumatoidea**