

tivo hemos desarrollado una técnica de determinación de la DMO en las articulaciones MCF cuya reproducibilidad se expone en este trabajo.

Material y métodos: Se determinó la DMO en las 2-5ª articulaciones MCF de la mano no dominante en 16 controles sanos (3 varones) con una edad media de 49,2 años (r: 37-60). En todos los controles un mismo técnico realizó 3 mediciones en días sucesivos para calcular el coeficiente de variación intraobservador. Un segundo técnico realizó una 4ª medición en el último día para estimar la variación interobservador. Las densitometrías se realizaron mediante DEXA con un Hologic-QDR-4500 Elite. El estudio estadístico se realizó mediante SPSS versión 8.01. Como medida de precisión se utilizó el coeficiente de variación intraobservador calculando el promedio y su desviación estándar para los 16 controles intrasujeto. Para estimar el grado de error interobservador calculamos el coeficiente de correlación entre la media del primer técnico y el segundo y describimos el grado de desacuerdo con el método descrito por Bland y Altman.

Resultados: En la tabla se representan la media y rango de las DMO observadas:

Articulaciones					
DMO (g/cm ²)	Global (2ª-5ª)	2ª MCF	3ª MCF	4ª MCF	5ª MCF
Media	0,294	0,372	0,367	0,272	0,253
(rango)	(0,23-0,36)	(0,25-0,39)	(0,25-0,38)	(0,20-0,35)	(0,18-0,33)

El CV promedio de las 3 determinaciones de la DMO realizadas por el primer observador fue 0,99%. El coeficiente de correlación de Pearson para las medidas interobservador en las diferentes MCF osciló entre 0,946 y 0,979 ($p < 0,0001$). El test de Bland-Altman mostró una media de diferencias entre los observadores de 0,0015-0,0047 en las distintas MCF analizadas.

Conclusión: Los resultados obtenidos en este estudio indican que la DEXA es un método preciso, fiable y reproducible para determinar la DMO en las articulaciones metacarpofalángicas. La 2ª MCF es la articulación con mayor DMO.

18

IMPACTO DE LA ECOGRAFÍA ARTICULAR ANTE LA SOSPECHA DE POLIARTRITIS CLÍNICA Y RADIOLÓGICAMENTE DUDOSA

D. Peiteado, C. Bohórquez, M. Steinerova, R. Ghiglini, E. De Miguel y E. Martín Mola
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos: Cuantificar la utilidad de la ecografía articular en pacientes con sospecha de poliartritis, cuando la clínica, la exploración física y las pruebas complementarias no son concluyentes para realizar un diagnóstico satisfactorio, y evaluar la repercusión que esto tiene sobre el tratamiento posterior.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio prospectivo en 22 pacientes consecutivos en los que existía una sospecha clínica de poliartritis no evidenciada en la exploración, y en los que la radiología no mostraba hallazgos patológicos significativos. El estudio se realizó entre junio de 2004 y enero de 2005. Las ecografías se realizaron por un reumatólogo experto, con un equipo Logic5 pro con sonda lineal de 12 MHz, el estudio se completaba con la cuantificación de la señal power doppler en cada articulación. Se exploraron al menos 22 articulaciones (carpos, metacarpofalángicas, y metatarsfalángicas). También se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, edad de inicio de los síntomas, presencia de factor reumatoide, radiografías previas y tratamiento recibido an-

tes del estudio ecográfico, y si tras éste se modificaba el diagnóstico y/o el tratamiento del paciente.

Resultados: La edad media fue de 56 años; el 68% correspondía a mujeres y el 31% a varones (ratio 2,1:1). El tiempo de evolución de los síntomas estaba entre 2 meses y 8 años, con una media de 26,8 meses. Un 36% (8 casos) de los pacientes presentaba un factor reumatoide positivo con unas radiografías de manos y pies previas sin erosiones en todos los casos. Los diagnósticos previos fueron los siguientes: poliartralgias (27%), poliartritis crónica no erosiva (22,7%) artritis indiferenciada (18%), artrosis (13%) y 4 pacientes con otros diagnósticos (artritis por parvovirus B19, poli-mialgia reumática, reumatismo palindrómico y síndrome del túnel carpiano). Todos los pacientes recibieron AINES/ paracetamol, un 5% corticoides y un 9% FAME. La ecografía evidenció erosiones en 12 casos no diagnosticados previamente. Fue útil para cambiar el diagnóstico en un 77% de los casos, siendo el más frecuente la poliartritis simétrica erosiva (54%) seguida de poliartritis simétrica no erosiva en un 18% y un caso de artritis microcristalina. Esto supuso un cambio de tratamiento en el 63% con introducción de tratamiento de fondo en el 54% de los pacientes.

Distribución de los diagnósticos antes y después de la ecografía

Diagnóstico previo	Diagnóstico posterior			
	Poliartritis erosiva	Poliartritis no erosiva	Microcristalina	Ecografía normal
Artralgias	4	0	0	2
Artrosis	2	1	0	0
Poliartritis no erosiva	3	2	0	0
Poliartritis indiferenciada	2	1	1	0
Otras	2 (PMR, Palindrómico)	2 (STC, Parvovirus)	0	0

PMR: Polimialgia Reumática; STC: Síndrome de túnel del carpo

Conclusiones: Ante pacientes con poliartritis indiferenciadas o con sospecha de poliartritis, la ecografía ha permitido: a) descubrir erosiones no evidenciadas previamente (54% de los casos), b) cambiar el diagnóstico (77% de los pacientes), c) cambiar el tratamiento (63% de los enfermos), y d) introducir tratamiento de fondo (54%). Así pues, la ecografía modifica de forma sustancial el conocimiento y tratamiento de los enfermos con artritis.

3ª Sesión

Viernes 20 de mayo

19

CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA ENTRE EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA Y EL REUMATÓLOGO EN PACIENTES EN SITUACIÓN DE INCAPACIDAD TRANSITORIA DE CAUSA MUSCULOESQUELÉTICA

L. González-Hombrado, B. Joven, J.A. Jover*, L. Carmona** y grupo IT de Madrid
Hospital 12 de Octubre. Hospital Clínico San Carlos.

Introducción: Las enfermedades reumáticas constituyen la tercera causa de Incapacidad Transitoria (IT), la primera causa de IT de una duración mayor de 10 días y la primera causa de Incapacidad Permanente, por lo que es indispensable un diagnóstico correcto y un posterior manejo adecuado.

Objetivo: Analizar el grado de correlación entre el diagnóstico de presunción (DP) dado por el médico de atención primaria (MAP) y el diagnóstico definitivo (DD) realizado por un reumatólogo en pacientes en situación de IT de causa musculoesquelética (IT-ME).

Pacientes y métodos: Se recogieron todos los partes de IT-ME durante el periodo 1998-2001 en las áreas sanitarias 4, 7 y 9 de la Comunidad de Madrid. Se excluyeron los pacientes en IT-ME debido a un accidente laboral o no laboral así como los pendientes de intervención quirúrgica. Se dividieron los pacientes de forma aleatoria en dos grupos: grupo intervención y grupo control. El grupo intervención incluye los pacientes a los que se les ofrece de forma voluntaria consulta y seguimiento por un especialista en reumatología. Los pacientes del grupo control siguen la trayectoria habitual del sistema sanitario. Se recogieron todos los diagnósticos dados por el MAP (DP) y los realizados por el Reumatólogo (DD) según el código CIE-9. Se analizaron las diferentes patologías reumáticas encontradas y se realizó un estudio de concordancia entre el DP y el DD mediante un índice kappa.

Resultados: De una población total de 1.386.020 personas, 13.077 presentaron durante el periodo de inclusión en el estudio, al menos un episodio de IT-ME (0,94%), con un número total de 16.297 procesos analizados. 5.272 pacientes fueron incluidos en el grupo intervención, a 3.294 pacientes se les revisó en consulta (1.978 no fueron atendidos) en un total de 3.538 procesos. No existían diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas entre el grupo control e intervención: varones (51,9% en el grupo control y 51,7% en el grupo intervención), edad media (40 años en ambos grupos), autónomos (5,5% y 4,6% respectivamente). Las causas de IT-ME fueron las siguientes: lumbalgia (32,6%), patología de partes blandas y tendinitis (22%), ciática (16%), cervicalgia (9,9%), artralgias y mialgias (8,5%), artritis microcristalina (6,5%), osteoartritis periférica (1,8%), enfermedades inflamatorias (1,2%), dolor de rodilla de origen diferente a osteoartritis (0,9%) y neuropatías de atrapamiento (0,5%). La concordancia entre el DP y el DD fue perfecta en un 54,8% de los casos y aceptable en un 21%, con un kappa de 0,63. Según los diferentes diagnósticos la concordancia fue la siguiente: lumbalgia (84%), patología de partes blandas y tendinitis (86%), ciática (60%), cervicalgia (84%), artralgias y mialgias (12%), artritis microcristalina (69%), osteoartritis periférica (56%), enfermedades inflamatorias (75%), dolor de rodilla diferente a artrosis (73%) y neuropatías de atrapamiento (75%).

Conclusiones: Aunque en general la concordancia es buena, hay diferencias importantes en algunos diagnósticos como enfermedades inflamatorias, osteoartritis, ciática, neuropatías de atrapamiento y artritis microcristalina, de muy diferente pronóstico y esenciales para un adecuado manejo.

20

RESPUESTA TRANSCRIPCIONAL DEL FIBROBLASTO SINOVIAL AL ESTÍMULO CON LÍQUIDO SINOVIAL DE ARTRITIS REUMATOIDE

A. Julià, A. Bassols, L. Miquel, L. Azorin, P. Barceló y S. Marsal
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

El fibroblasto sinovial es una célula clave en la degradación tisular que se observa en la AR. A su vez, el líquido sinovial (LS) es un potente estímulo para estas células debido a la concentración local de múltiples factores solubles tales como citoquinas o quimioquinas. El objetivo de este estudio es caracterizar la respuesta primaria de los fibroblastos sinoviales al LS de AR mediante

microarrays de expresión génica y el análisis con el software CARRIE, un nuevo método computacional para detectar redes de regulación génica. Se cultivaron fibroblastos sinoviales de un paciente con artrosis y se obtuvo LS de un enfermo con AR. Tras el segundo pase de cultivo, se trataron la mitad de las células con LS. Tras 12 horas de tratamiento se aisló el RNA de ambos grupos (tratado y control) y se analizó el transcriptoma mediante los microarrays Human CodeLink 20K (3 réplicas técnicas por grupo). Tras una normalización por etapas, los valores de expresión génica se compararon en ambos grupos mediante el test t de Student, aplicando la corrección de Bonferroni para tests múltiples. Con los resultados obtenidos se determinaron las ontologías génicas diferencialmente expresadas mediante el software GOstats ($p < 1e-05$, ajuste por FDR). Tras obtener las secuencias de los promotores de los 20.000 genes representados en el microarray mediante el software PROMOSER, se analizaron aquellas redes de regulación génica predominantes mediante la estrategia binomial implementada en CARRIE ($p < 0,0001$, 2-fold change cut-off). Los genes se ordenaron según su p-valor corregido y aproximadamente 500 por grupo se usaron para determinar las ontologías génicas estadísticamente significativas. Las ontologías sobrerrepresentadas fueron "respuesta inmune", "respuesta de defensa", "respuesta a estímulo biótico", "biológico del organismo", "respuesta a estímulo biótico externo", "comunicación celular", "transducción de señal" y "actividad de citoquina". Las matrices de factores de transcripción más significativamente representadas por el tratamiento según el análisis con CARRIE se muestran en la tabla. El análisis de ontologías nos demuestra que el tratamiento con LS de AR en fibroblastos sinoviales promueve una respuesta transcripcional unívoca, correspondiente a un estímulo claramente inmunológico. El análisis de sobreabundancia de promotores nos indica que, el factor de transcripción NF-kB, es el destacado mediador de los principales mecanismos implicados en la respuesta a un ambiente tan agresivo y complejo.

21

CARACTERIZACIÓN DEL PROTEOMA DE LOS CONDROCITOS ARTICULARES HUMANOS: UN NUEVO INSTRUMENTO PARA EL ESTUDIO DE LA ARTROSIS

C. Ruiz-Romero, M.J. López-Armada y F.J. Blanco
Laboratorio de Investigación. Servicio de Reumatología. C.H. Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Introducción: El condrocito es la única célula que forma parte del cartilago articular humano y es importante en el control del metabolismo de la matriz extracelular. Actualmente hay un gran desconocimiento del proteoma del condrocito. La electroforesis bidimensional (2-DE) es una poderosa técnica para analizar mezclas complejas de proteínas y facilita su posterior estudio por la espectrometría de masas.

Objetivo: Realizar un mapa proteómico 2-DE de los condrocitos normales articulares humanos.

Material y métodos: Las células fueron aisladas de cinco cartílagos obtenidos de donantes sin historia de patología articular. Los cultivos celulares fueron empleados para obtener el extracto proteico el cual fue sometido a una electroforesis 2DE y visualizado con nitrato de plata o con la tinción azul de Coomassie. Las bandas obtenidas fueron recortadas de los geles, las proteínas fueron aisladas y analizadas usando la tecnología "peptide mass fingerprinting" (PMF)-MALDI-TOF ó MALDI-TOF/TOF. El pro-

teoma de los condrocitos fue comparado con el proteoma de otras células mesenquimales (Jurkat y células sinoviales fibroblásticas).

Resultados: Un total de 124 proteínas de 180 bandas (69%) fueron identificadas utilizando la tecnología PMF. Doce muestras que no pudieron ser reconocidas utilizando PMF fueron identificadas utilizando MALDI-TOF/TOF. El análisis final nos permitió identificar 136 bandas que representan 93 proteínas diferentes. Una significativa proporción de proteínas están involucradas en la organización celular (26%), energía celular (16%), en el transporte de proteínas (14%), en el metabolismo (12%) y en el stress celular (12%). De todas las proteínas identificadas, la catepina D, la Hsp-47, la superóxido dismutasa mitocondrial, las proteínas relacionadas con el citoesqueleto (vimentina, transgelina y destrina) y proteínas de la familia de las anexinas fueron más abundantes en los condrocitos articulares humanos que en otros tipos de células mesenquimales.

Conclusión: Como el programa metabólico está alterado en los condrocitos articulares, este mapa proteómico es un importante instrumento para investigar la patogenia y posibles dianas terapéuticas de la artrosis.

22

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO EN TRATAMIENTO CON PILOCARPINA ORAL (SALAGEN®): EVALUACIÓN PROSPECTIVA A LOS 6 MESES

M. Ramos-Casals, R. Belenguer, P. Brito-Zeron, N. Nardi, S. Aguiló y J. Font

Hospital Clínico, Barcelona, Hospital de La Ribera, Valencia.

Objetivo: Evaluar la influencia de los factores epidemiológicos, clínicos e inmunológicos del síndrome de Sjögren (SS) primario en la respuesta terapéutica a la pilocarpina oral tras un mínimo de 6 meses de tratamiento.

Metodología: Evaluamos un total de 128 pacientes con SS primario visitados consecutivamente en nuestro Servicio, de los que 18 fueron excluidos del tratamiento por presentar enfermedades activas cardiopulmonares, renales y/o gastrointestinales, mientras que otros 18 pacientes rechazaron recibir tratamiento. Tras firmar consentimiento informado, un total de 92 pacientes iniciaron tratamiento con Salagen® (1/2 comprimido -2,5 mg- de clorhidrato de pilocarpina cada 8 horas. Incrementamos la dosis de forma progresiva (2,5 mg cada dos semanas) hasta alcanzar una dosis máxima de 15 mg al día. La respuesta terapéutica se evaluó mediante cuestionarios subjetivos basados en escalas visuales analógicas (E.V.A.).

Resultados: Tras un seguimiento mínimo de 6 meses después de iniciado el tratamiento los pacientes refirieron mejoría de la xerostomía en un 74%, mejoría de la sequedad nasofaríngea en un 64%, mejoría de la xeroftalmía en un 62%, de la sequedad vaginal en un 54% de las mujeres y mejoría de la xerodermia en un 52%. No observamos diferencias estadísticamente significativas en el grado de respuesta terapéutica en función de la edad del paciente, la edad en el momento del diagnóstico del SS, el sexo o el tiempo medio de evolución de la enfermedad. La existencia de afectación extraglandular, fibromialgia o de los principales marcadores inmunológicos no influyó en el grado de respuesta terapéutica. Observamos una menor respuesta terapéutica e aquellos pacientes tratados con antidepresivos (29% vs. 77%, $p = 0,001$) o con una grave afectación glandular en la gammagrafía parotídea (grado IV) al inicio del estudio (25% vs. 78%, $p < 0,001$). En cambio, se

observó una mayor respuesta terapéutica en aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento más prolongado (9,6 meses vs. 6,7 meses en los que no respondieron, $p = 0,003$).

Conclusión: El grado de respuesta terapéutica en pacientes con SS primario en tratamiento con pilocarpina oral fue independiente de la edad del paciente, de la afectación extraglandular, del perfil inmunológico y de la coexistencia con fibromialgia. Los principales factores predictores de una baja respuesta terapéutica fueron la afectación grave en la gammagrafía parotídea pre-tratamiento y el uso concomitante de fármacos antidepresivos, mientras que la respuesta terapéutica fue mayor cuanto mayor fue el tiempo de duración del tratamiento.

23

CONDROITÍN SULFATO EJERCE EFECTOS BENEFICIOSOS SOBRE LOS MECANISMOS QUE CONDUCE A UNA REMODELACIÓN DEL HUESO SUBCONDAL EN LA ARTROSIS

J. Martel-Pelletier, J. Vergés, D. Lajeunesse, F. Mineau, P.A. Vendittoli, E. Montell, J.P. Pelletier

Notre-Dame Hospital, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, Quebec, Canadá. Bioibérica S.A, Barcelona, España.

Introducción: En la artrosis, el aumento en la remodelación del hueso subcondral se asocia al desarrollo de las lesiones del cartilago. Estos cambios están relacionados con un metabolismo alterado de los osteoblastos.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de condroitín sulfato sobre la expresión / producción de los principales factores implicados en la remodelación del hueso subcondral artrósico humano en osteoblastos.

Métodos: Se estudió el efecto de condroitín sulfato (Condro-san®, Bioibérica Farma) (200 mg/ml) en osteoblastos de hueso subcondral artrósico humano, antes y después de su estimulación con vitamina D3 (1,25 (OH) 2D3; 50 nM). Los parámetros determinados fueron: los principales factores fenotípicos, fosfatasa alcalina y osteocalcina; los mediadores de la inflamación IL-6 y COX-2; y los factores de remodelación ósea RANKL y OPG.

Resultados: Los datos mostraron que el nivel de actividad de fosfatasa alcalina por estimulación con vitamina D3 aumentó en una proporción de 1,6 respecto a los valores basales. Condroitín sulfato no modificó la liberación de osteocalcina ni de fosfatasa alcalina inducidas por vitamina D3. En cuanto a los factores metabólicos, CS no presentó ningún efecto sobre la IL-6, pero inhibió de manera significativa los niveles de COX-2 tanto basales como los estimulados por vitamina D3. En presencia de vitamina D3, condroitín sulfato incrementó la expresión y producción de OPG. Por lo que se refiere a las concentraciones proteicas, condroitín sulfato aumentó significativamente los niveles de OPG tanto en condiciones basales como en presencia de vitamina D3. Condroitín sulfato eliminó casi por completo la expresión de RANKL en condiciones basales. Cabe destacar que condroitín sulfato incrementó de forma significativa la expresión del cociente OPG/RANKL en condiciones basales. La vitamina D3 redujo este cociente, pero condroitín sulfato en presencia de vitamina D3 revirtió esta disminución.

Conclusión: Nuestros datos indican que condroitín sulfato parece no afectar demasiado la integridad celular o los marcadores celulares fenotípicos de los osteoblastos. No obstante, condroitín sulfato podría ejercer un efecto favorable sobre los cambios estructurales del hueso subcondral artrósico al aumentar el cociente OPG/RANKL, indicando un potencial efecto positivo directo.

Ciertamente, la expresión de RANKL se encuentra aumentada en osteoblastos anormales, desplazando así el equilibrio OPG/RANKL hacia la destrucción ósea. En consecuencia, nuestros resultados son de gran relevancia dado que el cociente OPG/RANKL es el que determina la magnitud de la osteoclastogénesis. Estos hallazgos explicarían los mecanismos por los cuales este fármaco podría ejercer su efecto sobre la progresión de los cambios estructurales que tienen lugar en la artrosis.

24

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y ENFERMEDAD CELÍACA

I. Calvo, B. López, M.C. Millán, A. Pereda y C. Ribes

Unidad de Reumatología y Gastroenterología Pediátrica. H. Infantil La Fe. Valencia.

Objetivo: Se estima que la prevalencia de la enfermedad celiaca (EC) en niños con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), utilizando anticuerpos antigliedina como scrining oscila según resultados en la bibliografía entre un 0,4 a un 2,5%. Estudiar la prevalencia de la EC en nuestros pacientes con AIJ.

Pacientes y métodos: De 250 pacientes con AIJ y criterios de clasificación de Durban 1997, se estudian a 190 con edades comprendidas entre 18 m y 16 años. En todos ellos se realizó como protocolo de scrining de EC, anticuerpos antigliedina (AAG) y antitransglutaminasa (ATG) y la biopsia intestinal en aquellos casos que presentaron clínica o bien formas silentes, con positividad de ambos marcadores o bien títulos altos de uno de ellos.

Resultados del protocolo:

Paciente	Edad	Sexo	Forma- AIJ	DMID-I	Biopsia intestinal
1	5	M	Oligoarticular		No realizada
2	7	F	Poliarticular		No realizada
3	5	M	Oligoarticular		No Patológica
4	4	F	Oligoarticular		Patológica
5	3	F	Oligoarticular	DMID-I	Patológica
6	2	F	Poliarticular		Patológica
7	2	F	Poliarticular		No realizada
8	3	F	Oligoarticular		Patológica
9	4	M	Poliarticular		Patológica

De 180 pacientes con AIJ 8 pacientes presentaron positividad ACG y 1 ATG. La biopsia intestinal fue realizada en 6 pacientes, revelando atrofia de vellosidades solo en cinco pacientes (3,1%).

Conclusiones: La prevalencia de la EC está incrementada en pacientes con AIJ, por lo que está justificada la realización de los AAG y ATG en estos pacientes.

25

EFICACIA Y TOLERANCIA DE LEFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS DE INICIO NO EXPUESTOS A FAME PREVIO

M. Alperi López, F.J. Ballina García, J.L. Riestra Noriega, J.A. Fernández Sánchez, P. Moreno Gil y A. Rodríguez Pérez
Hospital Universitario Central de Asturias.

Objetivos: Analizar la eficacia y tolerancia de Leflunomida y la progresión radiográfica de la enfermedad en el tratamiento de pacientes con artritis de reciente comienzo.

Pacientes y métodos: Cohorte prospectiva de 87 pacientes con artritis de inicio tratados de forma abierta con Leflunomida 20 mg/día en el Departamento de Reumatología del Hospital Central de Asturias entre junio de 2002 y noviembre de 2004. Todos los

pacientes recibieron dosis de carga. Se registraron datos clínicos (índice de Ritchie, recuento de articulaciones tumefactas, VAS de dolor, valoración global de la enfermedad por el paciente y por el médico), analíticos (VSG, PCR, FR y DAS), capacidad funcional (HAQ), calidad de vida (SF-36) y radiográficos (manos y pies).

Resultados: De los 87 pacientes (58,6% mujeres, edad media 58 años, duración media de la artritis antes del tratamiento de 17 semanas), 73 cumplían los criterios ACR para AR y 11 fueron clasificados como artritis indeterminada. Presentamos los datos de 66 y 53 pacientes que han completado 24 y 52 semanas de tratamiento, respectivamente. A las 24 semanas, se produjo una respuesta satisfactoria, estadísticamente significativa, como se muestra en la tabla.

Semana	Rigidez matutina	Índice Ritchie	NAT	Dolor (VAS)	VGE Médico	VGE Paciente	VSG	PCR	DAS original	HAQ
0	85,44	7,23	6,64	5,84	37,47	55,95	39,4	11,4	3,36	1,13
24	27,62**	3,46**	2,3**	2,92**	17,15**	30,8**	26,1**	6,4*	2,18**	0,59**

**p < 0,001; *p < 0,005

Las respuestas ACR20, 50 y 70 fueron: 75,5%, 44,2% y 24,5%, respectivamente y un 24,4% de los pacientes alcanzó una remisión completa de la enfermedad valorada por DAS < 1,6. La respuesta se mantuvo a las 52 semanas, no existiendo diferencias estadísticamente significativas respecto a los resultados a las 24 semanas. Se asoció Metotrexato por respuesta moderada a Leflunomida en el 16% de los pacientes. Resultaron no respondedores según criterios DAS original 9 pacientes (10,3%). La Leflunomida fue suspendida en 8 pacientes (9,2%) debido a efectos adversos (alteración de pruebas de función hepática, diarrea, hipertensión arterial, taquicardia, exantema, vértigo, parestesias y cefalea). Se produjo una mejoría estadísticamente significativa en los índices físico (44,93 a 63,51) (p < 0,001) y mental (71,67 a 75,34) (p < 0,05) del cuestionario SF-36 a las 52 semanas. Enfermedad erosiva fue encontrada en el 10,3% de los pacientes al inicio y de éstos 28,5% desarrollaron nuevas erosiones mientras que sólo el 3,4% de los pacientes con enfermedad no erosiva las desarrollaron. Progresión radiográfica (incremento en el índice de Larsen = 2) fue observada en el 22,5% de los pacientes a las 52 semanas.

Conclusiones: 1) Los resultados muestran que la Leflunomida es eficaz en el tratamiento de pacientes con artritis de inicio no tratados con FAME previo, produciendo una mejoría en los signos y síntomas de la artritis activa observada a las 24 semanas y mantenida a las 52 semanas. 2) La Leflunomida produce una mejoría significativa en la Capacidad funcional y en la Calidad de vida de los pacientes con artritis de inicio. 3) Nuestros datos muestran que la Leflunomida puede retrasar la progresión radiográfica en la artritis de reciente comienzo.

26

AFECTACIÓN CEREBROVASCULAR EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. EXPRESIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA EN UNA SERIE DE 126 PACIENTES

A. Robles Marhuenda, I. Pérez Valero y A. Gil Aguado
Unidad de Patología Inmune. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la manifestación trombótica arterial más frecuente y severa en pacientes con anticuerpos antifosfolípido (AAF). Dentro del espectro clínico de la ECV, particular interés tiene la isquemia cerebral silente (ICS), que ha sido identificada como un factor de riesgo para el

deterioro cognitivo y la demencia precoz. En el presente estudio se han evaluado las características clínicas y radiológicas, a través de resonancia magnética cerebral, de pacientes con ECV e ICS y síndrome antifosfolípido primario (SAFP) y secundario (SAFS); con el objetivo de identificar factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones; así como para establecer las posibles diferencias entre ambos grupos.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 126 con SAF, 36 varones y 90 mujeres. Se utilizaron los criterios de Sapporo para clasificar a los pacientes, siendo 68 SAFP y 58 SAFS. El diagnóstico de ECV fue establecido acorde a criterios clínicos [ictus o accidente isquémico transitorio (AIT)] y con métodos de imagen (TAC / RMN). La ICS fue definida, por RMN, como la presencia de áreas hiperintensas en T-2 de al menos 3 mm de diámetro, en ausencia de ictus o AIT. Se usó el Mini Mental State Examination para valorar el deterioro cognitivo. La severidad de la afectación del SAF fue evaluada con el Damage Index. Se determinaron los anticuerpos anticardiolipina (aCL), antiB2glicoproteína-I (aB2GPI) y antiprotrombina, subtipos IgM e IgG con un ELISA estándar. El anticoagulante lúpico se determinó usando dos test de screening y otro confirmatorio. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS-9. Se utilizaron los test Chi cuadrado y exacto de Fisher para determinar diferencias cualitativas. Para comparar datos cuantitativos se usaron los test de Mann-Whitney (2 grupos) y de Kruskal-Wallis (>2 grupos). El test de rangos de Spearman fue usado para la correlación estadística de los datos cuantitativos.

Resultados: Treinta pacientes (24%) tenían ECV; 18 (18%) estaban diagnosticados de SAFP y 12 (21%) de SAFS. Trece tenían isquemia miocárdica, y otros 10 habían presentado algún otro evento trombotico arterial. Se asignaron a un grupo control 45 pacientes con SAF sin antecedentes de trombosis arterial. Durante un seguimiento medio de 128 meses se observaron 89 eventos isquémicos cerebrales (27 ictus, 62 AITs). Solo 3 pacientes del grupo control presentaron un evento cerebrovascular. El 63% en pacientes sin tratamiento anticoagulante o antiagregante, el 17% en pacientes que recibían dosis bajas de ácido acetilsalicílico y un 20% en pacientes en tratamiento con dicumarínicos. Los pacientes con SAFP y ECV eran varones, de más de 50 años de edad y con títulos elevados de aCL-IgM y aB2GPI-IgM ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas con otros isotipos de aPL, AL u otros factores de riesgo para trombosis arterial (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus o corticoterapia). Los pacientes con SAFS y ECV presentaban hipertensión arterial, presentaban un alto índice de severidad y recibían corticoterapia ($p = 0,04$). La presencia de livedo reticularis, de fenómeno de Raynaud o la valvulopatía izquierda no aumentaban el riesgo de ECV en ambos grupos. Se analizaron 106 RMN cerebrales pertenecientes a 87 pacientes del grupo de estudio. En 74 (70%) de estos estudios pertenecientes a 64 pacientes se evidenciaron alteraciones significativas. Se identificaron 16 infartos corticales, 53 lesiones isquémicas periventriculares /subcorticales en sustancia blanca y 28 casos de atrofia cerebral. Veintiocho pacientes presentaban imágenes compatibles con ICS, 13 eran SAFP y 15 SAFS. La ICS se asoció con atrofia cerebral ($p = 0,014$), fenómeno de Raynaud ($p = 0,012$) y deterioro cognitivo precoz ($p < 0,05$). No se evidenció relación con ningún isotipo de aPL, enfermedad valvular cardíaca, livedo reticularis, trombosis venosas, anomalías gestacionales, el índice de severidad, el tratamiento esteroideo, o con factores de riesgo para trombosis arteriales u otras manifestaciones relacionadas con el SAF.

Conclusiones: La ECV suele afectar a varones mayores de 50 años y con otras trombosis arteriales previas; siendo infrecuente en pacientes con afectación predominante en el territorio venoso.

Los factores de riesgo para la ECV parecen diferentes en el caso de SAFP y del SAFS. La ICS es frecuente en los pacientes con SAF. Se debería valorar el uso de la RMN de manera rutinaria, especialmente en pacientes con deterioro cognitivo precoz.

27

LA INHIBICIÓN DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL (CRM) INDUCE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN CONDROCITOS HUMANOS ARTRÓDICOS

B. Caramés, M.J. López-Armada, B. Cillero-Pastor, M. Lires-Deán, B. Lema, C. Ruiz-Romero, I. Fuentes, F. Galdo y F.J. Blanco

CHU Juan Canalejo. Unidad de investigación. Sección reumatología.

Antecedentes: Es evidente que las alteraciones mitocondriales pueden contribuir a la progresión de la artrosis (OA). En este sentido, nuestro grupo recientemente ha descrito que la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) en células OA está significativamente disminuida en los complejos II y III, en relación con los condrocitos normales, al igual que el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$). Sin embargo, la posible participación de la mitocondria en la respuesta inflamatoria en el condrocito artrótico no está bien definida.

Objetivo: En este trabajo estudiamos el efecto de la inhibición de la actividad de la CRM sobre la modulación de la respuesta inflamatoria en condrocitos humanos artróticos.

Métodos: Los condrocitos humanos artróticos fueron aislados de cartilago obtenido de pacientes sometidos a cirugía para remplazamiento de cadera. Rotenona (10, 25, y 50 $\mu\text{g/ml}$), ácido 3-nitropropionico (NPA) (0,5, 2 y 10 mM), antimicina A (20, 40 y 60 $\mu\text{g/ml}$), azida sódica (2, 10, y 25 mM) y oligomicina (5, 10 y 100 $\mu\text{g/ml}$) se emplearon para inhibir los complejos I, II, III, IV o V de la CRM, respectivamente. LPS (100 $\mu\text{g/ml}$) se empleo como control positivo. La viabilidad fue evaluada usando el método colorimétrico basado en el ensayo de MTT. La expresión de ARNm para las quimioquinas y citoquinas fue analizado por ensayo de protección. La producción de óxido nítrico (NO) se evaluó por el método de Greiss y la PGE2, IL-8 e IL-6 se valoró por ELISA.

Resultados: En primer lugar, cuando se examinó los efectos individuales de la inhibición de los diferentes complejos de la CRM, nosotros observamos que la antimicina A y la oligomicina disminuyeron de forma tiempo- y dosis-dependiente la viabilidad celular (a las 48 h, 60 $\mu\text{g/ml}$ antimicina A: $52 \pm 7\%$ y 100 $\mu\text{g/ml}$ oligomicina: $42 \pm 5\%$ vs. basal 100%, $n = 6$, $p < 0,01$). Sin embargo, el resto de los inhibidores de la CRM (I, II, y IV) no modificó significativamente a ninguno de los tiempos (24, 48, y 72 h) ni dosis empleadas la viabilidad. En segundo lugar, exploramos el ARNm de citoquinas y quimioquinas y encontramos que solamente la antimicina A y la oligomicina inducía de forma dosis- y tiempo-dependiente el ARNm de las quimioquinas IL-8 y MCP-1. Otras citoquinas como son Rantes, I-309, e IP-10 no se modificaron significativamente a ninguna de las dosis ni tiempos empleados. Además, examinamos si el aumento en condrocitos del ARNm de IL-8 se correspondía con la síntesis de la proteína IL-8 y encontramos que la proteína IL-8 se inducía una vez más por antimicina A y oligomicina (a las 24 h; basal, 62 ± 14 ; antimicina A, 135 ± 34 , oligomicina, 325 ± 12 , y LPS 1122 \pm 345 $\text{pg/ml}/50.000$ células, $n = 4$). En relación con las citoquinas evaluadas nosotros encontramos que de nuevo solamente antimicina A y oligomicina indujeron de forma dosis- y tiempo-dependiente

el ARNm de las citoquinas IL-6, IL-1 β e IL-18. Otras citoquinas como IL-12, IL-10, IL-1 α o el receptor IL-1Ra no fueron significativamente modificados a ninguno de los tiempos ni dosis empleadas. Por otro lado, el resto de los inhibidores no modifico a ninguno de los tiempos ni dosis empleadas la expresión de los ARNm estudiados. Después, examinamos si el aumento en condrocitos del ARNm de IL-6 se correspondía con la síntesis de la proteína IL-6 y encontramos que la proteína IL-6 (a las 24 h; basal, 40 ± 12 ; antimicina A, 180 ± 44 , oligomicina, 425 ± 12 y LPS, 1532 ± 437 pg/ml/50.000 células, n = 4). Por último, evaluamos la producción de NO y PGE2. En relación con el NO encontramos que ninguno de los inhibidores empleados fue capaz

de modular la síntesis de NO. Sin embargo, en relación con la PGE2, describimos como la antimicina A y la oligomicina incrementaron significativamente la producción de PGE2 después de 48 h de estimulación (basal, 105 ± 15 ; antimicina A, 825 ± 34 y oligomicina, 1112 ± 325 pg/ml/50.000 células).

Conclusiones: Estos resultados muestran que la inhibición de la actividad de los complejos de la CRM induce una respuesta inflamatoria en condrocitos humanos artrósicos y que la inhibición de los complejos III y V puede ser especialmente importante en relación con la respuesta inflamatoria. Estos hallazgos pueden ayudar a entender mejor la participación de la mitocondria en la patogenia de la degradación del cartílago.