

R. 17.695

T.D.  
VI/88



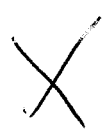
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en  
de la  
de esta Universidad desde el día  
hasta el día  
de 19  
El DIRECTOR DE

METABOLISMO MINERAL Y MASA OSEA EN LA  
ARTRITIS REUMATOIDE

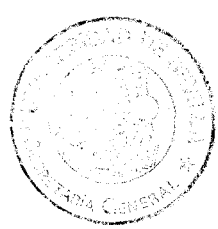
UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 236 número 28 del libro  
correspondiente. 577 NOV. 1988  
Sevilla,



El jefe del Negocio de Tesis.

*Alba Raffite*



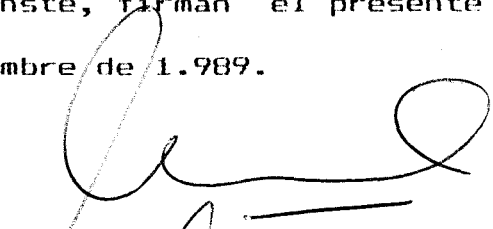
Tesis Doctoral presentada  
por la licenciada D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> del  
Carmen Vargas Lebrón para  
aspirar al grado de DOCTOR  
EN MEDICINA Y CIRUGIA.

RAMON PEREZ CANO, CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Y FEDERICO NAVARRO SARABIA, JEFE DE SECCION DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA DE SEVILLA

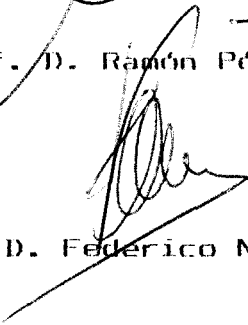
CERTIFICAN

Que D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> del Carmen Vargas Lebrón ha realizado el trabajo titulado "Metabolismo mineral y masa ósea en la artritis reumatoide" bajo su dirección y codirección, considerandolo apto para ser presentado como tesis doctoral.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Sevilla a 10 de Noviembre de 1.989.



Fdo: Prof. D. Ramón Pérez Cano



Fdo: Dr. D. Federico Navarro Sarabia.

RAMON PEREZ CANO, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO  
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CERTIFICA

Que el trabajo titulado: " Metabolismo mineral y  
masa ósea en la artritis reumatoide ", ha sido realizado  
en este Departamento bajo mi dirección y la codirección  
del Dr. Navarro Sarabia.

Firmo la presente en Sevilla a diez de Noviembre de  
mil novecientos ochenta y nueve.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
Departamento de Medicina  
DIRECCION  
Prof. Dr. R. Pérez Cano

Fdo: Prof. Dr. D. Ramón Pérez Cano

A Cecilio, Miguel y Herminia  
por su continua ayuda.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A los Profesores Garrido Peralta, Pérez Cano y Muniáin Ezcurra, quienes con su ejemplo lograron que yo, una persona eminentemente clínica, me introdujera en el campo de la investigación científica.

- A los Doctores Navarro Sarabia, Rodríguez Barrera, González de la Vera y Prieto Gómez por sus enseñanzas clínicas en el campo de la Reumatología y su contribución al desarrollo de esta tesis.

- A todos los integrantes del equipo de la Unidad Metabólica del Calcio: Rosa, Angeles, Esperanza, Jesús y Oscar por su ayuda en diferentes momentos de este trabajo.

- A Luis Gimeno, estudiante de Medicina, por su inestimable colaboración en los trabajos de enfermería que conllevó este estudio.

- A mis amigos, los Dres. M<sup>á</sup> José Montoya y José Manuel Silván por su contribución en cada momento de los dos años que duró este trabajo, y muy especialmente en la realización de los estudios estadísticos.

- A mis compañeros Residentes de Reumatología: Antonio Naranjo, Rodrigo Ramos y Nabil Aji, que cooperaron en la realización de los protocolos de estudio de cada paciente.

- A Ma José Hereza Lebrón y Angel González Hereza por su ayuda al procesado informático del presente texto.

A todos, muchas gracias.

## INDICE



1.- INTRODUCCION	1
ARTRITIS REUMATOIDE	2
Definición e historia	2
Etiología y patogenesis	3
Características clínicas	13
Laboratorio	26
Radiología	28
Diagnóstico	29
Diagnóstico Diferencial	35
Tratamiento	36
OSTEOPOROSIS	47
Osteoporosis involutiva	48
Técnicas para la medición de masa ósea	55
OSTEOPOROSIS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE	61
2.- HIPOTESIS DE TRABAJO	71
3.- MATERIAL Y METODOS	74
MATERIAL	75
METODOS	78
Protocolo de estudio	78
Métodos analíticos	78
Método estadístico	95
4.- RESULTADOS	96
RESULTADOS DE MASA OSEA	97
RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES HORMONALES	103
Valores de PTH	103
Valores de 25 OH Vit D <sub>3</sub>	105
Valores de 1,25(OH) <sub>2</sub> Vit D <sub>3</sub>	106
Valores de la absorción de calcio-45	107

5.- DISCUSION	117
6.- CONCLUSIONES	133
7.- RESUMEN	137
8.- BIBLIOGRAFIA	144

## INTRODUCCION

## ARTRITIS REUMATOIDE

### DEFINICION E HISTORIA

La denominación artritis reumatoidea (AR) fue introducida por Garrod, quien reconoció las diferencias clínicas y bioquímicas entre esta y la gota al observar una elevación de la uricemia en la última (1). Es posible que Hipócrates reconociera la enfermedad y Soranus (II AC) escribió un tratado describiendo una poliartritis acompañada de rigidez matutina, de esta forma mientras que algunos sostienen la existencia de una enfermedad erosiva articular en esqueletos prehistóricos egipcios, otros como Short afirman que la AR es una enfermedad moderna, no existiendo descripciones convincentes de su cuadro clínico previas al siglo XVIII (2). Sea como fuere en la actualidad la describimos como un cuadro inflamatorio crónico sistémico, de etiología desconocida, de afectación articular a veces remitente, pero que si es continuada provoca la destrucción y deformidad progresivas de la articulación, dando lugar por fin a grados variables de incapacitación (3).

La enfermedad muestra una distribución universal, afectando a todos los grupos raciales, constituyendo la artropatía inflamatoria crónica más común con una prevalencia que varia según las estadísticas entre el 0.5 y el 3%. De un 0.35% en

edades inferiores a los 35 años llega hasta un 10% en la séptima década (4). Las mujeres sufren la enfermedad con una frecuencia dos o tres veces superior a la de los hombres. La enfermedad ocurre a todas las edades siendo en las mujeres la incidencia máxima entre la cuarta y sexta décadas.

### ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La causa de la AR continua siendo desconocida a pesar de las exhaustivas investigaciones genéticas, patológicas y patogénicas.

El antígeno leucocitario humano HLA-DR4 está fuertemente asociado con la forma clásica seropositiva de la enfermedad, sugiriendo que ciertos factores genéticos podrían influir sobre la expresión de la enfermedad, tal vez a través de sus efectos sobre los fenómenos inmunológicos que desempeñan un papel importante en su patogenia (5).

También han sido implicados factores hormonales puesto que la enfermedad es 2-3 veces más frecuente en mujeres, sugiriendo que las hormonas sexuales podrían influir en su desarrollo. Asimismo se ha sugerido que algunas enfermedades virales y bacterianas pudieran constituir un factor etiológico; los péptidoglicanos son moléculas que forman parte de la estructura capsular de muchas bacterias y se ha demostrado que inducen artritis experimental en animales. De confirmarse

esta teoría numerosas especies bacterianas a través de componentes comunes serían capaces de iniciar la enfermedad (4). Se ha querido igualmente implicar al micoplasma en la etiopatogenia de la AR a partir de algunos casos de aislamiento de este germen desde membranas y líquidos sinoviales de pacientes, pero su contribución parece dudosa. Ultimamente una hipótesis atractiva afirma que un virus linfocitotrópico, el virus de Epstein Barr podría inducir la producción continuada de inmunoglobulinas y entre ellas autoanticuerpos (p.e. anticuerpos heterófilos, crioglobulinas, hemolisinas, anticuerpos antinucleares y factores reumatoides); si bien se ha demostrado que los pacientes con AR tienen mayores cantidades de un anticuerpo inusual relacionado con el virus de Epstein Barr, la precipitina de la AR o anti-RANA, en el suero, y que los pacientes artríticos podrían ser más susceptibles a la infección por este virus, también es verdad que el 20% de los pacientes nunca han estado expuestos al virus (1). A partir de estos hipotéticos y múltiples factores - genéticos, sexuales y ambientales - se desarrolla la enfermedad sistémica autoinmune que conocemos como artritis reumatoide y en cuya patogénesis el papel de los factores reumatoides parece indiscutible. Los factores reumatoides son anticuerpos con especificidad para determinantes antigénicos de la porción Fc de la IgG humana o animal. Las pruebas clínicas habituales para detectar factor reumatoide son técnicas de aglutinación que emplean hematies ovinos sensibilizados con anticuerpos de conejo anti-célula ovina o partículas inertes (de latex o bentonita) con IgG humana absorbida en su superficie. Estos

sistemas detectan primariamente factores reumatoides del tipo IgM 19S; métodos más recientes pueden demostrar antigamaglobulinas IgG e IgA en un gran porcentaje de los sueros reumatoides, ocasionalmente en ausencia de FRIgM (6).

Las técnicas de floculación permiten detectar FRIgM en el 70% de pacientes adultos con AR, una prueba positiva no es diagnóstica (ya que puede estar presente en otras enfermedades y su incidencia aumenta con la edad), si bien es cierto que niveles altos de FR se asocian con enfermedad más activa, con nódulos reumatoides y con peor pronóstico (7). Inversamente su ausencia no descarta el diagnóstico.

Que los factores reumatoides son anticuerpos se demuestra por su especificidad para determinantes tanto genéticos como no genéticos (estructurales) de la molécula de IgG, que habitualmente se encuentran en la fracción aminoterminal de los fragmentos Fc de moléculas IgG1, IgG2 e IgG4. Esta reactividad puede ser contra IgG autóloga (la del propio paciente), isóloga (de otros humanos) o heteróloga (de otras especies). En la actualidad la idea más extendida es que los factores reumatoides surgen como anticuerpos contra IgG autóloga alterada. Se supone que esta alteración se produce cuando una molécula de anticuerpo IgG nativa se combina con su antígeno específico. Esta interacción antígeno-anticuerpo modifica la configuración de la molécula IgG, revelando determinantes antigénicos nuevos o previamente ocultos, convirtiéndola así en un autoinmunógeno. Así la aparición de

factores reumatoides en la endocarditis bacteriana podría ser explicada por esta teoría. Una explicación alternativa surge de la observación de que los linfocitos B de sangre periférica cultivados producen inmunoglobulinas y anticuerpos cuando se les estimula con mitógeno de fitolaca o virus de Epstein Barr. Se ha sugerido que la concentración sérica aumentada de factor reumatoide podría reflejar una activación policlonal de células B por un patógeno aún no identificado o por una regulación deficiente de los linfocitos B reumatoides por parte de los linfocitos T. Se desconoce el papel biológico exacto de los factores reumatoides. Se les han adscrito propiedades antivirales y en ciertas circunstancias pueden modificar la respuesta inflamatoria aumentando la fijación del complemento, modificando las propiedades de los inmunocomplejos o haciéndolos más susceptibles de ingestión por las células fagocíticas. Estas últimas características revisiten probablemente una importancia especial en tejidos y líquidos sinoviales (3).

Aunque difíciles de documentar los hechos más tempranos en la AR parecen ser el daño microvascular, el edema de los tejidos subsinoviales y la proliferación de las células de revestimiento sinovial. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN), cuando están presentes, se sitúan en la sinovial superficial. Las células plasmáticas son raras. Los pequeños vasos sanguíneos pueden estar obstruidos por células inflamatorias y trombos organizados. El estudio con microscopio electrónico permite observar hendiduras entre las células endoteliales



dañadas. Hay fagocitosis evidente entre los sinoviocitos proliferantes y en grandes células mononucleares. En contraste con la AR establecida el líquido sinovial de pacientes con enfermedad temprana a menudo muestra más células mononucleares que polinucleares. Muchos de estos hallazgos sugieren que el factor-es responsable puede llegar a las articulaciones a través del torrente circulatorio.

En la AR establecida la sinovial aparece edematosa protuyendo en la cavidad articular en forma de proyecciones vellosas delgadas. El examen con microscopio óptico y electrónico permite descubrir hiperplasia e hipertofia de las células de revestimiento sinovial, que pueden alcanzar una profundidad de 6 a 10 células (cuando normalmente no sobrepasan las 3). La hiperplasia de los sinoviocitos se produce tanto a expensas de los A (macrófagos-like) como de los B (fibrocitos-like), mostrando los primeros grandes acumulaciones de cuerpos residuales y lisosomas alterados. Constituyen un hallazgo habitual los cambios vasculares focales o segmentarios. La distensión venosa, obstrucción capilar y áreas de trombosis y hemorragias perivasculares se observan con frecuencia.

El estroma subsinovial, normalmente acelular, se ve invadido por células mononucleares, a veces formando agregados o folículos (especialmente alrededor de pequeños vasos), en estos predominan los linfocitos con un manto de células plasmáticas en su periferia. Las áreas transicionales muestran una mezcla de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Los blastos

constituyen menos del 5% (tanto en zonas ricas en linfocitos como en aquellas de células plasmáticas) pero en áreas transicionales 2/3 de las células son blásticas, sugiriendo que es ahí donde se generan los anticuerpos y productos de los linfocitos y macrófagos activados (8,9).

La mayoría de los linfocitos en la sinovial reumatoide son células T, pero la inmunofluorescencia también revela un gran número de células productoras de Igs. Las células plasmáticas de la subsinovial contienen predominantemente IgG, algunas con actividad anti-IgG. Después del tratamiento con pepsina, de cortes tisulares, el número de células plasmáticas con tinción positiva para el factor reumatoide aumenta significativamente, sugiriendo la existencia de un factor reumatoide IgG que se combina en el citoplasma con moléculas de IgG similares ("IgG autoasociativa") (9).

## PATOGENESIS

Dos procesos inmunológicos simultáneos parecen explicar la inflamación y destrucción tisular características de la AR. El primero, objetivado más vividamente en el líquido sinovial, resulta de la interacción entre antígenos y anticuerpos. Los anticuerpos presumiblemente son producidos localmente, de forma especial los dímeros y múltiplos de autoasociación del complejo IgG-antiIgG. Otros inmunocomplejos potencialmente importantes son aquellos en los cuales los antígenos son constituyentes de los tejidos articulares o

subproductos del proceso inflamatorio, tales como el colágeno, cartilago, fibrinógeno o fibrina, IgG parcialmente digerida, DNA y nucleoproteínas solubles.

La reacción Ag-Ac en los tejidos articulares pone en marcha la secuencia del complemento, causando reducción en los niveles del mismo en el líquido sinovial, aumento de la permeabilidad vascular y acumulación de elementos celulares de la sangre. Los PMN atraídos por factores quimiotácticos provenientes de la activación del complemento, ingieren los inmunocomplejos, causando la subsiguiente liberación de grandes cantidades de enzimas hidrolíticas, radicales de oxígeno y metabolitos del ac. araquidónico responsables directos de gran parte de la inflamación y daño tisular.

Estas reacciones de inmunocomplejos no están limitadas al líquido sinovial, estudios inmunopatológicos muestran moléculas de Igs y factor reumatoide depositadas como complejos en la superficie del cartilago articular. Los anticuerpos contra el colágeno tipo II o la carga polianiónica de los glicosaminoglicanos del cartilago pueden facilitar esta localización.

Se ha propuesto que la tendencia del pannus sinovial a atacar el cartilago resulta de un efecto directo quimiotáctico de estos complejos inmunes sobre células fagocíticas de la sinovial proliferante (10).

La inmunidad celular juega también un papel importante en el desarrollo de la AR (11). Mientras que las células mononucleares constituyen un 20-30% de la celularidad total en los derrames sinoviales, suponen la estirpe predominante en el tejido sinovial. Los linfocitos T, tanto colaboradores/inductores (CD4) como citotóxicos /supresores (CD8) están presentes. Muchas de estas células T están activadas como muestra la expresión en su superficie de antígenos Ia u otros antígenos de diferenciación. Sorprendentemente estas células T sinoviales proliferan escasamente cuando se las estimula con mitógenos o células alógenicas y elaboran sólo mínimas cantidades de interferon gamma o interleukina-2.

Macrófagos y células con grandes procesos dendríticos están presentes en abundancia en la sinovial reumatoide. Ambas poseen grandes cantidades de antígenos DR (Ia) en sus membranas, pueden actuar como células presentadoras de antígenos y pueden elaborar interleukina-1. Ellas parecen jugar un papel central en la patogénesis de las lesiones articulares en la AR por inducción de la producción de anticuerpos, mientras que al mismo tiempo la estimulación de líneas celulares sinoviales, condrocitos y osteoclastos y la producción de sustancias químicas conllevan a la destrucción de tejidos blandos, cartílago y hueso.

La AR crónica se caracteriza por la destrucción del cartílago articular, ligamentos, tendones y huesos. El daño a estos tejidos resulta de un ataque dual de la digestión en el

líquido sinovial y del tejido de granulación. La deplección en proteoglicanos en cartilago de aspecto normal en puntos remotos del lugar de avance de la membrana sinovial en proliferación se deben a las proteasas que bañan la superficie cartilaginosa. Por añadidura los condrocitos podrían ser influenciados por mediadores solubles, tales como la interleukina-1 para liberar proteasas capaces de romper la matriz cartilaginosa. Ninguno de estos mecanismos por si solo es capaz de inducir daño irreversible, sin embargo las proteasas específicas liberadas por PMN, células de la sinovial reumatoide y condrocitos son capaces de escindir las cadenas polipeptídicas colágenas en dos fragmentos predisponiéndolas a la digestión por las proteasas inespecíficas.

El elemento destructivo más importante en la artritis reumatoide es el pannus, un tejido de granulación compuesto por fibroblastos proliferantes, numerosos vasos sanguíneos pequeños y diversas células inflamatorias. Colágeno y proteoglicanos parecen ser disueltos en la región inmediatamente adyacente a la unión cartilago-pannus. Ocasionalmente se han visto fibras de colágeno en el interior de fagolisosomas de células que forman parte del pannus. Los cultivos de tejido sinovial reumatoide producen grandes cantidades de colagenasa y prostaglandinas. Las células responsables de su producción son presumiblemente sinoviocitos fibroblásticos. La producción de colagenasa aumenta considerablemente si se la expone a factores derivados de células mononucleares sanguíneas (interleukina-1). La colagenasa liberada por células sino-

viales aisladas es una forma latente y su activación se consigue por la acción de enzimas proteolíticas. La plasmina es potencialmente importante in vivo, ya que las células sinoviales reumatoides cultivadas generan también activador del plasminógeno.

Se ha propuesto el siguiente esquema de colagenolisis: linfocitos y macrófagos de la sinovial reumatoide, aisladamente o en conjunción, son estimulados para liberar productos solubles que causan inflamación, proliferación de sinoviocitos, incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la producción de colagenasa latente o inactiva por las células sinoviales que producen también un activador del plasminógeno. El plasminógeno circulante entra en la articulación inflamada se convierte en plasmina y activa a la colagenasa latente ligada a las fibrillas del colágeno, lo que da lugar a la destrucción de los tejidos que contienen colágeno.

Un esquema alternativo sugiere que la colagenasa latente liberada escaparía a la activación quedando ligada a las fibrillas, en algún momento los activadores del plasminógeno liberados por las células endoteliales de los pequeños vasos del pannus iniciarían el proceso colagenolítico.

El resultado final de estos cambios patológicos es impredecible, ya que el proceso puede parar en cualquier momento. En la enfermedad crónica de larga evolución el tejido de granulación forma adherencias y sufre un proceso de cicatrización. Las superficies articulares contrapuestas se hacen adherentes



y se organizan causando una anquilosis fibrosa si se afecta una gran porción de la superficie articular. La metaplasia del tejido de granulación puede dar lugar a una anquilosis ósea o cartilaginosa. La cicatrización fibrosa altera y limita la movilidad articular. Las adherencias entre la articulación llegan a producir contracturas y roturas tendinosas. La suma de estas alteraciones patológicas, junto con las fuerzas mecánicas de carga estática y tracción muscular producen las deformidades típicas de la artritis reumatoide (12).

#### CARACTERISTICAS CLINICAS

En la mayoría de los pacientes los síntomas aparecen insidiosamente durante un periodo de semanas o meses, frecuentemente el malestar y la astenia prevalecen durante este periodo, a veces acompañado por dolor musculoesquelético difuso. Progresivamente algunas articulaciones específicas muestran dolor y los demás signos de inflamación. Un patrón simétrico es característico, afectando las articulaciones de manos, muñecas, codos y hombros, respetando usualmente las articulaciones interfalángicas distales. La simetría y la indemnidad de las interfalángicas distales son de particular valor en el diagnóstico diferencial con otras artritis.

La inactividad (como ocurre tras el sueño o el descanso prolongado) es seguida por rigidez. Esta puede ser definida subjetivamente como "entumecimiento" y podría estar acom-

pañada de edema dentro de las articulaciones afectas. La duración de la rigidez matinal es aceptada como un criterio de severidad de la enfermedad. El dolor y la rigidez limitan progresivamente al paciente conforme la enfermedad avanza impidiéndole incluso su atención personal. La depresión, pérdida ponderal o febrícula pueden acompañar este proceso (13).

En una minoría de pacientes, quizás uno de cada cinco, el comienzo puede ser agudo, apareciendo las manifestaciones citadas en días. Sin embargo, con más frecuencia el inicio es intermitente, haciéndose la clínica más sostenida con el paso del tiempo. El curso de la enfermedad no puede predecirse de antemano y aunque algunos pacientes muestran una progresión imparable hacia la aparición de deformidades o aún de la muerte, la mayoría muestran periodos de remisión relativa o completa . (Tabla I: Criterios de remisión de la artritis reumatoide. (14) ). (Tabla II: Clasificación de capacidad funcional en la AR. (15)).



## TABLA I

Criterios de remisión clínica para la artritis reumatoide:

- 1.- Duración de la rigidez matutina inferior a 15 minutos.
- 2.- Ausencia de astenia.
- 3.- Ausencia de dolor articular.
- 4.- Inexistencia de dolor o limitación al movimiento (a la exploración)
- 5.- Ausencia de artritis.
- 6.- Velocidad de sedimentación eritrocitaria inferior a 30 mm./h. para las mujeres o 20 mm/h. para los hombres.

\* Se requieren 5 criterios durante al menos dos meses consecutivos.

## TABLA II

Clasificación de la capacidad funcional en la A. reumatoide.

### Clase I

Capacidad funcional completa sin dificultad para realizar las labores habituales.

### Clase II

Capacidad funcional adecuada para llevar a cabo labores normales aunque con dolor o limitación de la movilidad de una o más articulaciones.

### Clase III

Capacidad funcional adecuada para llevar a cabo sólo escasas ocupaciones habituales o del cuidado personal.

### Clase IV

Incapacidad extensa o completa, con el paciente confinado a una cama o silla de rueda, permitiéndole escasísimo o nulo cuidado personal.

## MANIFESTACIONES ARTICULARES

Son las articulaciones de manos, muñecas, rodillas y pies las más frecuentemente afectadas, aunque la AR puede afectar cualquier articulación diartrodial. Codos, hombros, tobillos, caderas, articulaciones esternoclaviculares, y con menor frecuencia articulaciones temporomandibulares y cricoarite-noideas pueden ser afectadas. La afectación de la columna vertebral generalmente se limita al segmento cervical superior.

La proliferación sinovial conocida como pannus, es el lugar donde se inicia el deterioro articular. El desarrollo del pannus acompañado de la destrucción inflamatoria de tejidos blandos permite la laxitud de ligamentos y tendones, las presiones mecánicas y el uso regular de las articulaciones provocan las deformidades típicas de la AR. El curso último de la destrucción articular es la erosión del hueso yuxtaarticular alrededor de los márgenes del pannus y la invasión del tejido subcondral por este.

La radiología permite usualmente observar quistes y pérdida de cartilago. Las erosiones óseas no son invariables pero constituyen la característica más distintiva de la AR. Manos, muñecas y pies constituyen los lugares predilectos para encontrar las características radiológicas de esta enfermedad.

**Manos:** Un signo temprano y típico de la enfermedad es el

aspecto fusiforme de los dedos debido a la inflamación de las articulaciones interfalángicas proximales, esta generalmente se asocia con inflamación simétrica de metacarpofalángicas. Aunque las articulaciones interfalángicas distales pueden ser afectadas, es extraño que esto suceda, constituyendo esta una característica diferencial de la AR frente a la osteoartritis.

La laxitud del tejido blando provoca desviación cubital de los dedos, frecuentemente acompañada de subluxación palmar de las falanges proximales y desviación radial de las articulaciones radiocarpianas. En casos avanzados se desarrolla deformidad en "cuello de cisne" de los dedos por hiperextensión de IFP y flexión de IFD. La deformidad en flexión de IFP y en extensión de las distales provoca el dedo en "ojal". Estos cambios están asociados con pérdida de fuerza en las manos, pudiéndose provocar la ruptura de tendones extensores o flexores de los dedos de forma súbita con la incapacidad que ello implica.

Muñecas: La AR afecta casi invariablemente a las muñecas pudiéndose palpar la proliferación sinovial en estas. El dolor e inflamación sobre la estiloides cubital puede constituir un signo precoz de la enfermedad. Con frecuencia son estas articulaciones las primeras limitadas en su movilidad. La proliferación palmar de la sinovial puede comprimir el nervio mediano dando lugar al síndrome del túnel carpiano, caracterizado por la aparición de parestesias y disestesias

en la cara palmar del pulgar, segundo y tercer dedos, y en la parte radial del cuarto dedo. El síndrome del túnel carpiano puede también acompañarse de atrofia de la eminencia tenar.

**Codos:** Una manifestación frecuente y temprana de artritis reumatoide es la contractura en flexión e inflamación de los codos. Es habitual la oclusión del surco paraolecraniano por la sinovial hipertrofiada, pudiendo producirse la pérdida del espacio articular, incongruencia de la articulación y subluxación consecuente.

**Hombros:** La afectación de los mismos es común, aunque no suele ser temprana. Pueden afectarse las articulaciones glenohumeral, acromioclavicular y escapulohumeral. El examen clínico revela limitación al movimiento y dolor a la exploración justo por abajo y lateralmente a la apófisis coracoide. No es frecuente la inflamación y sí la ruptura de la cápsula y subluxación del húmero.

**Cuello:** Son frecuentes el dolor y rigidez intermitente asociados a erosiones en las vértebras cervicales. En algunos pacientes la erosión progresiva puede producir subluxación atlantoaxial que puede provocar compresión medular y manifestaciones neurológicas. La subluxación puede también provocar torsión y compresión de las arterias vertebrales induciendo un síndrome vertebrobasilar caracterizado por síncope al dirigir la mirada hacia abajo.

La exploración del cuello revela dolorimiento localizado, contractura muscular y limitación a los movimientos de rotación, estando menos afectados los de lateralización. Es común una cefalea occipital a veces irradiada a vertex o región retroorbitaria.

Caderas: Es menos frecuente y más tardía la afectación de la articulación coxofemoral, habitualmente se manifiesta como dolor inguinal irradiado a glúteo, región lumbar o cara anterior del muslo y rodilla, acompañado de alteraciones en la marcha.

Rodillas; Las rodillas son una de las articulaciones que más peso cargan y una de las más comunmente afectadas en la AR. Es frecuente la proliferación sinovial y el derrame crónico, a menudo acompañado de atrofia del cuádriceps. El crecimiento de la bolsa semimembranosa en el espacio poplíteo constituye el quiste de Baker. Aunque habitualmente son asintomáticos pueden diseccionar estructuras musculares y vasculares de hueso poplíteo y pantorrilla simulando una tromboflebitis. La contractura en flexión, deformidad en valgo y laxitud ligamentosa hacen que la afectación de la rodilla sea una de las más incapacitantes en la AR.

Pies y tobillos: La artritis es frecuente en el pie provocando cambios similares a los descritos para las manos. La afectación de la mortaja tibial causa dolor y limitación a la flexoextensión del pie, mientras que la afectación subastra-

galina provoca dolor y limitación a la eversión e inversión. Es usual la sinovitis de las articulaciones metatarsofalán- gicas con subluxación plantar de las cabezas de los metatar- sianos, aparición de hallux valgus y dedos en martillo. El resultado final es la aparición del pie triangular reumatoide (2, 6, 12, 13).

#### MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Si bien la artritis reumatoide es una enfermedad caracteris- ticamente articular puede afectar a otros órganos, especial- mente en pacientes seropositivos y varones.

**PIEL:** Los nódulos subcutáneos pueden desarrollarse en un 20 a 25% de los pacientes. Con mayor frecuencia se desarrollan en la enfermedad seropositiva, rápidamente progresiva y des- tructiva. Se localizan en áreas periarticulares y aquellas sometidas a presión, como los codos, occipucio y sacro. En general son asintomáticos aunque pueden romperse e infec- tarse. Típicamente se desarrollan insidiosamente y pueden persistir de forma indefinida o regresar. Los nódulos pueden ser confundidos con tofos, xantomas, quistes sebáceos o basaliomas, y a veces es preciso realizar una biopsia para llegar al diagnóstico definitivo. Desde el punto de vista histológico, el nódulo reumatoide contiene una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de una empalizada de células de tejido conectivo, dispuestas radialmente a modo de corona.

Este núcleo está rodeado de una zona externa de tejido de granulación que contiene especialmente linfocitos y células plasmáticas.

Todo un espectro de lesiones vasculares puede acompañar a la enfermedad reumatoide. La mayoría de las lesiones son silentes y solo se descubren en la autopsia. Pueden tomar múltiples formas: capilaritis y venulitis que se consideran importantes en el desarrollo de los nódulos y sinovitis; una proliferación indolente de la íntima que afecta a los vasos digitales y mesentéricos; lesiones subagudas de arteriolas y vénulas en localizaciones dispersas o una arteritis necrotizante difusa de arterias de pequeño y mediano calibre indistinguible de la panarteritis nodosa.

Aparecen lesiones isquémicas en brotes, generalmente como manchas marrones en los lechos ungueales de los dedos. En extremidades inferiores pueden aparecer úlceras necróticas, especialmente en maleolos. La vasculitis reumatoide frecuentemente se asocia con fiebre, leucocitosis y otras manifestaciones de enfermedad sistémica incluyendo un descenso en el complemento sérico (6,16).

**MANIFESTACIONES CARDIACAS:** Aunque no son frecuentes las manifestaciones clínicas de enfermedad cardíaca, se encuentra evidencia de afectación pericárdica en el 40% de las autopsias realizadas en pacientes con AR. Una lesión sintomática y relativamente frecuente es la pericarditis aguda, que no está



relacionada con la duración de la artritis y parece ser más frecuente en pacientes seropositivos. El líquido pericárdico se caracteriza por un contenido bajo en glucosa y complemento, con incremento de LDH, Igs y proteínas. La ecocardiografía constituye un método sensible para su diagnóstico, pudiendo encontrarse desde pequeñas cantidades de líquido hasta el taponamiento pericárdico que amenace la vida.

Lesiones similares a los nódulos reumatoides pueden encontrarse en el miocardio y valvas. La arteritis de vasos coronarios puede provocar insuficiencia valvular, trastornos de conducción e infartos de miocardio (17).

**MANIFESTACIONES PULMONARES:** Varias formas de enfermedad pulmonar obstructiva son más frecuentes en la artritis reumatoide que en la población general (18).

La pleuritis, un hallazgo frecuente en las autopsias, suele ser asintomática en vida. Ocasionalmente un derrame pleural puede ser de suficiente cuantía para limitar las incursiones respiratorias. El líquido pleural es característicamente un exudado con concentraciones bajas de glucosa y complemento y elevación en los niveles de LDH. El derrame pleural puede acompañar a alguna de las siguientes manifestaciones: nódulos subpleurales, que aunque usualmente asintomáticos, pueden cavitarse e infectarse o romperse en el espacio pleural provocando un neumotorax. Nódulos similares pueden encontrarse en conjunción con neumoconiosis en lo que se conoce

como síndrome de Caplan, más frecuente en mineros de carbón, oro, talco, asbestos y cerámica.

Otra manifestación pulmonar posible es la fibrosis intersticial difusa con neumonitis que puede progresar hasta un aspecto radiológico en "panal de abejas" caracterizado por tos crónica y disnea progresiva. Los test de función pulmonar revelan con más frecuencia una disminución de la compliance y un patrón restrictivo. Si bien los síntomas pueden consistir solo en disnea mediana y tos, se puede llegar al fallo respiratorio y cor pulmonale.

La biopsia pulmonar puede mostrar un infiltrado por células inflamatorias, neutrófilos y eosinófilos. Las grandes vías aéreas usualmente no están afectadas. En raras ocasiones una bronquiolitis obliterante puede afectar las pequeñas vías aéreas. Esta ha sido asociada con el tratamiento con oro y penicilamina.

Puede afectarse también la laringe por artritis de la articulación cricoaritenoides.

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:** Una mononeuritis múltiple se asocia frecuentemente a la vasculitis reumatoide provocando pérdida sensitiva localizada en una o más extremidades, a menudo puede observarse un pie o muñeca caídos. Una velocidad de conducción anormal puede llevar a la biopsia del nervio sural y al diagnóstico de vasculitis. Las manifestaciones

neurrológicas pueden estar también relacionadas con la proliferación sinovial, esta puede llevar al atrapamiento de nervios o de raíces, e incluso, de la médula espinal como ocurre en la subluxación atlantoaxoidea. También se ha observado, excepcionalmente, vasculitis y granulomas similares a los nódulos reumatoides en las meninges, pero la afectación del sistema nervioso central es rara (13).

**MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS:** La AR puede acompañarse de síndrome de Sjogren que causa lesiones corneales y conjuntivales asociadas a sequedad ocular. La episcleritis que provoca malestar y dolor es generalmente autolimitada. La escleritis, por el contrario, provoca intenso dolor y puede llevar a una reducción de la agudeza visual. Las lesiones pueden aparecer en la esclera superior como nódulos amarillentos rodeados por hiperemia de los vasos esclerales profundos. Si el cuadro progresa hasta el punto de visualizarse el color azul oscuro de la coroides se le denomina escleromalacia perforans, con un aspecto histológico similar al del nódulo reumatoide.

**SINDROME DE FELTY:** Se desarrolla en la artritis reumatoide de larga evolución y consiste en la aparición de esplenomegalia, linfadenopatías, anemia, trombocitopenia y una leucopenia selectiva que afecta solo a los neutrófilos. La mayoría de los casos se dan entre pacientes con una AR muy activa que presentan manifestaciones sistémicas como fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso. Está casi exclusivamente

restringido a los pacientes seropositivos, habiéndose encontrado un HLA-DR4 en el 95% de los pacientes que presentan el síndrome. Aunque se ha propuesto que el hiperesplenismo es la causa de la leucopenia, la esplenectomía es incapaz de corregir este defecto en muchos pacientes. Las infecciones por microorganismos grampositivos son frecuentes y la respuesta a antibióticos escasa. Curiosamente la incidencia de infecciones puede disminuir después de la esplenectomía aunque se mantenga la leucopenia. La aparición de úlceras en las piernas e hiperpigmentación pueden acompañar al síndrome (12).

#### LABORATORIO

Es frecuente el hallazgo de una anemia moderada, normocítica y normocrómica o a veces hipocrómica. Así mismo es usual encontrar niveles bajos de hierro sérico con niveles normales o descendidos de la capacidad de unión de hierro (TIBC). La velocidad de eritrosedimentación suele estar elevada paralelamente a la actividad de la enfermedad. Aunque el número y fórmula diferencial de los leucocitos suele ser normal, puede hallarse una eosinofilia significativa en asociación con una enfermedad reumatoide sistémica, especialmente vasculitis.

El hallazgo de factor reumatoide es útil, pero no diagnóstico; es usual encontrar títulos elevados en presencia de nódulos reumatoides.

El factor reumatoide IgM puede reaccionar con cinco moléculas de IgG y producir grandes complejos con constantes de sedimentación de 22S. Complejos de tamaño intermedio, entre 7S y 19S, también pueden encontrarse. Estos habitualmente están formados por tres moléculas de IgG, que ocasionalmente presentan actividad de factor reumatoide contra si mismas. Estos complejos parecen presentarse con mayor frecuencia en la enfermedad sistémica con vasculitis. Aunque no hay una correlación directa entre la extensión de las manifestaciones articulares, la destrucción articular y las manifestaciones sistémicas, los pacientes que tienen títulos elevados de factor reumatoide tienden a presentar una enfermedad más destructiva y con más manifestaciones sistémicas.

Otras anomalías serológicas incluyen anticuerpos anti-DNA (la mayoría de cadena simple) y otros anticuerpos antinucleares a títulos bajos. Aunque la positividad del HLA-DR4 en las células B es científicamente significativa no suele ser de ayuda en el diagnóstico. La experiencia recogida parece sugerir que el HLA-DR4 se asocia a una enfermedad más agresiva especialmente entre pacientes seronegativos.

El análisis del líquido sinovial muestra de 5000 a 20000 leucocitos/microl con un 50 a 70% de PMN, los niveles de glucosa y complemento son bajos, el factor reumatoide está habitualmente presente, y como evidencia de la degradación del ácido hialurónico, el coágulo de mucina es pobre (12,13).

## RADIOLOGIA

Los signos radiológicos de la AR no son tempranos ni específicos, sin embargo la conjunción de varios de ellos puede ser altamente significativa.

Los signos típicos de la enfermedad comprenden:

**Tumefacción de partes blandas:** se localiza en zonas periarticulares, es de aspecto fusiforme y refleja el derrame articular y la inflamación sinovial. Suele observarse a nivel de interfalángicas proximales y rodillas.

**Osteoporosis yuxtaarticular:** traduce el desuso, la hiperemia local y la activación osteoclástica en el hueso epifisario. La rarefacción ósea progresa con la enfermedad, la cortical se adelgaza y la trama trabecular destaca.

**Erosiones y geodas:** reflejan la destrucción del cartílago y el consecuente deterioro del hueso subcondral. Son más frecuentes en las pequeñas articulaciones. Pueden presentarse como erosiones superficiales o como pseudoquistes situados dentro del hueso. En los metacarpianos, las erosiones corticales suelen situarse en la cara radial de su extremo distal, preferentemente en los dedos segundo y tercero, estas erosiones tempranas tendrían, según algunos autores, un gran valor diagnóstico, al igual que las erosiones en el extremo proxi-

mal de la primera falange, estiloides cubital y apófisis odontoides.

**Pinzamiento del espacio articular:** Es debida a la destrucción del cartilago hialino y se observa especialmente en articulaciones interfalángicas, carpos, rodillas y caderas.

**Subluxaciones y luxaciones:** En algunos casos la primera manifestación radiológica puede ser la asociación de erosiones en la odontoides y luxación atlantoaxoidea, pero con mayor frecuencia la separación de más de 3 mm. entre el borde anterior de la odontoides y el arco anterior del atlas supone un estadio avanzado de la enfermedad. Igualmente la aparición de subluxaciones en metacarpofalángicas y metatarsofalángicas suele constituir un estado avanzado de la AR.

**Lesiones avanzadas:** Podemos objetivar destrucción avanzada con pérdida de la interlinea articular, luxaciones, subluxaciones, contracturas en flexión y verdaderas fusiones oseas (19,20).

## DIAGNOSTICO

Como otras enfermedades la artritis reumatoide no es difícil de diagnosticar en sus fases avanzadas. En el periodo inicial el paciente puede referir unicamente astenia, febrícula y rigidez matinal lo cual complica el diagnóstico. También puede darse una considerable confusión diagnóstica si la

enfermedad articular inicial es dispersa o monoarticular.

Con el paso del tiempo, la enfermedad adopta su forma típica de poliartritis bilateral y simétrica de grandes y pequeñas articulaciones de todas las extremidades. El esqueleto axial, excepto la columna cervical, suele quedar indemne. La demostración de nódulos subcutáneos o subperiósticos es también de ayuda.

Otros datos que afirman el diagnóstico son el factor reumatoide positivo, un líquido sinovial exudativo con leucocitosis por PMN y los hallazgos radiológicos de desmineralización ósea y erosiones alrededor de las articulaciones afectadas. En la mayoría de los pacientes la enfermedad ha asumido sus rasgos clínicos más característicos al cabo de uno o dos años. La presencia de síntomas articulares sin anomalías radiológicas es infrecuente pasado este plazo.

La American Rheumatism Association estableció en 1958 una serie de criterios diagnósticos y de exclusión a fin de definir y clasificar los distintos pacientes (21) (Tabla III). Cualquier combinación de siete o más criterios en un paciente cuya enfermedad ha sido continua durante al menos seis semanas se considera artritis reumatoide clásica; un diagnóstico de artritis reumatoide definida requiere al menos que se cumplan cinco criterios.



Desde Marzo de 1988 han sido propuestos por la ARA unos nuevos criterios más simplificados (Tabla IV) (22). Hay que entender, sin embargo, que tanto unos como otros han sido desarrollados para clasificar a los pacientes y hacer homogéneos los estudios epidemiológicos, farmacológicos o clínicos y por tanto el que no se cumplan una serie de criterios no debe excluir el diagnóstico de AR en un paciente dado, especialmente al inicio de la enfermedad.

### TABLA III

#### CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Artritis reumatoide clásica:

1. Rigidez matutina.
2. Dolor o limitación al menos en una articulación (observada por un médico).
3. Inflamación de por lo menos una articulación (observada por un médico).
4. Inflamación (observada por un médico) de al menos otra articulación - con un intervalo libre de síntomas inferior a 3 meses -.
5. Inflamación articular bilateral y simétrica.
6. Nódulos subcutaneos (observados por un médico).
7. Cambios radiológicos típicos de AR (que incluya al menos osteoporosis yuxtaarticular).
8. Test de aglutinación positivo para el factor reumatoide.
9. Coágulo de mucina pobre en líquido sinovial o un líquido sinovial inflamatorio, con más de 2000 células/mm<sup>3</sup>.
10. Cambios histológicos típicos en la sinovial que incluyan 3 o más de los siguientes: hipertrofia vellosa, proliferación de células sinoviales superficiales formando empalizadas, marcada infiltración por células inflamatorias crónicas (linfocitos o células plasmáticas), con tendencia a formar nódulos linfoides, depósitos de fibrina y focos de necrosis.
11. Cambios histológicos característicos en nódulos mostrando focos granulomatosos con necrosis central, empalizada de células mononucleares proliferantes alrededor, fibrosis peri-



férica así como infiltrado por células inflamatorias crónicas.

**Artritis reumatoide definida:**

Este diagnóstico requiere cinco de los criterios de la AR clásica. Los criterios 1 al 5 que incluyen signos y síntomas deben ser continuos al menos 6 semanas.

**Artritis reumatoide probable:**

Este diagnóstico requiere tres de los criterios de la AR clásica, con las mismas reglas en lo que se refiere a los síntomas y signos mencionados.

**Artritis reumatoide posible:**

Requiere dos de los siguientes criterios y una duración total de los síntomas articulares de al menos tres meses.

1. Rigidez matutina.
2. Dolor o limitación al movimiento (observados por un médico) con historia de recurrencia o persistencia durante 3 semanas.
3. Historia u observación de inflamación articular.
4. Nódulos subcutáneos (observados por un médico).
5. Velocidad de sedimentación o proteínas C-reactiva elevadas.
6. Iritis (de dudoso valor excepto en la artritis juvenil).

#### TABLA IV

#### CRITERIOS REVISADOS EN 1.987 DE LA ARA PARA LA CLASIFICACION DE ARTRITIS REUMATOIDE.

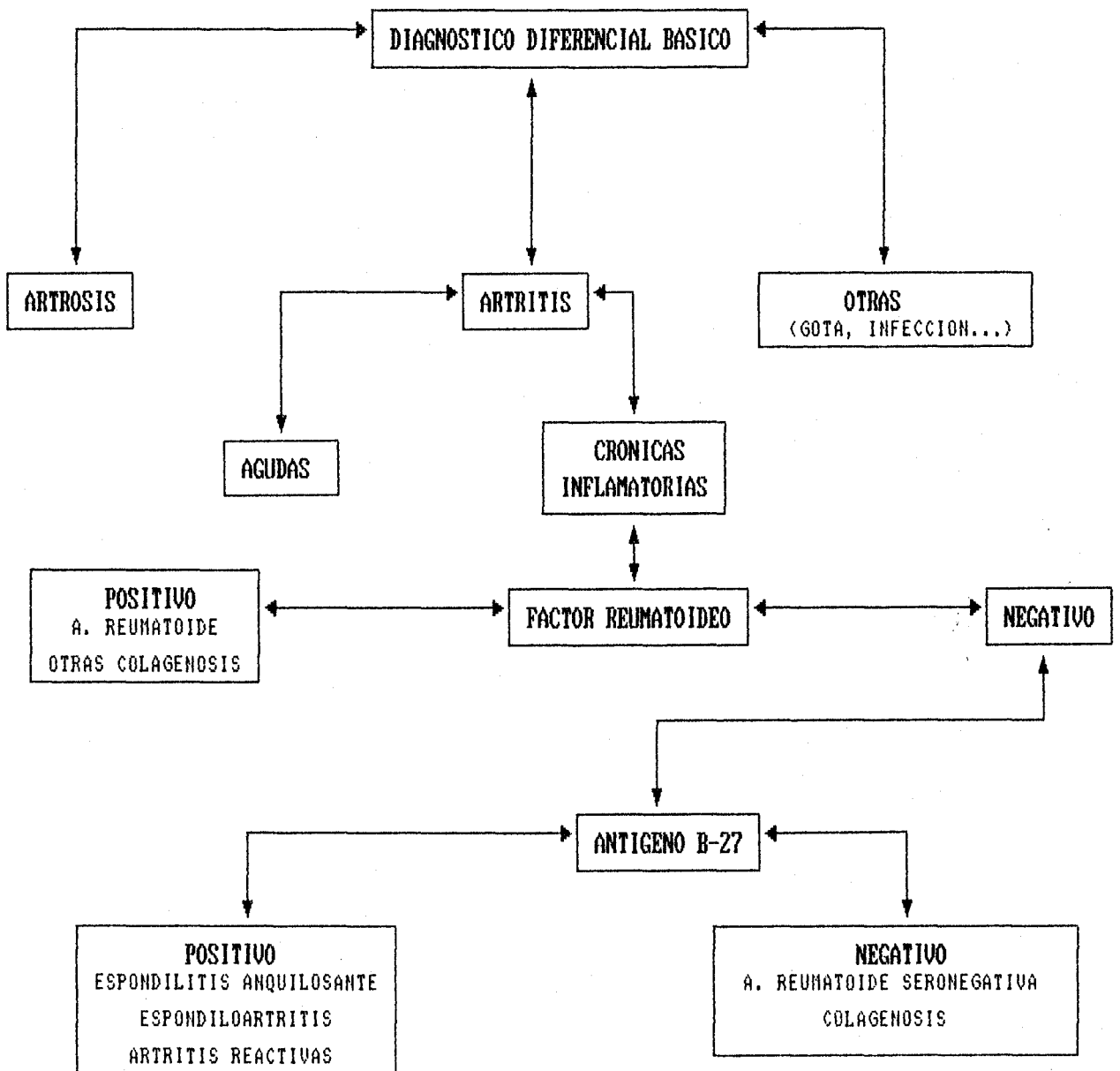
1. Rigidez matutina: en y alrededor de las articulaciones, con una duración de al menos una hora antes de obtener la máxima mejoría.
2. Artritis de tres o más áreas articulares: observación por un médico de , al menos, tres articulaciones que simultáneamente hayan presentado hinchazón o derrame. las 14 áreas posibles son IFP, MCF, carpo, codo, rodilla, tobillo y MTF, del lado derecho o izquierdo.
3. Artritis de articulaciones de la mano: hinchazón de , al menos, un área (tal como se define anteriormente) en carpo, MCF o IFP.
4. Artritis simétrica: afectación simultánea de las mismas áreas articulares de ambos lados del cuerpo (se acepta sin necesidad de simetría absoluta la afección de IFP, MCF y MTF).
5. Nódulos reumatoides: observación por un médico de nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, superficies de extensión o regiones yuxtaarticulares.
6. Factor reumatoide sérico: demostración de valores anormales de FR sérico por cualquier método cuyo resultado haya sido positivo en menos del 5% de controles sanos.
7. Alteraciones radiológicas: lesiones típicas de AR en radiografías PA de manos y carpos, las cuales deben incluir erosiones o descalcificación ósea inequívoca más marcada en zonas adyacentes a las articulaciones afectas.

\* La AR se diagnostica si se cumplen 4 de los 7 criterios. Los criterios 1 al 4 deben haber estado presentes 6 semanas.

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la AR incluye un importante número de consideraciones. Si bien la artritis reumatoide clásica no suele plantear problemas de diagnóstico, esto sí sucede en aquellas formas de presentación oligoarticular o poliarticular agudas. La osteoartritis, gota, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica están entre las enfermedades que pueden ser confundidas con AR. Igualmente otras enfermedades como la sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, Whipple, amiloidosis, infecciones crónicas y neoplasias pueden imitar algunas manifestaciones de la AR. Así pues es preciso un estudio completo para descartar estas u otras enfermedades que tengan un tratamiento específico. El estudio del líquido sinovial es especialmente interesante para descartar enfermedades microcristalinas (Tabla V).

**TABLA V**



## TRATAMIENTO

### Planteamiento general:

Es necesario que el médico comprenda que la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica de iniciación, curso y resultado final irregulares.

Los objetivos principales del tratamiento son:

- a) Alivio del dolor.
- b) Reducir o suprimir la inflamación.
- c) Reducir al mínimo los efectos colaterales indeseables.
- d) Preservar la función muscular y articular.
- e) Conseguir, en lo posible, el retorno a una vida activa.

El médico debe valorar la progresión de la enfermedad y la actividad de la misma (Tablas II y VI) (15).

### Tratamiento medicamentoso.

Hay un acuerdo general respecto a que todo paciente nuevo diagnosticado de artritis reumatoide sea tratado inicialmente con un antiinflamatorio no esteroideo a menos que haya alguna contraindicación.

Los salicilatos y sus derivados son seleccionados frecuentemente como la droga de primera elección (23), pero otros factores como la tolerancia, coste, conveniencia y reacciones adversas pesan en la elección. El ácido acetilsalicílico tiene como ventaja una larga historia y gran eficacia en el tratamiento de muchas enfermedades reumáticas. Sus efectos colaterales, especialmente los que tracto gastrointestinal se refieren, lo hacen intolerable para muchos pacientes. Existen varias preparaciones de aspirinas tamponadas y comprimidos con cápsula entérica que reducen significativamente las molestias gástricas. Más recientemente están disponibles las cápsulas de gelatina que contienen en su interior esférulas de aspirina recubiertas, así como una nueva preparación de aspirina que permite una disolución de sus componentes a un pH más alcalino, en el intestino, reduciendo así el contacto del fármaco con la mucosa gástrica. Estas medidas están dirigidas a reducir los efectos colaterales gastrointestinales. Esta última es la única preparación de aspirina que mantiene niveles de salicilemia terapéuticos con dos dosis diarias.

Los salicilatos no acetilados - salsalato, trisilicato magnésico de colina y diflunisal - tiene pocos efectos colaterales y no interfieren significativamente con anticoagulantes e hipoglucemiantes orales.



## TABLA VI

Clasificación de la progresión de la artritis reumatoide.

Estadio I, temprano.

1. Ausencia de cambios destructivos en las radiografías.
2. Puede existir evidencia radiológica de osteoporosis.

Estadio II, moderado.

1. Evidencia radiológica de osteoporosis, con o sin discreta destrucción del hueso subcondral; puede estar presente una discreta destrucción del cartilago.
2. No hay deformidades articulares aunque puede presentarse limitación a la movilidad articular.
3. Atrofia muscular adyacente.
4. Pueden existir lesiones de tejidos blandos extraarticulares tales como nódulos y tenosinovitis.

Estadio III, severo.

1. Evidencia radiológica de destrucción ósea y cartilaginosa junto con osteoporosis.
2. Deformidades articulares como subluxaciones, desviación cubital o hiperextensión, con anquilosis fibrosa u ósea.
3. Extensa atrofia muscular.
4. Puede haber lesiones de tejidos blandos extraarticulares tales como nódulos y tenosinovitis.

Estadio IV, terminal.

1. Anquilosis fibrosa u ósea.
2. Criterios del estadio III.

Cualquiera de los salicilatos dados en dosis adecuadas ofrecen una sustancial mejoría clínica, se deben monitorizar los niveles de salicilemia, y tener precaución con los efectos secundarios, no sólo gastrointestinales, sino también pérdida de audición (especialmente en ancianos) (3), afectación del sistema nervioso central, inhibición de la función plaquetaria (4) y anomalías en los test de función hepática.

Si los salicilatos no logran un buen control del dolor y la inflamación el médico puede seleccionar uno de los AINEs de los cinco grupos químicos mayores existentes: 1) los indoles - indometacina, sulindac y tolmetín - ; 2) los derivados del ácido propiónico - ibuprofen, maproxen, fenoprofen, ketoprofen y suprofen -; 3) los ácidos antranílicos - meclofenamato sódico - ; 4) los oxicams - piroxicán -; y 5) los pirazoles - fenil y oxifenbutazona -.

Es preciso recordar que todos los AINEs pueden deteriorar la función renal y que así mismo todos tienen algún efecto sobre la función plaquetaria.

Estos fármacos deberán administrarse durante un mínimo de tres semanas a dosis adecuadas antes de valorar su eficacia, cambiando de uno a otro cuando se haya mostrado ineficaz una droga concreta, evitando en lo posible la asociación de varios antiinflamatorios ya que se potencian los efectos secundarios, especialmente los gastrointestinales. Igualmente es necesario tener en consideración que los pacientes sen-

sibles a la aspirina pueden mostrar reactividad cruzada con otros AINEs.

#### Esteroides:

La extensa experiencia recogida a lo largo de los años ha reducido el papel de los corticoides en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Sin embargo, dado sus poderosos efectos inhibitorios sobre la fosfolipasa, los leucocitos PMN y el sistema inmune, continúan teniendo algunas indicaciones específicas:

**Sinovitis inflamatoria:** Las inyecciones intrarticulares de esteroides están indicadas en la sinovitis inflamatoria aguda o subaguda, aunque no se deben repetir más que unas pocas veces anualmente, descartando previamente la existencia de una artritis infecciosa.

**Enfermedad severa:** Los esteroides pueden ser necesarios para controlar la AR severa y no remitente que se acompaña de fiebre, pérdida de peso, neuropatía, vasculitis, pericarditis, pleuritis, escleritis o síndrome de Felty. Generalmente se precisan dosis elevadas que deben ser disminuidas tan rápidamente como la situación lo permita. Asimismo, dosis bajas de esteroides (de 5 a 10 mg/día), pueden ser necesarias para controlar la enfermedad que responde escasamente a AINEs o mientras hacen efecto estos agentes.

**Vasculitis severa:** La vasculitis muy severa, que amenaza la vida, puede requerir megadosis parenterales de esteroides (24).

**Agentes de acción lenta:** Tratamiento de fondo.

Cuando la enfermedad no responde a antiinflamatorios el médico debe tener en consideración la utilización de los fármacos de segunda línea junto con aquellos. Estos incluyen el oro, los antipalúdicos, penicilamina, azatioprina y metotrexate. Aunque estos agentes proporcionan mejoría durante periodos de tiempo, su efecto a largo plazo sobre la enfermedad es difícil de documentar (25).

Los antipalúdicos resultan beneficiosos en algunos pacientes, generalmente se usa la hidroxicloroquina en dosis de 200 mg una o dos veces por día. Tanto esta como la cloroquina pueden resultar tóxica para la retina por lo que los pacientes deben ser revisados por un oftalmólogo semestralmente. Deben suspenderse si no se han obtenido beneficios en tres a seis meses.

Las sales de oro, parenterales u orales pueden suprimir la inflamación articular y modificar el curso natural de la enfermedad (26). Su mayor desventaja es la necesidad de practicar periódicamente analítica de sangre y orina. Son especialmente útiles en varones seropositivos con enfermedad temprana y activa. El esquema habitual del tratamiento paren-

teral consiste en una inyección de 10 mg. la primera semana, 25 mg. la segunda y 50 mg. la tercera y sucesivas, hasta llegar a una dosis acumulada de 1 gr., entonces si la clínica lo permite se espaciarán las inyecciones hasta hacerlas quincenales y posteriormente cada 3 ó 4 semanas. No existe un tiempo límite de tratamiento y este esquema puede ser variado según los casos.

El 30% de los pacientes presentan efectos secundarios que hacen preciso suspender el tratamiento. La mayoría presentan lesiones cutáneas pruriginosas, otros presentan úlceras orales dolorosas, leucopenia transitoria o eosinofilia. El tratamiento debe ser interrumpido, al menos temporalmente, si ocurren alguna de estas reacciones. Puede reiniciarse la medicación una vez que el rash ha desaparecido, en muchos casos no recurre. Si la medicación se continúa mientras están presentes las lesiones cutáneas puede aparecer una dermatitis exfoliativa.

Las alteraciones hematológica incluyen trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica. Afortunadamente estos trastornos son raros. Si se presentara agranulocitosos debe suspenderse el tratamiento con oro e iniciar corticoterapia, si no se consiguiera una respuesta temprana debe considerarse la utilización de agentes quelantes como el dimercaprol. La anemia aplásica es una complicación excepcional que puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento o aún cuando este ha sido interrumpido.

La proteinuria transitoria es mucho más frecuente apareciendo en un 3 a 10% de los pacientes. El síndrome nefrótico verdadero es mucho menos usual, suele tener buen pronóstico y la mayoría de los enfermos se recuperan. La biopsia renal de estos enfermos muestra una glomerulonefritis membranosa con deposición de IgG, IgM y complemento. Puede requerir tratamiento esteroideo, aunque las proteinurias de menor rango solo requieren suspensión del tratamiento con oro, hasta que la orina se haga normal.

El auranofin, la crisoterapia oral, evita las molestias de las inyecciones, pero requiere el mismo protocolo de seguimiento. Las dosis medias son de 6 mg./día, además de los efectos secundarios citados se presenta diarrea con cierta frecuencia, esta ocurre al principio del tratamiento y suele revertir espontáneamente. La experiencia parece mostrar unos beneficios más lentos que con la crisoterapia parenteral (27).

Todos los estudios controlados realizados con penicilamina versus placebo han mostrado que la droga es efectiva en una proporción significativa de pacientes (28). Las dosis recomendadas no deben exceder de 750 mg./día, aunque muchos pacientes pueden controlarse con 250 ó 500 mg. La droga requiere la misma monitorización que las sales de oro y sus efectos secundarios incluyen: trombocitopenia, leucopenia, síndrome nefrótico, reacciones dermatológicas, intolerancia gastrointestinal, síndromes de mediación inmune y bron-

quiolitis obliterante. Son frecuentes las alteraciones del gusto.

Un análogo del ácido fólico, el metotrexate, está siendo utilizado con éxito en el tratamiento de la AR. Su modo de actuación puede diferir del de otras drogas de segunda línea y sus indicaciones en un momento preciso del tratamiento están todavía en discusión. Su toxicidad es considerablemente menor puesto que es administrado en pulsos semanales. La toxicidad medular y la afectación hepática son raras si se utiliza este esquema. Puede ocurrir elevación de las enzimas hepáticas pero no implica necesariamente progresión de la enfermedad hepática. También pueden aparecer rash cutáneo leve y molestias gastrointestinales que no requieren la suspensión del tratamiento (24).

Otras drogas capaces de modificar la enfermedad incluyen la azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, sulfasalacina y levamisol.

Existen también una serie de procedimientos experimentales para aquellos pacientes con enfermedad severa resistentes a los fármacos mencionados. Entre estos podemos citar la plasmaféresis, leucoféresis, linfoféresis, el drenaje del conducto torácico, la sinovectomía química o por irradiación local y la irradiación ganglionar total. Estos procedimientos requieren hospitalización y se desconocen en el momento actual, sus efectos a largo plazo (12).

### Medidas generales.

El reposo absoluto sólo es conveniente en las fases agudas de actividad de la enfermedad, superado el brote se debe proceder a un aumento paulatino de la actividad física. En general es conveniente reducir la actividad física, sobre todo laboral, intercalando periodos de reposo. Debe asegurarse el reposo en cama adecuado, aconsejando el uso de una cama dura y proscribiendo las almohadas o rodillos bajo las articulaciones que favorecen las contracturas en flexión. Para asegurar la extensión de las articulaciones en ocasiones es precisa la utilización de férulas nocturnas. La aplicación de calor disminuye la rigidez y la contractura, son efectivos los baños calientes y el uso de calor local. En las articulaciones inmovilizadas por la inflamación es aconsejable la iniciación de ejercicios isométricos para preservar la musculatura adyacente, seguidos de movilizaciones pasivas a cargo de un fisioterapeuta. A continuación se realizarán movilizaciones activas progresivas en intensidad y amplitud. Este tipo de movilización puede iniciarse si es preciso en una piscina.



## OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un síndrome anatómico caracterizado por la disminución de la masa ósea por unidad de volumen. La reducción de la masa ósea debe ser superior a la esperada según la edad, sexo y raza. El hueso osteoporótico se caracteriza por la rarefacción de las trabéculas y el adelgazamiento de su cortical. Esta verdadera atrofia del hueso repercute en su función mecánica y de sostén, exponiéndola a un riesgo anormal de fractura ante traumatismos de menor cuantía e incluso a fracturas espontáneas cuando la disminución de la masa ósea es suficientemente importante.

En términos clínicos la osteoporosis se manifiesta en forma de fracturas fáciles e inesperadas de los cuerpos vertebrales, cuello femoral y extremo distal del radio, fundamentalmente. Aunque los traumatismos y las caídas desempeñan un papel desencadenante en las fracturas osteoporóticas, la mayoría de los aplastamientos vertebrales y de las fracturas intertrocantéreas de fémur se producen espontáneamente o ante traumatismos mínimos. En este tipo de fractura femoral, generalmente asociada a una caída, esta se debe a la insuficiencia estructural que la determina y no a la inversa.

La definición anterior de osteoporosis es válida cualquiera que sea su etiología. La mayoría de las osteoporosis son de causa desconocida. Entre las osteoporosis idiopáticas la más frecuente es la que afecta a la mujer después de la menopau-

sia (osteoporosis postmenopáusicas), seguida de la que se presenta en ambos sexos a partir de los 65 años (osteoporosis senil). Estos dos tipos de osteoporosis se denominan también osteoporosis involutiva. Las demás osteoporosis idiopáticas son raras. Las osteoporosis secundarias constituyen el 5% del total.

#### OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA (OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA Y OSTEOPOROSIS SENIL)

Es la enfermedad ósea metabólica más frecuente. La prevalencia de fracturas vertebrales (colapso o aplastamiento del cuerpo vertebral) oscila entre el 2.5% a los 50 años y el 25% a los 80 años en mujeres de raza blanca. En EE.UU. el número de fracturas de cuello femoral se cuadruplica cada decenio a partir de los 50 años con un claro predominio femenino (6:1). La incidencia de fracturas se relaciona inversamente con la masa ósea. La osteoporosis involutiva es más frecuente en la mujer (5 a 10 veces) que en el varón y su incidencia aumenta con la edad. Los negros son menos propensos a padecerla que los blancos, siendo particularmente susceptibles los judíos askenazis y esquimales. Estas diferencias étnicas sugieren la intervención de factores genéticos o ambientales en su patogenia.

### Efectos de la edad sobre la masa ósea:

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado que se renueva incesantemente. Este remodelamiento óseo tiene lugar en múltiples focos dispersos BMU (basic multicellular units = unidades multicelulares básicas) que destruyen y luego recrean pequeñas parcelas de hueso denominadas BSU (basic structural units = unidades estructurales básicas). En el hueso adulto el remodelado se hace de manera secuencial: resorción seguida de neoformación ósea. Cada BMU se inicia con la activación de las células precursoras de los osteoclastos. Estos destruyen una pequeña cantidad de hueso y cesan su actividad. Se produce entonces la activación de los precursores de los osteoblastos, quienes sintetizan la matriz ósea que rellena la cavidad de resorción que será posteriormente mineralizada. La secuencia resorción - formación es acoplada e inalterable. En el adulto joven las fases de resorción y formación duran unos 30 y 90 días respectivamente. Con los años la duración de este ciclo se alarga.

El control del remodelamiento óseo se lleva a cabo a través de múltiples factores que actúan concertadamente. Los principales son las hormonas reguladoras del calcio y del fósforo (PTH,  $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  y calcitonina), hormonas sistémicas (corticoides, tiroxina, hormonas sexuales, hormona del crecimiento, insulina y somatomedinas) y factores locales (prostaglandina  $E_2$ , factor activador de osteoclastos, factores óseos de crecimiento).

Los huesos tubulares experimentan con el paso de los años una expansión de la cavidad medular, aumento del diámetro del hueso y adelgazamiento de la cortical. Esto se debe al predominio progresivo de la resorción sobre la formación en la superficie endostal y en el hueso trabecular, mientras que en el periostio predomina la formación. Está demostrado que la masa ósea disminuye en ambos sexos a medida que envejecen y que esta pérdida es más acentuada en el hueso esponjoso que en el compacto. La pérdida de hueso se inicia al comienzo de la vida adulta. En el hombre la curva decreciente es prácticamente lineal, mientras que en la mujer se produce una aceleración entre los 50 y los 70 años. En términos generales la mujer pierde hasta los 80 años un 40% de su masa ósea, el hombre aproximadamente un 25%. Existe pues una osteopenia fisiológica edad-dependiente. Midiendo el volumen trabecular óseo se ha establecido la noción de un "umbral de fractura vertebral" que corresponde a una masa ósea crítica (volumen trabecular de  $11 \pm 3\%$ ) por debajo del cual el hueso se fractura con una facilidad patológica. Este umbral de fractura separa la osteopenia fisiológica, asintomática, de la osteoporosis enfermedad con fracturas o alto riesgo de hacerlas.

### Patogenia:

La osteoporosis es el resultado de un desequilibrio entre la resorción y la formación ósea con predominio de la primera. La magnitud de la pérdida de masa ósea sobrepasa la esperada en un individuo dado. El desequilibrio del remodelamiento óseo a favor de la resorción puede explicarse de tres maneras:

a) disminución de la actividad de las células óseas y en particular de los osteoblastos, incapaces de reparar completamente las cavidades de resorción;

b) alteración en la duración de las fases resorptivas y neoformativas (22) y

c) disminución de la tasa de natalidad de las BMU con la consiguiente disminución de las células óseas funcionantes y de la tasa de remodelado. En el hueso compacto la pérdida ósea tiene lugar en la superficie endostal y en el hueso trabecular vecino a la cortical interna. En el hueso esponjoso, si bien la profundidad de las cavidades de resorción disminuye con la edad es más patente el declinar de la aposición osteoblástica, de tal manera que disminuye el grosor del hueso intersticial (distancia media entre la superficie de la trabécula y la línea de segmentación más próxima) de las BSU; este hecho es más acentuado en la osteoporosis que en la osteopenia fisiológica.

Histológicamente la osteoporosis es heterogénea, distinguiéndose tres grupos según el tipo de remodelado:

a) de alto remodelado, con aumento de la resorción, que se presenta en el 30% de las osteoporosis;

b) con disminución de la formación, probablemente por una diferenciación temprana de los osteoblastos, acortándose la fase de aposición, constituye el 20% de las osteoporosis y

c) inactivas, en las que resorción y formación son aparentemente normales, representa el 50% de los casos.

Sin embargo no es seguro que estos perfiles de remodelado óseo sean constantes en un individuo con el paso del tiempo.

Veamos a continuación los principales factores involucrados en la patogenia de la enfermedad.

**Estrógenos:** El déficit estrogénico se asocia a una aceleración en la pérdida de hueso; la resorción aumenta mientras que la formación ósea es normal o disminuye. El tratamiento con estrógenos previene la disminución de la masa ósea si se administra inmediatamente después de la menopausia. En mujeres así tratadas se detecta un aumento de iPTH y de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> circulantes, hormonas con efecto estimulador de la resorción ósea; este efecto paradójico sugiere que los estrógenos protegen el hueso contra estos factores activadores de la

resorción, protección que parece estar mediada por la calcitonina.

**Calcitonina:** los niveles de calcitonina son más elevados en el hombre que en la mujer; disminuyen con la edad en ambos sexos. En la menopausia la calcitonina desciende, lo cual podría contribuir a la disminución de la masa ósea al aumentar la sensibilidad del hueso a la acción de la PTH y de la  $1,25(OH)_2 D_3$ . Los niveles de calcitonina tras sobrecarga cálcica son menores en algunos osteoporóticos que en los individuos control. No hay diferencia significativa en los niveles de calcitonina basal entre mujeres osteoporóticas y normales. Además, este déficit de calcitonina es muy probablemente secundario a la carencia estrogénica de la menopausia, ya que la administración de estrógenos revierte la hipocalcitonemia.

**Insuficiente actividad física :** En individuos encamados se produce una pérdida mensual del 4% de la masa ósea en los tres primeros meses. Existen serios argumentos que confirman que la actividad física induce la formación de hueso y determina en buena parte la fortaleza mecánica del mismo.

En individuos con masas óseas comparables, los más activos poseen un sistema trabecular mejor adaptado a los choques y corren menos riesgo de fracturas.

**Capital óseo bajo:** Al final del desarrollo cada individuo posee un capital en masa ósea que es función de su sexo,

raza, modo de vida y características corporales. Si el capital de partida es elevado este individuo soportará mejor la osteopenia del envejecimiento y otros factores que disminuyan la masa ósea. A la edad de 70 años su masa ósea dependerá del capital óseo de partida, de la duración e intensidad de la pérdida de hueso, grado de actividad física y déficit de las hormonas sexuales entre otros factores.

**Carencia en calcio:** La absorción intestinal de calcio y los niveles séricos de  $1,25(OH)_2 D_3$  disminuyen con la edad de una manera similar en individuos osteoporóticos y controles normales. En la osteoporosis postmenopáusica no se ha encontrado relación entre la absorción intestinal de calcio y concentraciones séricas de  $1,25(OH)_2 D_3$  pero la administración de estrógenos aumenta los niveles de este metabolito de la vitamina D, los de iPTH y la absorción intestinal de calcio, lo que sugiere que la disminución de esta última en la osteoporosis postmenopausica se debe a la disminución de la síntesis renal de  $1,25(OH)_2 D_3$  dependiente de la PTH; el déficit de la absorción de calcio es consecuencia del déficit estrogénico. Actualmente no se considera que la osteoporosis se determine por una carencia alimentaria de calcio. No se ha demostrado una diferencia significativa en la ingesta de calcio entre individuos osteoporóticos y normales.

**Factores locales:** La prostaglandina E2 (estimula la resorción y en menor grado la formación ósea), el factor activador de los osteoclastos y ciertas proteínas no colágenas



del hueso, tales como la osteocalcina o BGP (bone Gla protein = proteína Gla ósea), son importantes reguladores locales del remodelamiento óseo. En la osteoporosis se han demostrado niveles elevados de BGP, pero los conocimientos sobre estos factores son aún muy limitados.

Factores genéticos; Peso y estatura: Ya mencionamos anteriormente que existen diferencias importantes en la incidencia de osteoporosis según las razas, también parece cierto que los individuos de estatura elevada y que las mujeres con un peso corporal por encima del peso ideal presentan menos osteoporosis. La conversión periférica de androstendiona tiene lugar en el tejido adiposo y en el músculo, de manera que el estado estrogénico de la menopausia depende en parte del peso corporal (30).

#### TECNICAS PARA LA MEDICION DE MASA OSEA.

Aunque las radiografías simples sean útiles en la evaluación inicial de la osteopenia, constituyen el método menos preciso y menos exacto para la evaluación de la densidad ósea, dado que es precisa la pérdida de un 30% de masa ósea para poder apreciar la osteoporosis.

Durante el último decenio se han puesto a punto técnicas radiográficas y radioisotópicas no invasivas para determinar la masa esquelética. Estas técnicas son precisas, sensibles y

seguras. La cuantificación exacta de la masa ósea in vivo ayuda a evaluar la importancia de la pérdida ósea en un paciente osteopénico y sirve de referencia para la evaluación de la terapéutica.

La mayoría de las mediciones no invasivas de la densidad y el contenido mineral óseos proporcionan una información específica de la cantidad de hueso en una localización determinada y en el momento del examen. Sin embargo no evalúan ni la tasa actual ni la tasa previa de remodelación ósea. Las mediciones secuenciales de masa y/o densidad ósea pueden ser necesarias para su evaluación en un paciente individual. Para determinar el estado actual de la remodelación ósea, deberían realizarse varias determinaciones sanguíneas y urinarias conjuntamente con una evaluación de la dinámica de la remodelación ósea, como se determina mediante una biopsia ósea transiliaca no decalcificada.

La masa ósea es el determinante más importante, pero no el único, de la fractura no traumática, sobre todo de la fractura de cadera.

#### Morfometría radiográfica:

Consiste en medir el espesor de la cortical del segundo metacarpiano derecho en una radiografía hecha en placa muy

sensible con una técnica rigurosa. Los valores obtenidos en la mitad de la diáfisis se comparan con unas tablas de referencia. Es un método sencillo y barato, pero mide únicamente la resorción endostal de un hueso periférico que no representa la densidad del hueso esponjoso.

#### Absorciometría de fotón único:

El radioisótopo utilizado es el yodo 125 que emite un rayo monoenergético de fotones que pasa a través del antebrazo. Un contador de centelleos de yodo sódico se mueve adelante y atrás en el otro lado del antebrazo para detectar los fotones transmitidos. El grado de atenuación del rayo de fotones permite la medición del contenido mineral de la extremidad. Este tipo de absorciometría se usa más frecuentemente para determinar el contenido mineral del radio, tanto en la unión del tercio medio con el distal (95% de hueso cortical) como en la metáfisis (3% de hueso cortical, 70% de hueso trabecular). Aunque la localización distal del radio contiene más hueso trabecular, es difícil de reproducir con precisión a causa de su forma irregular.

La absorciometría simple del radio medio es precisa y proporciona una determinación exacta de la densidad del área ( $\text{gr./cm}^2$ ) de hueso cortical en esta localización. La técnica proporciona una determinación más exacta de la masa cortical que la radiogrametría, porque tiene en cuenta la porosidad intracortical, sin embargo no puede utilizarse para medir

exactamente los cambios del esqueleto axial.

#### Absorciometria fotónica doble:

Utiliza gadolinio 153, un radioisótopo que emite fotones de dos energías distintas, anula la necesidad de un equivalente de tejido blando y permite la medición de la densidad ósea en la cadera y en la columna, áreas rodeadas de gran cantidad de tejidos blandos. La columna, compuesta por un 35% de hueso cortical y un 65% de hueso trabecular, se explora habitualmente entre la primera y cuarta vertebras lumbares. La precisión y exactitud son excelentes, la dosis de radiación baja y bien aceptada por los pacientes. Dado que mide todo el mineral que se encuentra en el camino de los fotones, las calcificaciones aórticas, osteofitos degenerativos y la artrosis de las articulaciones interapofisarias pueden dar una lectura falsamente elevada.

#### Análisis por activación neutrónica:

Se basa en la activación de un isótopo natural de calcio, el calcio 48, por un neutrón que lo transforma en calcio 49 medible por gammagrafía total y que representa la cantidad de calcio total contenido en el organismo. Este método es preciso pero requiere una dosis de radiación apreciable y es poco asequible; necesita un activador de neutrones y un contador de cuerpo entero, solo disponibles en centros de energía nuclear.

#### Tomodensitometria axial:

La medida de la densidad del hueso esponjoso mediante tomografía computarizada con absorción fotónica (yodo 125) tiene una precisión del 1 al 2%, constituyendo uno de los mejores métodos para determinar masa ósea.

#### Radiografía digital cuantitativa:

Esta nueva técnica permite medir hueso trabecular en la columna utilizando una energía dual de rayos x con menor radiación que la producida en la absorciometria de fotón único, menor tiempo en cada exploración, una alta reproducibilidad y magníficas imágenes.

#### Histomorfometria ósea:

El estudio histomorfométrico del hueso iliaco obtenido por biopsia y no decalcificado, representativo del hueso trabecular total, es el método más fiable para cuantificar masa ósea. Además de medir el volumen trabecular óseo, permite el estudio de la actividad de las células óseas, superficies de resorción y aposición, mineralización y otros parámetros que explican su utilidad en el estudio de las enfermedades metabólicas óseas. La escasez de centros capacitados para realizar esta técnica y la relativa incomodidad que supone la biopsia de hueso iliaco son sus limitaciones más importantes (31,32,33,34,35).



TABLA VII

METODOS NO INVASIVOS PARA LA DETERMINACION DE LA MASA OSEA.

TECNICA	LUGAR	H.C.:H.T.	PRECISION*	EXACTITUD**	RAD.LOCAL	RAD.GONADAL
			% ERROR	% ERROR		
RADIOGRAMETRIA	Metacarpio	99:1	5 - 10	10 - 20	5-8 mrem	Insuficiente
DENSITOMETRIA R.	Metacarpio	99:1	5 - 10	6	5-8 mrem	Insuficiente
ABSORCIOMETRIA FOTONICA.						
SIMPLE	1/3 Medio Radial	95:5	3 - 5	1 - 5	2-5 mrem	Insuficiente
	1/3 Distal Radio	75:25	3 - 5	1 - 5	2-5 mrem	Insuficiente
Dual	L2 - L4	40:60	2	2 - 5	5-15 mrem	Insuficiente
	Cuello femoral	75:25	?	?	5-15 mrem	Insuficiente
	Esqueleto total	80:20	2 - 4	2 - 4	10-40 mrem	Variable
TOMOGRAFIA COMP.						
NONDENERGETICA	Cuerpo vertebral	5:95	1 - 3	4 - 10	200-500 mrem	Variable
BIENERGETICA	Cuerpo vertebral	5:95	3 - 5	2 - 4	200-500 mrem	Variable
GAMMA I 125	Cuerpo vertebral	5:95	0.5	2 - 4	200-500 mrem	Variable
ACTIVACION NEUTR.	Esqueleto total	80:20	2 - 3	3 - 5	300-5000 mrem	Variable
	Tronco	30:70	5	10	300-5000 mrem	Variable

H.C. : H.T. = Proporción hueso cortical/hueso trabecular.

(\*) = Reproducibilidad de un método en repetidas ocasiones.

(\*\*) = Correlación de los métodos respecto a un patrón de referencia.

## OSTEOPOROSIS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis reumatoide ocupa un lugar único entre las enfermedades del tejido conectivo. Además de ser la más frecuente y la más importante con mucho en términos socioeconómicos, difiere fundamentalmente de otras conectivopatías por su localización predominante en el sistema musculoesquelético. Su prevalencia alcanza al 1-2% de la población, padeciéndola la mujer 3 veces más que el hombre (36).

Esta enfermedad constituye un serio ataque a la integridad del organismo. Independientemente de sus manifestaciones articulares, que resultan en deformidad articular, la enfermedad se caracteriza por osteoporosis tanto yuxtaarticular como generalizada.

La osteoporosis del hueso subcondral en las articulaciones afectadas en la AR constituye un signo diagnóstico de la enfermedad (21), pero la pérdida ósea también ha sido descrita en hueso trabecular y cortical no afectado por el proceso inflamatorio (37). La pérdida ósea yuxtaarticular parece ser un signo temprano de la AR, mientras que la osteoporosis generalizada ocurre en un periodo de tiempo (variable) posterior.

La osteoporosis periarticular, que puede ser debida a un

incremento local de la vascularización, a la erosión directa por el pannus y a la inmovilización de las articulaciones afectas, es un hecho característico de la artritis reumatoide. Sin embargo el concepto de una alteración generalizada del metabolismo esquelético en relación con la enfermedad es un hecho aún muy controvertido. El problema estriba en que una gran variedad de factores pueden contribuir potencialmente a la pérdida de hueso: la edad del paciente, sexo, estado menopáusico (38), duración de la artritis (39), enfermedades coexistentes, inmovilización, malabsorción de calcio (40), nutrición, fármacos, metabolismo de la vitamina D (41) etc.

Los mastocitos, que constituyen el 3-4% de la población celular normal de la membrana sinovial, podrían estar implicados en la osteoporosis tanto yuxtaarticular como generalizada. Estas células que se acumulan en abundancia en la sinovial reumatoide, son capaces de producir una gran variedad de sustancias tales como macromoléculas polianiónicas, heparina, prostaglandina E1 (PGE1) y PGE2, triptasa y superóxidos que son capaces, directa o indirectamente, de inducir y/o modular la pérdida ósea.

La heparina puede provocar severa osteopenia por la potenciación de la PTH. La heparina de los mastocitos puede también remodelar los ciclos de las células óseas, por la promoción de la angiogénesis y la migración de las células endoteliales. Esta teoría sería apoyada por el reconocimiento



de vasos sanguíneos nuevos y osteoclastos en la "onda" osteoclástica de la cortical del hueso en reabsorción y así mismo, la destrucción temprana del cartilago en la artritis reumatoide está caracterizada por angiogénesis.

Aunque los efectos de las prostaglandinas E1 y E2 en los tejidos esqueléticos es variable, estas últimas parecen actuar facilitando la actividad osteoclástica. Los monocitos de sangre periférica obtenidos de pacientes con AR producen grandes cantidades de PGE2. Testimonios adicionales que incriminan los productos de los mastocitos como la causa de la iniciación de la pérdida ósea difusa en pacientes reumatoides, pueden encontrarse, en la bien documentada osteopenia de pacientes con mastocitosis sistémica y en otras poblaciones seleccionadas con osteoporosis postmenopáusicas y proliferación de mastocitos en médula ósea.

También es preciso recordar la reciente observación de la elevación de la liberación espontánea de interleukina-1 de los monocitos circulantes de pacientes postmenopáusicas con un activo turnover óseo y osteoporosis progresiva; las observaciones acumuladas sugieren que las células de la serie monocito-macrófago pueden servir como factores reguladores de la reabsorción ósea. Estas células, no sólo son reconocidas en los lugares donde se está produciendo remodelamiento óseo, sino que uno de sus principales productos, la interleukina-1, es capaz de incrementar la reabsorción ósea. La elevación de la IL-1, no sólo en la sinovial articular sino también sis-

témicamente podría contribuir a la pérdida ósea en la AR (42).

En 1.963 Eising realizó uno de los primeros estudios existentes sobre nutrición en pacientes reumatoideos, dichos pacientes mostraban un peso medio de 5 kg. por debajo del recomendado para su edad (43).

Más recientemente Sambrook demuestra una reducción significativa de potasio corporal total, un índice de la masa muscular, en pacientes artríticos ambulantes (44). Dado que la masa ósea del adulto está determinada en cada persona por una combinación de factores genéticos, mecánicos y nutricionales - hormonales (45), en los pacientes artríticos, aun en los que no están inmovilizados, encontramos causas adicionales que justifican una disminución de su masa ósea. Así su actividad física está disminuida y presentan diversos grados de pérdida de masa muscular, puesto que el aumento de la carga mecánica estimula a los osteoblastos al depósito de mayor cantidad de hueso durante la remodelación, encontraríamos pues en la disminución de la carga mecánica y de la actividad física uno de los factores implicados en la osteoporosis de la AR. Virtama y cols. encuentran una correlación significativa entre la pérdida de la fuerza de prensión y la progresión de osteoporosis en las manos de pacientes con AR (46) y Hancock y cols. encuentran una reducción de la masa ósea femoral de pacientes con AR correlacionada con la disminución del tiempo de deambulación (47). Sambrook y cols, correlacionan significativamente la ac-

tividad física medida por el índice de Framingham con la densidad ósea lumbar medida por densitometría dual (48).

También hemos de considerar que los pacientes artríticos sufren inestabilidad en la marcha debido a la frecuente afección de pies, rodillas y caderas en la enfermedad. Esto junto con una deficiente protección al caerse debido a la afección de las articulaciones superiores - especialmente las manos - y a la debilidad muscular que padecen, les hacen tanto más propensos a caerse, como a "caerse mal" lo que supone un nuevo factor de riesgo para la producción de fracturas (45). Se incrementa tal riesgo no sólo en localizaciones características como en el cuello femoral, sino también en lugares pocos frecuentes debido a que la deformidad articular afecta a la carga de los huesos. Dicho incremento, sin embargo, no parece elevado, pero su efecto puede ser devastador en alguien ya incapacitado por una artropatía (49).

Heaney y cols. demostraron que el promedio de calcio de la ingesta necesario para lograr un balance neutral es de 1.500 mg/día para mujeres postmenopáusicas, comparados con los 1.000 mg/día para las premenopáusicas. Dado que la AR es más frecuente en mujeres, especialmente entre la cuarta y sexta décadas de la vida debemos valorar dos nuevos factores en la patogenia de la osteoporosis de la AR: a) el déficit de calcio y b) el déficit de estrógenos (50). Así la disminución del calcio en la dieta provoca un incremento en la secreción de PTH intentando aumentar la absorción intestinal de calcio tanto como su conservación renal. El déficit de estrógenos

provoca la pérdida de un antagonismo efectivo sobre la acción de la PTH en el hueso que se compensa con una disminución de la PTH, reduciéndose tanto la absorción de calcio como su ahorro tubular y en ambos casos el balance de calcio es negativo para el hueso. Ambas circunstancias son comunes a todas las mujeres postmenopáusicas, sin embargo en las artríticas se suman además otros factores que agravan esta situación. Así poseen mayor riesgo de osteomalacia, en especial las de mayor edad que tienen dificultad para salir a tomar el sol y cuya inmovilización puede representar un obstáculo para la preparación de una dieta razonable (51).

El estado hormonal constituye un importante determinante de la pérdida ósea en la mujer (52, 53). Esta pérdida ósea postmenopáusica es debida al déficit en la producción de estrógenos y la administración cíclica de dichas hormonas la previene (54, 55). Datos recientes sugieren que en la mujer postmenopáusica que no ha recibido estrógenos exógenos los andrógenos adrenales pueden jugar un importante papel en el mantenimiento de la masa ósea (56, 57). Feher y cols. (58) encontraron una disminución de los niveles de testosterona y dehidroepiandrosterona en 76 mujeres (47 de ellas postmenopáusicas) con AR. En este estudio los niveles de dehidroepiandrosterona parecen correlacionarse con la actividad de la enfermedad presentando valores más bajos aquellas pacientes con enfermedad más severa. Igualmente Sambrook y cols. han encontrado una reducción significativa de los niveles de estrona, dehidroepiandrosterona y testosterona en 49 pacientes

reumatoides postmenopaúsicas frente a los controles, especialmente en aquellas que tomaban esteroides (59).

Reids y cols. (60) han encontrado un incremento del grado de pérdida ósea de un 3-4%, mientras que Gevers y cols. (61) han hallado elevados los niveles de osteocalcina, una proteína de la matriz no colágena que es producida por los osteoblastos, reflejando un incremento de la formación ósea y por ende del metabolismo esquelético. Mientras que estos estudios parecen estar de acuerdo en cuanto a la posible patogenia de la osteoporosis en la AR, publicaciones previas indican que el metabolismo esquelético en la enfermedad reumatoidea puede ser normal (44), incrementado (62) o disminuido (63); que los niveles de calcio sérico pueden estar elevados (64) o bajos (65) y que los niveles de osteocalcina pueden ser normales (44) o descendidos (66). Un estudio histomorfométrico de biopsias costales muestra una formación ósea reducida con grado de reabsorción incrementados (67).

Si bien existen escasa dudas sobre la existencia de una pérdida ósea acelerada en pacientes con artritis reumatoides (46,60) que conlleva una masa ósea baja (68,69) y un incremento del riesgo de fractura (41,70), el motivo de esta masa ósea descendida no está bien esclarecido.

Así, Crips y cols, (71) señalan la coexistencia de hiperparatiroidismo en tres pacientes con AR. Un hiperparatiroidismo podría justificar el hallazgo de hipercalcemia, en 23 de 50 pacientes, que encuentran Kennedy y cols. (64), en

los que también señalan la existencia de valores elevados de fosfatasa alcalina e hipofosfatemia, datos todos sugerentes de hiperactividad paratiroidea, aunque encuentran valores normales de parathormona; al igual que Dunham y cols. en 8 pacientes estudiados por ellos (72). Kokof y cols. (73), sin embargo, encuentran elevación de la PTH en el 25% de los pacientes con AR estudiados, en los que también indican disminución de los niveles de 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> en la cuarta parte de los enfermos y elevación de los niveles medios de calcitonina que se correlacionan significativa y negativamente con la superficie de resorción ósea cuantificadas por histomorfometría. Buchanan y cols. señalan igualmente la posibilidad de la elevación de la PTH en la enfermedad reumatoidea (74), esta heterogeneidad en los datos podría deberse a las distintas fracciones de parathormona estudiadas o tal como indica Gennari y cols, (75) a la existencia de tratamiento esteroideo previo.

Valores normales de 25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> y de 25(OH) D<sub>3</sub> en pacientes con AR son referidas por Bird y cols (76), aunque Maddison y Bacon (77) hipotetizan que una deficiencia de vitamina D podría ser una de las causas de pérdida ósea en pacientes con AR, de ser así se podría justificar la malabsorción intestinal de calcio que encontraron O'Driscoll y O'Driscoll en casi el 25% de sus pacientes y que ellos suponían debida a una falta de exposición solar (78); justificando también los hallazgos de Kokof y cols de osteomalacia y osteoporosis

encontradas en el 75% de sus pacientes en un estudio histomorfométrico. El compromiso del aparato digestivo por la enfermedad también podría ser responsable de la malabsorción de calcio y/o vitamina D y justificar por este mecanismo las alteraciones encontradas (79).

Los glucocorticoides constituyen una modalidad importante en el tratamiento de la artritis reumatoide y han sido usados de forma extensa en el manejo de la enfermedad. Tanto la formación como la reabsorción óseas son afectadas por los esteroides, los efectos son aparentemente indirectos con una temprana estimulación de las somatomedinas del colágeno óseo y otros factores de crecimiento derivados del hueso (80). Los efectos a más largo plazo consisten en una inhibición, con la reducción paradójica de la síntesis del colágeno y proteínas no colágenas. Se han descrito efectos colaterales sobre la PTH y  $1,25(OH)_2 D_3$  con descenso de la formación ósea como resultado final.

Los pacientes con AR tratados con esteroides, presentan, según algunos autores, una pérdida ósea más severa que se relaciona con la dosis total administrada y la duración del tratamiento (81,82); sin embargos otros estudios muestran diferencias en lo que al efecto de los esteroides sobre la masa ósea se refiere. Así Als y cols (83) encuentran reducción de la masa ósea en pacientes premenopáusicas tratadas con esteroides pero no en pacientes postmenopáusicas; Sambrook (48) indica que dosis inferiores a 8 mg./día no afectan la masa ósea encontrando en la multiparidad y actividad

física un efecto protector sobre la osteoporosis. Weisman (89) halla niveles bajos de BGP como marcador de formación ósea, en pacientes reumatoides -especialmente en los tratados con esteroides- aunque no descarta el papel de la enfermedad en si misma. Lund (85) encuentra niveles bajos de 25(OH) vit D en pacientes con AR tratados con esteroides, pero no consigue hallar relación entre la pérdida de masa ósea en el antebrazo con la duración o dosis de prednisona dadas.

Así pues vemos como diferentes estudios muestran datos heterogéneos y a veces contradictorios en cuanto a masa ósea y metabolismo mineral hallados en pacientes con artritis reumatoide. Con el propósito de dilucidar, en lo posible, la existencia de osteoporosis en la AR y estudiar algunos de sus mecanismos patogénicos iniciamos el presente estudio.



## HIPOTESIS DE TRABAJO

La existencia de osteoporosis generalizada en la artritis reumatoide fue señalada por Barwell en 1865 no existiendo gran preocupación posterior por el tema.

Soila, en 1958, nuevamente saca a la luz el problema, pero no es hasta la publicación de los trabajos de Saville y Kharmosh en 1967 (37) cuando se reaviva la cuestión. Desde aquellas fechas diversos estudios han negado la existencia de osteoporosis generalizada en pacientes reumatoideos deambulantes no tratados con esteroides (86,87), sin embargo el advenimiento de nuevas técnicas capaces de medir el contenido mineral óseo sostienen insistentemente la existencia de osteoporosis generalizada en la AR (88-91).

Comienza ahora la polémica en torno a los posibles mecanismos etiopatogénicos de dicha osteoporosis, valorándose el estado nutricional, exposición al sol, malabsorción de calcio (40,92), déficit de vitamina D (93), hiperparatiroidismo secundario (94), inmovilización, niveles de hormonas sexuales (83) y tratamiento esteroideo (95).

Hemos querido en este estudio tanto objetivar la presencia de osteoporosis axial en la artritis reumatoide, como acercarnos, en lo posible, a su etiopatogenia.

Para ello:

1. Estudiamos la masa ósea mediante densitometría dual en una serie de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, valorando el estado menopáusico, sexo y tratamiento esteroideo.

2. Medimos los niveles de 25(OH) vit D y 1,25(OH)<sup>2</sup> D<sub>3</sub>, Así como los niveles de PTH.

3. Valoramos la absorción de calcio 45 en un subgrupo de pacientes.

4. Comparamos los resultados obtenidos con grupos de control de personas sanas adecuadas por edad , sexo y estado menopáusico, y con enfermas diagnosticadas de lupus eritematoso sistémico y osteoartritis para evaluar los efectos de esteroides y antiinflamatorios no esteroideos respectivamente.

## MATERIAL Y METODOS

## A) Material

A.1. Sujetos: Han sido estudiados un total de 175 individuos clasificados en once grupos distintos.

\* Grupo primero: Formado por 31 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de artritis reumatoide, con una edad media de 61.7 años.

\* Grupo segundo: Integrado por 22 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de AR, en tratamiento esteroideo continuo durante al menos seis meses - dosis de prednisona medias de 10 mg/día - con una edad media de 63.7 años.

\* Grupo tercero: Formado por 20 hombres diagnosticados de AR con una edad media de 57.6 años.

\* Grupo cuarto: Constituido por 11 hombres con una edad media de 53.6 años, diagnosticados de AR, en tratamiento esteroideo continuo durante al menos seis meses -dosis medias de prednisona de 11.8 mg/día-.

\* Grupo quinto: Que incluye a 28 mujeres premenopáusicas diagnosticadas de AR, con una edad media de 38.8 años.

\* Grupo sexto: Integrado por 13 mujeres premenopáusicas con una edad media de 38.1 años, diagnosticadas de AR en tratamiento esteroideo durante al menos seis meses -dosis media de prednisona de 9.8 mg/día-.

\* Grupo séptimo: Formado por 10 mujeres premenopáusicas diagnosticadas de lupus eritematoso sistémico, con una edad media de 34.7 años, en tratamiento esteroideo, durante un tiempo mínimo de seis meses, con dosis medias de prednisona de 9.75 mg/día.

\* Grupo octavo: Constituido por 10 mujeres premenopáusicas con una edad media de 41 años, diagnosticadas de osteoartritis que habian realizado tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos durante al menos seis meses consecutivos.

\* Grupos noveno, décimo y décimoprimeros: Que incluyó a 10 mujeres premenopáusicas, 10 hombres y 10 mujeres postmenopáusicas (respectivamente) sanos, de edades, tallas y pesos comparables a los grupos previos.

Para la inclusión en el estudio de pacientes con artritis reumatoide, se requirieron enfermos que cumplieran al menos cinco de los criterios diagnósticos establecidos por la ARA en 1953 (21), es decir que tuvieran una artritis reumatoide clásica o definida, y que hubiera transcurrido como mínimo un año desde el momento del diagnóstico hasta su inclusión en el estudio. Así mismo se excluyeron a los pacientes artríticos

inmovilizados (estadio IV de Steinbrocker).

Para la inclusión en el estudio las pacientes diagnosticadas de lupus eritematoso sistémico hubieron de cumplir al menos cuatro de los criterios diagnósticos establecidos por la ARA en 1982 (96). Igualmente fue necesario que hubiera transcurrido al menos un año desde el momento del diagnóstico hasta su inclusión en el estudio.

Fueron excluidos de todos los grupos aquellos individuos que padecieran insuficiencia renal o hepática, o algún otro trastorno o factor exógeno no mencionados que afecten a la masa ósea.

## B) Métodos.

### B.1. Protocolo de estudio:

- A todos los pacientes se les realizó valoración de su masa ósea lumbar mediante fotodensitometría fotónica doble, midiendo la región de la columna lumbar comprendida entre L1 y L4. Se exigió la ausencia de calcificaciones extraóseas (osteofitos, calcificaciones aórticas etc) a todos los participantes en el estudio para evitar con ello falsas valoraciones de su masa ósea.

- Medimos valores de PTH (RIA c-terminal) en al menos 10 pacientes de cada grupo.

- Valoramos igualmente los niveles de 25(OH) vit D en al menos 10 pacientes de cada grupo.

- Realizamos una valoración de la absorción intestinal de calcio 45 en cinco subgrupos de pacientes premenopáusicas constituidos cada uno de ellos por 10 pacientes, incluyendo: artritis reumatoide con y sin tratamiento esteroideo, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis y controles. A estas pacientes les fueron medidos también los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub> D3.

### B.2. Métodos analíticos:



- Para la determinación del contenido mineral óseo se utilizó un densitómetro modelo NOVO BMC LAB 22 A, el cual utilizó como fuente de energía el isótopo gadolinio 153, con la emisión de picos de 44 y 100 KEV. El contenido mineral óseo (BMC) es obtenido directamente por la suma de los valores de cada una de las vértebras L2-L4 y expresado después de la calibración en unidades de gramos de hidroxiapatita (gHA). En cuanto a la densidad mineral ósea por área (BMD) ésta es calculada mediante el sistema NOVO SOFTWARE CALC LC y expresada como gramos de hidroxiapatita por centímetro cuadrado (gHA/cm<sup>2</sup>). La reproductibilidad para el BMD fue "in vivo" del 2.7% e "in vitro" del 2.01%.

- Radioinmunoensayo de PTH : Se determinaron los niveles séricos de PTH mediante la técnica de radioinmunoensayo por kit suministrado por Immunonuclear Corporation, que utiliza la región carboxiterminal de PTH sintética (65-84 aminoácidos) a un rango de concentraciones de 0.5-10 nanogramos/ml.

Para la realización de la curva standard se utilizó PTH c-terminal humana, marcada con yodo 125 como trazador, anticuerpo antihormona paratiroidea humana de pollo, frente a la región c-terminal y complejo de precipitación como segundo anticuerpo. La concentración del límite inferior detectado fue de 0.04 ngr/ml, el máximo de unión de 46.6%, la unión no específica de 1.5% y la máxima variabilidad interensayo menor del 5%.



- Radioinmunoensayo de 25(OH) vit D : Determinamos los valores de esta hormona mediante RIA por kit suministrado por ICZASA, según método y reactivos de la Immunonuclear Corporation, provisto de los siguientes reactivos:

1. 25(OH) vit D  $\emptyset$  standar.

Buffer de acetonitrilo.

2. 25(OH) vit D NSB buffer.

Buffer de fosfato de gelatina que contiene ácido sódico.

3. 25(OH) vit D standard (A-E).

Seis standard (25-OH-D<sub>3</sub>) a concentraciones de rango 0.1-7.5 ng/ml son prediluidas en solución de acetonitrilo que contiene metiolate y otros estabilizadores.

4. Suero con anti-25-OH-D de carnero.

El suero que contiene anticuerpo 25-OH-D de carnero está diluido en buffer de fosfato de gelatina que contiene ac. sódico.

5. 25-OH-D H<sub>3</sub> (marcada).

La 25-OH-D-H<sub>3</sub> está diluida en buffer de etanol.

6. Suspensión de 25-OH-D en carbón orgánico.

El carbón orgánico cubierto de dextrano está diluido en buffer de fosfoborato potásico clorado con ovoalbúmina.

7. 25 OH D (H) (humano) suero, como suero control liofilizado.

Se reconstituye el vial con 0.5 ml. de agua destilada o desionizada y se deja que repose durante 15 a 20 minutos

hasta que el contenido esté completamente disuelto, se mezcla vigorosamente y se trata como una muestra desconocida.

La preparación de la curva standard se realizó de la siguiente forma: tras la reconstitución completa del reactivo que contenía 25-OH-D de carnero con agua destilada, se hicieron seis diluciones por duplicado conteniendo 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2.5, y 7.5 ng/ml de 25-OH-D de carnero.

El siguiente paso fue la fase de extracción realizada de la forma que continua:

1. Se rotularon tubos de ensayo de vidrio para cada muestra de controles y enfermos.
2. Se añadieron 0.5 ml de 0 standard a cada tubo.
3. Pipeteamos 25 microl de las muestras de enfermos y controles, añadiéndolas, muy lentamente, dentro del líquido standard 0.
4. Agitamos durante 10 min.
5. Centrifugamos durante 10 min a 20-25 grados C.
6. Pipeteamos 25 microl del sobrenadante por duplicado en otros tubos de ensayo rotulados previamente.

Fase de ensayo:

1. Los reactivos liofilizados fueron reconstituidos con 0.5 ml de agua destilada según indicaciones del protocolo de ensayo.

2. Rotulamos los tubos por duplicado de acuerdo con el protocolo:

- T, T'.
- NSB, NSB'.
- O, O'.
- S T DS (A-E), y sus equivalentes duplicados.
- Control, Control'.
- Muestras, Muestras'.

3. Añadimos los reactivos a los tubos de la siguiente forma:

- Los tubos T rotulados:
  - 25 microl de Ø standard.
  - 50 microl de 25-OH-D-H3.
  - 1-0 ml de NSB buffer.
- Los tubos no específicos de unión (NSB):
  - 25 microl de Ø standard.
  - 50 microl de 25-OH-D-H3.
  - 1 ml. de NSB buffer.
- Standard Ø:
  - 25 microl de 25-OH-standard.
  - 50 microl de H3 25-OH-D.
- 25-OH-standard:
  - 25 microl de 25-OH-D.

- 50 microl de H3 25-OH-D.
- Muestras y controles:
  - 25 microl de muestra.
  - 50 microl de H3 25-OH-D.
- 4. Añadimos 1 ml de anti- 25-OH-D de carnero a todos los tubos salvo a los tubos T y NSB (unión no específica).
- 5. Agitamos suavemente e incubamos una hora a 20-25 grados.
- 6. Añadimos 100 microl de carbón orgánico en suspensión magnética previa a todos los tubos, excepto T y NSB.
- 7. Mezclamos bien incubando durante 15-20 min. a 20-25 grados.
- 8. Centrifugamos utilizando 1800 g. durante 20 min a 20-25 grados.
- 9. Decantamos el sobrenadante en viales de centelleo rotulados y añadimos 5.5 ml de líquido de centelleo.
- 10. Se contaron en un contador Beta durante al menos 10 min.

Los valores son expresados en ng/ml. La variación intraensayo o coeficiente de variación fue de 9.8% para niveles bajos, 3.9% para niveles medios y 5.6% para niveles altos. La variación interensayo fue para niveles bajos del 16% y para

niveles altos del 15.2%. El límite inferior de detección (sensibilidad) fue del 0.17 ng/ml. La reactividad cruzada del anticuerpo anti-25-OH-D fue con los siguientes esteroides: vitamina D2 10%, D3 10%, 25-OH-D2 100%, 25-OH-D3 100%, 25,26-(OH)2 D3 100%, 25,26-(OH)2 D2 100%, (24-25 D3; 23-25 D2, 23-25 D3) 100%; (1,25 D2 - 1,25 D3 ) 5%.

Unión específica: 42.84%. Unión no específica 0.14%.

Para los cálculos seguimos la siguiente pauta:

Calculamos el promedio de C.P.M. de la actividad total de cada standard y de las muestras problemas. Se restó el promedio C.P.M. que contenía NSB a todas las muestras. Dividimos la corrección de C.P.M. de cada standard y muestras problemas por la corrección de C.P.M. de la 0 standard.

$$B/B_0 (\%) = \frac{\text{C.P.M. de standard} - \text{C.P.M. NSB}}{\text{C.P.M. activid. total} - \text{C.P.M. NSB}} \cdot 100$$

Utilizamos papel semilogarítmico para dibujar la curva standard, en el eje vertical se señalaron los porcentajes B/B<sub>0</sub> de 25-OH-D standard. En el eje horizontal señalamos las concentraciones de 25-OH-D correspondientes a cada tubo.

Dibujamos la línea correspondiente que pasará por todos los puntos señalados. Incorporamos los porcentajes B/Bo de las muestras problema en la curva dibujada y se obtuvieron las concentraciones de 25-OH-D de cada una de ellas.

-Radioinmunoensayo de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> : Los niveles basales de 1,25 vit D se determinaron mediante RIA, por Kit suministrado por ICZASA (según método reactivo de Immunonuclear Corporation).

El método está basado en un receptor de timo específico para 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> y para 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>2</sub>.

El ensayo consiste en una rápida extracción y una purificación preliminar de los metabolitos de la vitamina D en el suero con un cartucho de C-18 y posterior purificación de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> del resto de los metabolitos en cartucho de sílice.

La cuantificación es llevada a cabo utilizando un ensayo protein-binding con un equilibrio no competitivo. La adición de una suspensión de carbón dextrano, incubación y centrifugación separa las proteínas unidas y libres.

El sobrenadante conteniendo la hormona unida al anticuerpo es decantado en un vial de centelleos y contado en un contador Beta. Después de corregir por recuperación la concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> en el plasma o suero de la muestra,

se expresa en pgr/ml.

Reactivos utilizados:

1. 1,25(OH)<sub>2</sub> D NSB buffer.

Borato potásico BSA buffer con clorato potásico y timerosal. Reconstituido con 5 ml de agua destilada y desionizada, dejando reposar de 15 a 20 min. en hielo para su total reconstitución.

2. 1,25(OH)<sub>2</sub> D 0 standard.

Etanol buffer. Manteniendolo en hielo durante su uso.

3. 1,25(OH)<sub>2</sub> D standard. Es 1,25(OH)<sub>2</sub> D sintética diluida en etanol buffer, concentración nominal de 400 pgr/ml Para obtener la curva completa de concentraciones 400-200-100-50-25 pgr/ml, se hacen diluciones seriadas con etanol buffer (0 standard) añadiendo 250 microl de esta a 250 microl de 400 pgr/ml para obtener 200 pgr/ml y así sucesivamente.

4. Suero de ternera con Ac 1,25(OH)<sub>2</sub> D3.

Este suero está diluido en buffer de cloruro fosfato potásico, reconstituido con 28 ml. de agua desionizada y almacenado durante 15-20 minutos para su completa reconstitución.

5. 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 marcada con H3.

6. 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 H3, marcador de recuperación.

7. Suspensión de carbón orgánico.

Carbón orgánico cubierto de dextrano en fosfatoborato potásico clorado con ovoalbumina. Antes de su uso es conveniente mantenerlo durante 5-10 minutos en hielo y mezcla



continua para conseguir una suspensión homogénea.

#### 8. Suero control.

Suero humano conteniendo ac. sódico. Se reconstituye añadiendo 1.5 ml. de agua destilada y desionizada, dejándole que repose de 15 a 20 minutos hasta que el contenido esté completamente disuelto, se mezcla vigorosamente y se trata como una muestra desconocida.

#### 9. Cartuchos de C18.

#### 10. Cartuchos de sílice.

El radioinmunoensayo consta de las siguientes fases:

#### 1. Fase de extracción:

1.1. Se pone 1 ml. de suero de cada una de las muestras en tubos de ensayo de vidrio previamente rotulados y enjuagados con acetonitrilo.

1.2. Se añaden 50 microL de marcador de recuperación y usando la misma pipeta se añaden 50 microL del trazador de recuperación en los viales de cuentas.

1.3. Se añade 1 ml de acetonitrilo.

1.4. Se agitan intermitente todos los tubos durante 10 min.

1.6. Se decanta el sobrenadante en otros tubos cónicos de vidrio previamente enjuagados con acetonitrilo y secados.

1.7. Se añade 1 ml de NSB buffer.

1.8. Tapar los tubos con papel de aluminio y agitar intermitentemente durante 10 min.

1.9. Se centrifuga a 1900 rpm. a temperatura de 4 grados durante 10 minutos.

1.10. El siguiente paso consiste en pasar las muestras por los cartuchos de C- 18 unidos a unas jeringas (previamente lavadas con 5 ml. de isopropanol) colocadas en una bomba de vacio.

El procedimiento es el siguiente:

a) Pasar por las jeringas 5 ml de isopropanol y hacer el vacio, pasar entonces 5 ml de acetonitrilo, posteriormente 5 ml de agua para APLC (dos veces).

b) Pasar las muestras.

c) Añadir 5 ml de agua para APLC (dos veces).

d) Añadir 5 ml. de metanol:agua (50:500).

e) Colocar los tubos corazón (previamente lavados con acetonitrilo) en las salidas de los cartuchos.

f) Pasar 5 ml de acetonitrilo para recoger.

1.11. Poner a evaporar el material recogido en una bañera a 37 grados con gas nitrógeno.

1.12. Una vez evaporadas se le añaden 5 ml. de hexano:isopropanolol (98:2), se cubren con papel de aluminio y

se mantienen en un frigorífico.

1.13. Pasar por los cartuchos de sílice colocados en las jeringas de la bomba de vacío que previamente han sido lavados con metanol 100%. Pasar:

- a) 5 ml. de metanol 100%.
- b) 5 ml. de isopropanol.
- c) 5 ml de hexano:isopropanol (98:2) dos veces.
- d) Vertir la muestra.
- e) Añadir nuevamente hexano:isopropanol (98:2),

en el mismo matraz de las muestras para arrastrar posibles residuos.

f) Hexano:isopropanol (96:4), dos veces, 5 ml.

g) Colocar los tubos corazón bajo los cartuchos.

h) Pasar 5 ml de hexano:isopropanol (70:30) que se recogerán en los tubos corazón.

1.14. Evaporar a 37 grados con gas nitrógeno.

1.15. Una vez evaporadas las muestras añadir 0.5 ml de etanol y tapar con papel aluminio, guardar en congelador.

## 2. Fase de ensayo o RIA.

2.1. Rotular los tubos por duplicado de acuerdo con el siguiente protocolo:

- TNSB.
- 0 (triplicado).

- Concentraciones conocidas de 1,25(OH)<sub>2</sub> vit D.
- Suero control.
- Muestras.

2.2. Añadir los reactivos a los tubos de la siguiente forma:

a) A los tubos T:

- 50 microl de 0 standard.
- 50 microl de NSB buffer.
- 400 microl de 1,25(OH)<sub>2</sub> D H3.

b) Tubos no especificados de unión (NSB):

- 50 microl de 0 standard.
- 400 microl de NSB buffer.

c) El 0 standard:

- 50 microl de 0 standard.
- 400 microl de receptor.

d) Tubos con 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 standard.

- 50 microl de cada concentración conocida.
- 400 microl de receptor.

2.3. Se mezcla bien y se incuba durante 1 h. a 15-20 grados.

2.4. Se añaden 50 microl de 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 marcada.

2.5. Se mezcla bien y se incuba durante 1 h. a 15-20 grados.

2.6. Se colocan los tubos en un baño de hielo durante 10-15 min.

2.7. Se añaden 100 microl de suspensión de carbón orgánico a todos los tubos excepto los T.

2.8. Se mezcla bien y se incuba durante 20-30 min. en

baño de hielo.

2.9. Se centrifuga utilizando 1800 rpm durante 15 min. a 4 grados.

2.10. Se decanta el sobrenadante en viales de centelleo previamente rotulados a los que se añaden 5 ml. de líquido de centelleo.

2.11. Se introducen en un contador Beta durante al menos 10 min.

#### Cálculos de resultados.

Para calcular los valores de concentración de las muestras desconocidas según el porcentaje de unión  $B/B_0$  se sigue la pauta expuesta:

1. La CPM es usada para calcular la cantidad de contaje de cada muestra, calculando el promedio de CPM de la actividad total de cada concentración standard conocida y de las muestras problemas.

2. Se resta el promedio de CPM de los tubos NSB a todas las muestras.

3. Se divide la concentración de CPM de cada standard control y muestras problema por la corrección de CPM de la 0 standard y se multiplica por 100.

$$B/B_0 = \frac{\text{CPM de standard} - \text{CPM de NSB}}{\text{CPM de actividad total} - \text{CPM de NSB}} \cdot 100$$

Realización de la curva:

Se utiliza papel de logaritmo colocando los porcentajes de unión de la vitamina D standard en el eje vertical y las concentraciones conocidas en el eje horizontal, según la actividad de las muestras desconocidas por su porcentaje de unión, que se compara a las concentraciones de vit. D standard conocidas.

Cálculo del porcentaje de recuperación:

- Contaje del fondo de los viales que solo tenían 5 ml. de líquido de centelleo.
- Contaje de recuperación de los viales con 50 microl. de trazador de recuperación y 5 ml. de líquido de centelleo.
- Contaje de recuperación para cada muestra.
- Cálculo del porcentaje de recuperación para cada muestra.

$$\text{Recuperación \%} = \frac{\text{CPM de recuperación} - \text{CPM del fondo.}}{\text{CPM de la actividad de recuperación} - \text{CPM del Fondo/4}} \cdot 100$$

Cálculo del valor final:

La concentración de 1,25 vit D final es obtenida dividiendo primero la concentración interpolada del gráfico por cinco y después dividiendo este valor por el porcentaje de recuperación.

Sensibilidad:

Cuando definida como la concentración aparente a 3 desviaciones standard de la actividad de máxima unión el mínimo detectable es de 5 pgr/ml.

Especificidad:

Los siguientes esteroides son también controlados por reacción cruzada con el 1,25(OH)<sub>2</sub> D RIA:

- 1,25(OH)<sub>2</sub> D2 100.
- 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 100.
- 25(OH)<sub>2</sub> D3 100.
- 24,25(OH)<sub>2</sub> D3 0.1.
- 25,26(OH)<sub>2</sub> D3 0.1.

### Estudio de la absorción intestinal de calcio:

Para el estudio de la absorción intestinal de calcio se han descrito diversos métodos que utilizan distintos isótopos, a veces simultáneamente dos isótopos (oral e intravenoso), y en los que la actividad se mide en muestras diversas (plasma, orina, heces, corporal total etc) y los cálculos de los resultados se realizan de formas diferentes, a veces utilizando fórmulas complejas (91-104).

Nosotros hemos escogido el método descrito por Bhandarkar y cols en 1961 (105) y concretado por Avioli y cols (106,107) que se ha denominado método de la radiactividad del suero o método del pico de máxima radiactividad del suero, ya que es sencillo de realizar, y como afirma Rodríguez de Quesada en su tesis doctoral (118) y otros autores (99, 101, 103, 109) es un método realmente factible para comparar pacientes en investigaciones clínicas.

El método consistió en la administración por vía oral de una dosis de 10 millicis de calcio <sup>45</sup> (obtenido de la casa IRE), disueltos en 200 cc. de agua destilada con 200 mg. de cloruro cálcico que actúa como "carrier". La cantidad y el tipo de sal cálcica utilizada como "carrier" influye en la absorción de calcio (99, 108), nosotros elegimos como "carrier" el cloruro cálcico por el ser el más utilizado (105-108, 110-112) y la dosis de 200 mg. por haber sido propuesta como



dosis standard (99).

Las muestras de suero obtenidas basalmente y a los 20, 50, 80, 110, 140 y 180 min. tras la ingesta del calcio 45 fueron procesadas por duplicado, de la forma que describen Smith y cols (113) : A 2 ml. de suero se le añadió 1 ml. de una solución de oxalato amónico 50 mM, se agitó intermitentemente durante 30 min. y se centrifugó a 1000 rpm durante 20 min. a una temperatura de 20 grados; se aspiró el sobrenadante, y el "pellet" de oxalato cálcico fue disuelto en 300 microl de CLH 1 N, que se añadieron a 10 ml. de líquido de centelleo (COCKTAIL-22 NORMASCINT de SCHARLAV) y contados en un contador de radiación Beta.

El resultado se expresó en porcentaje de la dosis total administrada/por litro de suero, y se calculó el porcentaje total de absorción en función del volumen plasmático. Dicho volumen plasmático fue calculado mediante el Nomograma de Dagher (Tablas Cientificas Documenta Geigy)(114) en función del sexo, peso corporal y edad.

### B.3. Método estadístico.

Para el estudio estadístico de las poblaciones analizadas hemos realizado el test de la T de Student y el coeficiente de Pearson.

## RESULTADOS

1) RESULTADOS DE MASA OSEA.

1.A. MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

TABLA VIII

	A.R.	A.R. + ESTEROIDES	CONTROLES
GHA/cm <sup>2</sup>	0.66±0.10	0.68±0.14	0.82±0.08
BMC	26.97±5.47	26.13±6.83	35.37±4.45

\* Todas las pacientes con artritis reumatoide mostraron una disminución del contenido mineral total con respecto a los controles estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). No encontramos diferencias significativas entre el grupo que había sido tratado con esteroides y el que no.

\* En cuanto al contenido de hidroxapatita por centímetro cuadrado (GHA/cm<sup>2</sup>) de hueso, el total de las pacientes reumatoideas mostraron reducción del mismo frente a las controles, siendo la  $p < 0.0001$  para aquellas que no habían tomado esteroides y  $p < 0.008$  para las que realizaron tratamiento esteroideo. Al igual que sucedió para el contenido mineral no hallamos diferencias entre los dos grupos de artríticas.

\* No hubo diferencia entre los grupos estudiados en lo que respecta a edad, talla, peso, años de menopausia y años de evolución de la enfermedad.

1.8. MUJERES PREMENOPAUSICAS.

TABLA IX

	AR	AR+EST	LES	AINES	CONTROLES
GMA/cm <sup>2</sup>	0.87±0.14	0.81±0.10	0.81±0.14	0.83±0.05	0.85±0.09
BMC	36.82±7.43	34.83±6.03	34.16±7.81	36.50±7.58	36.48±4.95

\* No encontramos diferencias significativas en los valores de masa ósea entre ninguno de los grupos y los controles, ni entre los grupos entre sí.

\* La evolución fue mayor en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con esteroides que en las pacientes con lupus eritematoso sistémico (a) o pacientes con artritis reumatoide que no hubieran tomado esteroides (b) -  $p < 0.015$  (a) y  $p < 0.026$  (b) respectivamente -.

\* El tiempo de tratamiento esteroideo fue significativamente mayor en pacientes con LES que en pacientes con AR ( $p < 0.047$ ).

\* No hubo diferencias significativas en cuanto a peso, talla o edad.

## 1.C. VARONES

TABLA X

	A.R.	A.R. + ESTEROIDES	CONTROLES
GHA/cm <sup>2</sup>	0.78±0.09	0.78±0.10	0.89±0.09
BMC	38.17±5.90	37.23±6.32	42.55±6.00

\* Ambos grupos de pacientes reumatoideos mostraron una reducción de masa ósea determinada como GHA/cm<sup>2</sup> estadísticamente significativa respecto a los controles -  $p < 0.004$  para los pacientes con AR y  $p < 0.016$  para los pacientes con AR en tratamiento esteroideo -.

\* No hubo diferencias significativas en los valores de BMC con respecto a los controles.

\* No encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes artríticos.

\* No hallamos cambios significativos en talla, peso, edad ni tiempo de evolución entre los grupos.

TABLA XI

MUJERES POSTMENOPAUSICAS: CARACTERISTICAS GENERALES. MASA OSEA.

	EDAD	TALLA	PESO	A.M.	A.E.	D.E.	T.E.	BMC	GHA/cm <sup>2</sup>
AR	61.74± 6.65	152.87± 4.89	67.70± 9.86	14.79± 9.18	11± 11	----	----	26.97± 5.47	0.66± 0.10
AR+E	63.73± 9.03	151.34± 7.19	64.52± 10.32	17.81± 9.71	11.68± 11.49	9.38± 6.33	20.57± 14.79	26.13± 6.83	0.68± 0.14
C	60.20± 8.69	156.8± 6.57	69.7± 9.11	15.53± 9.6		----	----	35.37± 4.45	0.82± 0.08

A.M. = AÑOS MENOP.

A.E. = AÑOS EVOLUCION

D.E. = DOSIS ESTEROIDES

T.E. = TIEMPO DE ESTEROIDES

TABLA XII

MUJERES PREMENOPAUSICAS: CARACTERISTICAS GENERALES. MASA OSEA.

	EDAD	TALLA	PESO	A.E.	D.E.	T.E.	BMC	SHA/cm2
AR	38.09± 9.24	157.62± 6.12	64.03± 11.55	5.61± 5.36	----	----	36.02± 7.43	0.87± 0.14
AR+E	38.15± 10.25	158± 7.54	58.5± 10.22	9.85± 5.67	9.80± 4.10	14.42± 8.30	34.83± 6.03	0.81± 0.10
LUPUS	34.70± 9.86	158.6± 5.44	61.1± 6.59	5.30± 1.64	9.75± 3.22	50.40± 12.39	34.16± 7.81	0.81± 0.14
AINES	41.00± 7.60	158.3± 4.65	66.9± 10.94	----	----	----	36.50± 7.58	0.83± 0.05
CONTR.	38.90± 8.03	159.1± 7.68	64.1± 7.75	----	----	----	36.48± 4.95	0.85± 0.09

A.E. = AÑOS EVOLUCION

D.E. = DOSIS ESTEROIDES

T.E. = TIEMPO DE ESTEROIDES

TABLA XIII

VARONES. CARACTERISTICAS GENERALES. MASA OSEA.

	EDAD	TALLA	PESO	A.E.	D.E.	A.E.	BMC	BHA/cm <sup>2</sup>
AR	57.60±	164.25±	70±	7.00±	----	----	38.17±	0.70±
	12.04	7.38	13.66	6.26			5.90	0.09
AR+E	53.64±	166.72±	68.36±	7.00±	11.82±	14.63±	37.23±	0.70±
	10.99	4.26	11.44	3.85	4.89	9.43	6.32	0.10
C	56.40±	166.0±	67.6±	----	----	----	42.55±	0.89±
	13.12	0.05	10.71				6.80	0.09

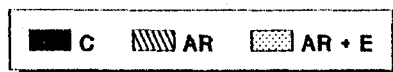
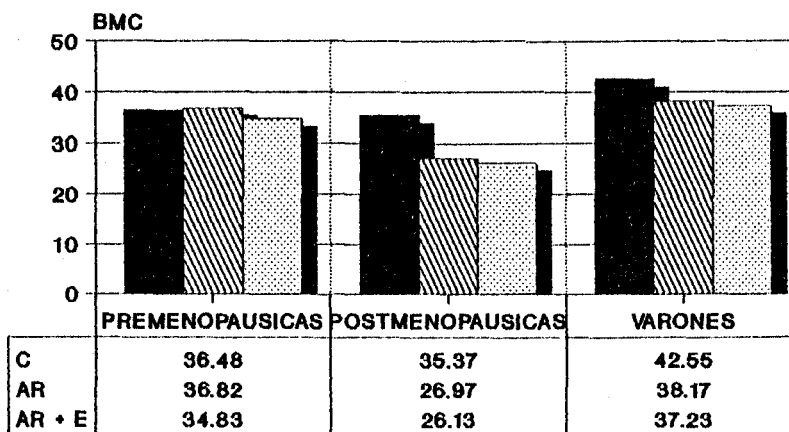
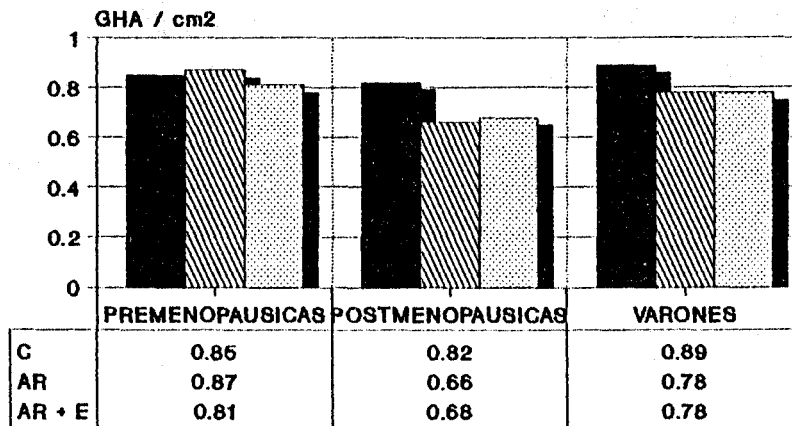
A.E. = AÑOS EVOLUCION

D.E. = DOSIS ESTEROIDES

T.E. = TIEMPO DE ESTEROIDES



# VALORES DE MASA OSEA



2) RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES HORMONALES.

2.A. VALORES DE PTH

TABLA XIV

	N	$\bar{x}$ ngr/ml
CONTROLES POSTMENOPAUSIA* Y		
" VARDNES*	22	0.25 ± 0.09
" PREMENOPAUSIA	10	0.28 ± 0.10
POSTMENOPAUSICAS AR	20	0.36 ± 0.09
" AR + E	15	0.34 ± 0.09
VARDNES AR	10	0.46 ± 0.19
" AR + E	10	0.26 ± 0.15
PREMENOPAUSICAS AR	10	0.26 ± 0.12
" AR + E	10	0.29 ± 0.70
" LES	10	0.29 ± 0.29
" AINES	10	0.30 ± 0.16

1. Utilizamos como valores control los de referencia de nuestro laboratorio.

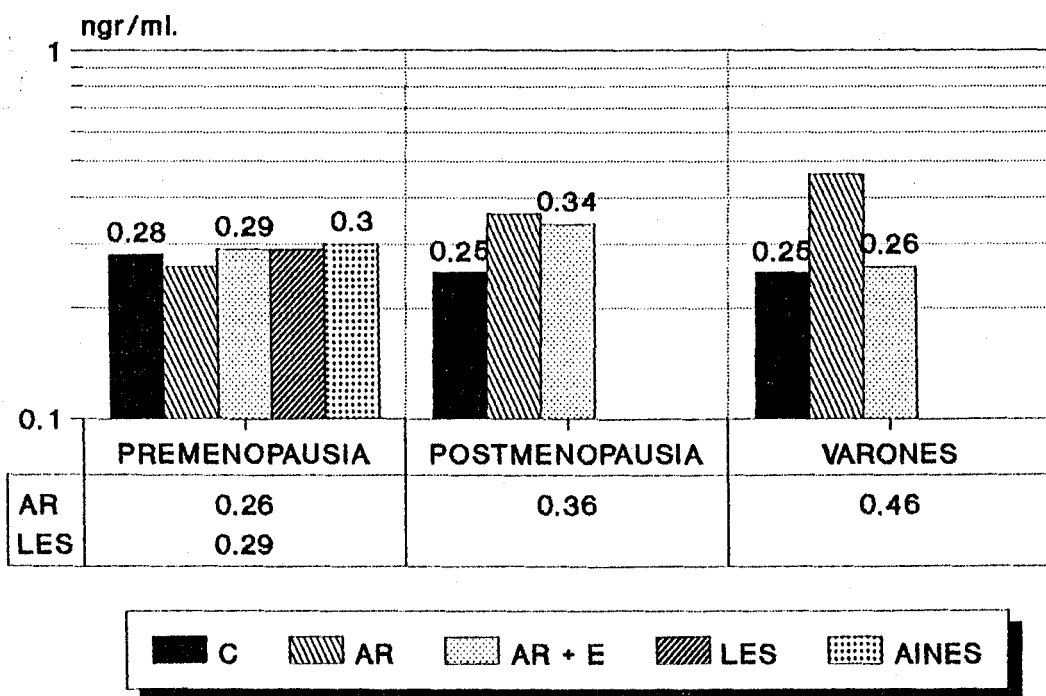
\* Las pacientes postmenopáusicas con AR mostraron valores de PTH significativamente más altos que los controles, tanto las que tomaban esteroides como las que no, con una  $p < 0.01$  y  $p < 0.001$  respectivamente.

\* Las pacientes postmenopáusicas con AR mostraron valores de PTH significativamente más altos que los controles, tanto las que tomaban esteroides como las que no, con una  $p < 0.01$  y  $p < 0.001$  respectivamente.

\* Los pacientes varones con AR que no realizaban tratamiento esteroideo mostraron igualmente una PTH más elevada que sus controles ( $p < 0.001$ ), sin embargo los que realizaron tratamiento esteroideo no mostraron elevación de los niveles hormonales.

\* Todos los grupos de mujeres premenopáusicas mostraron valores normales de PTH.

# VALORES DE PTH



2.B. VALORES DE 25 (OH) Vit D<sub>3</sub>

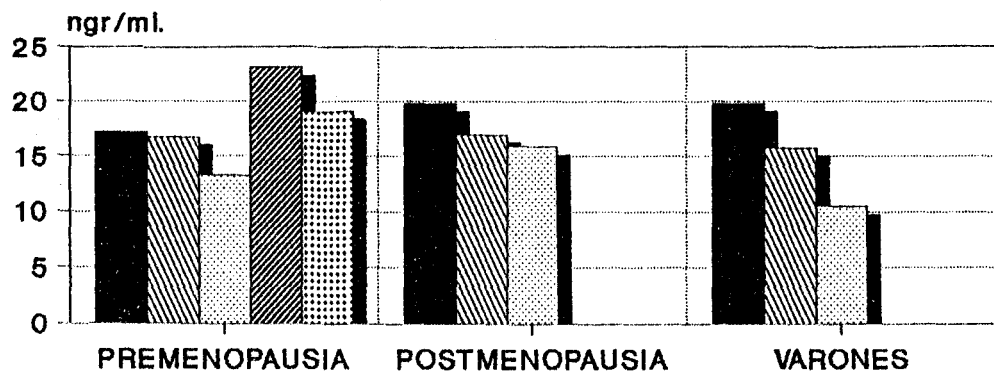
TABLA XV

	N	X ngr/ml
CONTROLES POSTMENOPAUSIA		19.76 ± 11.27
" VARONES <sup>1</sup>	23	"
" PREMENOPAUSIA	10	17.13 ± 9.71
POSTMENOPAUSICAS AR	23	16.94 ± 16.13
" AR + E	14	15.87 ± 8.23
VARONES AR	11	15.70 ± 10.22
" AR + E	10	10.43 ± 7.92
PREMENOPAUSICAS AR	21	16.71 ± 7.99
" AR + E	10	13.17 ± 9.46
" LES	10	23.11 ± 6.63
" AINES	10	19.06 ± 0.85

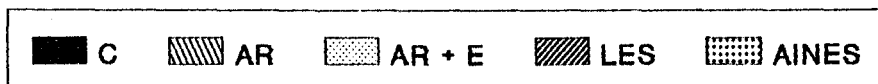
1. Utilizamos como valores control los de referencia de nuestro laboratorio.

\* Los valores de 25 (OH) vit. D<sub>3</sub>, aunque mostraron tendencia a estar disminuidos, únicamente presentaron una reducción estadísticamente significativa en el grupo de varones diagnosticados de AR en tratamiento esteroideo ( $p < 0.05$ ), cuando se les comparó con los controles.

# VALORES 25(OH) Vit D3



	PREMENOPAUSIA	POSTMENOPAUSIA	VARONES
C	17.13	19.76	19.76
AR	16.71	16.94	15.7
AR + E	13.17	15.87	10.43
LES	23.11		
AINES	19.06		



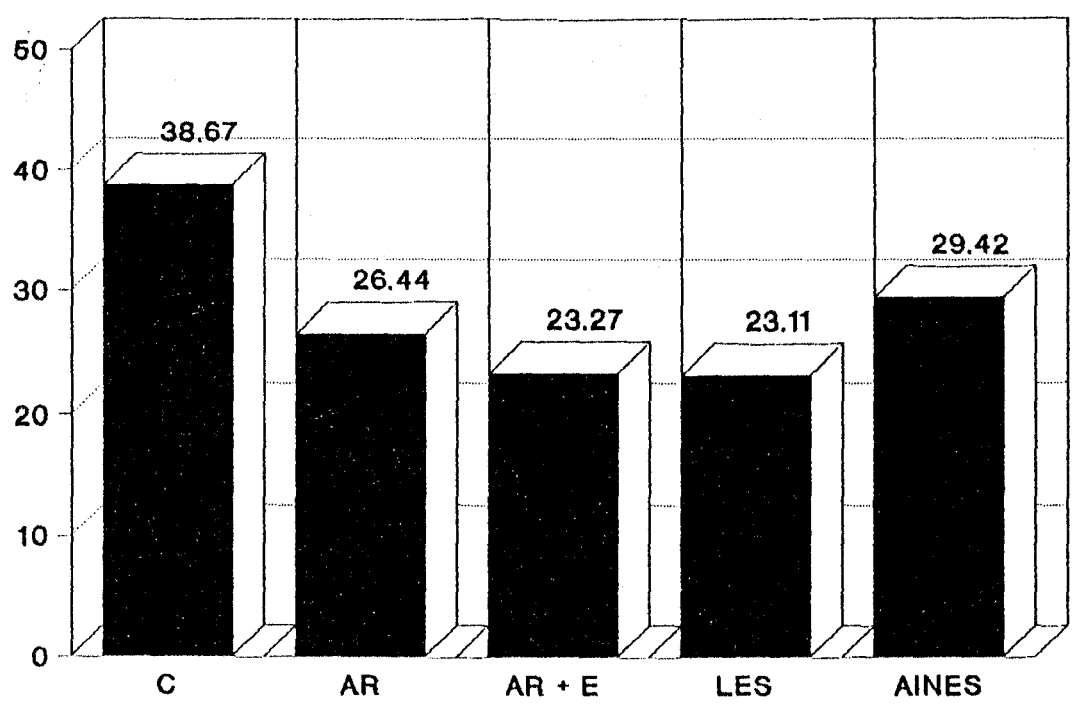
2.C. VALORES DE 1.25 (OH)<sub>2</sub> Vit D<sub>3</sub>

TABLA XVI

	N	X
CONTROLES PREMENOPAUSIA	10	38.67 ± 10.41
PREMENOPAUSICAS AR	10	26.44 ± 10.71 *
" AR + E	10	23.27 ± 7.74 °
" LES	10	23.11 ± 6.63 °
" AINES	10	29.42 ± 7.24 *

\* Todos los grupos de pacientes premenopáusicas mostraron reducción significativa de los valores de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> con respecto a los controles con una  $p < 0.001$  (°) y  $p < 0.05$  (+) respectivamente.

# VALORES DE 1,25(OH) Vit D3





VALORES DE PTH Y 25-OH D3 EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS  
CON AR.

TABLA XVIII

PTH (ngr/ml)	25-OH-D3 (ngr/ml)
0.29	6.93
0.58	22.05
0.35	4.20
0.34	21.00
-	3.36
0.36	14.91
0.35	18.48
0.37	14.28
0.38	21.42
0.19	23.73
0.29	2.73
0.34	4.83
0.27	17.64
0.42	18.00
-	6.72
0.55	15.33
0.29	21.00
0.44	17.43
0.29	12.60
0.27	48.00
-	5.04
0.44	13.44
0.41	20.58
N = 20	N = 23

VALORES DE PTH Y 25-OH-D3 EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON AR  
EN TRATAMIENTO ESTEROIDEO.

TABLA XIX

PTH (ngr/ml)	25-OH-D3 (ngr/ml)
0.32	16.36
0.30	4.20
-	21.63
0.44	9.87
0.46	36.12
0.33	18.48
0.26	21.84
0.35	23.10
0.54	17.01
0.35	18.06
0.21	4.20
0.39	11.76
0.29	16.08
0.30	4.20
0.37	17.85
0.25	13.23
N = 15	N = 16

VALORES DE PTH Y 25-OH-D3 EN PACIENTES VARONES CON AR.

TABLA XX

PTH (ngr/ml)	25-OH-D3 (ngr/ml)
0.43	2.73
0.29	11.55
0.56	18.69
0.77	27.30
0.24	23.73
0.43	6.09
0.68	11.64
0.45	23.10
0.13	2.73
0.67	11.97
-	33.18
N = 10	N = 11

VALORES DE PTH Y 25-OH-D3 EN PACIENTES VARONES CON AR EN TRATAMIENTO ESTEROIDEO.

TABLA XXI

PTH (ngr/ml)	25-OH-D3 (ngr/ml)
0.17	2.73
0.12	2.73
0.50	22.68
0.40	15.12
0.26	21.00
0.47	13.44
0.28	7.98
0.07	2.73
0.19	10.40
0.14	5.46
N = 10	N = 10

# VALORES DE LA ABSORCION MAXIMA DE CALCIO-45

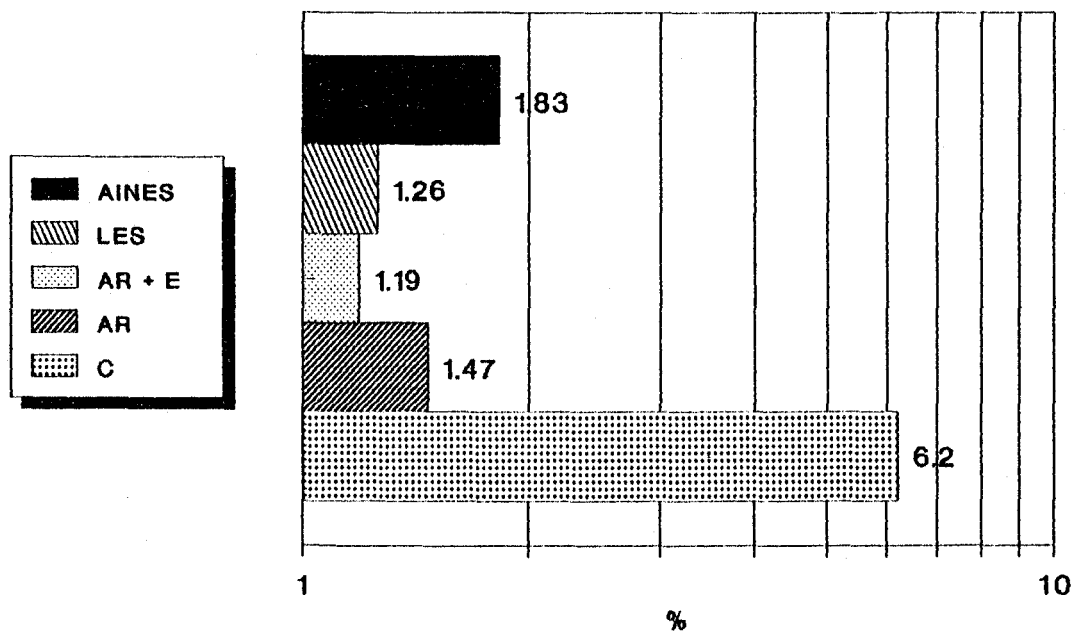


TABLA XXIII

VALORES DE PTH, 25-OH-D3, 1,25-(OH)<sub>2</sub> D3 Y ABSORCION DE CALCIO 45 EN MUJERES PREMENOPAUSICAS DIAGNOSTICADAS DE AR.

PTH(ngr/ml) 25-OH-D3(ngr/ml) 1,25(OH)<sub>2</sub>D3(pgr/ml) Abs Ca-45(%)

0.36	21.25	21.70	1.3641
0.51	13.23	22.42	1.3556
0.12	22.05	32.53	3.2630
0.22	16.00	39.00	1.2753
0.04	20.56	15.09	1.2591
-	13.23	-	-
0.18	5.46	-	-
0.18	3.99	-	-
0.33	25.20	22.40	0.2677
0.23	26.46	-	-
-	8.61	-	-
-	22.47	-	-
0.04	2.73	-	-
0.23	24.99	43.06	1.3009
0.34	13.91	32.39	1.1238
0.20	23.94	-	-
0.36	20.50	13.02	2.0540
0.14	10.90	-	-
0.34	6.93	-	-
0.46	21.63	-	-
0.33	10.00	10.63	1.3556
N = 10	N = 21	N = 10	N = 10

TABLA XXIV

VALORES DE PTH, 25-OH-D3, 1,25(OH)2 D3 Y ABSORCION DE CALCIO 45 EN MUJERES PREMENOPAUSICAS CON AR EN TRATAMIENTO ESTEROIDEO.

PTH(ngr/ml) 25-OH-D3(ngr/ml) 1,25(OH)2D3(pgr/ml) Abs Ca-45(%)

0.42	5.46	26.26	1.1879
0.35	8.82	21.62	0.9265
0.35	6.72	29.41	1.4353
0.23	15.12	35.66	1.1912
0.22	11.13	17.30	1.0692
0.20	6.51	16.30	1.0156
0.31	11.55	25.47	1.0266
0.23	17.22	29.29	0.8611
0.30	13.65	8.77	0.4455
0.29	4.62	22.61	1.9803
N = 10	N = 10	N = 10	N = 10

**TABLA XXV**

VALORES DE PTH, 25-OH-D3, 1,25 (OH)2 D3 Y ABSORCION DE CALCIO 45 EN MUJERES PREMENOPAUSICAS DIAGNOSTICADAS DE LES EN TRATAMIENTO ESTEROIDEO.

PTH(ngr/ml) 25-OH-D3(ngr/ml) 1,25(OH)2D3(pgr/ml) Abs Ca-45 (%)

0.15	28.35	32.08	1.7943
0.19	17.22	21.84	1.4359
0.31	24.78	31.38	0.7872
1.02	24.15	26.54	1.0908
0.38	8.19	10.84	1.3137
0.09	17.64	25.84	1.4308
0.10	10.71	22.38	1.6585
0.46	22.47	15.97	0.9749
0.06	18.48	25.40	1.0523
0.16	25.83	18.78	1.0541
N = 10	N = 10	N = 10	N = 10



TABLA XXVI

VALORES DE PTH, 25-OH-D3, 1,25(OH)2 D3 Y ABSORCION DE CALCIO 45 EN MUJERES PREMENOPAUSICAS DIAGNOSTICADAS DE OSTEOARTRITIS EN TRATAMIENTO CON AINEs.

PTH(ng/ml) 25-OH-D3(ng/ml) 1,25(OH)2D3(pg/ml) Abs Ca-45 (%)

0.16	20.16	24.48	1.2952
0.24	13.23	21.21	2.5315
0.33	18.69	34.73	3.2132
0.40	20.50	38.35	1.8499
0.09	21.00	29.07	0.7445
0.41	27.30	32.27	1.5269
0.04	23.10	17.56	1.3009
0.37	20.10	25.82	1.7810
0.40	8.40	30.91	2.7061
0.54	19.00	39.70	1.2654
N = 10	N = 10	N = 10	N = 10

## DISCUSSION

Varias técnicas radiológicas permiten conocer el contenido mineral óseo. Sin embargo, la mayoría de ellas muestran una gran superposición entre las poblaciones normales y enfermas. El perfeccionamiento de las técnicas actuales nos permite identificar pacientes individuales, tales como los osteoporóticos asintomáticos, antes que desarrollen la evidencia clínica de la enfermedad (en este caso la fractura). El beneficio final de un diagnóstico temprano de la enfermedad metabólica ósea dependerá del establecimiento de un tratamiento eficaz y seguro. Hay evidencias de que la profilaxis es efectiva para retardar el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusica (115,116) y que el tratamiento es efectivo en las enfermedades metabólicas óseas tales como la osteomalacia y la osteodistrofia renal. Las mediciones del contenido mineral óseo nos ayudan a separar poblaciones con un contenido mineral normal o subnormal (117,118) y a conocer tanto los cambios que ocurren espontáneamente en la enfermedad como los que suceden con el tratamiento (115,118).

Las nuevas técnicas radiológicas permiten conocer el contenido mineral de la columna vertebral. Ya sea la absorciometría fotónica dual, la tomografía computada o la nueva radiografía digital cuantitativa, permiten medir el contenido mineral en el esqueleto axial con una alta reproductibilidad, baja radiación y escasa duración de la exploración - especialmente la última - (35,119).

La radiología convencional precisa una elevada pérdida de contenido mineral (más del 30%) para que la osteopenia sea objetivable, además pequeñas variaciones de la técnica utilizada alteran la aparente densidad ósea dando por tanto resultados erróneos.

La absorciometría simple es útil para la evaluación del esqueleto apendicular pero no del axial.

La utilización de diversas técnicas para la valoración del contenido mineral en pacientes con artritis reumatoide ha dado lugar a resultados heterogéneos. Así Oka y cols (120) estudian la densidad mineral mediante el método de transmisión gamma en 55 pacientes con AR llegando a la conclusión de que la osteoporosis no es una característica prominente de la enfermedad reumatoide, encontrando un grado de pérdida ósea bajo.

Christiansen y Rodbro (86) estudian el contenido mineral óseo (BMC) en el antebrazo distal de 15 pacientes con AR mediante absorciometría fotónica simple confirmando los hallazgos de Mueller y cols (87), que utilizaron la misma técnica y que concluían que la osteoporosis es infrecuente en pacientes relativamente móviles en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

Hayashi y cols (121) utilizando el índice de Singh, radiogrametría y absorciometría fotónica simple no encuentran

diferencias en los valores de masa ósea de 16 pacientes con AR postmenopaúsicas y sus controles, aunque si las hallan en 7 pacientes que habían tomado esteroides.

Más recientemente Teshima y cols (122) miden la densidad ósea en el antebrazo de 58 mujeres con AR no tratadas con esteroides, mostrando osteoporosis el 50% , pero recalcando que esta es más importante en pacientes postmenopaúsicas, con enfermedad de más larga duración y más severa, mientras que en las mujeres premenopaúsicas la osteoporosis es más común en las regiones vecinas a las articulaciones afectas.

Frente a estos resultados obtenidos mediante técnicas radiológicas convencionales y/o mediciones del esqueleto apendicular mediante fotofensitometría simple encontramos otras publicaciones en las que distintos autores, utilizando técnicas que cuantifican el contenido total de calcio o el contenido mineral en la columna vertebral afirman la existencia de osteoporosis generalizada en la AR. Así Reid y cols (82) realizando un análisis de activación neutrónica en 63 pacientes con AR en tratamiento con AINEs encuentra una disminución significativa del calcio corporal total frente a los controles.

Als y cols (83) estudian 97 pacientes, diagnosticados de artritis reumatoide definida o clásica, mediante fotodensitometría dual fotónica concluyendo que la AR está asociada con pérdida de masa ósea que es acelerada en pacientes preme-

nopaúsicas - pero no en las postmenopaúsicas - por dosis bajas de esteroides. Reid y cols (60) confirman estos hallazgos cuando comparan el grado de pérdida ósea en pacientes con AR con el de pacientes con osteoartrosis mediante la determinación del calcio corporal total. Llegando a la misma conclusión el estudio de Compston y cols (123) realizado con tomografía computada en 88 pacientes artríticos, y Sambrook y cols (48) que relizó densitometria dual en columna lumbar y cuello femoral de 111 pacientes diagnosticados de AR.

Asi vemos como la utilización de mejores técnicas de medición de masa ósea han permitido confirmar plenamente la existencia de osteoporosis en la artritis reumatoidea.

Nosotros hallamos una significativa disminución de la masa ósea en las pacientes postmenopaúsicas y en los varones, pero no asi en las mujeres premenopaúsicas, que quizás aún protegidas con unos niveles estrogénicos normales y con menos años de evolución de la enfermedad no han llegado a desarrollar osteoporosis.

Desde la descripción original de Cushing del síndrome que lleva su nombre se conoce la osteoporosis asociada a esta enfermedad.

La acción de los corticoides sobre el hueso es un tema ampliamente estudiado aunque no bien aclarado (124), si bien conocemos ciertos aspectos relativamente bien. Así sabemos que los esteroides disminuyen la absorción intestinal de



calcio (125) por un mecanismo no dilucidado pero que podría ser dependiente de la dosis o tipo de esteroides (126). Hahn y cols. demuestran malabsorción de calcio en el 31% de los individuos normales sometidos a tratamiento esteroideos, encontrando elevados los niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit.D. Dada la acción de dicha hormona sobre la síntesis intestinal de la proteína transportadora del calcio, postulan que un bloqueo en la formación o síntesis de dicha proteína podría provocar, al menos parcialmente, la disminución de absorción enteral de calcio (127). Sin embargo Chesney y cols. (128) señalan que el tratamiento crónico con esteroides disminuye los niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit.D. Klein y cols. encuentran disminución de los niveles de 25 (OH) vit D y O'Regan y cols. (130) en pacientes con lupus eritematoso sistémico encuentran disminución de los niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Sea cual fuere su efecto sobre los metabolitos de la vitamina D, la disminución de la absorción de calcio provoca un balance negativo del calcio que ocasiona elevación de los niveles de PTH (131,-132), habiéndose demostrado una estimulación directa de la secreción de PTH a partir de las glándulas paratiroides (133) y un incremento de la calciuria que podría inducir un hiperparatiroidismo secundario (134). Igualmente se han demostrado receptores para los esteroides en células intestinales de las ratas (135), postulándose que la disminución intestinal de calcio está relacionada con alteraciones en la síntesis de su proteína transportadora a nivel del enterocito; así mismo se han encontrado receptores para los esteroides en el hueso (136-138), específicamente en los osteoblas-

tos. Ha sido comunicada una disminución de la síntesis de osteocalcina o BGP, proteína no colágena del hueso secretada por los osteoblastos, en pacientes tratados con esteroides (139,140). También se ha demostrado una disminución de la síntesis de colágeno tipo I en cultivos de células óseas incubados con esteroides (141) y una disminución de la secreción de calcitonina.

Como resumen es evidente que los corticoides disminuyen la absorción de calcio, inhiben la formación ósea por deprimir la actividad osteoblástica, aumentan la reabsorción por efecto PTH-dependiente y producen necrosis ósea avascular (143). Sin embargo, la acción de los esteroides parece que debe ser referida al tiempo de tratamiento, a las dosis administradas, a la edad del individuo y a su sexo. Así Varonos y cols. (144) señalan que acontecen colapsos vertebrales cuando la dosis total acumulada de prednisona supera los 5 gramos.

En lo que a la artritis reumatoide respecta, diversos trabajos muestran resultados contradictorios en cuanto a los efectos de los esteroides sobre la masa ósea de estos pacientes. En los últimos años existe un interés creciente sobre el tema, ya que los beneficios que dosis bajas de esteroides suponen en el tratamiento de la artritis se ven contrarrestados por los efectos deletéreos que tienen estos medicamentos sobre el hueso.



Así Ansell (95) señala que el tratamiento esteroideo es un factor importante en el desarrollo de osteoporosis. Hayashi y cols. (121) indican igualmente que la masa ósea de pacientes artríticos tratados con esteroides es menor que la de pacientes que no recibían este tratamiento cuando la determina por densitometría fotónica simple, radiogrametría e índice de Shing. Reid y cols, (82) estudian la masa ósea valorada por el contenido total de calcio orgánico (TCBa), en 63 pacientes con AR tratados con AINEs a la mitad de los cuales se les administraban dosis pequeñas de esteroides, comparándolos con 40 individuos normales. Encuentran reducción de la masa ósea en todos los artríticos pero especialmente en los que realizan tratamiento esteroideo (prácticamente el doble).

Kennedy y cols. (145) en tres grupos de pacientes reumatoideos sometidos a diversos regímenes terapéuticos -esteroideo y no esteroideo- no encuentran cambios en el contenido total de calcio orgánico (TBCa).

Mc Conkey y cols. (39) tampoco señalan la existencia de cambios en la masa ósea comparando 36 pacientes con tratamiento esteroideo con 61 que sí tomaban corticoides, observando en ambos grupos la misma incidencia de osteoporosis. Sambrook y cols. (146) miden la densidad mineral ósea, en cuello femoral y columna lumbar, mediante absorciometría fotónica dual en 84 pacientes con AR, 44 de los cuales habían tomado dosis bajas de prednisona (dosis media de 8 mg/día) y

aunque encuentran reducción de la masa ósea en todos los artríticos no encuentran diferencias significativas entre aquellos que toman esteroides y los que no. Reid y cols (90) comparan en otro estudio un grupo de pacientes con artritis reumatoide con otro grupo de asmáticos, ambos en tratamiento con esteroides inhalados a dosis similares, observando mediante TBCa una pérdida ósea anual de un 8.8% en los artríticos y ninguna en los asmáticos, lo que indica una clara incidencia de la enfermedad en sí en la génesis de osteopenia. Sambrook (48) en un estudio reciente nuevamente ratifica la seguridad de las dosis bajas de esteroides.

Als y cols (83) estudian el esqueleto axial y periférico de 97 pacientes con AR mediante fotodensitometría simple y dual, encontrando una disminución de masa ósea en todos los pacientes, que es más acusada en pacientes premenopáusicas que toman esteroides, pero no pueden demostrar un efecto negativo de los esteroides sobre la masa ósea de pacientes postmenopáusicas. Los autores proponen que el efecto esteroideo puede ser más intenso al inicio del tratamiento, y que en pacientes postmenopáusicas la osteoporosis resultante de la menopausia y de la enfermedad en sí no es acelerada por el tratamiento con dosis bajas de esteroides.

Reid y otros autores (60, 147, 148) llegan a señalar que los esteroides podrían limitar el daño óseo articular y periarticular reduciendo la actividad de la enfermedad.

Así vemos que aunque las publicaciones existentes son contradictorias un número importante de estudios señalan la seguridad de dosis bajas de esteroides en el tratamiento de la artritis reumatoide coincidiendo con nuestros propios resultados. Aunque en la mayoría de los grupos de pacientes examinados en este estudio se observa una discreta reducción de la masa ósea en pacientes bajo tratamiento esteroideo, cuando se les comparó con los que no toman esteroides, estas diferencias no han sido significativas para ninguno de los subgrupos. Quizás como señalan Reid y cols. los esteroides prevengan una mayor destrucción articular, permitiendo mayor actividad a estos enfermos que contrarreste el efecto deletéreo, perfectamente demostrado, que tienen los esteroides sobre el hueso.

No obstante los resultados obtenidos es conveniente destacar, una vez más, que los esteroides deben ser usados racionalmente en pacientes mal controlados con otros fármacos y dado que las dosis alternas no parecen tener beneficios en lo que al efecto sobre el hueso se refiere (149) será preciso tomar en consideración las pautas de tratamiento que aconsejan Baylink y cols (124) administrando vitamina D y calcio e hidroclorotiacida (si existe hipercalciuria) a pacientes bajo tratamiento esteroideo prolongado; así como administrar estrógenos a las mujeres con AR al tiempo de la menopausia tal como propone Fogelman (150).

Tan controvertidos como puedan resultar los valores de masa

ósea o el efecto de los esteroides en la misma, resultan los niveles hormonales (vitamina D y PTH) en pacientes con artritis reumatoidea. Así mientras Bird y Weisman (76,84) encuentran niveles normales de 25(OH) vit D en pacientes reumatoides, otros autores señalan niveles bajos de esta hormona y sus metabolitos. Van Soesbergen y cols (93) encuentran niveles bajos de 25(OH) vit D en 20 de 29 pacientes con AR, la mayoría de las cuales tomaban suplementos orales de la misma y tenían una adecuada exposición solar. En estos pacientes los niveles bajos de vitamina D se acompañaban de niveles elevados de PTH y signos de un alto turnover óseo en las biopsias realizadas, ellos proponen como posible explicación una inducción enzimática de los AINEs sobre el metabolismo hepático de la vitamina D. Signos de deficiencia de vitamina D son encontrados también por Maddison (77) y Wordsworth (41). Lund (85) encuentra también niveles bajos de vitamina D y aunque descarta una deficiente ingesta de la misma o la existencia de malabsorción, propone que una escasa exposición solar podría ser la causa de tal carencia.

Crips y cols (71) señalan la coexistencia de hiperparatiroidismo en tres pacientes con artritis reumatoide. Kennedy y cols. (64) encuentran hipercalcemia en 23 de 50 pacientes reumatoides en los que también señalan la existencia de valores elevados de fosfatasa alcalina e hipofosfatemia, indicadores todos ellos de hiperactividad paratiroidica, aunque encuentran normales los valores de PTH. Así mismo Kokof y cols (73) encuentran elevados los niveles de

PTH en el 25% de su serie de pacientes reumatoideos e igualmente encuentran niveles bajos de 25(OH) vit D en el 25% de los enfermos. Buchanan y cols (74) nuevamente señalan la posibilidad de elevación de la PTH en la AR.

Por nuestra parte encontramos una disminución de los niveles de 25(OH) vit D en las mujeres postmenopáusicas y en los varones, aunque sólo llega a ser significativa en los varones que toman esteroides. Los niveles de esta hormona encontrados en las pacientes premenopáusicas son normales. Desconocemos la causa de estos bajos niveles de 25(OH) vit D dado que es improbable que la justificación se encuentre en una deficiente exposición solar ya que la inmensa mayoría de los pacientes proceden del medio rural de la provincia de Sevilla. Nos parece atractiva la hipótesis de Van Soesbergen (93) que señala la posible mediación de los AINEs en el metabolismo de la vitamina D. Todos nuestros pacientes estaban en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, y como demostramos en las pacientes premenopáusicas estos fármacos parecen jugar un papel, hasta ahora desconocido, en la absorción intestinal de calcio.

Encontramos, asimismo, niveles bajos de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> en todas las pacientes premenopáusicas estudiadas coincidiendo con una malabsorción intestinal de calcio y niveles normales de 25(OH) vit D y PTH en estos grupos. Discutiremos más adelante este punto al hablar de la absorción de calcio en pacientes con AR.

Los niveles de PTH c-terminal están elevados en todas las pacientes postmenopáusicas y sorprendentemente en los varones que no toman esteroides, pero no en los que toman esteroides. Aunque no hemos determinado la absorción de calcio en estos grupos, intentando soslayar conscientemente los resultados en mujeres postmenopáusicas en las que se conoce que existe una disminución de la absorción enteral de calcio, a partir de los resultados obtenidos podríamos elaborar la siguiente hipótesis: un déficit de vitamina D, quizás mediado por los AINEs o esteroides, provocaría una malabsorción de calcio que a su vez induciría un hiperparatiroidismo secundario.

Los estudios publicados sobre la absorción de calcio en pacientes con artritis reumatoide han mostrado resultados contradictorios. Olhagen y cols (92) midieron la retención de calcio  $^{47}$  por contaje corporal total en 8 pacientes con AR y osteopenia, tres de los cuales tomaban esteroides. Una moderada reducción en la retención fue encontrada en la primera y segunda semana, sugiriendo una disminución de la absorción de calcio. Kennedy y cols (94) estudiaron la absorción de calcio mediante un método con trazador único en 24 pacientes con AR, de los cuales 10 tomaban esteroides. Midieron la concentración plasmática de calcio  $^{47}$ , 2 h. después de una dosis oral de calcio  $^{47}$ , encontrando niveles significativamente elevados en el grupo no tratado con esteroides, y de forma sorprendente aún más elevados en los que tomaban esteroides. Estos resultados son controvertidos ya que está bien demos-

trado que los esteroides disminuyen la absorción de calcio. En el estudio realizado por Sambrook y cols (146), utilizando una técnica de doble isótopo (Ca-47, Sr-88), en 20 mujeres con AR de las cuales 15 eran postmenopaúsicas, encuentran una reducción en la absorción intestinal de calcio. Las pacientes del estudio tenían una AR de reciente comienzo (evolución media de 14 meses) y los autores no encuentran repercusión sobre la masa ósea, pero ellos mismos apuntan la necesidad de realizar estudios longitudinales para valorar el efecto, sobre la masa ósea, de esta malabsorción de calcio, así como el posible efecto de los AINEs sobre la misma.

Ya Dyer y cols (151) en 1971 sugirieron la posible existencia de malabsorción en la AR. Estos autores encontraron grasas fecales anómalas en 6 de 15 pacientes con AR y una baja absorción de D-xilosa en 4 de 28 pacientes, mientras que las biopsias yeyunales de 13 pacientes fueron normales. Gamble y cols (152) señalaron igualmente la existencia de una baja absorción de D-xilosa en pacientes con AR y Kendall (153) demuestra que la indometacina causa un vaciado gástrico rápido disminuyendo la absorción de D-xilosa en los pacientes que la toman.

Más recientemente Bjarnason y cols (154) demuestran que los AINEs interrumpen la integridad intestinal, usando un test de absorción con etilendiaminotetraacetato marcado con cromo 51, que mide específicamente la capacidad del intestino de actuar como barrera, es decir que los AINEs incrementan la per-

meabilidad intestinal a este compuesto de forma rápida y reversible, y que este efecto está mediado sistémicamente, probablemente por inhibición de la ciclooxigenasa. Es más, estudios realizados con indio 111 muestran que los AINEs provocan inflamación intestinal (155-157). El mismo Bjarnason (158) utilizando leucocitos marcados con indio 111, en 90 pacientes con AR y 7 con osteoartritis, demuestra que los AINEs causan inflamación intestinal en dos terceras partes de los pacientes que realizan tratamiento crónico y que tras la supresión del mismo las alteraciones persisten hasta 16 meses, pero que no hay signos de inflamación intestinal en pacientes con AR que no toman AINEs.

Algunos autores (155-157) han querido ver en esta alteración intestinal inducida por AINEs un posible papel patogénico en el desarrollo de la AR, sugiriendo que la absorción de antígenos desde el intestino autoperpetuaría la enfermedad, a la que de alguna forma quieren hermanar con las artritis reactivas.

Nosotros enlazando con los trabajos de Dyer (151), Gamble (152), Sambrook (146) y Weber (159) - que demuestra una deficiente absorción de hierro en pacientes con AR - queremos hacer hincapié en la malabsorción de calcio en pacientes con AR y la influencia de los AINEs en la misma, ya que como demostramos en pacientes con osteoartrosis los AINEs provocan disminución de la absorción intestinal de calcio.



Aunque desconocemos el mecanismo por el cual los AINEs, igual que acontece con los esteroides, disminuyen la absorción intestinal de calcio, tal como señalan Sambrook y cols (146) habrá que realizar estudios longitudinales para valorar el efecto de esta malabsorción de calcio, probablemente intrínseca a la enfermedad, pero potenciada por los tratamientos con AINEs y esteroides, sobre el metabolismo cálcico y el último lugar sobre la masa ósea.

Recientemente Khokher y cols (160) demuestran el efecto inhibitorio de la aspirina e indometacina sobre la función osteoblástica, proponiendo que este efecto puede deberse a la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa y consecuentemente aceleración de la vía de la lipooxigenasa (161) e igualmente puede afectar la actividad de fosfolipasa de la membrana.

Nuestros resultados muestran una disminución de la absorción de calcio en pacientes con AR, más acusada en las que toman esteroides, pero ya importante en las que toman solo AINEs, así como en pacientes con lupus en tratamiento con esteroides y en pacientes con osteoartritis en tratamiento con AINEs. Dado que encontramos niveles bajos de  $1,25(OH)_2 D_3$  en todos los subgrupos, desconocemos si el efecto puede ser directamente sobre la pared intestinal, como proponen los trabajos anteriormente citados, o si además existe una alteración del metabolismo de la vitamina D como propone Van Soesbergen (93).

## CONCLUSIONES

1) La artritis reumatoide provoca osteoporosis generalizada y no solo yuxtaarticular en los enfermos que la padecen.

2) La disminución de la masa ósea se hace evidente en pacientes postmenopaúsicas y en los varones, no llegando a ser significativa en las mujeres premenopaúsicas.

3) Las mujeres premenopaúsicas con artritis reumatoide están probablemente protegidas por unos niveles estrogénicos normales y por una menor evolución de la enfermedad.

4) Los esteroides aunque disminuyen discretamente la masa ósea de pacientes con AR no muestran un efecto estadísticamente significativo cuando se administran a dosis de 10 mg. de prednisona/día o equivalente.

5) Los pacientes con AR muestran niveles subnormales de 25(OH) vit. D, aunque esta disminución sólo se hace significativa en un subgrupo.

6) Las pacientes postmenopaúsicas y los varones muestran cifras elevadas de PTH c-terminal.

7) Las pacientes premenopaúsicas con AR presentan niveles significativamente bajos de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> que se hacen más acusados en las que toman esteroides.

8) Las pacientes premenopáusicas con LES en tratamiento esteroideo muestran igualmente cifras bajas de  $1,25(OH)_2 D_3$ , así como las pacientes con osteoartritis en tratamiento con AINEs.

9) Esteroides y AINEs alteran de forma desconocida el metabolismo de la vitamina D.

10) Las pacientes premenopáusicas con AR presentan malabsorción de calcio que se hace más notable en las que toman esteroides.

11) Las pacientes premenopáusicas diagnosticadas de LES en tratamiento esteroideo muestran malabsorción de calcio.

12) Las pacientes premenopáusicas diagnosticadas de osteoartritis y en tratamiento con AINEs muestran malabsorción de calcio que es, no obstante, menor que en los grupos anteriores.

13) AINEs y esteroides inducen malabsorción de calcio.

14) Desconocemos si el intestino primariamente afecto en enfermedades sistémicas como la AR y el LES pueden justificar la malabsorción de calcio, ya que no hemos podido estudiar pacientes sin tratamiento medicamentoso alguno.

15) Creemos preciso elaborar protocolos terapéuticos preventivos encaminados a evitar el desarrollo de osteoporosis en pacientes con AR.

## RESUMEN

En los últimos años se ha hecho evidente que los pacientes con AR tienen una pérdida ósea acelerada (46,60) y presentan un incremento del riesgo de fracturas (41,77), aunque el motivo de esta pérdida ósea no está aclarado, ni todos los autores están de acuerdo en que exista osteoporosis generalizada en la AR. Mientras que la osteoporosis periarticular puede ser debida a un incremento local de la vascularización, factores endocrinos, erosión directa por el pannus e inmovilización de las articulaciones afectas, y se considera una característica de la AR, el concepto de una alteración generalizada del metabolismo esquelético relacionada con la enfermedad es más discutido. En una serie de estudios Reid y cols (60) muestran un incremento del grado de pérdida ósea de un 3-4% en pacientes con AR, mientras que Gevers y cols (61) encuentran elevación de la osteocalcina, es decir ambos autores coinciden en la existencia de un metabolismo esquelético acelerado. Sin embargo, otros autores indican que el metabolismo óseo en la AR puede ser normal (44), incrementado (62) o suprimido (63); que los niveles de calcio sérico pueden estar elevados o bajos (65) y que los niveles de BGP pueden estar normales (44) o descendidos (66). Un estudio histomorfométrico de biopsias costales muestra una disminución de la formación ósea con grados de resorción incrementados (67).

El problema del estudio de la osteoporosis en pacientes con AR es que muchos factores pueden afectar potencialmente al hueso - la edad, sexo, estado menopáusico (38), duración de la artritis (39), inmovilización, malabsorción de calcio (40), fármacos, estado nutricional, estado de los metabolitos de la vitamina D (41) etc -.

La osteoporosis es esencialmente una enfermedad de mujeres mayores y las mujeres con artritis reumatoidea postmenopáusicas están en mayor riesgo de padecerla. El tratamiento esteroideo puede causar una pérdida ósea acelerada, aunque las pacientes pueden mostrar una respuesta esquelética variable a estos fármacos (39), de los demás factores citados la inmovilización parece el más importante.

La artritis reumatoide es una enfermedad multisistémica y es evidentemente factible que afecte al esqueleto. Con las nuevas técnicas disponibles: absorciometría fotónica dual y tomografía computada es posible medir el contenido mineral en lugares de significación clínica tales como el esqueleto axial y el fémur (34,35).

Ante las desigualdades halladas en la bibliografía al plantearnos este trabajo nos propusimos medir la masa ósea, mediante fotodensitometría dual, en una serie de pacientes divididos según su estado menopáusico, sexo y tratamiento esteroideo. Los comparamos con controles sanos de similares características (edad, sexo, talla, peso y estado menopáusi-



co). Determinamos los niveles de hormonas implicadas en el metabolismo esquelético así como la absorción enteral de calcio en varios subgrupos de pacientes premenopaúsicas valorando los efectos de esteroides y AINEs en la misma.

La osteoporosis existente en pacientes con artritis reumatoide es multifactorial y de ahí la dificultad de su estudio. La inmovilización constituye un serio problema en estos enfermos ya que la masa ósea es un producto de la carga que soporta el esqueleto, es decir de la masa muscular y de la actividad, hemos de comprender que todos estos enfermos están más o menos limitados en su capacidad de movimientos. Aunque seleccionamos para nuestro estudio a pacientes deambulantes, este factor, tal como demuestra Sambrook (44) no es completamente evitable, dado que todos los enfermos tienen un grado mayor o menor de limitación de su movilidad y de atrofia muscular, aún en los estados iniciales de la enfermedad.

A lo anterior hemos de unir que tienen un peso ligeramente inferior a las personas sanas de su edad (43), que presentan grados variables de desnutrición y que pueden exponerse escasamente al sol dados los condicionamientos anteriores. Con respecto a este punto concreto pensamos que es de escasa influencia en nuestro estudio ya que la mayoría de nuestros enfermos y controles provienen del área rural de la provincia de Sevilla.

Hemos demostrado fehacientemente la existencia de una masa ósea baja, determinada por densitometría dual fotónica, en las pacientes postmenopáusicas y en los varones con artritis reumatoide. La mayoría de los subgrupos de pacientes premenopáusicas presentan una disminución de la masa ósea, pero en ellas no llega a ser estadísticamente significativa. Aunque no hemos encontrado una correlación significativa pensamos que estos subgrupos se encuentran aún protegidos por unos niveles estrogénicos normales y por un menor tiempo de evolución de la enfermedad. Por decirlo de alguna forma creemos que estas pacientes están "en trámite" para hacer una osteoporosis.

Encontramos niveles bajos de 25(OH) vit D en las pacientes postmenopáusicas y en los varones, aunque sólo llegan a ser significativos en uno de los subgrupos últimos. Las cifras de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> están significativamente reducidos en todas las pacientes premenopáusicas estudiadas y esta disminución probablemente está mediada por el efecto de los esteroides y AINEs. Hallamos cifras elevadas de PTH c-terminal en todas las pacientes postmenopáusicas y en los varones, aunque sorprendentemente las cifras son normales en los varones que toman esteroides (dato este en el que hay que tomar en consideración el escaso número de enfermos incluidos en el grupo).

Hallamos una marcada reducción de la absorción intestinal de calcio en todas las pacientes premenopáusicas, especialmente

en las que toman esteroides, pero también en las que únicamente ingieren AINEs. Desconocemos el efecto de la enfermedad en sí sobre la absorción intestinal de calcio ya que no hemos podido estudiar pacientes sin tratamiento farmacológico.

Con respecto a las cifras hormonales, aunque diversos estudios han encontrado cifras normales o elevadas de PTH y normales, elevadas o bajas de los metabolitos de la vitamina D, dados los resultados obtenidos una posible teoría patogénica sería la siguiente: una disminución de los niveles circulantes de metabolitos de la vitamina D, probablemente influenciada por el efecto de esteroides y AINEs - independientemente del posible efecto directo que ambos fármacos parecen tener sobre la pared intestinal -, provocaría una malabsorción de calcio que conduciría a un hiperparatiroidismo secundario.

Mientras que los esteroides, precedidos por tan mala prensa, en lo que a sus efectos sobre el hueso se refiere, no nos parecen tan dañinos sobre el metabolismo esquelético -ya que hemos sido incapaces de demostrar un efecto deletéreo estadísticamente significativo sobre la masa ósea-, siempre que sean dados a dosis bajas-moderadas (inferiores a 10 mg/día); los AINEs cuyos efectos sobre el metabolismo esquelético son desconocidos, han de ser investigados en profundidad, ya que millones de pacientes están tratados con ellos, usualmente con la única preocupación de sus efectos gastrointestinales. En los últimos años se realizan investigaciones llevadas a

aclarar el efecto de los AINEs sobre el intestino y su posible papel patogénico en la autoperpetuación de la artritis reumatoide. Nos parece necesario que dichas investigaciones se dirijan también sobre las posibles alteraciones en la absorción de principios fundamentales y su repercusión sobre la economía de pacientes crónicos.

Como conclusión pensamos que deben iniciarse programas de tratamiento preventivo de la osteoporosis en pacientes reumatoides, ya que aunque estos no parecen presentar más fracturas que otros individuos de su edad, el efecto de las mismas sobre un individuo ya incapacitado puede ser catastrófico.

## BIBLIOGRAFIA

1. McCarty. Artritis y otras patologias relacionadas. Décima edición. Editorial Panamericana 1987. Pag. 617.
2. Kelley. Textbook of Rheumatology. Segunda edición. Ed. Saunder. 1985. Pag. 915.
3. Compendio de las Enfermedades Reumáticas. Segunda edición española. The Arthritis Foundation. 1983. Pag. 38.
4. Noguera Hernando E: Artritis reumatoide. En: Plan de Perfeccionamiento en Reumatologia. 1984. Editorial Médica Internacional. Pag. 399.
5. Statsny P. Immunogenetic factors in rheumatoid arthritis. Clin Rheum Dis 3: 315-332, 1977.
6. Ball, Koopman. Clinical Rheumatology. Ed Saunders. 1986. Pag. 33.
7. Hart FD: Rheumatoid Arthritis: extraarticular manifestations. Br Med J 3: 131-136. 1969.
8. Ishikawa H, Ziff M: Electron microscopic observations of immunoreactive cells in the rheumatoid synovial membrane. Arthritis Rheum 19: 1-14. 1976.

9. Iguchi T, Kurosaka M, Ziff M: Electron microscopic study of HLA-DR in monocyte/macrophage staining cells in the rheumatoid synovial membrane. *Arthritis Rheum* 29: 600-613, 1986.
10. Jasin HE: Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 28: 241-248, 1985.
11. Firestein GS, Tsai V, Zvaifler NJ: Cellular immunity in the joints of patients with rheumatoid arthritis and other forms of chronic synovitis. *Clin Rheum Dis* 13: 191-213, 1987.
12. *Primer on the Rheumatic Diseases, Ninth Edition.* Arthritis Foundation 1988. Pag 83-87.
13. Hughes GRV. *Enfermedades del tejido conectivo.* Ediciones Consulta. 1987. Pag 119-140.
14. Pinals RS. Preliminary Criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24: 1308-1315, 1981.

15. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA 140: 659-662. 1949.
16. Alarcon GS: Rheumatoid arthritis. Rheumatology and immunology. Second edition. Grune & Stratton (ed), 1986.
17. Mody GM, Stevens JE, Meyer OL. The heart in rheumatoid arthritis, a clinical and echocardiographic study. Q J MED 1987, 247: 921-928.
18. Jurik AG, Davidson D, Grandal H: Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. Scand J Rheumatol 11:217-224. 1982.
19. Edeiken J, Holdes. Roetgen diagnosis of diseases of bone. Baltimore. Williams and Wilkins, 1987: 618-707.
20. Barcelo P, Obach J. Atlas de Radiologia Reumatológica. Volumen I. Ediciones Doyma 1988.
21. Ropes MW, Bennet GA, Caleb S. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis9: 175-176, 1958.



22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
23. Dromgoole SH, Furst DE, Paulus HE: Rational approaches to the use of salicylates in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 11: 257-283. 1981.
24. St. Clair WE, Polisson RP. Modalidades en el tratamiento de la enfermedad reumatoide. En: *Clinicas Médicas de Norteamérica*. Vol 2/1986. Avances en reumatología. Pag 298-299.
25. Scott DL: Long term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1: 1108-1111, 1987.
26. Capell HA, Lewis D, Carey J. A three year follow-up of patients allocated to placebo, or oral or injectable gold therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 45: 705-711, 1986.
27. Davis P: Auranofin. *Clin Rheum Dis* 45: 705-711, 1986.

28. Williams HJ, Ward JR, Reading JC: Low dose Dpenicillamine therapy in rheumatoid arthritis: a controlled, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 26: 581-592, 1983.
29. Noguera Hernando E, Andreu Sánchez JL. *Medicine*. Quinta edición. *Reumatología II. Artritis reumatoide*. Pag 848-869. Octubre 1988.
30. Figueroa Pedrosa M. *Medicine*. Cuarta edición. *Reumatología V. Osteoporosis*. Pag. 1060. Diciembre 1984.
31. Kaplan FS. *Osteoporosis: patofisiología y prevención*. *Clinical Symposia* 39, n 1. 1987.
32. Kimmel PL: Radiologic methods to evaluate bone mineral content. *Ann Inter Med* 100: 908-911, 1984.
33. Mazess RB: Noninvasive bone measurement. *Skeletal Res* 2: 277-343, 1983.
34. Kelly TL, Slovik DA, Schoenfeld DA, Neer RM: Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *Journal Clin Endocrin Metab* 67, 4: 839-844, 1988.

35. Avioli LV, Repa-Eschen L: Increasing osteoporosis, screening referrals. *Applied Radiology* 17, 4:28-35, 1988.
36. Hughes GRV: *Enfermedades del tejido conectivo*. Ediciones Consulta SA. 112. 1987.
37. Saville PD, O.Kharmosh: Osteoporosis of rheumatoid arthritis: influence of age, sex and corticosteroids. *Arthritis Rheum* 10: 423-443, 1967.
38. Stevenson JC, Whitehead MI. Postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1982; 285: 585-588.
39. Mc Conkey B, Fraser GM, Bligh AS. Osteoporosis and purpura in rheumatoid disease: prevalence and relation to treatment with corticosteroids. *Quart J Med* 1962; 124: 419-427.
40. Sambrook PN, Abeyasekera G, Ansell BM, Foster S, Cumpel JM, Hill PA, Reeve J, Stevenson JC. Calcium absorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 585-588.
41. Wordsworth BP, Vipond S, Woods CG, Mowat AG. Metabolic bone diseases among in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 251-257.

42. Avioli LV. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 830-831.
43. Eising L: Dietary intake in patients with arthritis and other chronic diseases. *J Bone Joint Surg*,45:65,1963.
44. Sambrook PN, Ansell BM, Foster S, Gumpel JM, Hesp R, ReeveJ, Zanelli JM. Bone turnover in early rheumatoid arthritis: 1. Biochemical and kinetic indexes. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 575-579.
45. Avioli LV: El síndrome osteoporótico: detección, prevención y tratamiento. Ediciones CEA SA. 1989. 61-62.
46. Virtama P, Hellela T, Kalliomiaka JL. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 1968; 14: 276-284.
47. Hancock DA, Asiedu-Offei S, Atkinson PJ, Reed GW, Wright V: Femoral bone mass in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthrosis. *Rheumatol Rehabil* 17: 65-71, 1978.
48. Sambrook PN, Eisman JA, Champion D, Yeates M, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 721-728.

49. Hooyman JR, Melton LJ, Nelson AM: Fractures after rheumatoid arthritis: a population based study. *Arthritis Rheum* 27: 1353-1361. 1984.
50. Heaney RP, Recker RR, Saville PD: Menopausal changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med* 92: 953-963, 1978.
51. Woolf AD, Dikon ASJ: Osteoporosis: una guía clínica. Jarpyo Ed. SA; 1988. 97-98.
52. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* II: 1151-1154, 1980.
53. Riis BJ, Rodbro P, Christiansen C: The role of serum concentration of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 38: 318-322, 1986.
54. Christiansen C, Christiansen MS, Mc Nair P, Hagen C, Stocklund K, Transbol IB. Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 10: 273-279. 1980.

55. Harsman A, Jones M, Francis R, Nordin C. The effect of estrogen close in postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 309: 1405-1407. 1983.
56. Nordin BEC, Robertson A, Seemark RF, Bridges A, Philcox JC, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Deam S. The relationship between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone and vertebral bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 60: 651-657, 1985.
57. Devogelaer JP, Crabbe J, Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *Br Med J* 294: 798-800, 1987.
58. Feher KG, Feher T, Meretey K. Interrelationship between the immunological and steroid hormone parameters in rheumatoid arthritis. *Exp Clin Endocrin* 87: 38-42, 1986.
59. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 8, 973-978. 1988.

60. Reid DM, Kennedy NSJ, Smith MA, Nicoll J, Brown N, Tothill P, Nuki G. Bone loss in rheumatoid arthritis and primary generalised osteoarthritis: effects of corticosteroids, suppressive drugs and calcium supplements. *Br Med J* 1986; 25: 253-259.
61. Gevers G, Devos P, De Roo M, Dequeker J. Increased levels of osteocalcin (serum bone Gla-protein) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 260-262.
62. Stevens MM, Sturrok RD, Fogelman I, Smith ML. Whole-body retention of diphosfonate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9: 873-877.
63. Heaney RP, Walch JJ, Steffes P, Skillman TG. Periarticular bone remodelling in rheumatoid arthritis. *Calcif Tiss Res* 1968; 2 (suppl): 33-33B.
64. Kenndedy AC, Allam BF, Rooney PJ, Watson ME, Fairney A, Buchanam KD, Hillyard CJ. Hypercalcaemia in rheumatoid arthritis: investigations of its causes and implications. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 401-412.
65. Bramble MG, Blake DR, White T, Sly J, Kerr DNS. Ionised calcium in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8(5): 943-954.

66. Riis BJ, Als OS, Christiansen C, Catherwood BD, Deftos LJ. Bone turnover in rheumatoid arthritis. *Calcif Tiss Int* 1984; supp 2: S4.
67. Duncan H, Frost HM, Villanueva AR, Sigler JW. The osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8(5): 943-954.
68. Bjelle AO, Nilsson BE. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Calcif Tiss Res* 1970; 5: 327-332.
69. Kennedy AC, Smith DA, Buchanam WW, Anderson JB, Jasani MK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 73-79.
70. Taylor RT, Huskinson EC, Whitehouse PN, Dudley Hart F. Spontaneous fractures of pelvis in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1971; 4: 663-664.
71. Crips AJ, Helliwell M, Grahame R. The effect of hyperparathyroidism on the course of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1983; 22: 22-28.
72. Dunham J, Bourke BE, Bitensky L, Chayen J, Loveridge N, Scott JT. Circulating levels of biologically active parathyroid hormone in rheumatoid diseases. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 569-573.



73. Kokof F, Kuska J, Bialas B. Parathormon, Kalzitonin, 25-hydroxikalziferol und kochen histologie bei patienten mit rheumatoider polyarthrititis. Aktuel Rheumatol 1983; 8: 118-122.
74. Buchanam W, Kean WF, Rooney PJ. Some metabolics aspects of arthritis. S Afr Med J; 1982; 61: 467-471.
75. Gennari G, Imbimbo B, Montagnani M, Bernini M, Nardi P, Avioli LV. Effect of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. Calcif Tiss Int 1984; 36: 245-252.
76. Bird HA, Wright V, Hennes V, Theiss E. Comparison of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol concentrations in rheumatoid arthritis and osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 1982; 41: 257-258.
77. Maddison PJ, Bacon PA, Vitamin D deficiency, spontaneous fractures and osteopenia in rheumatoid arthritis. Br J Med 1974; 4: 433-435.
78. O'Driscoll S, O'Driscoll M. Osteomalacia in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1980; 39: 1-6.

79. Marcolongo R, Bayeli PF, Montagnani M. Gastrointestinal involvement in rheumatoid arthritis: a biopsy study. Scand J Rheumatol 1979; 6: 163-173.
80. Gross MD, Shapiro B. New aspect of osteoporosis: bone mineral content (BMC) measurement in osteoporosis associated with drugs, arthritis and related conditions. Nuc Compact 1987; 18: 17-22.
81. Hahn TJ, Hanh BM. Osteopenia in patients with rheumatic diseases: principles of diagnoses and therapy. Sem in Arthritis and Rheum 1974; 6: 165-188.
82. Reid DM, Kennedy NSJ, Smith MA, Tohill, Nuki G. Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroids treatment. Br M J 1982; 283: 285-330.
83. Als OS, Gotfredsen A, Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 1985; 28: 369-375.
84. Weisman MM, Orth RW, Catherwood BD, Manolagas SC, Deftos LJ. Measures of bone loss in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 1986; 146: 701-704.

85. Lund B, Storm TL. Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long term glucocorticoid treatment. *Clinical Rheumatol* 1985; 4: 143-149.
86. Christiansen C, Rodbro P. Skeletal status in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 198: 453-454. 1975.
87. Mueller MN, Jurist JM. Skeletal status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 16: 66. 1973.
88. Kennedy AC, Lindsay R. Bone involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol Dis* 1977; 3: 403-420.
89. Angelo A, Fabris A, Sartori L. Mineral metabolism and bone mineral content in rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids. *Clin exp Rheumatol*, 1985, 3(2): 143-146.
90. Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, Higgins B, Tothill P, Nuki G. Corticosteroids and bone mass in asthma: comparison with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatic. *Br Med J* 1986, 293: 1463-1466.

91. Kennedy AC, Smith DA, Anderson JB, Buchanam WW. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: its natural history and statistical prediction. *Rheumatology* 4: 441-445, 1974.
92. Olhagen B, Reizenztein P, Sjoberg HE. Retention of oral 47-Ca in patients with rheumatoid arthritis and osteopenia. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 15: 145-151.
93. Van Soesbergen RM, Lips P, Van den Ende A, Van der Korst JK. Bone metabolism in rheumatoid arthritis compared with postmenopausal osteoporosis. *Annals Rheum Dis* 1986, 45: 149-155.
94. Kennedy AC, Allam BF, Boyle IT, Nuki G, Rooney PJ, Buchanam WW. Abnormalities of mineral metabolism suggestive of parathyroid overactivity in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1975; 3: 345-358.
95. Ansell BM. Osteoporosis : the clinical spectrum-joint disease. Dixon STJ, Rusell RGG, Stamp TBC (eds). *Osteoporosis: a multidisciplinary problem*. Academic Press London 1983: 97-104.
96. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25 1271-1277, 1987.

97. Curtis FR, Fellows H, Rich C. Stimulation of human calcium absorption by external radioisotope counting. *J Lab Clin Med* 1967, 69: 1036-1041.
98. Marshall DH, Nordin BEC. Kinetic analysis of plasma radioactivity after oral ingestion of radiocalcium. *Nature* 1969, 222: 797.
99. Davies JWL. Blood volume studies. En: *Radioisotopes in Medical diagnosis*. Belcher EH and Vetter H. Ed Butterworths (London), 1971. 319-339.
100. Roelofs JMM, Raymarers JA. Calculation of three hours calcium absorption from a double isotope test; a simplified method. *Clin Chem Acta* 1976; 67: 53-62.
101. Wooton R, Reeve J. The relative merits of various techniques for measuring radiocalcium absorption. *Clin Sci* 1980; 58: 287-293.
102. Bergmann P, Fuss M. Comparison between the fractional isotopic calcium absorption and an oral calcium tolerance test. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 819-820.
103. Roth P, Werner E. Interrelations of radiocalcium absorption test and their clinical relevance. *Mineral Electrolyte Metab* 1985, 11:351-357.

104. Heaney RP, Recher RR. Estimation of true calcium absorption. *Ann Intern Med* 1985; 103: 516-521.
105. Bhandorkar SD, Bluhm MM, MacGregor J, Nordin BEC. An isotope test of calcium absorption. *Br Med J* 1961; II: 1539-1541.
106. Avioli LV, McDonald JE, Singer RA, Henneman PH. A new oral isotopic test of calcium absorption. *J Clin Invest* 1965, 44: 128-139.
107. Avioli LV, McDonald JE, Lee SW. The influence of age on the intestinal absorption of  $^{47}\text{Ca}$  in women and its reaction to  $^{47}\text{Ca}$  absorption in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest* 1965, 44: 1960-1967.
108. Rodriguez de Quesada y Tello B. Cinética del  $\text{Ca-}^{47}$  en sujetos normales y cirrosis hepática. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla. Facultad de Medicina. 1974.
109. Jaworski ZF, Brown EM, Feddruk S, Seitz H. A method for the study of calcium absorption labeled with  $^{47}\text{-}$ calcium. *N Engl J Med*. 1963, 269: 1103-1111.

110. Kinney VR, Tauxe WN, Dearing WH. Isotopic tracer studies of intestinal calcium absorption. J Lab Clin Med, 1965, 66: 187-203.
111. Bullamore JR, Gallagher JC, Wilkinson R, Nordin BEC. Effects of age on calcium absorption. Lancet 1970, II: 535-537.
112. Rapado A, Sánchez Martín JA, Villarino JA, Linazasoro JM. La prueba de la absorción intestinal de calcio-47 en el diagnóstico y tratamiento de diversas osteopatías y en la urolitiasis. Rev Clin Esp 1970, 118(5): 409-417.
113. Smith TM, Kolards JC, Savaiano DA, Levitt MD. Absorption of calcium from milk and yogurt. Am J Clin Nutr 1985; 42: 1197-1200.
114. Tablas Científicas Documenta Geigy. Séptima edición. 1975. Pag. 567.
115. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gorgon GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method of detecting early bone loss after oophorectomy. Ann Intern Med 1982; 97: 699-705.

116. Heath H III: Progreest against osteoporosis (Editorial)  
Ann Intern Med 1983; 98: 1011-1013.
117. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP,  
Melton LJ III. Differential changes in bone mineral  
density on the appendicular and axial skeleton with  
aging. J Clin Invest 1981; 67: 328-335.
118. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL,  
Mazess RB, Johnson KA, Melton LJ. Changes in bone  
mineral density of the proximal femur and spine with  
aging: differences between the postmenopausal and  
senile osteoporosis syndromes. J Clin Invest 1982; 70:  
716-723.
119. Health and Public Policy Committee, American College of  
Physicians. Radiologic methods to evaluate bone mineral  
content. Ann Int Med 1984; 100: 908-911.
120. Oka M, Rekonen A, Kuikka J, Anttinen J. Bone mineral  
density in rheumatoid arthritis measured by the gamma  
transmission method. Scand J Rheumatol 4: 28-32, 1975.
121. Hayashi Y, Igarashi M, Masuda M. Bone atrophy in  
patients with rheumatoid arthritis. Analysis of the  
bone mass of the postmenopausal females. Ryumachi 1981,  
21(5): 392.



122. Teshima R, Yamamoto K, Kishimoto H, Morio Y, Hagino M, Maeyama I. Osteoporosis changes in rheumatoid arthritis. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1987; 61(4): 289-297.
123. Compston JE, Crawley EP, Evans C, O'Sullivan MM. Spinal trabecular bone mineral content in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988, 47(8): 660-664.
124. Baylink DJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 306-308.
125. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 107-129.
126. Gennari C, Bernini M, Nardi P, Fusi L, Francini G, Nami R, Montagnani M, Imbimbo B, Avioli LV. Glucocorticoids: radiocalcium and radiophosphate absorption in man. Dixon, ASTJ, Rusell RGG, Stamp TCB (eds). *En : Osteoporosis: A multidisciplinary problem*. Academic Press. London, 1983, 75.

127. Hahn TJ, Halstead LR, Barab DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 52: 111-114.
128. Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ. Reduction of serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in children receiving glucocorticoids. *Lancet* 1978; 2: 1123-1125.
129. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolism: role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroids dose. *J Clin Invest* 1977; 60: 253-259.
130. O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A. Reduced serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> levels in prednisone treated adolescent with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatric Scand* 1979; 68: 109-111.
131. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, Lejeune E, Edouard C, Darby AI. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis*, 1979, 1: 303-311.
132. Hahn TJ. Corticosteroids induced osteopenia. *Arch Int Med* 1978; 138: 882-885.

133. Av WYW. Cortisol stimulation of parathyroid hormone secretion by rat glands in organ culture. *Science* 1976; 193: 1015-1017.
134. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32: 151-156.
135. Pressley L, Funder JW. Glucocorticoid and mineralcorticoids receptors in gut mucose. *Endocrinology* 1975; 97: 588-596.
136. Chen TL, Aronow L, Feldman D. Glucocorticoids receptors and inhibition of bone cell growth in primary culture. *Endocrinology* 1977; 100: 619-628.
137. Manolagas S, Anderson DC. Detection of high-affinity glucocorticoid binding in rat bone. *J Endocrinol* 1978; 76: 379-380.
138. Yoshioka T, Sato B, Matsumoto K, Oud K. Steroid receptors in osteoblast. *Clin Orthop* 1980; 148: 297-303.

139. Gallagher JA, Beresford J, Sharrad M, Poser J, Russell RGC. Hormonal regulation of osteocalcin production by human bone cells in vitro. *Metab Bone Dis* 1983; 5: 49.
140. Rico H, Cabranes JA, Yague M, Hernandez ER, Escudero . Disminución dosis dependiente de la osteocalcina por corticoides. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 14-16.
141. Canalis E. Effect of hormones and growth factors on alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in cultured rat calvaria. *Metabolism* 1983; 32: 14-20.
142. Le Cascio L, Adami S, Avioli LV, Cominacini L, Galvanini G, Gennari C, Imbimbo B, Scuro LA. Supresive effect of chronic glucocorticoid treatment on circulating calcitonin in man. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 309-310.
143. Round Table Discussion: "Corticosteroids and Bone". *Calcif Tiss Int* 1984; 36: 4-7.
144. Varonos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: it relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tiss Int* 1987; 41: 75-78.

145. Kennedy AC, Boddy K, William ED, Elliot T, Harvey I, Holloway I, Haywood JK. Whole elemental composition during treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 137-140.
146. Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 950-953.
147. Harris ED, Emkey RD, Nichols JE, Newberry A. Low dose prednisolone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol* 1983; 10: 713-721.
148. Million R, Poole P, Kellgren JM, Jayson MIV. Long-term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984; i: 812-816.
149. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoids therapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24(7): 892-898.
150. Fogelman I. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *British J Rheumatol* 1986; XXV (3): 240-243.
151. Dyer NH, Kendall MJ, Hawkins CF. Malabsorption in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 626-630.

152. Gamble WS, Abbruzzese A, Gray SJ, Bayles TB. Rheumatoid arthritis and the xylose tolerance test. *Am J Gastroent* 1969; 52: 445.
153. Kendall MJ. The influence of age on the xylose absorption test. *Gut* 1970; 11:48.
154. Bjarnason I, So A, Levi AJ, Peters TJ, Williams P, Zanelli GD, Gumpel JM, Ansell B. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet* 1984; Nov 24: 1171-1174.
155. Jenkins RT, Rooney PJ, Jones DB, Bienenstock J, Goodacre RL. Increased intestinal permeability in patients with rheumatoid arthritis: a side-effect of oral nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy?. *British J Rheumatol* 1987; 26: 103-107.
156. Segal AW, Isenberg DA, Hajirousou V, Tolfree S, Clark J, Snaith ML. <sup>111</sup>-Indium labelled polymorphonuclear leucocyte scans in rheumatoid arthritis. *British J Rheumatol* 1986; 25: 162-166.

157. Rooney PJ, Jenkins RT, Smith KM, Coates G. 111-labelled polymorphonuclear leucocyte scans in rheumatoid arthritis -an important clinical cause of false positive results-. *British J Rheumatol* 1986; 25: 167-170.
158. Bjarnason T, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, Delacey G, Gumpel P, Levi AJ. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-489.
159. Weber J, Werre JM, Julius HW, Marx JJM. Decreased iron absorption in patients with active rheumatoid arthritis, with and without iron deficiency. *Annals Rheum Dis* 1988; 47: 404-409.
160. Khokher MA, Dandona P. The effect of indometacin and aspirin on alkaline phosphatase secretion and (3H) thymidine incorporation by humans osteoblast. *British J Rheumatol* 1988; 27(4): 291-294.
161. Bamalski JS, Hirata F, Clark MA. Aspirin inhibits phospholipase C. *Biochem Biophys Res Comm* 1986; 139: 115-121.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Resolvido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para pasar la Tesis Doctoral de

D. M<sup>a</sup> DEL CARMEN LARREA LEBRO  
titular de LETRAS CLÁSICAS Y MODERNAS EN LA  
ARQUITECTURA CLÁSICA

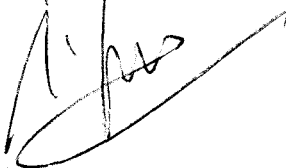
se le otorga la calificación de APT. CON LAUDO

Sevilla, 12 de ENERO de 1970

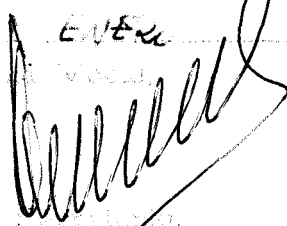
El Vocal,



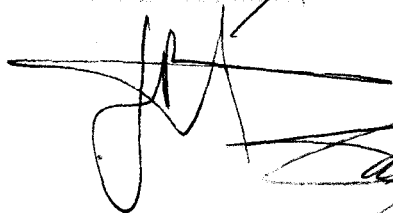
El Vocal,



El Vocal,



El Doctorado,



El Vocal,



El Doctorado,

