

# XXXVII Congreso Mexicano de Reumatología

## Plenarias

### P01

#### Variación en el número de copias del gen *TLr7* en el desarrollo de lupus eritematoso sistémico pediátrico en pacientes mexicanos.

Baca V<sup>(1)</sup>, García-Ortiz H,<sup>(2)</sup> Velázquez-Cruz R,<sup>(3)</sup> Espinosa-Rosales F,<sup>(4)</sup> Orozco L,<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> IMSS, <sup>(2-3)</sup> INMEGEN, <sup>(4)</sup> INP, <sup>(5)</sup> INMEGEN

**Introducción:** Los receptores Toll-Like (TLRs) juegan un papel esencial en el desarrollo de procesos autoinmunes en modelos murinos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Recientemente se ha demostrado que una translocación de un segmento de 4 Mb del cromosoma X al cromosoma Y, denominado locus Yaa, es el responsable de exacerbar una enfermedad muy similar a lupus, en los ratones machos BSXB. Esta translocación da como resultado la duplicación de al menos 16 genes, con la consecuente duplicación de sus niveles de transcripción. Dentro de este grupo de genes, el candidato más fuerte para el fenotipo similar a LES es el gen *TLr7*. En humanos no se ha demostrado la existencia de una translocación similar, sin embargo, se ha documentado que variaciones en el número de copias (CNVs) de los genes *FCGR3B*, *C4* y *CCL3L1*, se encuentran involucrados en el desarrollo de LES.

**Objetivo:** Determinar si variaciones en el número de copias del gen *TLr7* se encuentran asociadas con el riesgo a desarrollar LES.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 278 pacientes pediátricos con LES (227 femeninos y 51 masculinos) y 275 controles sanos (228 femeninos y 47 masculinos), de origen mestizo-mexicano. Se cuantificaron las CNVs del gen *TLr7* por triplicado para cada una de las 553 muestras, usando PCR en tiempo real con SYBR green. Como control endógeno se utilizó el gen *TBP*. El cálculo del número de copias se realizó mediante los métodos de curva estándar,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  y densitometría. El análisis estadístico se realizó con el programa *GraphPad Prism* 4.03.

**Resultados:** Las CNVs del gen *TLr7* mostraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. La presencia de 3 o más copias se observó en el 12.6% de los pacientes y sólo en el 7.7% de los controles ( $P=0.0026$ ). Sin embargo, estas diferencias sólo fueron significativas cuando se compararon los pacientes femeninos con los controles femeninos ( $P=0.0001$ ). Por otro lado, cuando se estratificó el grupo de pacientes por la presencia o ausencia de nefritis lúpica y se compararon con los controles se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las CNVs entre los pacientes con nefritis y el grupo de controles ( $P=0.001$ ).

**Conclusiones:** Este estudio muestra por primera vez que la presencia de 3 o más copias del gen *TLr7* es un factor de riesgo para el desarrollo de LES en una forma dependiente del género. Por otra parte también se mostró asociación de este polimorfismo con el desarrollo de nefritis lúpica.

### P02

#### Vacunas de DNA Sm D1 (83-119), Sm B/B', Sm B/B'COOH, Sm D2, IFN- $\gamma$ e IL-10. Perspectivas como terapia tolerizante preventiva en un modelo murino de lupus inducido por pristane.

Martín Márquez, BT<sup>(1)</sup>, Vázquez Del Mercado Espinosa, M<sup>(2)</sup>, Arana Argáez, VE<sup>(3)</sup>, Muñoz Valle, JF<sup>(4)</sup>, Maldonado González, M<sup>(5)</sup>, Martínez García, EA<sup>(6)</sup>, Navarro Hernández, RE<sup>(7)</sup>, Oregón Romero, E<sup>(8)</sup>, Palafox Sánchez, CA<sup>(9)</sup>, Hernández Pando, R<sup>(10)</sup>

<sup>(1-10)</sup> Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético del CUCS, Universidad de Guadalajara

**Antecedentes:** El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, entre los que se encuentra la partícula Sm. Los principales autoanticuerpos contra Sm están dirigidos hacia las partículas Sm D1(83-119), Sm D2 y Sm B/B'. En la actualidad no existe tratamiento para el LEG y se ha propuesto el empleo de vacunas de DNA que codifican para autoantígenos exclusivos de esta enfermedad como una terapia dirigida a despertar la tolerancia inmunológica mediante su empleo combinado con citocinas tipo TH1 o TH2.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es analizar la capacidad de inducción de tolerancia con vacunas de DNA que codifican para Sm D1(83-119), Sm D2, Sm B/B' y Sm B/B'COOH en covacunación con IFN- $\gamma$  e IL-10 en un modelo murino de lupus inducido por pristane medido por niveles de proteína en orina y autoanticuerpos en suero.

**Metodología:** Mediante técnicas de clonación directa con el vector de expresión en mamíferos pcDNA 3.1 TOPO<sup>®</sup> se obtuvieron los constructos para las moléculas Sm D1, Sm D2, Sm B/B', Sm B/B'COOH, IFN- $\gamma$  e IL-10 verificados mediante mapa de restricción y secuenciación con los cuales se realizaron las vacunas libres de endotoxinas. El grupo experimental comprendido por 8 grupos de 13 ratones hembra BALB/c se les aplicó bupivacaína al día 0. Al día 2 y 9 se aplicaron 100 g de vacuna de DNA por ratón y al día 16 se aplicó vía intraperitoneal 0.5 mL de pristane (Sigma<sup>®</sup>). Se realizaron seis tomas para la determinación de los niveles de proteína en orina con tiras reactivas con la finalidad de evaluar la función renal y se recolectó sangre del seno orbital para la obtención de suero. Se realizaron inmunoprecipitaciones con células K562 marcadas metabólicamente con <sup>35S</sup> y ELISAS para determinación de autoanticuerpos.

**Resultados:** La aplicación de la vacuna Sm D2 en covacunación con IL-10 disminuye la aparente expresión de daño renal a comparación del grupo tratado con IFN- $\gamma$  ( $p<0.05$ ), lo cual se corrobora con los niveles de anti-U1 RNP/Sm en donde observamos una diferencia importante entre los grupos de IL-10 e IFN- $\gamma$  covacunados con SmD2 ( $p<0.0262$ ). La covacunación de IL-10 con Sm D2 en lupus inducido por pristane mejora la expresión de daño renal actuando como terapia tolerizante corroborado por la disminución en los niveles de proteína en orina y anticuerpos anti-U1 RNP/Sm.

## P03

### Prevalencia y factores asociados con sensibilidad a la insulina en pacientes ambulatorios con lupus eritematoso generalizado (LEG) y artritis reumatoide (AR) del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán.

Cervantes EC <sup>(1)</sup>, Viveros ME <sup>(2)</sup>, Cardiel MH <sup>(3)</sup>.

<sup>(1)(3)</sup> Hospital General "Dr. Miguel Silva". Unidad de Investigación "Dr. Mario Alvizouri Muñoz". <sup>(2)</sup> Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez".

Los pacientes con LEG y AR presentan mayor riesgo cardiovascular y este hecho no es totalmente explicado por los factores de riesgo tradicionales. Existen alteraciones metabólicas, inflamatorias e inmunológicas que pueden explicar este mayor riesgo. El Homeostatic Model Assessment (HOMA-S), es un método validado que permite evaluar la sensibilidad a la insulina.

**Objetivos:** Determinar los valores de HOMA-S en pacientes ambulatorios con LEG, AR y un grupo control. Evaluar las variables clínicas, bioquímicas, inmunológicas y metabólicas asociadas.

**Métodos:** Estudio prolectivo, observacional y transversal, realizado en la consulta externa. Los pacientes cumplían criterios de la ACR para LEG y AR. El grupo control fue seleccionado por género y edad, buscando un control por cada caso.

**Mediciones:** Se analizó glucosa, perfil de lípidos, síndrome metabólico, DAS-28, MEX-SLEDAI, tratamiento, IL-6, TNF- $\alpha$ , FvW, HOMA-S de acuerdo a la fórmula  $HOMA-S = 22.5 / [insulina (mU/l) \times glucosa (mmol/l)]$ .

**Análisis estadístico:** Comparación de frecuencias y promedios entre pacientes y controles con tablas de contingencia y prueba U de Mann-Whitney. Correlación de Spearman entre variables continuas, asumiendo distribución no paramétrica y consideramos significativo en las correlaciones una  $p < 0.01$ , ya que realizamos múltiples comparaciones.

**Resultados:** Los pacientes con AR presentaron niveles menores de HOMA-S (0.40 vs 0.46,  $p = 0.06$ ). En ellos se encontró una correlación negativa con niveles de IL-6 ( $rS = -0.47$ ,  $p = 0.001$ ). En LEG los niveles de HOMA-S se encontraron disminuidos (0.40 vs 0.54)  $p = 0.007$ . Correlacionaron con diámetro de cintura ( $rS = 0.46$ ,  $p = 0.001$ ); TAS ( $rS = -0.41$ ,  $p = 0.002$ ); TAD ( $rS = -0.37$ ,  $p = 0.007$ ); glucosa ( $rS = -0.4$ ,  $p = 0.004$ ) e IL-6 ( $rS = -0.45$ ,  $p = 0.001$ ).

**Conclusiones:** La IL-6 correlaciona de manera negativa con la sensibilidad a la insulina en AR y LEG. En LEG encontramos correlación con otras variables.

## P04

### Prevalencia de menopausia prematura y factores asociados en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG).

Romero-Díaz J. <sup>(1)</sup>, Alpízar-Rodríguez D. <sup>(2)</sup>, Pérez-Torres E. <sup>(3)</sup>, Pérez-Trejo E. <sup>(4)</sup>, Cravioto MC. <sup>(5)</sup>, Sánchez-Guerrero J. <sup>(6)</sup>

<sup>(1-6)</sup> INNSZ

La menopausia prematura es un fenómeno observado en mujeres con LEG. Los factores de riesgo han sido poco estudiados.

**Objetivo:** Identificar los factores de riesgo para menopausia prematura en LEG.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron pacientes con LEG ( $\geq 4$  criterios/ACR), de 16-60 años de edad. Usando un cuestionario estandarizado se obtuvieron datos demográficos, tabaquismo, historia ginecobstétrica (edad a la menarca, histerectomía, embarazos, uso de ACO, fecha del último periodo menstrual). A través del expediente se extrajo información clínica, comorbilidad, trata-

miento y características del LEG. Posmenopausia fue definida como amenorrea  $\geq 12$  meses en ausencia de embarazo. En mujeres histerectomizadas  $< 55$  años, se consideró posmenopausia si los niveles de FSH  $> 35$  mU/ml. La edad de la menopausia se determinó por el método de Status quo. Se consideró menopausia prematura si ésta ocurrió antes de los 40 años.

**Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva, regresión logística; se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  de dos colas.

**Resultados:** Se entrevistaron 863 pacientes consecutivos con LEG. La edad promedio fue de 35.6 (10.7) años. El promedio de años de educación fue de 12.5 (4.0). Ciento sesenta y cinco pacientes (19.1%) fueron posmenopáusicas al momento de la entrevista, la mediana de edad en el grupo posmenopáusicas fue de 49 años, 24 pacientes (15%) eran menores de 40 años. Las mujeres con menopausia prematura y menopausia natural tuvieron una frecuencia similar de tabaquismo, años de escolaridad y edad de la menarca. Las mujeres con menopausia prematura fueron más jóvenes al diagnóstico de LEG [23.0 (6.7) vs. 38.1 (10.5) años,  $p < 0.001$ ]. No hubo diferencias en el tiempo de seguimiento entre las mujeres con menopausia prematura y menopausia natural [10.3 (6.5) vs. 12.9 (9.4) años respectivamente,  $p = 0.31$ ]. El eritema malar ( $P = 0.03$ ) y la alteración renal ( $P = 0.001$ ) ocurrieron con mayor frecuencia entre mujeres con menopausia prematura. Se observó una mayor frecuencia del uso de ciclofosfamida en el grupo con menopausia prematura,  $p = 0.007$ . No hubo diferencias observadas en el uso de los corticoesteroides u otros inmunosupresores. Los factores de riesgo para menopausia prematura fueron actividad renal OR 4.4; 95% IC 1.1-16.3;  $p = 0.03$  y la edad al momento del diagnóstico OR 0.84; 95% IC 0.76-0.90;  $p < 0.001$ .

**Conclusiones:** La menopausia prematura es común en pacientes con LEG. La actividad renal y una edad más joven al momento del diagnóstico de LEG fueron los factores de riesgo más importantes.

## P05

### Estudio fase III, doble ciego controlado con placebo de 12 semanas y extensión abierta de 52 semanas en pacientes con espondiloartritis juvenil (SpA juvenil).

Burgos-Vargas, R <sup>(1)</sup>, Casasola, J <sup>(2)</sup>, Gutiérrez Suárez, R <sup>(3)</sup>, Vázquez-Mellado, J <sup>(4)</sup>

<sup>(1-4)</sup> Hospital General de México

**Antecedentes.** En la fase doble ciego de este estudio demostramos la superioridad de infliximab en comparación con placebo en el control de la actividad de la enfermedad en pacientes con SpA juvenil (Arthritis Rheum 2007;56 [suppl]:S319).

**Objetivo.** Demostrar la continuidad de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de infliximab en dosis de 5 mg/kg por 52 semanas.

**Métodos:** Los pacientes con SpA juvenil (*ESSG criteria*: edades, al inicio  $< 16$  años e inclusión  $< 18$  años) que completaron la fase doble ciego, entraron a la fase abierta del estudio en la que ambos grupos placebo/infliximab (P-Inflix) e infliximab/infliximab (I-Inflix) recibieron infliximab en dosis de 5 mg/kg cada 6 semanas. La medida de eficacia primaria fue el número de articulaciones activas. Las medidas de eficacia secundaria fueron el número de entesis hipersensibles; la intensidad del dolor; estado de bienestar por el paciente/padre; estado de actividad/salud por investigador; c-HAQ; y PCR. Además, se investigaron ACR-Pedi, ASAS, BASDAI, y BASFI.

**Resultados:** 26 pacientes (25 hombres, edad (mediana) al inicio 15.2 años [9-18]; SpA indiferenciada en 21 y espondilitis anquilosante en 5) participaron en la fase doble ciego; dos de éstos abandonaron prematuramente la fase de extensión. El análisis de los que completaron el estudio demostró mejoría significativa del número de articulaciones activas y de las medidas de evaluación secundaria (Tabla). No se reportaron eventos adversos graves en el estudio.

**Conclusión:** Infliximab induce el control sostenido de la actividad de la enfermedad en pacientes con SpA juveniles. Infliximab es seguro y bien tolerado.

Medidas de desenlace primaria y secundarias				
	I-Inflix (n=11)		P-Inflix (n=13)	
	Basal	sem 52	Basal	sem 52
Articulaciones activas, n	4.7 (1.7)	0	6.4 (3.8)	0.1 (0.3)
Entesis adoloridas, n	11.9 (10.7)	0	8.8 (5.0)	0.2 (0.6)
Dolor, NRS	7.2 (2.0)	1.7 (2.7)	7.7 (1.8)	1.7 (1.4)
c-HAQ <sub>1</sub> puntaje	1.1 (0.5)	1.1 (0.5)	1.3 (0.5)	1.2 (0.3)
PCR, mg/dL	24.8 (10)	1.3 (3.1)	26.8 (17.1)	3.0 (5.7)

\*excepto PCR (P=0.04), no diferencias entre los grupos en la semana 52

## Po6

### Enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas con infección por virus de la hepatitis C (Registro HISPAMEC), caracterización clínica y distribución geográfica de 1015 casos.

Muñoz-López S<sup>(1)</sup>, Ramos-Casals M<sup>(2)</sup>, Medina F<sup>(3)</sup>, Jara L<sup>(4)</sup>, Rosas J<sup>(5)</sup>, Calvo-Alén J<sup>(6)</sup>, Soria N<sup>(7)</sup>, Brito-Zerón P<sup>(8)</sup>, Forns, X<sup>(9)</sup>, Sánchez-Tapias J<sup>(10)</sup>

<sup>(1-2)</sup> Hospital Clinic, Barcelona España, <sup>(3)</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, <sup>(4)</sup> Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, <sup>(5)</sup> Hospital de Vilajoyosa, Vilajoyosa, España, <sup>(6)</sup> Hospital de Sierrallana, Santander, España, <sup>(7-10)</sup> Hospital Clinic, Barcelona España.

**Objetivos:** Describir las características clínicas e inmunológicas de una gran serie de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) asociadas con infección por virus de la hepatitis C (VHC).

**Métodos:** El Registro HISPAMEC es un grupo de estudio multicéntrico internacional dedicado a recolectar datos sobre pacientes diagnosticados con EAS y evidencia serológica de infección crónica por VHC. Las fuentes de información son los casos reportados por los médicos del Grupo de Estudio HISPAMEC y la revisión periódica a través de *Medline* de casos reportados, con actualización a Diciembre 31 de 2006.

**Resultados:** Se incluyeron 1015 pacientes (73% mujeres y 27% hombres, edad promedio de 50 años al diagnosticarse las EAS). Los pacientes procedieron de las siguientes áreas geográficas: Sur de Europa (61%), norte de Europa (8%), América del Sur (0.2%), América del Norte (15%), Asia (15%) y África (0%). Todos los pacientes cumplieron criterios de clasificación para alguna de las siguientes EAS: Síndrome de Sjögren (SS) (n = 475, 47%), artritis reumatoide (AR) (n = 150, 15%), lupus eritematoso sistémico (LES) (n = 130, 13%), poliarteritis nodosa (n = 81, 8%), síndrome antifosfolípidos (n = 60, 6%), miopatía inflamatoria (n = 40, 4%) y otras EAS (n = 79). Las principales características inmunológicas fueron ANA en 65% de los pacientes, FR en 63%, crioglobulinemia en 55% e hipocomplementemia en 51%. El perfil hepático fue anormal en 61% de los pacientes, principalmente elevación de transaminasas en 74%. Se diagnosticaron neoplasias en 80/641 pacientes (13%), que consistieron principalmente de linfoma de células B en 50 casos y hepatocarcinoma en 18. Siete por ciento de pacientes murieron durante el seguimiento.

**Conclusión:** Las EAS reportadas con mayor frecuencia en asociación con infección crónica por VHC fueron síndrome de SS (cerca de la mitad de los casos), AR y LES. Casi dos tercios de los casos de EAS asociadas con VHC fueron reportados en el área Mediterránea. Este estudio confirma que en estos pacientes las características inmunológicas predominantes son ANA, FR y crioglobulinas, mientras que el linfoma de células B es la neoplasia más común. Este complejo patrón de expresión de la enfermedad es generado por una infección crónica viral que induce tanto enfermedad hepática como autoinmune.

## Po7

### Identificación de los epítomos reconocidos por los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (aPC) presentes en pacientes con artritis temprana (AT).

Olivarez Martínez, O<sup>(1)</sup>, Pascual Ramos, V<sup>(2)</sup>, Hernández Ramírez, DF<sup>(3)</sup>, Mitre-Aguilar, IB<sup>(4)</sup>, Zentella Dehesa, A<sup>(5)</sup>, Ferreira-Batista, C<sup>(6)</sup>, Núñez Álvarez, CA<sup>(7)</sup>, Cabral, AR<sup>(8)</sup>, Cabiedes.

<sup>(1)(2)(3)</sup> INCMNSZ, <sup>(4)</sup> Departamento de Bioquímica, INCMNSZ, <sup>(5)</sup> INCMNSZ, <sup>(6)</sup> Unidad de Proteómica, Instituto de Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, <sup>(7)(8)(9)</sup> INCMNSZ

**Introducción:** El estudio de los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (APC) ha adquirido interés debido a su alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico y como predictor de severidad en pacientes con artritis reumatoide (AR). El o los autoantígenos dominantes no han sido identificados.

**Objetivo:** Identificar los antígenos citrulinados reconocidos por los anticuerpos de pacientes con AT.

**Metodología:** Estudiamos 24 pacientes (18 mujeres) con AT de menos de un año de evolución. Media de edad = 40±13.8 años, media de tiempo de evolución = 5.3±2.7 meses y reunían 5.1±1.1 criterios del CAR para AR. Todos tenían títulos altos de anti-PCC > 235 U/mL (VN ≤ 25 U/mL). Estudiamos también 12 sujetos sanos (SS). Probamos la reactividad de los sueros por electroinmunotransferencia (EIT) contra lisados purificados de citoplasma y núcleo de células HEP-2 citrulinados *in vitro*. Separamos, por electroforesis en dos dimensiones (E-2D) las proteínas reconocidas por los sueros de los pacientes con AT y las teñimos con azul de Coomassie e identificamos mediante EIT. Secuenciamos las proteínas por cromatografía líquida y espectrometría de masas, analizamos y comparamos los péptidos trópicos que contenían residuos de citrulina con secuencias de la cadena α de colágeno, vimentina y péptidos sintéticos de fibrina.

**Resultados:** Identificamos una proteína de 48 kDa del citoplasma de la línea celular HEP-2 citrulinada *in vitro*, la cual fue reconocida por el suero de 14 de los 24 pacientes con AT (56.0%). Sólo 3 de los 24 sueros (0.72%) reconocieron la forma citrulinada y la nativa. Ninguno reconoció sólo la forma nativa. Ninguno de los sueros de SS reconoció la proteína de 48 kDa nativa o citrulinada. El mapa de la E-2D y su EIT mostraron que la banda de 48 kDa correspondió a un grupo de 6 proteínas de puntos isoelectrónicos entre 5.1 y 5.3. Cuatro corresponden a isoformas de la enolasa-α y tienen diferentes patrones de citrulinación, excepto en la posición 412. Identificamos seis péptidos de la enolasa-α que tienen homología con aminoácidos de la cadena alfa del colágeno, vimentina y péptidos sintéticos de fibrina.

**Conclusiones:** La enolasa-α citrulinada es uno de los antígenos dominantes en pacientes AT. Las cuatro isoformas de la enolasa-α muestran diferencias en su patrón de citrulinación. Los sueros de los pacientes con AT reconocen cuatro isoformas de la enolasa-α. Identificamos homología entre péptidos de la enolasa-α que contienen citrulina con la cadena α del colágeno, vimentina y péptidos sintéticos de la fibrina.

## Po8

### Distribución del polimorfismo C1858T del gen *PTPN22* en pacientes con artritis reumatoide.

Torres Carrillo NM<sup>(1)</sup>, Torres Carrillo N<sup>(2)</sup>, Ledezma Lozano IY<sup>(3)</sup>, Leyva Torres SD<sup>(4)</sup>, Vázquez Del Mercado M<sup>(5)</sup>, Padilla Gutiérrez JR<sup>(6)</sup>, Valle Delgadillo YM<sup>(7)</sup>, Muñoz Valle JF<sup>(8)</sup>

<sup>(1-3)</sup> IIRSME, CUCS, U de G, <sup>(4)</sup> Hospital Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal., <sup>(5)(6)(7)(8)</sup> IIRSME, CUCS, UdeG

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular autoinmune, crónica e inflamatoria de etiología desconocida, caracterizada por inflamación y destrucción de cartilago y hueso. El gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptor 22 (PTPN22), codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfocítica (LYP); molécula importante en el sistema inmune e involucrada activamente en la regulación negativa de la activación de las células T. Se ha reportado la asociación del polimorfismo C1858T en el gen PTPN22 con el desarrollo de varias enfermedades autoinmunes.

En el caso de la AR se ha demostrado que este polimorfismo además de incrementar la susceptibilidad al desarrollo de esta enfermedad, se encuentra asociado con altos niveles de auto-anticuerpos como son, el factor reumatoide y los anticuerpos anti-CCP.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue identificar la distribución genotípica del polimorfismo C1858T del gen PTPN22 en pacientes con AR del occidente de México.

**Material y métodos:** Es un estudio transversal analítico. Se incluyeron 200 pacientes con AR y 200 individuos clínicamente sanos como grupo control. Los genotipos del polimorfismo se identificaron mediante la técnica de PCR-RFLP utilizando la enzima de restricción Xcm I. El análisis estadístico se realizó con los paquetes estadísticos GraphPad Prism v 5, Epi Info v 3.3.2 y SPSS v 10.

**Resultados:** La población estudiada se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg para el polimorfismo C1858T del gen PTPN22. En AR, las frecuencias genotípicas fueron: 89.5% (C/C), 9.5% (C/T) y 1% (T/T), mientras que en el grupo control fueron: 95% (C/C), 5% (C/T) y 0% (T/T) ( $P=0.069$ ). Las frecuencias alélicas en AR fueron: 94.2% (C) y 5.8% (T), mientras que en el grupo control fueron: 97.5% (C) y 2.5% (T) ( $P=0.021$ ,  $OR=2.38$ ,  $IC\ 95\%=1.06-5.43$ ). Además, se analizó el riesgo del polimorfismo C1858T del gen PTPN22 en función de un modelo de herencia, encontrando una diferencia significativa entre el grupo de AR y sujetos sanos para la combinación C/C (89.5% y 95%, respectivamente) vs C/T+T/T (10.5% y 5%, respectivamente) ( $P=0.040$ ,  $OR=2.23$ ,  $IC\ 95\%=0.97-5.23$ ).

**Conclusiones:** El alelo T del polimorfismo C1858T del gen PTPN22 se asoció con susceptibilidad a AR en pacientes del Occidente de México.

## P09

### Detección del polimorfismo -622(A/G) del gen de la proteína inmuno-reguladora Cbl-b en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Martínez-Jiménez V <sup>(1)</sup>, Doníz-Padilla LM <sup>(2)</sup>, Niño-Moreno P <sup>(3)</sup>, Abud-Mendoza C <sup>(4)</sup>, Portales-Pérez DP <sup>(5)</sup>, Baranda L <sup>(6)</sup>, González-Amaro R <sup>(7)</sup>, Layseca-Espinosa E <sup>(8)</sup>

<sup>(1-3)</sup> Fac. Medicina UASLP, <sup>(4)</sup> Hospital Central "Ignacio Morones Prieto", <sup>(5)</sup> Fac. de Ciencia Químicas UASLP, <sup>(6-8)</sup> Fac. Medicina UASLP

Aunque la causa del lupus eritematoso generalizado (LEG) es aún desconocida, es evidente que los factores genéticos tienen una importante participación en la patogénesis de esta enfermedad. Entre los elementos que confieren susceptibilidad al LEG, encontramos a los genes HLA que han sido ampliamente estudiados. A este respecto, se ha descrito una asociación significativa entre HLA-DR2 y DR3 con LEG. Además, se ha reportado que otros genes que no pertenecen al sistema principal de histocompatibilidad, tales como los que codifican para diferentes componentes del complemento, receptores Fc-gamma, el TCR y para receptores purinérgicos, también están asociados con esta enfermedad. Cbl-b es una proteína adaptadora con función reguladora negativa sobre diferentes vías de señalización en distintas células inmunes.

Los miembros de la familia Cbl juegan un papel clave en la regulación negativa de la activación de los linfocitos y estudios en ratones mutantes para el gen de *Cblb* han demostrado claramente un papel importante de esta proteína en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Aunado a esto, se ha descrito que linfocitos de pacientes con esclerosis múltiple muestran una evidente disminución en la expresión de Cbl-b a nivel de proteína y RNAm.

El objetivo de este trabajo fue identificar la posible asociación de un SNP (*single nucleotide polymorphism*) del gen de la proteína adaptadora Cbl-b y el LEG.

Se realizó un estudio de casos y controles, en el cual se incluyeron 135 pacientes con LEG y 139 sujetos sanos provenientes de la población mestiza mexicana. Se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de cada sujeto y se procedió a determinar los niveles de expresión de Cbl-b en diferentes subpoblaciones de linfocitos mediante citometría de flujo. Además, se extrajo DNAG de cada muestra y a través de un ensayo de discriminación alélica mediante PCR de tiempo real, se identificó la presencia del SNP -622(A/G) de Cblb.

No se encontraron diferencias significativas en la expresión de Cbl-b tanto en células mononucleares como en las diferentes subpoblaciones de linfocitos de pacientes y controles. En contraste, observamos una fuerte asociación entre la presencia del SNP y LEG ( $p = 0.0026$ , razón de momios = 7.54, límites de confianza al 95% = 1.67 - 34.10).

Nuestros datos indican que la presencia del SNP -622(A/G) en el gen de Cbl-b incrementa el riesgo para desarrollar LEG en la población mestiza mexicana a través de un mecanismo que no involucra una disminución de la expresión de Cbl-b en las diferentes subpoblaciones de linfocitos.

## P10

### Perfil del reumatólogo interesado en la práctica del ultrasonido musculoesquelético en Latinoamérica.

Hernández-Díaz C <sup>(1)</sup>, Chávez-López M <sup>(2)</sup>, Pineda Villaseñor C <sup>(3)</sup>, Moya MC <sup>(4)</sup>, Ventura Ríos L <sup>(5)</sup>, León Hernández SR <sup>(6)</sup>

<sup>(1)</sup> Escuela de Ecografía del Colegio Mexicano de Reumatología (ECOMER), <sup>(2-5)</sup> ECOMER, <sup>(6)</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación

Recientemente se ha observado un interés creciente en la práctica del ultrasonido musculoesquelético (USME) entre los reumatólogos de América Latina (AL).

**Objetivo:** determinar el perfil del reumatólogo interesado en la práctica del USME.

**Materiales y métodos:** se aplicó una encuesta a los asistentes a dos cursos de USME, uno organizado por la Escuela de Ecografía del Colegio Mexicano de Reumatología (ECOMER) y otro organizado por PANLAR. Los reactivos incluyeron datos demográficos, aspectos relacionados a la práctica profesional y capacitación previa en USME. Análisis estadístico: estadística descriptiva, pruebas de Chi cuadrada y exacta de Fisher, razón de momios con intervalos de confianza del 95%, t de Student y curvas ROC.

**Resultados:** Se encuestaron 96 médicos de cinco naciones latinoamericanas; edad promedio 44.1±8.6 años; 64.6% hombres. Años de graduado como especialista 12.4±9.0. Reumatólogos (76.0%), radiólogos 2.1%, reumatólogo pediatra 1.0%. El 72% indicó que combina práctica privada con institucional; solo privada 23% y solo institucional 5%. El 44% afirmó que en la institución donde labora hay médicos residentes de reumatología, de ellos el 80% realiza docencia. Cuarenta y dos médicos (46%) asistieron a por lo menos un curso de USME, y de éstos, 27 (64%) practica USME. La edad mayor de 42 años conlleva mayor riesgo o probabilidad de no practicar USME después de haber tomado cursos previos (punto de corte de acuerdo a curva COR, área 0.707,  $p = 0.03$ ); la edad mayor de 47 años se asocia a una mayor probabilidad de considerar innecesaria el USME (punto corte COR, área 0.757,  $p = 0.004$ ). El hecho de realizar docencia, tener médicos de reumatología en formación y acceso a equipo de USME son factores fuertemente asociados a una mayor probabilidad de practicar USME.

**Conclusiones:** El perfil del médico reumatólogo interesado en la práctica del USME está caracterizado por: una edad menor de 42 años, ser docente, tener médicos residentes de reumatología y acceso a equipo de ultrasonido.

## P11

### Concordancia inter e intraobservador en la valoración del derrame y las erosiones óseas en artritis reumatoide con ultrasonido musculo-esquelético de alta resolución y Doppler de poder.

Chávez-López, M<sup>(1)</sup>, Espinoza, R<sup>(2)</sup>, Hernández-Díaz, C<sup>(3)</sup>, Moya, C<sup>(4)</sup>, Pineda, C<sup>(5)</sup>, Ventura-Ríos, L<sup>(6)</sup>, Möller, I<sup>(7)</sup>, Naredo, E<sup>(8)</sup>, Filippucci, E<sup>(9)</sup>

<sup>(1)</sup> Centenario Hospital Miguel Hidalgo, <sup>(2)</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación, <sup>(3)</sup> Hospital San José Satélite, <sup>(4)</sup> ECOMER, <sup>(5)</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación, <sup>(6)</sup> Hospital de Alta Especialidad PEMEX, <sup>(7)</sup> Instituto Poal de Reumatología, <sup>(8)</sup> Hospital Severo Ochoa, <sup>(9)</sup> Hospital Augusto Murri, Jesi, Italia

El ultrasonido musculo-esquelético (USME) es un método de imagen con elevada operador-dependencia. En el área reumatológica se han incrementado los estudios que intentan aumentar la validez/confiabilidad del USME en el abordaje y seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide (AR).

**Objetivo:** determinar la concordancia inter e intraobservador en la valoración del derrame articular, erosiones óseas, hipertrofia sinovial y tenosinovitis en manos de pacientes con AR.

**Métodos:** Se aplicó un ejercicio de variabilidad inter e intraobservador a los miembros de la Escuela de Ecografía del Colegio Mexicano de Reumatología (ECOMER). Ocho pacientes con AR de la consulta externa de reumatología, con distinta duración y actividad de la enfermedad fueron evaluados clínicamente por un reumatólogo ajeno al estudio de concordancia. Para realizar el USME se utilizaron 5 equipos Siemens Antares (transductor lineal, 7-13 MHz).

Los datos sonográficos de las manos de pacientes con AR (articulación radiocarpiana, intercarpiana, II y III metacarpofalángicas, II y III interfalángicas proximales, ulna) obtenidos por el grupo ECOMER y definidos de acuerdo a OMERACT (derrame, erosiones, hipertrofia sinovial, tenosinovitis), fue comparado con los realizados previamente por consenso por un panel de expertos procedentes de España e Italia (estándar de referencia).

Se analizó el porcentaje de concordancia inter e intraobservador. El valor de kappa (k) de 0-0.20 se consideró pobre, de 0.21-0.40 débil, 0.41-0.60 moderado, 0.61-0.80 bueno y 0.81-1.00 excelente. El programa estadístico utilizado fue *MedCalc* para Windows XP.

**Resultados:** La concordancia intraobservador (k ponderada) para el derrame fue 0.630 (77.2%), erosiones 0.605 (56.25%), hipertrofia sinovial 0.476 (65%) y señal de Doppler de poder 0.47 (80%). El valor de k (concordancia interobservador para presencia/ausencia) del derrame fue 0.381 (95%), hipertrofia sinovial 0.447 (72%), Doppler de poder 0.496 (81%), erosiones 0.294 (81%) y tenosinovitis 0.030 (66%). Los valores de la puntuación semicuantitativa fueron: derrame 0.325 (57%), erosiones 0.360 (43%), hipertrofia sinovial 0.431 (55%) y Doppler de poder 0.496 (81%).

**Conclusión:** La variabilidad intraobservador alcanzó los mejores niveles de concordancia. Existen factores relacionados con la experiencia del reumatólogo, el tiempo dedicado a la exploración de cada paciente y el conocimiento del *software* de cada equipo de ultrasonido que pudieran influir en el menor nivel de concordancia interobservador en este estudio.

## P12

### El índice pulso-masa es un mejor predictor de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Márquez H<sup>(1)</sup>, Fuentes Y<sup>(2)</sup>, Torres C<sup>(3)</sup>, García E<sup>(4)</sup>, Flores-Suárez LF<sup>(5)</sup>, Lerman I<sup>(6)</sup>, Cabiedes J<sup>(7)</sup>, Villa AR<sup>(8)</sup>

<sup>(1-8)</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Existen diferentes predictores de riesgo cardiovascular, clínicos, bioquímicos y antropométricos, que se han asociado en población general.

**Objetivo:** Determinar el valor predictivo del índice pulso-masa (IPM), así como otros parámetros clínicos, en la incidencia de eventos cardiovasculares de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG).

**Métodos:** Análisis de una cohorte de pacientes con LEG iniciada en 2001 y con seguimiento a 2008. Entre las mediciones basales (2001) a la cohorte, se realizó antropometría completa incluyendo índice de masa corporal (IMC), determinación de perfil de lípidos en sangre, creatinina sérica y pulso. Se vigilaron los eventos cardiovasculares ocurridos en el periodo. Se usaron las fórmulas siguientes: IPM=IMCxPulso/1730 (representando riesgo cualquier valor mayor de 1); índice colesterol total/HDL (índice CT/HDL)(valor predictor mayor de 5); y la depuración de creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault =  $[(140-\text{edad})\text{peso}/72 \times \text{creatinina sérica}]0.85$ . El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística multivariada reportando el valor del riesgo (OR=odds ratio) y significancia estadística.

**Resultados:** Se estudiaron 223 pacientes, con una edad promedio al inicio de la cohorte de 31.7±7.3 años, y tiempo de evolución de LEG (hasta 2007) de 13.2±8.8 años. En el periodo 2001-2008 se observó 18 eventos cardiovasculares incidentes. El promedio por cada uno de los índices fue: índice pulso-masa =1.14±0.28; índice colesterol total/HDL =3.7±1.16; y depuración de creatinina= 103±31.4. El modelo multivariado de regresión logística reveló los siguientes riesgos significativos: IPM: OR=22.4, p=.002; Índice CT/HDL OR=1.3, p=.031; y depuración de creatinina OR=0.9, p=0.003.

**Conclusiones:** En el presente estudio se evidencia que el índice pulso masa es un mejor predictor clínico, estadísticamente significativo e independiente, para el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con LEG.

## P13

### Vacuna de DNA recombinante que codifica para Sm snRNP D3 murino.

Segura González, AG<sup>(1)</sup>, Casique Contreras, EE<sup>(2)</sup>, Bautista Vázquez, C<sup>(3)</sup>, Maldonado González, M<sup>(4)</sup>, Vázquez Del Mercado Espinosa, M<sup>(5)</sup>, Martín Márquez, BT<sup>(6)</sup>

<sup>(1-3)</sup> Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, Universidad de Guadalajara, <sup>(4)</sup> Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, Universidad de Guadalajara, <sup>(5)</sup> Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, Universidad de Guadalajara, <sup>(6)</sup> Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, Universidad de Guadalajara.

**Introducción:** El LEG es una enfermedad prototipo autoinmune caracterizada por la formación de anticuerpos contra componentes del núcleo y citoplasma celular y entre ellos se encuentran los anticuerpos anti-Sm snRNP. Sm está comprendido por siete polipéptidos B/B', D1, D2, D3, E, F, y G que forman un anillo de aproximadamente 20 nm de diámetro y representan el centro común de las ribonucleoproteínas pequeñas nucleares U1, U2, U4 y U5. Estudios de cristalografía revelan que Sm snRNP D3, en especial el epítipo RGRGRGMGR, posee un punto isoeléctrico básico que le confiere alta antigenicidad. Hasta hoy no existen estudios que involucren el empleo de vacunas de DNA con el epítipo de Sm snRNP D3 para el tratamiento del LEG a nivel experimental, por lo que se considera de importancia diseñar y elaborar la vacuna de DNA recombinante para Sm snRNP D3 para su posterior empleo en terapia tolerizante en un modelo murino de lupus inducido por pristane.

**Objetivo:** Estandarizar la técnica de clonación directa para la realización de la vacuna de DNA recombinante con Sm snRNP D3 empleando el vector de expresión en mamíferos pcDNA3.1 TOPO.

**Metodología:** A partir de cultivo de esplenocitos de ratón, se amplificó el gen Sm snRNP D3 a partir de la secuencia del GenBank NM\_02095. Posteriormente se procedió a su clonación en el vector de expresión pcDNA3.1 TOPO. Se verificó mediante mapa de restricción con Xho I y Hind III la integración del inserto de interés. Se amplificó en células *E.coli* competentes y se purificó en sistema libre de endotoxinas.

**Conclusiones:** El constructo pcDNA3.1TOPO/Sm snRNP D3 realizado por clonación directa posee la secuencia integrada a su sitio de clonación

múltiple correspondiente en el vector de expresión en mamíferos por lo que se determina la estandarización del método de clonación directa y se sugiere su empleo en terapia tolerizante en un modelo murino de lupus inducido por pristane.

## P14

### Alteración en la expresión de aquaporinas en fibrosis pulmonar secundario a síndrome de Sjögren.

Navarro C <sup>(1)</sup>, Salgado A <sup>(2)</sup>, Gaxiola M <sup>(3)</sup>, Suárez T <sup>(4)</sup>, Estrada A <sup>(5)</sup>, Alonso D <sup>(6)</sup>, Carrillo G <sup>(7)</sup>, Meneses M <sup>(8)</sup>, López JS <sup>(9)</sup>, Selman M <sup>(10)</sup>, Mejía M <sup>(11)</sup>,

<sup>(1-11)</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Antecedentes:** El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente glándulas exócrinas, y otros órganos como pulmón. Clínicamente se caracteriza por xerostomía, xeroftalmia, traqueo-broncopatía y fibrosis pulmonar (FP), entre otros. Las aquaporinas (AQP) son canales de agua expresadas de manera ubicua. Las AQP 1, 4, 5 se expresan en el epitelio respiratorio. AQP5 se localiza de manera selectiva en las membranas apicales de células acinares en glándulas lacrimales, salivales, serosas y neumocitos tipo I. Pacientes con SS tienen una reducción en AQP5 en las glándulas salivales y lacrimales, posible causa de la disminución de la secreción de lagrimas y saliva. Por otro lado, en modelos murinos se ha reportado una disminución de AQP5 en daño pulmonar crónico y fibrosis pulmonar inducida. No existen estudios sobre AQP en pacientes que desarrollan FP.

**Objetivo:** Determinar la expresión de aquaporinas en tejido pulmonar de pacientes con FP secundario a SS.

**Material y Método:** Se incluyeron pacientes con SS y FP. A través de PCR en tiempo real (qRNA) se cuantificó el mRNA de AQP 1, 4 y 5, obtenido tanto del tejido pulmonar total, como el específico de células epiteliales extraídas a través de microdissección por captura con láser. Se determinaron cambios cualitativos en la expresión de estas AQPs por inmunohistoquímica. Como controles se utilizaron RNA de tejido pulmonar normal disponible en forma comercial y tejido pulmonar de pacientes que se sometieron a biopsias por otras patologías pulmonares. El proyecto fue aprobado por el comité de ciencia y ética en investigación del Instituto.

**Resultados:** De 7 biopsias de pulmón de pacientes con SS, 5 presentaron una expresión disminuida de mRNA de AQP1 con respecto a RNA control, 6 disminución en el mRNA de AQP4 con respecto al control, y todos tuvieron un incremento importante en mRNA de AQP5. En los experimentos de qPCR realizados con RNA obtenido por microdissección de epitelio se observa una tendencia similar. El análisis cualitativo de cortes histológicos de biopsias pulmonares de pacientes con SS indica que la expresión de las proteínas AQP1 y AQP4 no cambia o disminuye poco respecto al tejido normal, sin embargo, AQP5 parece estar disminuida en los cortes observados.

**Conclusiones:** La expresión de AQP se encuentra modificada en el tejido pulmonar de pacientes con FP y SS, falta determinar si esta alteración juega un papel importante en la fisiopatología del daño pulmonar secundario a SS.

## P15

### Escleroderma: ¿es una enfermedad Th17? Caracterización del perfil de células T CD4+ en pacientes con escleroderma generalizada.

Rodríguez-Reyna, TS <sup>(1)</sup>, Furuzawa-Carballeda, J <sup>(2)</sup>, Vargas-Rojas, MI <sup>(3)</sup>, Fajardo-Contreras, LD <sup>(4)</sup>, Díaz-Zamudio, M <sup>(5)</sup>, Cabiedes-Contreras, J <sup>(6)</sup>, Llorente-Peters, L <sup>(7)</sup>,

<sup>(1-7)</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, SSA, México

**Introducción:** La escleroderma generalizada (EG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por fibrosis y vasculopatía. Las células T son impor-

tantes en su inmunopatogenia, sin embargo el paradigma Th1/Th2 no explica la patogenia de esta enfermedad. Las células Th17 tienen un perfil de citocinas (IL-17A, IL-1 e IL-6) proinflamatorio y profibrótico. En pacientes con EG existe evidencia de incremento de IL-17, IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  y hay experimentos que demuestran disminución de fibrosis al bloquear a la IL-1. Esto sugiere que la EG puede ser una enfermedad de tipo Th17.

**Objetivos:** Cuantificar las subpoblaciones de células T CD4<sup>+</sup> en pacientes con EG y determinar su correlación con variables clínicas.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 106 pacientes con EG. Se les realizó evaluación clínica y se tomó una muestra de sangre venosa para BH, creatinina, ANAs, anticuerpos específicos para escleroderma y para aislar células mononucleares (CMSP) que se tiñeron con los anticuerpos monoclonales anti CD4-PECy, CD14-FITC y con los anticuerpos ficoeritrinados IFN- $\gamma$  (para Th1), IL-4 (para Th2), IL-17 (para Th17) y FOXP3 (para células T reguladoras -Treg-). Los subtipos de células T CD4<sup>+</sup> se analizaron por citometría de flujo con un FACScan. Como controles para los subtipos de células T, se aislaron CMSP de sujetos sanos, con OA, AR activa y LEG activo. Para determinar si había liberación espontánea de las citocinas, se cultivaron las CMSP de sujetos sanos, con OA, AR activa, LEG activo y EG durante 24 horas en medio de cultivo libre de suero y se cuantificaron los subtipos de células T como se describió previamente.

**Resultados:** La tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes. Los pacientes con EG tienen mayor número de células Th17 ( $p < 0.001$ ) y Th1 ( $P = 0.01$ ) que los controles. Los pacientes con EG difusa tienen mayor número de células Th2 ( $P = 0.03$ ) que los controles. Todos los pacientes con EG tienen menor número de células Treg que los controles ( $P = 0.001$  y  $p < 0.001$ , respectivamente). No hubo diferencias en los subtipos de células T CD4<sup>+</sup> al comparar por otras características clínicas. Los estudios en muestras cultivadas durante 24 horas mostraron resultados similares.

**Discusión:** Los pacientes con EG tienen mayor número de células Th17 y Th1 que los controles. El número de células Treg es menor en pacientes que en controles. Esto puede reflejar alteraciones en el balance de la respuesta inmune. Estos resultados apoyan la teoría de que la EG puede ser una enfermedad mediada por células Th17.

## P16

### Diferencias clínicas en síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario (SAFP) de inicio tardío vs. temprano.

Medina-García, G (1), Vera-Lastra, O (2), Jara-Quezada, L (3), Saavedra-Salinas, M (4)

(1-4) HECMR, IMSS

**Introducción:** Las diferencias en el curso clínico de pacientes con inicio tardío vs. temprano en enfermedades reumáticas autoinmunes sugieren diferentes formas de expresión clínica de acuerdo a la edad. Este aspecto no ha sido analizado en el Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario (SAFP).

**Objetivo:** Evaluar las diferencias clínicas en pacientes con SAFP de inicio tardío vs temprano.

**Pacientes y Métodos:** Se estudiaron 60 pacientes con SAFP de acuerdo a criterios de Sapporo divididos en Grupo 1, inicio tardío (diagnóstico  $\geq 45$  años de edad) y Grupo 2, inicio temprano (diagnóstico antes de 45 años de edad). Se revisaron los expedientes clínicos para determinar las características demográficas y manifestaciones clínicas. Análisis estadístico: estadística descriptiva, medidas de tendencia central, pruebas de T de Student y Chi cuadrada.

**Resultados:** Se encontraron 15 pacientes con inicio tardío y 45 de inicio temprano, el 80% fueron mujeres. La media de edades de inicio del SAFP en el grupo 1 y 2 fue de  $51.8 \pm 8$  vs  $30.4 \pm 6.9$  años ( $P = .0001$ ); tiempo de evolución  $7.9 \pm 6.1$  vs  $7.9 \pm 4.9$  ( $P = NS$ ). Las manifestaciones clínicas ini-

ciales más frecuentes al inicio fueron el evento vascular cerebral (EVC) y la trombosis venosa profunda. El 73% de pacientes de inicio tardío presentaban uno o más factores de riesgo cardiovascular al inicio del padecimiento en contraste con el 31% en el de inicio temprano. ( $P=0.006$ ). En el grupo 1 el daño orgánico se observó en un paciente debido a trombosis mesentérica (TMS); alteración funcional en 5 pacientes: Hipertensión arterial pulmonar leve (HAP):3, úlceras crónicas de la piel (UCP) y secuela postflebitica (SP):1, lateropulsión:1. En el grupo de inicio temprano el daño orgánico se observó en 5 pacientes:TMS:1, pérdida de una extremidad:2, infarto del miocardio:1, ceguera mono-ocular:1; alteración funcional en 14 pacientes: SP: 3, UCP:4, parálisis facial central:3, hemiparesia:2, paraparesia: 1, HAP moderada: 1. A pesar de los factores de riesgo cardiovascular la prevalencia de EVC fue similar en ambos grupos (5/15 vs 15/45).

**Conclusiones:** El SAFF de inicio temprano presentó mayor daño orgánico independiente del tiempo de evolución de la enfermedad. El SAFF de inicio temprano parece tener un curso más agresivo.

## P17

### Efecto de ezetimibe más pravastatina en la disfunción endotelial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Vera-Lastra, OL<sup>(1)</sup>, Méndez-Flores, S<sup>(2)</sup>, Calderón-Aranda, E<sup>(3)</sup>, Medina-García, G<sup>(4)</sup>,

<sup>(1-2)</sup> Depto. de Medicina Interna del Hosp. Especialidades Dr. A. Fraga Mouret, CMN "La Raza", <sup>(3)</sup> División de Cardiología Hosp. Especialidades Dr. A. Fraga Mouret CMN "La Raza", <sup>(4)</sup> U. Investigación en Epidemiología, Hosp. Especialidades Dr. A. Fraga Mouret, CMN "La Raza", México D.F.

**Introducción:** Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) tienen un elevado riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), no explicado por los factores de riesgo convencionales. En pacientes con LES sin otros factores de riesgo cardiovascular existe disfunción endotelial (DE), como un proceso temprano de aterosclerosis; por lo que se requieren estrategias de prevención de ECV en estos pacientes. El tratamiento combinado de ezetimibe y estáticas puede tener un efecto benéfico semejante al reportado en otros grupos de pacientes sin enfermedades autoinmunes con manifestaciones de aterosclerosis clínica.

**Objetivo:** Medir el efecto del ezetimibe más pravastatina después de 12 meses de tratamiento en pacientes con LES sobre la función endotelial.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio antes y después, abierto, que evaluó eficacia de tratamiento; se estudiaron 22 pacientes (21 mujeres y 1 hombre) con edad promedio  $40 \pm 5$  años y diagnóstico de LES a quienes se evaluó vasodilatación mediada por flujo (VDMF) con ecografía doppler de la arteria braquial para la DE, basal y después de 12 meses de tratamiento con pravastatina 40 mg/día más ezetimibe 10 mg/día, además del perfil de lípidos: colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL) colesterol LDL (C-LDL) y proteína C reactiva (PCR) sérica. También se evaluaron efectos adversos de los medicamentos mediante pruebas de función hepática.

**Resultados:** Después de 12 meses de tratamiento con pravastatina y ezetimibe se encontró una mejoría del promedio en la VDMF de 10.64% IC 95% (7.58-13.58)  $p < 0.001$ , con mediciones basales de  $7.58 \pm 3.21$  y posterior a doce meses del seguimiento de  $18.22 \pm 5.828$   $p < 0.001$ . El CT total disminuyó de  $201.39 \pm 58.97$  mg/dl a  $158.06 \pm 50.13$  mg/dl ( $p < 0.01$ ), C-LDL:  $125.78 \pm 44.47$  mg/dl a  $78.89 \pm 32.9$  mg/dl ( $p < 0.001$ ), C-HDL: aumentó de  $49.0 \pm 16.8$  mg/dl a  $52.22 \pm 13.89$  mg/dl ( $p = 0.077$ ); y la concentración de PCR disminuyó en promedio  $2.11$  mg/L, IC 95%:  $0.908 - 3.32$  ( $p = 0.002$ ). Los medicamentos fueron bien tolerados.

**Conclusiones:** La terapia combinada con ezetimibe más pravastatina en pacientes con LES mejoró en forma significativa la VDMF, disminuyendo así la disfunción endotelial como manifestación inicial de la aterosclerosis, así como el perfil de los lípidos.

## P18

### Polimorfismos PvuII y XbaI del gen receptor de estrógenos $\alpha$ en mujeres mexicanas posmenopáusicas con y sin osteoporosis.

Salazar Páramo, M<sup>(1)</sup>, Regla, JA<sup>(2)</sup>, Gámez Nava, JI<sup>(3)</sup>, González López, L.<sup>(4)</sup>, Aguilar Chávez, EA<sup>(5)</sup>, Durán González, J<sup>(6)</sup>, Rojo Contreras, J.<sup>(7)</sup>, Celis A.<sup>(8)</sup>, Sánchez López, JY.<sup>(9)</sup>, Perea, J.<sup>(10)</sup>, Ibarra, B.<sup>(11)</sup>,

<sup>(1)</sup> Div. Investigación IMSS; CUCS, UdeG, <sup>(2)</sup> CIBO, IMSS., <sup>(3)</sup> UI MEC, HE, CMNO, IMSS., <sup>(4)</sup> HGZ 110, IMSS, <sup>(5)</sup> UI MEC, HE, CMNO, IMSS., <sup>(6)</sup> CIBO, IMSS, <sup>(7)</sup> Posgrado, Univ. de Colima, <sup>(8)</sup> UI MEC, HE, CMNO, IMSS; Salud Pública UdeG, <sup>(9)</sup> <sup>(10)</sup> <sup>(11)</sup> CIBO, IMSS.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por reducción en la densidad mineral ósea (DMO), y riesgo elevado de sufrir fracturas. Los estrógenos juegan un papel en el recambio óseo y previenen la baja DMO en mujeres posmenopáusicas. Los efectos de los estrógenos son regulados por receptores (RE- $\alpha$  y RE- $\beta$ ) El gen que codifica para el RE- $\alpha$  está localizado en el cromosoma 6q25.1. Los polimorfismos (PM) PvuII-T-C (-397) y XbaI A-G (-351), de este gen se asocian con baja DMO.

**Objetivo.** Determinar las frecuencias genotípicas (FG) y alélicas (FA) de los PM PvuII y XbaI del gen RE- $\alpha$  y asociar con la medición de la DMO en mexicanas posmenopáusicas.

**Material y método.** Se estudiaron 93 mujeres con OP y 95 sin OP. El diagnóstico se hizo midiendo la DMO evaluada en columna lumbar (L2-L4). El ADN genómico fue aislado a partir de sangre periférica. Utilizando PCR se amplificó un fragmento de 255 pb, que incluye los 2 PM analizados.

**Resultados.** FG: PvuII -> DMO baja (B) TT 0.409, TC 0.441, CC 0.150 y DMO normal (N) TT 0.453, TC 0.368, CC 0.179; para XbaI -> DMO B, AA 0.742, AG 0.172, GG 0.086 y DMO N, AA 0.768, AG 0.168, GG 0.064. FA: PvuII -> DMO B, T 0.629, C 0.371 y DMO N, A 0.637, G 0.363. XbaI -> DMO B, A 0.828, G 0.172 y DMO N, A 0.853, G 0.147.

**Conclusiones.** No se observaron diferencias respecto a las distribuciones genotípicas y alélicas. No se identificó asociación de los polimorfismos PvuII y XbaI del gen RE- $\alpha$  con OP en mexicanas posmenopáusicas.

## P19

### Los polimorfismos 4G/5G, -844 G/A Y Hind III C/G en el gen PAI-1 son marcadores de susceptibilidad para lupus eritematoso generalizado en mestizos mexicanos.

Palafox-Sánchez, C<sup>(1)</sup>, Padilla-Gutiérrez JR<sup>(2)</sup>, Valle, Y<sup>(3)</sup>, Vázquez-Del Mercado, M<sup>(4)</sup>, Orozco-Barocio G<sup>(5)</sup>, Muñoz-Valle JF<sup>(6)</sup>,

<sup>(1-4)</sup> IIRSME, CUCS, UdeG, <sup>(5)</sup> Hospital General de Occidente, SSJ, <sup>(6)</sup> IIRSME, CUCS, UdeG

**Introducción.** El LEG es una enfermedad autoinmune, caracterizada por producción de autoanticuerpos dirigidos contra componentes nucleares de la célula. Se ha descrito que los pacientes con LEG desarrollan fenómenos trombóticos de un 10 - 20%. En el contexto del fenómeno trombótico se ha implicado a la vía fibrinolítica, donde participa activamente el PAI-1 y se ha sugerido que las concentraciones plasmáticas de PAI-1 son dependientes de la variabilidad genética, por lo que se han asociado a los polimorfismos 4G/5G, -844 G/A, y Hind III C/G con variaciones de su expresión.

**Material y Métodos.** Se seleccionaron 76 CCS y 76 pacientes con LEG. Los polimorfismos del gen PAI-1 se analizaron mediante PCR-RFLP. A los pacientes con LEG se aplicó el índice de actividad Mex-SLEDAI, así como el índice de cronicidad SLICC. El análisis estadístico se realizó con los programas MedCalc y Epi Info. Los haplotipos se infirieron con el programa Arlequin 3.0. El DL por pares de sitios fue estimado de acuerdo a la corrección de la fórmula de Lewontin (D').

**Resultados.** Los polimorfismos estudiados en el grupo control se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ ). Las frecuencias genotípicas para el polimorfismo **4G/5G** en LEG fueron 46% (4G/4G), 37% (4G/5G), 17% (5G/5G), mientras en CCS fueron 12% (4G/4G), 42% (4G/5G), 45% (5G/5G) [ $p = 0.0000005$ ,  $OR = 10.47$ , I.C. (95%) = 3.6-31.4]. Respecto al polimorfismo **-844 G/A** las frecuencias genotípicas en LEG fueron 34% (G/G), 51% (G/A), 15% (A/A), mientras en CCS fueron 54% (G/G), 38% (G/A), 9% (A/A) [ $p < 0.05$ ,  $OR = 2.2$ , I.C. (95%) = 1.1-4.4]. Sin embargo, para el polimorfismo **Hind III C/G** no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos de estudio ( $p > 0.05$ ). Además, se determinó el desequilibrio de ligamiento (DL) por pares de sitios, demostrándose desequilibrio de ligamiento para los tres *loci*. Las frecuencias haplotípicas de ambos grupos presentaron significancia ( $p < 0.00005$ ) y se determinó como haplotipo de riesgo al 4G/G/C con mayor frecuencia en LEG que en CCS [22% vs 3%,  $p = 0.006$ ,  $OR = 8.47$ , I.C. (95%) = 2.5-28.6]. Es importante destacar que los pacientes con LEG portadores de los genotipos 4G/4G, -844 G/G y **Hind III C/C** mostraron un mayor puntaje para el índice Mex-SLEDAI, así como mayor actividad renal.

**Conclusión:** Los polimorfismos 4G/5G y -844 G/A son marcadores de susceptibilidad para LEG. Sin embargo, el análisis de reveló que el haplotipo de riesgo 4G/G/C confiere ocho veces mayor susceptibilidad a LEG en Mestizos Mexicanos.

## P20

### Utilidad de los ANCA en un centro de referencia de tercer nivel.

Villa, AR <sup>(1)</sup>, Flores-Suárez, LF <sup>(2)</sup>,

<sup>(1-2)</sup> INCMNSZ

En la práctica general, los ANCA tienen uso extenso, pero desempeño pobre. Informamos de las propiedades de ANCA durante un año en un centro de referencia (IFI y ELISA vs proteinasa-3 (PR3-ANCA) y mieloperoxidasa (MPO-ANCA) de septiembre 2006-agosto 2007). Se definieron dos grupos: AASV y enfermedades hepáticas e intestinales asociadas a ANCA (grupo GI). El resto tenía enfermedades no relacionadas. Para los pacientes con  $> 1$  prueba efectuadas, solo una se seleccionó. Valores de corte: IFI  $\geq 1:40$ , PR3 y MPO-ANCA,  $> 3.5$  and  $> 9.0$  U/mL. Se construyeron tablas de contingencia para cada grupo (o ambos) vs. cada método y sus combinaciones. Se solicitaron 1049 pruebas en 962 individuos; 520 (50%) fueron de pacientes de nuestra institución con datos clínicos completos. Cuando una sola prueba por paciente se consideró se analizaron 410 pacientes. Hubo 49 pacientes con AASV, 145 con enfermedades hepáticas o gastrointestinales y 216 con condiciones no asociadas con ANCA. Se efectuó IFI en 384, PR3-ANCA en 86 y MPO-ANCA en 92. C-ANCA positivos: 186 muestras (49%), P-ANCA: 53 (14%), atípicos (X-ANCA): 1 ( $< 0.5\%$ ), doble positivos: 79 (20.5%, con 5 C-ANCA + P-ANCA y uno P-ANCA + X-ANCA); IFI negativa: 65 (17%). Los PR3-ANCA fueron positivos en 21 (24%) y MPO-ANCA en 5 (5%).

Método	Grupo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
IFI <sup>a</sup>	AASV	86%	18%	13%	89%
ELISA <sup>b</sup>	AASV	54%	82%	64%	69%
IFI + ELISA <sup>c</sup>	AASV	86%	23%	14%	92%
IFI <sup>a</sup>	GI	90%	21%	41%	77%
IFI + ELISA <sup>c</sup>	Ambos	87% <sup>6</sup>	31%	54%	72.5%

<sup>a</sup> cualquier patrón; <sup>b</sup> reactividad vs. cualquier antígeno; <sup>c</sup> usando ambos métodos (solo patrón citoplasmático o perinuclear + cualquier reactividad antigénica).

En 46% IFI fue falsa positiva, lo que explica que la combinación de ambos métodos redujo poco esta cifra. La prueba de ELISA tuvo el mejor desempeño. Sin embargo, se halló un uso de IFI. Además se requiere redefinir el término de ANCA, limitándolo a aquel que reconoce MPO y PR-3 como antígenos. Los hallados en otras condiciones quizá deban llamarse anticuerpos específicos contra neutrófilos (NSA) o anticuerpos que reconocen

neutrófilos (NERA) (por sus siglas en inglés). El reporte bajo tales definiciones podría influir en mejor desempeño de la verdadera prueba de ANCA. En nuestro centro necesitamos establecer valores de corte estrictos y proponer indicaciones para evitar el uso indiscriminado de estas pruebas en un centro de referencia.

## P21

### Asociación entre manifestaciones clínicas y requerimiento de cirugía cardiovascular en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan.

Martínez L. A. <sup>(1)</sup>, Miranda I. <sup>(2)</sup>, Amezcua-Guerra L.M. <sup>(3)</sup>,

<sup>(1-3)</sup> Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

La complicación grave más frecuente en el síndrome de Marfan (SM) es la dilatación y disección aórticas. No están definidos los predictores clínicos asociados a requerimiento de cirugía cardiovascular en población pediátrica

Estudio de casos y controles en una población de pacientes con SM de acuerdo a la nosología de Gante. Se incluyeron 30 pacientes con SM menores de 18 años de edad. Las manifestaciones clínicas evaluadas corresponden a cada uno de los criterios mayores y menores de Gante. Se consideró como desenlace primario la indicación de manejo quirúrgico cardiovascular por dilatación progresiva del aparato valvular y/o aorta, o bien insuficiencia valvular grave.

Los datos se expresan como promedios  $\pm$  desviación estándar y como proporciones. Se descartó distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se realizaron las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y exacta de Fisher para analizar las diferencias entre los niños que requirieron manejo quirúrgico y los que no, según correspondiera. Significancia  $p < 0.05$ .

Se analizaron 30 pacientes (edad  $13.43 \pm 3.8$  años, 17 hombres), de ellos, 9 pacientes tienen indicación de manejo quirúrgico cardiovascular. No hubo diferencias significativas entre los pacientes que ameritan manejo quirúrgico y los que no en sus características demográficas. Se encontró diferencia para la hiperextensión del pulgar hacia alguno de los antebrazos ( $OR 11.96$ ,  $IC_{95\%} 0.6$  a  $233$ ), relación del segmento superior sobre el segmento inferior menor a  $0.89$  ( $OR 0.09$ ,  $0.009$  a  $0.89$ ), y presencia de criterios menores cardiovasculares ( $OR 8.8$ ,  $IC_{95\%} 0.92$  a  $83.4$ ),  $p < 0.05$  en todos los casos.

La hiperextensión del pulgar, la relación segmento superior/inferior menor a  $0.89$  y la presencia de criterios menores cardiovasculares se asocian a incremento en el riesgo de requerir manejo quirúrgico antes de los 18 años.

## P22

### Eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a severa y respuesta insuficiente al tratamiento convencional. APPROVE.

Burgos Vargas, R <sup>(1)</sup>, Pozos, J.C. <sup>(2)</sup>, Hernández R, <sup>(3)</sup>, Marines, A <sup>(4)</sup>, Irazoque, F <sup>(5)</sup>, Chavez López, M <sup>(6)</sup>, Valadés, M <sup>(7)</sup>, Tereán, L <sup>(8)</sup>, Clemente, V <sup>(9)</sup>, Espinoza J <sup>(10)</sup>, García, C <sup>(11)</sup>,

<sup>(1)</sup> Hospital General de México, <sup>(2)</sup> Abbott Laboratories de México, <sup>(3)</sup> Hospital Regional ISSSTE, León Gto., <sup>(4)</sup> Centro Hospitalario La Concepción. Saltillo, Coahuila, <sup>(5)</sup> CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. México DF, <sup>(6)</sup> Hospital Centenario Miguel Hidalgo, Ags., <sup>(7)</sup> Hospital Regional ISSSTE, Matamoros, Tamaulipas., <sup>(8)</sup> Practica Privada, Morelia, Mich., <sup>(9)</sup> Clínica de Artritis, Reumatismo y Osteoporosis, Centro Médico San José, Monclova Coahuila., <sup>(10)</sup> Practica Privada, Reynosa Tamps, <sup>(11)</sup> Centro de Enfermedades Reumáticas, México DF.

**Objetivo:** APPROVE es un estudio abierto, multicéntrico postmerca-deo cuyo objetivo principal es establecer si los pacientes con Artritis Psoriásica (PsA) activa de moderada a severa intensidad, responden adecuadamente al

agregar Adalimumab a su tratamiento convencional, en los casos en los que éste haya sido insuficiente para controlar la enfermedad.

**Métodos:** Se enrolaron 54 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión los cuales recibieron Adalimumab 40mg SC cada dos semanas por 24 semanas. La evaluación articular fue realizada por un reumatólogo, la evaluación de la psoriasis fue realizada por un dermatólogo.

**Resultados:** El promedio de edad fue 45.8 años y 5.6 años de padecer APs, el 68.1% tomaban al menos un AINE y el 80.9% tomaba al menos un FARME de los cuales el 70% tomaba metotrexate. El DAS28 promedio al iniciar el estudio fue 5.02, en promedio 11 articulaciones adoloridas y 8 inflamadas. El 68% de los pacientes al iniciar el estudio tenían más del 3% de superficie corporal afectada por psoriasis, de los cuales, 47% tenían más del 20% de superficie corporal afectada por psoriasis; de acuerdo a la evaluación global del médico (PGA) de las lesiones cutáneas por psoriasis, el 63.8% de los pacientes tenían lesiones de moderadas a severas al iniciar el estudio. La disminución en el DAS28 fue significativa desde la semana 6 en donde se pudo observar un cambio en la media de -2.8 puntos (DAS28 medio en la basal 5.3 (SD±1.07) vs 2.5 (SD±1.31) a la semana 6,  $p<0.001$ ), a la semana 24 el cambio medio en el DAS28 fue de -3.5 puntos, el DAS28 medio a la semana 24 fue de 1.8 (SD±1.00) vs. el DAS28 medio basal,  $p<0.001$ . A la semana 24, el 80% (36/45) de los pacientes se encontraban en remisión clínica (DAS28≤2.6). El número de articulaciones adoloridas disminuyó de una media de 10 (SD±6.06) en la basal a 3 (SD±4.3) articulaciones adoloridas en la semana 6 ( $p<0.05$ ) y a una media de cero (SD±1-2.5) en la semana 24 ( $p<0.001$ ). El número de articulaciones inflamadas disminuyó de una media de 8 (SD±3.9) en la basal a 1 (SD±3.0) en la semana 6 y cero (SD±1.06) a la semana 24,  $p<0.05$  y  $p<0.001$  respectivamente. Al finalizar el estudio el 76% de los pacientes tuvieron la piel "Limpia" o "Casi limpia" de acuerdo al PGA realizado por el dermatólogo.

**Conclusión:** Adalimumab es eficaz para el tratamiento de la APs en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, logrando una respuesta significativa desde la semana 6 de tratamiento tanto en el componente articular como cutáneo de la artritis psoriásica.

## P23

### Participación de HIF-1 alfa en la expresión de VEGF en biopsias renales de niños con nefritis lúpica tipo IV y su asociación con la evolución clínica.

Márquez M<sup>(1)</sup>, Sánchez A<sup>(2)</sup>, Calleja R<sup>(3)</sup>, Matamoros T<sup>(4)</sup>, Solís V<sup>(5)</sup>, Huerta Y<sup>(6)</sup>

(1-6) CMN la Raza IMSS

**Objetivo:** Determinar si HIF-1 $\alpha$  participa en la regulación de la expresión de VEGF en las biopsias renales de niños con nefritis lúpica clase IV y cuál es su asociación con las alteraciones renales.

**Material y métodos:** Se obtuvieron 18 bloques de parafina de biopsias renales de pacientes pediátricos, con LES y nefropatía clase IV así como 5 controles sanos. Se realizó inmunohistoquímica para evaluar la expresión de HIF-1 $\alpha$  y VEGF, y a partir de las inmunotinciones se realizó el análisis densitométrico. Se revisaron los expedientes de los pacientes para valorar las condiciones clínicas al momento de la biopsia. Se elaboró una base de datos y la información se procesó con el programa de análisis estadístico Prisma®. Los datos se presentaron mediante medias aritméticas de cada grupo y desviación estándar. La evaluación de la diferencia en la densidad de expresión de las reacciones inmunohistoquímicas, se realizaron mediante ANOVA de una vía, considerándose como significativa  $p\leq 0.05$

**Resultados:** Se mostró la densidad de la expresión de HIF-1 $\alpha$  y VEGF en los túbulos contorneados de las biopsias con nefritis lúpica clase IV comparado con los controles sanos, encontrando VEGF alto y menor expresión de HIF-1 $\alpha$  ( $p<0.0001$ ) en tanto que en los glomérulos mostró la misma distribución con una menor expresión de HIF-1 $\alpha$  ( $p<0.0403$ ). Los resultados del análisis densitométrico demostró que existe una correlación entre la expresión de HIF-1 $\alpha$  y VEGF (Pearson  $r = 0.7325$ ,  $p = 0.0029$ ,  $R = 0.5365$ ).

Las alteraciones renales del grupo de VEGF con baja expresión presentaron un curso favorable, con menores cifras de proteinuria, hipertensión arterial, sin presencia de hematuria macroscópica, síndrome nefrótico, falla renal o IRC. En contraste, el grupo de VEGF alto presentó mayor frecuencia de alteraciones renales, presencia de hematuria macroscópica, proteinuria en rangos elevados, síndrome nefrótico/nefrítico, hipertensión arterial, así como 1 paciente que evolucionó a falla renal concluyendo en IRC.

**Conclusiones:** Existe una correlación entre la expresión de HIF-1 $\alpha$  y VEGF, lo cual sugiere HIF-1 $\alpha$  puede estar regulando la expresión de VEGF de manera transcripcional en esta enfermedad, asociando este hecho con mayores alteraciones renales lo cual sugiere la participación de HIF-1 $\alpha$  y VEGF en la fisiopatología de la nefritis lúpica en niños y por primera vez se muestran en tejido renal de niños con esta enfermedad.

## P24

### Seguimiento a dos años de la relación entre leptina, TNF- $\alpha$ y actividad de pacientes con artritis reumatoide (AR).

Bustos-Bahena, C (1), Xibillé-Friedmann, D (2), Hernández-Góngora, S (3), Burgos-Vargas, R (4), Domínguez-Hernández, L (5), Montiel-Hernández, J (6),

(1) Lab. Citocinas y autoinmunidad, Facultad de Farmacia, UAEM, Cuernavaca, Morelos, (2-3) Hospital General de Cuernavaca, (4) Hospital General de México, (5-6) Lab. Citocinas y autoinmunidad, Facultad de Farmacia, UAEM, Cuernavaca, Morelos

**Introducción:** En base a que diversos estudios han sugerido que las adipocitocinas (leptina y adiponectina) participan en el nivel inflamatorio de los individuos obesos, decidimos realizar un estudio longitudinal a 2 años para confirmar la utilidad pronóstica de estos parámetros inmunológicos. Previamente habíamos observado que el nivel de leptina fue significativamente mayor en los pacientes con respecto a los donadores, correlacionando levemente con la actividad. Adicionalmente, en el presente estudio se incluyó la evaluación de TNF- $\alpha$ , cuya participación durante el desarrollo de la patología ha sido ampliamente demostrada, permitiendo contextualizar los cambios en los niveles de las adipocitocinas. Con el objetivo de iniciar el estudio de las células T Th17, productoras de IL-17E, incluimos aquí la valoración comparativa de los niveles de esta citocina y su relación con la actividad de pacientes con AR.

**Objetivo:** Evaluar la relación entre las adipocitocinas (leptina y adiponectina), IL-17 y TNF- $\alpha$  con la actividad de pacientes con Artritis Reumatoide en un estudio longitudinal a 2 años.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron a pacientes con AR (ACR 1987). A los pacientes se les tomaron en dos ocasiones muestras sanguíneas: en el año 2006 y 2008 (Marzo a Agosto), y se determinó la actividad clínica según la fecha de la toma de muestra (DAS28). Posteriormente, se determinaron los niveles plasmáticos de leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$  e IL-17 mediante ELISA indirecto, empleando estándares recombinantes humanos (Leptina de Sigma Aldrich y Adiponectina, TNF- $\alpha$  e IL-17 de Peprotech). Las diferencias significativas se determinaron por t-Student y su correlación con el DAS28 fue realizado por la prueba de Spearman ( $p<0.05\%$ ).

**Resultados:** Se incluyeron 18 sueros de pacientes con AR (H/M:17/1), con una edad promedio (2006) de 45±11.6 años, ICM de 27.8±4.8, tiempo de evolución de 9±8 años y DAS28 de 4.5±2.3. Al comparar el cambio de la actividad (DAS280/DAS281) con la variación de leptina se observó una correlación positiva, siendo la  $r$  de Spearman de 0.749 ( $P=0.002$ ). La variación en los niveles de TNF- $\alpha$  también presentó una correlación con el cambio de actividad, siendo la  $r$  de Spearman de 0.549 ( $P=0.03$ ). Por el contrario, los niveles de adiponectina no mostraron correlación alguna. Queda por establecer la posible correlación con la variación de los niveles de IL-17.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que la leptina y el TNF- $\alpha$  podrían ser empleados como parámetros pronóstico durante el desarrollo de la Artritis Reumatoide en la población mexicana.