

2ª Sesión

Jueves, 21 de mayo

17. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO V158F EN EL GEN FCGR3A EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

M.J. Morales Lara, F. Pedrero Martínez, E. Soriano Navarro, V. Santaclara Maneiro, M.E. Soto Delgado, T. Espinosa Arroyo, S. Hermoso Madrid, J. Moreno Morales, M.Á. Calleja y P. Conesa Zamora

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Servicio de Reumatología, Unidad de Hospital de Día, Hospital Universitario Santa María del Rosell.

Introducción: El factor de necrosis tumoral (TNF- α) desempeña un papel central en la patogenia de la artritis reumatoide (AR). La utilización de medicamentos que bloquean selectivamente al TNF- α , como el infliximab, ha mejorado enormemente el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, alrededor de un 40% de pacientes presentan resultados clínicos negativos relacionados con la medicación por ineffectividad de las terapias. Por ello, es fundamental establecer la relación entre la presencia de variantes alélicas de los polimorfismos en estos genes y la efectividad de estas terapias; analizando su posible papel como marcadores farmacogenéticos, contribuyendo a un pronóstico de la respuesta individualizada a fármacos. La proteína codificada por el gen FcGR3A es un receptor presente en las membranas de células del sistema inmune que es capaz de unirse a la porción Fc de anticuerpos IgG como el infliximab. El polimorfismo V158F en este gen parece tener que ver con variabilidad de respuesta interindividual frente a tratamientos con anticuerpos monoclonales.

Objetivo: Evaluar la influencia del polimorfismo V158F en el gen FcGR3A en la respuesta al tratamiento con Infliximab en pacientes diagnosticados de AR. Estudio preliminar.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de AR que reciben tratamiento con Infliximab en la actualidad. La detección de los polimorfismos se realizó por PCR anidada, seguido de análisis de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) empleando la enzima de corte Nla-II. La evaluación de la respuesta al tratamiento con Infliximab se realizó a través del DAS-28 Score, según los criterios de respuesta EULAR. Para cada uno de los pacientes se recogieron los siguientes datos: demográfico (edad, sexo), respuesta (DAS-28 inicial y a los 6 meses de tratamiento con Infliximab), genotípicos (FV, FF y VV). Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron dosis de inicio con Infliximab a las 0, 2 y 4 semanas y posteriormente mantenimiento cada 8 semanas.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 28 pacientes, 85,71% mujeres y 14,28% hombres con una edad media de $58,25 \pm 14,03$ años. La distribución por genotipos fue la siguiente: FV (50%), FF (35,71%) y VV (14,28%). Los porcentajes de respuesta según el alelo estudiado se presentan en la tabla.

Al analizar los resultados obtenidos de pacientes respondedores (buena y moderada respuesta) y no respondedores (no respuesta), no se observaron diferencias significativas ($p = 0,5140$), aunque sí se observó una tendencia de que aquellos pacientes portadores del alelo F presentaban mejores tasas de respuesta.

Tabla Resumen 17

Genotipo	Moderada/Buena respuesta	No respuesta
F	67,6%	32,4%
V	59,1%	40,9%

Conclusiones: Los primeros resultados de nuestro estudio evidencian una mejor tasa de respuesta en aquellos pacientes que presentan alelo F, aunque es necesario obtener una muestra poblacional más amplia para establecer una conclusión definitiva.

18. SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: ANÁLISIS INTERMEDIO DE ENSAYOS DE LARGA DURACIÓN CON UNA DURACIÓN MEDIA DE TRATAMIENTO DE 1,5 AÑOS

R. Van Vollenhoven¹, J. Smolen², J. Gómez-Reino³, R. Blanco⁴ y F. Navarro⁵

¹Rheumatology Unit, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia. ²Division of Rheumatology, Internal Medicine III, Medical University of Vienna and 2nd Dept of Medicine, Hietzing Hospital, Viena, Austria. ³Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Marqués de Valdecilla. Cantabria. ⁵Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen de Macarena. Sevilla.

Introducción: La eficacia y seguridad de tocilizumab (TCZ) ha sido demostrada en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) en ensayos clínicos de fase 3.

Objetivos: Para una detallada evaluación de la seguridad y tolerabilidad de TCZ, se realizó un análisis intermedio de diversos ensayos de larga duración.

Métodos: Los pacientes con AR que habían completado los cuatro estudios internacionales de fase 3, aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, de 24 semanas de duración (OPTION, TOWARD, AMBITION, y RADIATE) tuvieron la opción a pasar a dos estudios de extensión abiertos, evaluando la seguridad a largo plazo de TCZ (8 mg/kg; cada 4 semanas). Los resultados de seguridad se evaluaron hasta la fecha corte, el 1 de octubre de 2007.

Resultados: Un total de 2562 pacientes (94,3%) que habían participado en los estudios internacionales pasaron a los estudios de extensión, con una mediana de exposición a TCZ de 1,5 años, y una duración acumulada de observación de 3.693,0 pacientes-año. La proporción de abandonos debida a acontecimientos adversos (AA) permaneció baja con un total de 6,2% de pacientes retirados debidos a un AA en la fecha de corte estipulada. Los AAs que más frecuentemente llevaron a la retirada fueron las neoplasias (1,1%), las elevaciones de enzimas hepáticas (1,0%), y las infecciones (0,9%). La frecuencia de AA graves fue de 13,5 (IC 95%: 12,4–14,8) y la de infecciones graves fue de 3,9 (IC 95%: 3,3–4,6) por 100 pacientes-año, sin evidencias de un aumento del riesgo en una exposición continuada a TCZ. Se notificó un descenso en el recuento medio de neutrófilos ($< 1 \times 10^9$ células/l) en un 3,8% de los pacientes; no obstante, estos descensos no se mantuvieron y no se observó una asociación clara con las infecciones graves. Las transaminasas se elevaron por encima de 3 veces el límite superior de normalidad en el 7,6% y el 2,4% de pacientes, respectivamente para GOT y GPT. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y no se observó asociación con cambios clínicamente relevantes en la bilirrubina directa. La media de los valores de colesterol total, HDL, LDL, y triglicéridos aumentó desde la primera determinación en la semana 6, y permaneció elevada con el tratamiento con TCZ continuado, pero sin incrementos posteriores en un tratamiento continuado. La tasa total de infartos de miocardio fue tan baja como 0,27 (IC 95%: 0,1–0,5) por 100 pacientes-año, y esta tasa se mantuvo estable en intervalos de 6 meses.

Conclusiones: TCZ mostró un perfil de seguridad favorable durante el período de extensión de tratamiento, con una baja frecuencia de abandonos. Los resultados de estos estudios de extensión continuarán proporcionando un mayor conocimiento sobre TCZ como una opción de tratamiento a largo plazo.

19. SEGURIDAD DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR LOS VIRUS DE LA HEPATITIS C Y B. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

J. Godó, J.L. Andreu, L. Silva, T. Otón, J. Campos, A. Prada, M. Fernández-Castro, J. Sanz y J. Mulero

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

Objetivo: Se estima que el 3% de la población general presenta una infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y el 1,5% por el virus de la hepatitis B (VHB). El uso de diferentes agentes biológicos en enfermedades reumáticas ha suscitado preocupación sobre su seguridad en la infección crónica por VHC y VHB. El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática (RS) de los datos publicados sobre seguridad de los agentes biológicos infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept en pacientes con infección crónica por VHC o VHB.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases bibliográficas Medline, Embase y Clinical Trials Registry de la colaboración Cochrane, desde 1965 hasta marzo de 2008. Se limitó la búsqueda a los idiomas español e inglés. Se utilizaron los términos VHC, VHB, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept. Se realizó una selección por pares de las referencias localizadas mediante el análisis de título y resumen, en sesiones de hasta 20 minutos de duración. Se incluyeron los artículos con uno o más pacientes en los que constara el tratamiento con un agente biológico de los señalados y al menos una de las siguientes variables de desenlace: copias virales, transaminasemia, hepatitis aguda, fracaso hepático, trasplante hepático, diagnóstico de cirrosis, diagnóstico de hepatocarcinoma o muerte. Se utilizó una hoja de recogida de datos en la que constaban características de la enfermedad reumatológica de base, del tratamiento con el agente biológico, estado hepático y de la infección viral antes del tratamiento y desenlace hepático y de la infección viral.

Resultados: Se identificaron 154 artículos sobre VHC y 46 sobre VHB. Tras la eliminación por título y resumen, se incluyeron en la RS 38 artículos sobre VHC y 18 artículos sobre VHB. Todos ellos eran comunicaciones de casos clínicos o pequeñas series de casos, a excepción de un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaba etanercept frente a placebo en la infección crónica por VHC, como adición al tratamiento estándar con interferón pegilado y ribavirina. En dicho ensayo clínico, el etanercept demostró un efecto favorable frente a placebo sobre las copias virales post-tratamiento. Se identificaron 70 casos con infección VHC (26 hombres/44 mujeres; edad media 57 años). De ellos, se comunicaron tres casos de hepatitis demostrada histológicamente entre 25 pacientes tratados con etanercept. No se observaron eventos hepáticos en 10 pacientes tratados con infliximab, en 3 pacientes tratados con adalimumab ni en 32 pacientes tratados con rituximab. Se identificaron 26 casos con infección VHB (17hombres/9 mujeres; edad media 50 años). Entre los 7 pacientes tratados con infliximab, se describen 3 reactivaciones virales con aumento de transaminasas, una elevación de transaminasas y un caso de trasplante hepático y muerte tras fallo hepático fulminante. Entre los 6 pacientes descritos con infección por VHB tratados con etanercept, se describe un caso de hepatitis. Entre los 13 pacientes tratados con rituximab e infección VHB se describen 4 casos de hepatitis fulminante y muerte, 7 casos de elevación de transaminasas y un caso de muerte.

Conclusiones: El tratamiento con agentes biológicos en pacientes con infección por VHC parece ser seguro. En cambio, el tratamiento con

agentes biológicos de pacientes con infección por el VHB se ha asociado a complicaciones hepáticas graves, incluidas la muerte o el trasplante hepático, por lo que se impone una cautela extrema a la hora de valorar terapia biológica en pacientes con infección crónica por el VHB.

20. ASOCIACIÓN DEL GEN STAT4 CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO A TRAVÉS DE DOS EFECTOS INDEPENDIENTES QUE SE CORRELACIONAN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN Y ACTÚAN ADITIVAMENTE CON IRF5 PARA AUMENTAR EL RIESGO

E. Sánchez¹, A.K. Abelson², A.M. Delgado-Vega², S.V. Kozyrev², R. Velásquez-Cruz³, N. Ericsson⁴, J. Wojcik⁵, P. Linga-Reddy², G. Lima⁶, S. D'Alfonso⁷, S. Migliaresi⁸, V. Baca⁹, L. Orozco³, T. Witte¹⁰, N. Ortego-Centeno¹¹ y el grupo AADEA, H. Abderrahim⁵, B.A. Pons-Estel¹², C. Gutiérrez¹³, A. Suárez¹³, M.F. González-Escribano¹⁴, M.E. Alarcón-Riquelme² y J. Martín¹

¹Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC, Granada. ²University of Uppsala, Uppsala, Suecia. ³Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México. ⁴Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Suecia. ⁵Merck Serono, Chemin des Mines, Geneva, Suiza. ⁶Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Ciudad de México. ⁷University of Eastern Piedmont, Novara, Italia. ⁸Rheumatology Unit, Second University of Naples, Naples, Italia. ⁹Pediatric Hospital, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. ¹⁰Medical School Hannover, Hannover, Alemania. ¹¹Hospital Clínico San Cecilio, Granada. ¹²Sanatorio Parque, Rosario, Argentina. ¹³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ¹⁴Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivo: Recientemente se ha encontrado una fuerte asociación genética entre el SNP rs7574865 del gen STAT4 con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (LES). Dicha asociación ha sido replicada en distintas poblaciones y enfermedades autoinmunes. Además se ha encontrado que la variante que confiere mayor riesgo a la enfermedad está más fuertemente asociada en individuos con LES caracterizados por la presencia de autoanticuerpos anti-ADNc, nefritis y una edad de diagnóstico menor de 30 años. Estudios replicativos y de un denso genotipado de genes en diferentes poblaciones es requerido para definir si hay más de una señal independiente que pudiera ser importante en susceptibilidad y si la asociación genética es además aplicable a todas las etnias y barreras geográficas. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue revisar la asociación genética de STAT4 usando poblaciones independientes y un gran número de SNPs diana para definir si sólo la variante rs7574865 contribuye a la susceptibilidad en STAT4.

Pacientes y métodos: Nuestro estudio incluyó 5 cohortes caucásicas procedentes de España, Alemania, Italia, Argentina y México. El genotipado de los polimorfismos se realizó mediante PCR por ensayos Taqman de discriminación alélica prediseñados. La expresión fue determinada mediante PCR a tiempo real.

Resultados: Tras analizar 30 SNPs dianas del gen STAT4 en una cohorte inicial española, observamos que las asociaciones más fuertes con LES eran con las variantes génicas rs3821236 ($P = 7,07 \times 10^{-8}$), rs7574865 ($P = 9,37 \times 10^{-6}$), rs3024866 ($P = 3,83 \times 10^{-7}$) y rs1467199 ($P = 7 \times 10^{-5}$). Todos estos SNPs fueron replicados con éxito en las otras 4 poblaciones independientes analizadas. Al realizar un análisis de independencia observamos que los SNPs rs7574865 y rs3821236 tenían un efecto genético independientes dentro del gen STAT4, confirmando cada uno de ellos el mismo riesgo predictivo para LES. Además estas dos variantes junto con el SNP rs3024866 estaban correlacionados con un aumento en la expresión de STAT4 en células de sangre periférica. Posteriormente se analizó la posible interacción génica entre los SNPs del gen IRF5 asociados con LES y estas variantes de STAT4, observándose que no existe interacción entre ellos. Lo cual sugiere un efecto aditivo entre los SNPs de ambos genes, para incrementar el riesgo de padecer LES.

Conclusión: nuestros datos confirman que el gen STAT4 tiene un papel importante en susceptibilidad al LES en diferentes poblaciones.

21. CONFIRMACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE 9 FACTORES GENÉTICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

M. Suárez Gestal¹, E. Endreffy², R. Pullmann³, J. Ordi Ros⁴, G.D. Sebastiani⁵, S. Ruzickova⁶, M.J. Santos⁷, C. Papasteriades⁸, M. Marchini⁹, F.N. Skopouli¹⁰, A. Suárez¹¹, F.J. Blanco¹², S. D'Alfonso¹³, M. Bijl¹⁴, P. Carreira¹⁵, T. Witte¹⁶, S. Migliaresi¹⁷, J.J. Gómez-Reino¹ y A. González¹

¹Hospital Clínico Universitario de Santiago. ²University of Szeged, Hungría. ³Jessenius Medical Faculty, Martin, Eslovaquia. ⁴Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁵Ospedale S. Camillo-Forlanini, Roma, Italia. ⁶Institute of Rheumatology, Praga, República Checa. ⁷Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal. ⁸Evangelismos Hospital, Atenas, Grecia. ⁹University of Milan and Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia. ¹⁰Athens University Medical School, Atenas, Grecia. ¹¹Universidad de Oviedo. ¹²C.H. Universitario A Coruña. ¹³Eastern Piedmont University, Novara, Italia. ¹⁴University Medical Center Groningen, Groningen, Holanda. ¹⁵Hospital 12 de Octubre, Madrid. ¹⁶Hannover Medical School, Alemania. ¹⁷Second University of Naples, Italia.

Objetivos: Estudios recientes han aumentado considerablemente el número de factores de susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico (LES) conocidos. Algunos ya han sido suficientemente confirmados, pero hay otros que necesitan analizarse de nuevo, porque sólo se han comunicado en un único estudio o porque los resultados son contradictorios. Nuestro objetivo ha sido examinar factores genéticos propuestos recientemente para contribuir a determinar su relación con el LES.

Material y métodos: Hemos analizado 1579 pacientes con LES y 1726 controles de 16 colecciones obtenidas en 9 países europeos. Seleccionamos el polimorfismo de una sola base (SNP) más característico para cada uno de los 10 factores genéticos. El genotipado se llevó a cabo mediante la técnica de extensión de una sola base. El análisis estadístico se realizó comparando las frecuencias alélicas entre los pacientes y los controles mediante el test de Mantel-Haenszel, que combina los efectos de las distintas colecciones de muestras. La heterogeneidad de efecto entre las colecciones de muestras fue analizada mediante el test de Breslow-Day.

Resultados: Confirmamos la asociación con LES de 9 de los 10 factores genéticos analizados: ITGAM, rs1143679 (OR = 1,70, $p = 1,1 \times 10^{-16}$); STAT4, rs7574865 (OR = 1,62, $p = 2,4 \times 10^{-12}$); C8orf13-BLK, rs13277113 (OR = 1,34, $p = 5,1 \times 10^{-7}$); TYK2, rs2304256 (OR = 0,79, $p = 2,5 \times 10^{-5}$); 1q25.1, rs10798269 (OR = 0,81, $p = 0,0001$); KIAA1542, rs4963128 (OR = 0,84, $p = 0,001$); PXX, rs6445975 (OR = 1,19, $p = 0,0038$); BANK1, rs17266594 (OR = 0,83, $p = 0,006$); y MECP2, rs17435. Este último gen está localizado en el cromosoma X, por lo que fue estudiado separadamente en mujeres (OR = 1,26, $p = 0,00085$) y en hombres (OR = 1,82, $p = 0,005$). No observamos diferencias significativas entre pacientes con LES y controles para el SNP rs509749 de LY9 (OR = 0,97, $p = 0,5$).

Conclusiones: Los factores genéticos en ITGAM, STAT4, C8orf13-BLK, 1q25.1, MECP2, KIAA1542, PXX, BANK1 y TYK2 han sido confirmados con claridad en este estudio. Los tres primeros ya estaban suficientemente demostrados con anterioridad, pero para los 6 últimos la confirmación obtenida en el presente estudio es importante para definir su participación en la susceptibilidad genética del LES. Estos resultados muestran un brillante futuro para la investigación genética ya que ponen de relieve la alta reproducibilidad lograda en los estudios de factores genéticos de LES y llevan a 13 (junto con el HLA clase II, FCgR, IRF5 y PTPN22) el número de factores genéticos confirmados en esta enfermedad.

22. BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) ¿COMPLEMENTO O MEDIDAS SENSIBLES DE INFLAMACIÓN?: RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA COHORTE DE BAJA ACTIVIDAD

I. Rúa-Figueroa¹, T. Rodríguez², M. Domínguez², O. Arencibia-Mireles³, C. Erausquin¹, S. Ojeda¹, F. Francisco¹, A. Naranjo¹, C. Rodríguez-Gallego⁴ y C. Rodríguez-Lozano¹

¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Análisis Clínicos, ⁴Servicio de Inmunología, Hospital Doctor Negrín, ³Estadística, Gobierno de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción: No se dispone de biomarcadores de actividad adecuados para el LES. A pesar de su uso clínico rutinario, la utilidad de la medición de C3 y C4 sérica es controvertida, dada su pobre correlación con la actividad del LES, particularmente en pacientes con actividad de bajo grado. Las anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a) son medidas más sensibles de activación del sistema de complemento que han sido poco estudiadas en este sentido. Lo mismo sucede con la interleuquina 6 (IL6) sérica, una citoquina proinflamatoria que juega un importante papel en la patogenia del LES y que se ha visto aumentada en el suero de pacientes con lupus activo. Otro biomarcador potencial es la PCR ultrasensible (PCRu), parámetro que, al igual que la IL6, constituye una medida sensible de inflamación.

Objetivos: Estudiar, de forma prospectiva, la posible correlación entre la actividad clínica global del LES y marcadores sensibles de inflamación (IL6 y PCRu) así como de activación del sistema de complemento (C3a, C4a, C5a) en una cohorte de baja actividad.

Métodos: en una cohorte prospectiva de 101 pacientes no seleccionados con LES sometidos a 2 años de seguimiento protocolizado se evaluó la actividad lúpica cada 6 meses mediante SLAM-R, con un total de 5 medidas por paciente. Se determinó PCRu en suero (inmunonefelometría), así como C3 y C4 (turbidimetría) en cada visita (un total cinco determinaciones para cada parámetro). Asimismo, se midieron C3a, C4a, C5a (CBA-citometría) e IL6 (por quimioluminiscencia) pero sólo en las visitas inicial y final. Asumiendo que las medidas de cada variable repetidas en el tiempo son independientes para un mismo paciente, se consideraron las correlaciones de cada variable con su medida de SLAM simultánea para cada individuo (474 medidas de PCRu y SLAM, 197 de IL6 y SLAM, 177 de C3a y SLAM, 178 de C4a y SLAM y 177 de C5a y SLAM). para explorar correlación lineal utilizando Rho de Spearman. Usamos el test de Williams para comparar correlaciones dependientes (PCRu vs SLAM e IL6 vs SLAM).

Resultados: 101 pacientes con LES, 94,1% mujeres, edad media 41,5 ± 11,7 años, duración media de enfermedad 12,1 ± 6,5 años. Un 38,6% tenían afectación renal (5% con algún grado de insuficiencia renal). SLAM medio (de las 5 medidas en cada uno de los 101 pacientes): 3,7 ± 2,9, rango 0-15. Había correlación lineal positiva débil entre PCRu y SLAM ($p = 0,004$, $r = 0,131$) y entre IL6 y SLAM ($p < 0,0005$, $r = 0,281$). No se observó correlación entre C3, C4, C3a, C4a o C5a y SLAM. La correlación SLAM vs IL6 resultó superior a SLAM vs PCRu ($p = 0,032$).

Conclusión: 1.º De todos los biomarcadores ensayados, es la medida de IL6 la que parece correlacionarse mejor con la actividad del LES, si bien la correlación resultó débil. Son pues necesarios ulteriores estudios para definir su posible utilidad como marcador de actividad en el paciente individual. 2.º Con nuestros datos, no podemos afirmar que el nivel de anafilotoxinas o los parámetros tradicionales de activación del complemento (C3 y C4) guarden relación con la actividad de la enfermedad.

23. PRECISIÓN DE LOS ÍNDICES CLÍNICOS EN LA VALORACIÓN DE LA REMISIÓN EN LA ARTRITIS REUMATOIDE FRENTE A LA ULTRASONOGRAFÍA

A. Balsa, E. de Miguel, D. Peiteado, D. Pascual-Salcedo y E. Martín-Mola

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción: La remisión es el objetivo terapéutico ideal en la artritis reumatoide (AR). En la clínica, la remisión se define por medio de índices, sin embargo se ha demostrado por técnicas de imagen muy sensibles como la ultrasonografía (US) o la Resonancia Magnética, que la mayoría de pacientes en remisión tienen actividad inflamatoria que puede pasar desapercibida.

Objetivo: Investigar la precisión de los índices utilizados en la clínica diaria para clasificar a los pacientes con AR en remisión, utilizando como patrón la ausencia de actividad inflamatoria mediante ultrasonografía (US) con Power Doppler (PD).

Pacientes y métodos: Se han estudiado 97 pacientes con AR en remisión según el criterio del médico que los trataba y 16 controles sanos. Se valoró la actividad clínica con índices articulares reducidos, obteniendo los índices DAS28 y SDAI. Se realizó una exploración US en escala de grises y con PD con un equipo Acuson-Antares con sonda 5-13 Mhz en 42 articulaciones: hombros, codos, carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, rodillas, tobillos, mediopié y metatarsofalángicas, buscando presencia de derrame articular y/o hipertrofia sinovial (HS) y señal PD, por un reumatólogo experto. El derrame y la sinovitis se diagnosticaron según las definiciones del OMERACT Group for Musculoskeletal Ultrasound. Las diferencias se analizaron mediante test paramétricos y no paramétricos y se determinó la sensibilidad (S), la especificidad (Sp) y el likelihood ratio (LR) mediante tablas 2 × 2.

Resultados: La edad media de los pacientes era de 56 ± 12 años, con una duración de la enfermedad de 5,9 ± 9,6 años, de los que 70 (72%) eran mujeres y todos estaban en tratamiento con fármacos modificadores (FAMES). La edad de los controles sanos era de 59 ± 14 años y todos eran mujeres. La media del DAS28 era de 2,12 ± 0,72 y la mediana del SDAI 4,2 (rango 1-69). Setenta y tres (75%) pacientes cumplían criterios de remisión de la ACR, 74 (76%) por el DAS28 < 2,6, 65 (67%) por el DAS28 < 2,4, 54 (56%) por el SDAI < 5 y 43 (44%) por el SDAI < 3,3. Se encontró HS en 92 (95%) pacientes y señal PD en 41 (42%). Explorando sólo las 28 articulaciones incluidas en el índice articular reducido había HS en 85 (88%) pacientes y PD en 35 (36%). En los controles se encontró HS en 14 (93%) mujeres y señal PD en 2 (13%). Había correlación, aunque débil, entre el SDAI y el número de articulaciones y el score con PD ($r = 0,27$, $p = 0,003$ y $r = 0,29$, $p = 0,002$, respectivamente), sin embargo no hubo correlación entre el DAS28 y la señal PD. No hubo diferencias en el número ni el score de articulaciones con señal PD entre los pacientes en remisión o no definida por los criterios ACR o el DAS28 (utilizando los límites 2,6 y 2,4), sin embargo los pacientes en remisión por el SDAI, tenían menos articulaciones con señal PD (mediana 0 (0-8) vs 0 (0-11), $p < 0,03$ para SDAI < 5) y (mediana 0 (0-8) vs 0 (0-11), $p < 0,003$ para SDAI < 3,3). Si consideramos "verdadera remisión" la ausencia de articulaciones con PD, no se encontraron diferencias en el DAS28 entre los que la cumplían o no (2,07 ± 0,67 vs 2,21 ± 0,79 $p = 0,49$), pero sí que hubo diferencias en el SDAI, mediana 2,3 (rango intercuartil 1-7,3) vs 5,7 (3,1-10,6), $p = 0,007$. La clasificación de remisión por un SDAI < 5 tenía una sensibilidad (S) del 65,5% (IC 95%: 52,3-76,6), una especificidad (Sp) del 55% (39,8-69,3) y un LR de 1,45 (0,98-2,15), mientras que clasificación de remisión por un SDAI < 3,3, tenía una S del 57,4% (44,2-69,7), una Sp del 74,4% (58,9-85,4) y LR del 2,24 (1,25-4,01).

Conclusiones: La remisión clínica objetivada por SDAI es el método que se acerca más al concepto de ausencia de actividad inflamatoria definida por la ausencia de señal PD en la US. Con objeto de llevar a la práctica clínica la US es necesario desarrollar índices reducidos de exploración ecográfica para remisión.

24. ARTROSIS DE MANOS DOLOROSA Y NO DOLOROSA: ESTUDIO CLÍNICO-ECOGRÁFICO

J. Usón, C. Fernández-Espartero, R. Miguélez, M.J. Martínez, J. Godó y V. Villaverde

Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid.

Introducción: La artrosis de las articulaciones interfalángicas proximales (IFPs) e interfalángicas distales (IFDs) produce dolor y discapacidad manual. Su diagnóstico y seguimiento es clínico y radiológico aunque se sabe que no existe una correlación entre el dolor y los cambios radiológicos (Rx). El estudio ecográfico (ECO) de las IFPs e IFDs puede demostrar osteofitos y erosiones no visibles por Rx, sinovitis así como lesiones del cartílago articular. Todas estas alteraciones pueden contribuir al origen del dolor.

Objetivo: 1. Describir y comparar los hallazgos clínicos, Rx y ECO de pacientes con artrosis de dedos dolorosa y no dolorosa. 2. Identificar alteraciones estructurales relacionadas con las articulaciones dolorosas.

Pacientes y métodos: El estudio fue aprobado por el comité ético local y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito. De forma prospectiva, en pacientes con artrosis de IFPs e IFDs dolorosa e indolora se realizó un estudio clínico, Rx pósterio-anterior de ambas manos y estudio ECO en un máximo de 3 articulaciones dolorosas (EVA > 3) e indoloras por paciente. Este estudio sigue abierto. Estudio Rx: El reumatólogo CFE ciego a los datos clínicos y ECO leyó las RX para la ausencia o presencia de osteofitos mediales, laterales en las falanges proximales y distales de las IFPs e IFDs, pinzamiento articular y erosión (atlas Altman OARSI, 2007). Estudio ECO (sonda lineal 7.5-14 MHz, GE Logic 9): Se realizó por el reumatólogo JU ciego a los datos clínicos y Rx y registró la presencia o ausencia de: osteofitos dorsales, mediales, laterales, palmares en las falanges proximales y distales de las IFPs e IFDs; pinzamiento articular; erosión; sinovitis; señal power doppler y visualización del cartílago en las falanges proximales.

Resultados: Hasta la fecha, se han incluido 15 paciente con 40 articulaciones dolorosas (14 IFPs y 26 IFDs) y 40 indoloras (16 IFPs y 24 IFDs). En las artrosis de mayor tiempo de evolución (> 10 años), existe una muy buena correlación Rx y ECO para osteofitos, erosión y pinzamiento articular. Mientras que las artrosis de pocos años de evolución (< 5 años) la ECO detecta significativamente más O mediales y laterales en las falanges distales y proximales de las IFPs e IFDs que la Rx (32% más, $p < 0,001$). Además, en estos pacientes, es algo más sensible que la Rx en detectar pinzamiento articular. Las articulaciones dolorosas presentan más sinovitis ECO que la exploración clínica (30% más, $p < 0,001$). Pocas articulaciones indoloras presentaron sinovitis ECO así como erosión o ausencia de visualización del C. Ninguna articulación estudiada mostró señal power doppler.

Conclusión: Los primeros resultados de este estudio sugieren que la ecografía de las articulaciones IFPs e IFDs puede ayudar hacer un diagnóstico morfológico más precoz que la RX convencional. Las articulaciones dolorosas tienen mayores cambios estructurales ecográficos y radiológicos así como sinovitis ecográfica.

25. CORRELACIÓN ENTRE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR Y BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL EN EL DIAGNÓSTICO DE ARTERITIS DE LA CÉLULAS GIGANTES (ACG)

P. Castro Pérez, I. Amil Casas, A. Rodríguez García y W.A. Sifuentes

Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid.

Introducción: La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis más frecuente en nuestro medio. Su diagnóstico plantea dificultades debido a que la prueba aceptada como "patrón oro" es la biopsia arterial, técnica invasiva y con una sensibilidad entre el 50% y el 95% según las series, por lo que planteamos la ecografía doppler (USD)

como técnica diagnóstica alternativa al tratarse de una prueba no invasiva, de bajo coste y que ha demostrado su validez y fiabilidad en diversos estudios.

Objetivo: El objetivo de nuestro trabajo es comparar la correlación entre los hallazgos ecográficos y la biopsia en el diagnóstico de ACG.

Material y métodos: Se trata de un estudio prospectivo de 23 pacientes remitidos al Servicio de Reumatología del Hospital Ramón y Cajal con sospecha clínica de ACG entre enero de 2006 y diciembre de 2008 de los cuales un 78,2% eran mujeres ($n = 18$) todos ellos con edad superior a 50 años (edad media = 76,39 años), con síntomas de cefalea temporal en el 87% de los pacientes y que en el 100% de los casos cumplían al menos 3 de los 5 criterios de la ACR para el diagnóstico de ACG. En todos ellos se realizó estudio ecográfico en 2 planos de ambas arterias temporales y de sus ramas, realizado por un único observador, así como biopsia de la arteria temporal llevada a cabo por el servicio de cirugía plástica de nuestro hospital de forma ciega. Se evaluó mediante USD el edema de la pared arterial mediante la presencia de halo hipoeoico alrededor de la luz de ambas arterias temporales y sus ramas, comparando los resultados con la presencia o ausencia de resultados anatomopatológicos sugerentes de vasculitis y se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la ecografía con respecto al resultado histológico

Resultados: En el estudio encontramos que de los 23 pacientes, 14 (60,8%) presentaban resultados positivos en la biopsia y en 16 (69,56%) la ecografía demostró la presencia de halo hipoeoico. En 6 casos (26,08%) los resultados de ambas pruebas fueron discordantes mientras que coincidieron en 17 (73,91%). De los resultados podemos concluir que: -La sensibilidad de la USD respecto al estudio histológico fue del 85,71% (IC 95%, 67,38-100%); -La especificidad fue del 55,56% (IC, 23,09-88,02%); -El VPP fue del 75% (IC, 53,78-96,22%); -El VPN fue del 71,43% (IC, 37,96-100%); -El cociente de probabilidad positivo es de 1,93 y el de probabilidad negativo es de 0,26.

Conclusiones: En nuestra serie, la sensibilidad de la USD respecto al "patrón oro" histológico es del 85,7%, un resultado mayor que en los estudios observados en la bibliografía consultada aunque su especificidad es del 55,56%, lo que nos permite inferir que en pacientes muy seleccionados, como los de nuestro grupo, con al menos 3 criterios clínicos y/o analíticos, la ecografía podría ser una técnica diagnóstica alternativa, accesible, de bajo coste y escasos efectos adversos que nos permitiría detectar a un gran porcentaje de pacientes con este tipo de vasculitis, evitando la realización de la biopsia. En cuanto a las limitaciones del estudio, atribuimos la baja especificidad en nuestra serie a que la biopsia fue unilateral y se realizó de forma ciega. Dado que la inflamación vascular en la ACG es discontinua e irregular es posible que la biopsia pueda corresponder a un área sin vasculitis. La ecografía al explorar las 4 ramas arteriales puede detectar mejor todas las zonas afectadas. Para poder establecer mejor el papel de esta técnica de imagen en el diagnóstico de la ACG, son necesarios estudios comparativos con un mayor número de pacientes y con realización de biopsia guiada ecográficamente.

26. INFLUENCIA DEL ESTADO FUNCIONAL DEL RECEPTOR BETA-2-ADRENÉRGICO EN PACIENTES CON ARTROSIS

A.M. Peiró¹, P. Giménez², M. Simón-Talero³, H. Martínez⁴, E. Montell⁴, J. Vergés⁴ y J.F. Horga¹

¹Sección de Farmacología Clínica. Hospital General de Alicante.

²CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ³CS La Florida,

Alicante. ⁴Unidad de Investigación Clínica. Departamento Médico y Científico, BIOIBERICA, S.A.

La artrosis es una enfermedad inflamatoria crónica en la que interviene factores neuroendocrinos, inmunológicos y microvasculares

en personas genéticamente predisuestas. Estos pacientes sufren una desregulación del eje hipotálamo-hipofisaria-adrenal y del sistema nervioso autónomo, hecho que podría asociarse a la disminución del número de receptores beta-2-adrenérgicos (ADRB2) en células mononucleares de sangre periférica observada en otras enfermedades inflamatorias crónicas y que se ha correlacionado con el descenso de la funcionalidad celular inmunitaria y con la actividad de la enfermedad. **Objetivos:** Se pretende establecer una relación entre el haplotipo del ADRB2 presente en pacientes con artrosis con su respuesta a la estimulación adrenérgica a través de la producción de AMP cíclico (AMPc). **Métodos:** En total, 10 pacientes con artrosis (edad media = 74 años: sexo (M/F) 2/8) y 6 voluntarios sanos fueron incluidos en el estudio. En ellos se determinó: a) La producción de AMPc linfocitario antes y después de la estimulación con isoproterenol in vitro (ISO, de 10-8 a 10-3); b) Las variantes alélicas de los aminoácidos 16, 27 y 164 del gen del ADRB2 en ADN extraído de sus linfocitos. Además, se recogieron datos clínicos de cada paciente. **Resultados:** Se encontró un descenso significativo de la producción de AMPc (pmol/mL) en pacientes con artrosis vs controles (valores medios a ISO 10-8: 26 vs 36 pmol/mL; a ISO 10-3: 18 vs 55 pmol/mL) ($p < 0,05$). En los pacientes con artrosis, aunque la respuesta del ADRB2 fue menor, no se encontró ninguna influencia de los polimorfismos analizados en el nivel de AMPc porque la frecuencia de las variantes alélicas fue similar en ambos grupos. **Conclusiones:** El estado funcional del ADRB2 puede ser un factor que influya en la respuesta inflamatoria en pacientes con artrosis.

27. EXPRESIÓN DE MARCADORES DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN MEMBRANA SINOVIAL Y CARTÍLAGO DE REPARACIÓN DE PACIENTES ARTRÓDICOS

T. Hermida-Gómez¹, I.M. Fuentes-Boquete^{1,2}, S. Díaz-Prado^{1,2}, M.C. Arufe-Gonda^{1,2}, F.J. De Toro^{1,2}, F. Galdo¹ y F.J. Blanco¹

¹Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. CIBER-BBN. Servicio Reumatología. INIBIC - Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ²INIBIC - Universidad de A Coruña.

Introducción: Las células madre mesenquimales (CMM) se han identificado en la membrana sinovial y en el cartílago articular artróticos (OA). Sin embargo, no se han realizado estudios cuantitativos de la expresión de marcadores de CMM en estos tejidos.

Objetivos: El propósito de este estudio es cuantificar y determinar la localización topográfica de la expresión de marcadores de CMM en membranas sinoviales humanas de articulaciones sanas y artróticas y en el tejido de reparación espontánea del cartílago OA.

Métodos: Las células aisladas de membranas sinoviales se caracterizaron por citometría de flujo para marcadores hematopoyéticos (CD34 y CD45) y mesenquimales (CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD117 y CD166), y se valoró su capacidad de diferenciación (condrogénesis, adipogénesis y osteogénesis). La capacidad de diferenciación condrogénica se valoró por inmunohistoquímica (proteoglicanos y colágeno tipo II), mientras que la capacidad adipogénica y la osteogénica se valoró por tinciones histológicas específicas (Oil Red O y rojo alizarina, respectivamente). La co-expresión de CD44, CD90, CD105 y CD271 se determinó por inmunofluorescencia en membrana sinovial sana y OA y en el tejido de reparación espontánea de cartílago OA.

Resultados: Más del 90% de las células aisladas de membranas sinoviales OA fueron positivas para CD44, CD73 y CD90, y negativas para CD34 y CD45. Además, fueron positivas para CD29 (85,23%), CD117 (72,35%) y CD105 (45,5%). Las micromasas analizadas mostraron que la presencia en cultivo de TGFβ3 estimula la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II. Además, los cultivos de las células derivadas de la membrana sinovial desarrollaron vacuolas lipídicas en medio de diferenciación adipogénica y depósitos cálcicos en medio de dife-

renciación osteogénica. Las células positivas para marcadores de CMM se distribuyeron difusamente en las membranas sinoviales OA. En membranas sinoviales sanas, esas células se localizaron en la subíntima. El número de células que expresaron marcadores de CMM fue mayor en las membranas sinoviales OA que en las sanas (6,1% vs 2,2%), correspondiendo el porcentaje más alto a la co-expresión de CD90/CD271 (9,8% vs 2,6%). El tejido de reparación espontáneo presentó células positivas para los antígenos CD44 (12,3%), CD90 (10,4%) y CD271 (9,9%), pero no para CD105.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que durante el proceso artrótico se produce un incremento de la presencia de CMM en membrana sinovial. La ausencia de expresión del antígeno CD105 en el tejido de reparación espontánea del cartílago articular indica que la expresión de este marcador puede ser necesaria para que la reparación espontánea del cartílago OA sea efectiva.

Este estudio ha sido financiado por la Secretaría Xeral de I+D, Xunta de Galicia PGIDITO5SAN08PR, PGIDITO4PXIC91602PN, PGIDITO4PXIC91601PN, FISCP03/00127 y FIS05/2495; Fundación Española de Reumatología.

28. LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL MODULA LA RESPUESTA INFLAMATORIA INDUCIDA POR CITOQUINAS EN CONDROCITOS HUMANOS EN CULTIVO

C. Vaamonde-García¹, M.N. Valcárcel-Ares¹, R.R. Riveiro-Naveira¹, B. Lema², F.J. Blanco² y M.J. López-Armada¹

¹Unidad de Inflamación y Envejecimiento. INIBIC-CH Universitario A Coruña. ²Laboratorio de Investigación Osteoarticular y de Envejecimiento. INIBIC-CH Universitario A Coruña.

Objetivo: La hipótesis de inflamación molecular en el envejecimiento implica que la activación molecular de genes proinflamatorios mediante vías de señalización sensibles a un estado redox alterado genera una suave respuesta inflamatoria que puede servir de puente entre el envejecimiento y patologías relacionadas con él, como la Artritis (OA). En este trabajo, estudiamos el efecto que la disfunción mitocondrial, principal fuente celular de especies reactivas de oxígeno (ROS), podría inducir sobre la respuesta inflamatoria en condrocitos humanos normales en cultivo; en concreto en la expresión de interleucina-8 (IL-8) y ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Métodos: La Antimicina A (AA; 10 µg/ml) y la Oligomicina (OLI; 10 µg/ml) fueron empleadas como inhibidores de los complejos III y V de la cadena respiratoria mitocondrial, respectivamente, para inducir un modelo de disfunción mitocondrial. IL-1β y TNFα se utilizaron como inductores de la respuesta inflamatoria. La síntesis proteica y expresión de mRNA de IL-8 y COX-2 fueron analizados por citometría y PCR a tiempo real. La prostaglandina E2 se evaluó por ELISA. Los resultados de IL-8 fueron confirmados mediante ensayo de quimiotaxis. El inhibidor de ROS, N-acetilcisteína (NAC 40mM), y el antioxidante natural Resveratrol (Resv 250mM) se emplearon en la búsqueda de mecanismos subyacentes.

Resultados: En primer lugar, analizamos si la disfunción mitocondrial inducida por AA podía modular la respuesta estimulada por IL-1β (5, 1,5 y 0,5 ng/ml) sobre la expresión de IL-8. Los resultados indicaron que el pretratamiento de los condrocitos con AA durante 1h incrementó significativamente la expresión de IL-8 inducida por IL-1β de forma dosis dependiente, a nivel de mRNA y de proteína (683,4 ± 202,3% AA+IL-1β vs 350,9 ± 129,1% IL-1β, 99,8 ± 3,3% AA, y 100% condición basal, n = 8, p < 0,01; para IL-1β 1,5µg/ml). La disfunción mitocondrial también incrementó la actividad quimiotáctica en neutrófilos inducida por citoquinas. Resultados similares se observaron a nivel proteico con 10 ng/ml TNFα (222,8 ± 19,6% AA+TNFα vs 133,5 ± 6,2% TNFα y 102,1 ± 5,4% AA, n = 4, p < 0,01). Además, el incremento en la expresión de IL-8 inducida por IL-1β fue contrarrestado por la adición de un inhibidor de ROS (76,4 ± 1,6% NAC+OLI+IL-1β vs 941,8 ± 207,9% OLI+IL-1β y 95,5 ± 3% OLI, n = 4, p < 0,01), y un an-

tioxidante natural ($137,8 \pm 48,8\%$ Resv+OLI+IL-1 β vs $727,2 \pm 139,3\%$ OLI+IL-1 β y $100,9 \pm 21,2\%$ OLI, n = 3). Finalmente, estudiamos si la disfunción mitocondrial podía modular la expresión de COX-2 inducida por IL-1 β , observando que sus niveles de expresión proteica ($1.835 \pm 200,8\%$ OLI+IL-1 β vs $540,1 \pm 160,1\%$ IL-1 β y $469,2 \pm 124,9\%$ OLI, n = 4, p < 0,001) y de su producto, PGE2 (OLI+IL-1 β : 5780 vs IL-1 β : 1188 y OLI: 3880 pg/250.000 células, n = 3) aumentaron significativamente en los condrocitos pretratados con OLI.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que la disfunción mitocondrial podría ser uno de los factores que sensibilizan al condrocito, intensificando su respuesta inflamatoria a citoquinas en la OA y en el envejecimiento.