

2ª Sesión

Jueves 25 de mayo

7

LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) TRATADOS CON ANTAGONISTAS DE TNF ES INFERIOR A LA DE LOS PACIENTES CON AR NO EXPUESTOS A ANTAGONISTAS DE TNF

L. Carmona, E. Pérez Pampin, M.A. Descalzo y J.J. Gómez-Reino
Unidad de Investigación, SER. Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela.

Objetivo: La mortalidad por todas las causas esta aumentada en AR. Los datos recientes indican que los antagonistas de TNF pueden mejorar la función endotelial y vascular aunque el impacto de estos medicamentos en la mortalidad de origen es desconocido. De igual manera el impacto de los medicamentos biológicos en la mortalidad por causas infecciosas es motivo de debate. En este estudio hemos investigado en efecto de los antagonistas de TNF en la mortalidad de la AR.

Métodos: 5.341 pacientes con AR tratados con infliximab, etanercept, y adalimumab incluidos en BIOBADASER entre 1999 y Diciembre 2005 fueron estudiados. Los datos recogidos fueron genero, fecha de nacimiento y del diagnóstico, tipo de tratamiento, y fecha de fallecimiento. Para la comparación se utilizaron 2 cohortes diferentes externas no expuestas. La tasa de muerte en pacientes con AR no tratados con antagonistas de TNF se obtuvo de EMECAR que es una cohorte de pacientes que se conjuntó

en 1999 mediante selección al azar en las bases de datos de 34 unidades de reumatología que se encuentra en su 5º año de seguimiento. La muestra incluye 789 pacientes que reflejan el espectro de la enfermedad en España. La tasa de muerte y las causas de muerte se obtuvieron también de una cohorte de pacientes de un hospital universitario (HCURA) seguida desde 1986. Para la comparación se utilizaron las tasas de mortalidad estandarizadas (TME) usando como dato de referencia los datos de Instituto nacional de Estadística (INE) del año 2002, y los datos de las cohortes no expuestas cuando se indica.

Resultados: La exposición en BIOBADASER era de 10 962 pacientes años, en EMECAR 2 433 pacientes años y en HCURA 4 943 pacientes años. Ocurrieron 61 muertes en BIOBADASER (TME, referencia INE, 0,81, 95% CI 0,6-1,0), 75 en EMECAR (1,49, 95% CI 1,17-1,87) y 123 en HCUAR (1,06, 95% CI 0,86-1,29). Ocurrieron 25 muertes por infección en BIOBADASER (16,06, 95% CI 10-24), 14 en EMECAR (18,67, 95% CI 10-31) y 25 en HCUAR (19,12, 95% CI 12-28). Las TMR en BIOBADASER comparadas con las 2 cohortes no expuestas se incluyen en la tabla. El análisis preliminar indica que la reducción de la tasa de mortalidad por causas no infecciosas en BIOBADASER se debe a la disminución de los casos de muerte por causas cardiovasculares.

	Pacientes años	Muerte por todas las causas Casos observados Casos esperados	TME 95% CI	Muerte por infección Casos observados Casos esperados	TME 95% CI
*BIOBADASER referencia EMECAR	10 962	53 123,9	0,42 0,32-0,55	20 30,4	0,66 0,40-1,01
+BIOBADASER referencia HCUAR	10 962	53 79,99	0,66 0,49-08	20 20,6	0,97 0,59-1,4

Conclusión: La tasa de mortalidad en los pacientes con RA tratados con antagonistas de TNF esta disminuida por el descenso de las causas de muerte de origen no infeccioso. La mortalidad por infecciones esta aumentada en comparación con la población pero no difiere la tasa de mortalidad en los pacientes no tratados con antagonistas de TNF.

8

ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES DEL DNA MITOCONDRIAL (DNAMT) EN CONDROCITOS ARTICULARES HUMANOS: EL PAPEL DE LA ARTROSIS Y EL ÓXIDO NÍTRICO

A. Bonilla, I. Rego, E. Maneiro, M.C. de Andrés, S. Relajo, F. Galdo y F.J. Blanco

Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Unidad de Genómica. C.H. Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Objetivo: Evaluar el patrón de mutaciones del DNAMt en condrocitos articulares humanos artrósicos (OA) y normales (N), así como en condrocitos estimulados con dadores de Óxido nítrico (NO).

Métodos: Los condrocitos humanos fueron aislados de cartilago articular obtenido a partir de cabezas femorales de pacientes con artrosis que se sometieron a una cirugía para artroplastia de cadera (condrocitos OA), y de pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera (condrocitos N). Once muestras de condrocitos normales fueron incubadas con dadores de NO a diferentes concentraciones (SNP = 7 y NOC-12 = 4). El DNAMt fue amplificado a partir de 12 muestras normales, 19 muestras OA y 11 muestras estimuladas con NO, en 24 fragmentos solapados. El

producto de PCR de los 24 fragmentos fue desnaturalizado a 95° C durante 5 minutos y renaturalizado a 50° C durante 20 minutos antes de cargar las muestras en un gel desnaturalizante de poli-acrilamida/urea. Las mutaciones de DNAm fueron detectadas mediante TTGE, la cual está basada en el comportamiento de "melting" del DNA normal y mutado en un gradiente temporal de temperatura que aumenta gradualmente de forma lineal a lo largo de la electroforesis.

Resultados: Todas las muestras de DNAm de los condrocitos normales y artrósicos mostraron algún tipo de alteración. Sin embargo el DNAm de los condrocitos artrósicos mostró un mayor número de fragmentos alterados (79% vs. 50%). Los fragmentos con el mayor número de alteraciones en muestras normales corresponden a genes que codifican para diferentes tRNAs (Leucina, Glicina, Ácido glutámico, Histidina, Serina), ND1, ND4, ND4L, ND5, ND6, COIII, Cytb, ATPasa 6 y D-loop. Las muestras OA mostraron alteraciones a nivel de los mismos fragmentos que las normales; además, también mostraron modificaciones en secuencias que codifican para otros tRNAs (Valina, Lisina, Threonina y Prolina), rRNA 12S y 16S, COI, COII y ATPasa 8. Por otra parte, el SNP no indujo modificaciones en el patrón de bandas de muestras tratadas con respecto a los controles no tratados. Sin embargo, 2 de las 4 muestras tratadas con NOC-12 mostraron modificaciones en su perfil de migración con respecto a los controles no tratados: uno de ellos mostró una alta variabilidad en secuencias que codifican para algunos tRNAs (Triptofano, Alanina, Asparragina, Cisteína y Tirosina), ND2 y COI-subunidad I del citocromo-c; el otro individuo mostró modificaciones en todos los fragmentos excepto en aquellos que codifican para tRNA (Tirosina) y COI.

Conclusiones: La TTGE es una herramienta muy útil para la detección de mutaciones desconocidas en el DNAm de condrocitos articulares humanos. Los condrocitos artrósicos presentan un mayor número de fragmentos de DNAm alterados. Por su parte, el NO parece ser un posible inductor de mutaciones en el DNAm de condrocitos humanos

9

ESTUDIO COMPARATIVO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE PARACETAMOL/ TRAMADOL 325 MG/37,5 MG VS. PARACETAMOL/CODEÍNA 500/30 MG EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR CRÓNICO POR ARTROSIS DE CADERA O RODILLA; RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO DE GRUPOS PARALELOS

J. Vidal¹, G. Castillo², I. Sánchez-Magro², C. Rodríguez³, G. Jiménez³, J.A. González⁴, J. Tovar⁴ y grupo de investigadores del estudio

¹H. Guadalajara, ²Departamento Científico Grupo Grunenthal España, ³H. Virgen de la Victoria. Málaga, ⁴H. Elche. Alicante.

Introducción: En ensayos clínicos, un 40% a 60% de pacientes con artrosis no responden adecuadamente a AINEs o no los toleran. Los opioides débiles pueden ser de elección en estos casos. La asociación tramadol/ paracetamol es mejor tolerada que el tramadol solo, pero los estudios comparativos y a largo plazo son muy escasos con este tipo de fármacos.

Objetivos: Evaluar la eficacia a largo plazo de la combinación con dosis fijas de paracetamol/ tramadol 325 mg/37,5 mg vs. paracetamol/codeína 500/30 mg para el dolor crónico asociado a artrosis de cadera o rodilla en términos de control de dolor, capacidad

funcional y calidad de vida; así como comparar la seguridad y tolerabilidad de ambas combinaciones.

Método: Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado de grupos paralelos realizado para demostrar la no inferioridad de paracetamol/tramadol 325 mg/37,5 mg (Zaldiar[®]) vs. paracetamol/codeína 500/30 mg en el tratamiento del dolor crónico en la artrosis. Las dosis fueron incrementándose hasta un máximo de 8 comprimidos al día de cada combinación. El tratamiento se administró durante 12 semanas. Se incluyeron pacientes con artrosis de cadera o de rodilla (ACR), diagnosticada al menos 6 meses antes y con dolor > 40 mm en una escala visual analógica durante al menos 15 días antes del reclutamiento (a pesar de tratamiento con dosis estables de AINEs ó COX-2). La variable principal de eficacia fue el cambio de la intensidad del dolor basal en movimiento. Las variables secundarias incluían el índice WOMAC, la proporción de respondedores (reducción de la intensidad del dolor > 50% y alivio del dolor al menos satisfactorio al final del tratamiento) y la calidad de vida (SF-36 y Nottingham Health Profile). La seguridad fue evaluada mediante el registro sistemático de los efectos adversos. Se calculó un tamaño muestral en 113 pacientes por grupo para tener un poder estadístico del 80% para detectar una diferencia de 10 mm entre las medias de las puntuaciones de intensidad de dolor en la EVA, asumiendo una desviación estándar común de 25 mm con un nivel de significación bilateral del 2,5% y una tasa de abandonos del 15%.

Resultados: Se reclutaron 237 pacientes; se consideraron 236, 218 y 115 pacientes en las poblaciones de seguridad, intención de tratar y por protocolo respectivamente. Los principales resultados se resumen en la siguiente tabla:

El uso de la medicación de rescate y los cambios en las puntuaciones del SF-36 y del Nottingham Health Profile fueron similares en ambos grupos.

	Paracetamol/ Tramadol media (DE) o %	Paracetamol/ Codeína media (DE) o %	(Valor-p)
Edad (años)	63,8 (7,2)	63,2 (7,6)	0,5591
Mujeres (%)	84,6	82,4	0,6399
Abandonos (%)	39,3	37,8	
OA Rodilla (%)	85,0	83,0	
Dolor en movimiento (mm)			
Basal	63,6 (16,1)	61,4 (15,9)	
Final	35,5 (24,3)	27,1 (26,7)	
Cambio	28,0 (21,5)	34,3 (25,5)	0,1586
WOMAC dolor (mm)			
Basal	285,3 (87,3)	257,0 (94,1)	
Final	181,8 (116,5)	143,5 (116,7)	
Cambio	103,6 (111,6)	113,0 (91,0)	0,6324
WOMAC rigidez (mm)			
Basal	95,5 (49,9)	97,6 (46,2)	
Final	66,6 (50,4)	56,6 (55,1)	
Cambio	28,8 (45,6)	40,1 (48,5)	0,2417
WOMAC función (mm)			
Basal	806,8 (308,5)	760,9 (331,0)	
Final	584,3 (357,3)	490,7 (368,3)	
Cambio	222,5 (318,3)	275,4 (274,5)	0,3720
Medicación de rescate comp./día	0,77	0,72	0,7178
Respondedores (%)	48,2	54,2	0,5183
Efectos Adversos			
Al menos uno (%)	63,2	74,8	0,0551
Al menos uno relacionado (%)	57,3	73,1	0,0106
Al menos uno severo (%)	12,0	13,4	0,7330
Contipación (%)	18,0	37,8	0,0007

Conclusiones: Ambos tratamientos lograron una reducción significativa y relevante de la intensidad del dolor y un control del mismo en una proporción de pacientes importante. Los índices de WOMAC y calidad de vida mostraron mejorías relevantes, de

igual forma. Ambos tratamientos presentaron eventos adversos típicos de los opioides pero Tramadol/paracetamol fue mejor tolerado y la constipación se redujo en un 50%. La asociación de Tramadol/paracetamol es una opción útil en pacientes no respondedores a Aines.

10

ANTHROPOMETRIC AND BODY COMPOSITION CHARACTERIZATION AND ASSOCIATED CARDIOVASCULAR RISK IN 3040 RHEUMATIC PATIENTS

J. Saraiva Ribeiro¹, A. Abreu², A. Cardoso², R. Fernandes², F. Rosa², L. Coelho¹, L. Miranda¹, M. Parente¹, R. Leitão¹, P. Coelho¹, M. Silva¹, H. Santos¹, M. Micaelo¹, M. Medaviilla¹, E. Simões¹, H. Madeira¹, C. Silva¹, J. Ferreira¹, J. Figueirinhas¹, D. Medeiros¹, F. Barcelos¹, M. Sousa¹, C. Miguel¹, S. Cortes¹, A. Neto¹, J. Vaz Pato¹, F. Mesquita² y A. Teixeira¹

¹Instituto Português de Reumatologia, ²Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

Introduction: Rheumatic and cardiovascular diseases have a high prevalence and morbidity in our country with the associated very high costs to public health. Both diseases are related to anthropometric and body composition alterations. In all forms of cardiovascular disease, prevalence, incidence, morbidity and mortality all increase in obese patients, which are defined by having increased BMI or increased abdominal (visceral) fat (evaluated by waist perimeter). We can conclude a multidisciplinary approach, having by goals the precocious diagnostic and correction of weight alterations, can prevent the associated morbidity and mortality.

Objectives: Characterize a population of rheumatic patients by means of anthropometric characteristics, body composition and associated cardiovascular risk factors. **Material e Methods:** This study was performed at the Portuguese Institute of Rheumatology and we include all patients that come to outpatient clinic in two months and in two different periods. The patients fulfilled a questioner and the rheumatic diagnosis were given by the rheumatologists. The Nutrition department evaluate the following parameters: weight, body mass index (BMI), waist perimeter, hip perimeter, waist/hip perimeter, Total body fat (% and Kg), Free fat mass (Kg), Total body water (Kg and %). This parameters were obtained with two bioimpedance machines: hand (OMRON®, HBF300) and feet (TANITA®, TBF350). We also evaluate the presence of diseases associated with an increased cardiovascular risk: high blood pressure, diabetes and hypercholesterolemia.

Results: The most prevalent Rheumatic diseases in the study population were: rheumatoid arthritis 597 (19,6%) patients, Osteoarthritis 563 (18,5%) patients and Spondyloarthropathies 389 (12,8%) patients. We included 3040 patients, 509 (16,7%) male and 2531 (83,3%) female, with an average age of 58,38 ± 14,4 years. Average weight was 69,0 ± 13,0 Kg and average BMI 28,1 ± 5,0 Kg/m². With hand bio impedance: average fat mass 35,9±7,5%, in which 83,8% female and 79,4% male presented with excess fat mass. The average ratio waist/hip was 0,88 ± 0,08 and the average waist perimeter was 96,5 ± 11,9 cm, from which 78,1% (n = 1976) female and 55,8% (n = 284) male presented values superior to normal. With feet bio impedance, the free fat mass was 45,9 ± 7,2 Kg and the total body water was 49,3 ± 6,4%, from which 61,4% female and 72,7% male presented with quantities of body water inferiors to normal. From the 3040 patients, 2211 (72,7%) presented excess weight. The same analysis

by sex revealed that 70,5% of the male and 71,9% of the female were in the excess weight category. Regarding the total population of patients (n = 3040), 899 (29,6%) have hypertension, 230 (7,6%) diabetes, 520 (17,1%) hypercholesterolemia, 51 (1,7%) had at least one episode of stroke, tromboembolism or heart attack in the past and 90 (3%) have other cardiac pathologies.

Discussion and conclusion: Excess weight is common in most of the rheumatic patients, not dependant of the rheumatic disease, and represent 72,7% of the patients. Most of these have an BMI between 25 e 29,9 Kg/m² (Excess weight). In other way, 67% of the patients have an increased waist perimeter, which signifies excess visceral fat that is an independent cardiovascular risk factor. The association and synergism with other cardiovascular risk factors like hypertension, diabetes and hypercholesterolemia will certain increase the global cardiovascular risk. We can conclude that nutritional intervention is an important strategy for the reduction of the cardiovascular risk, that will certain be reflected in the clinical evolution of the rheumatic diseases. It is also important in supporting the treatment of co-morbidities (Hypertension, diabetes and hypercholesterolemia), which by the optimization of the pharmacologic treatment, will permit a more significant reduction of the global cardiovascular risk.

11

PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA TRATADOS CON ALENDRONATO

F. Medina^{1,2}, L. Pérez Saleme³, M. Fuentes⁴, A. Fraga² y J. Moreno¹

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes, ²Departamento de Reumatología, ³Departamento de Infectología, ⁴Departamento de Radiodiagnóstico. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

Antecedentes: La terapia antiretroviral sumamente activa (TARSA) es la piedra angular del tratamiento de la infección por VIH, y ha modificado substancialmente su pronóstico y sobrevida. Su eficacia, sin embargo, está limitada por la resistencia viral, toxicidad terapéutica y falta de apego del paciente. Se ha reportado lipodistrofia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia, cardiopatías e hipotiroidismo como efectos secundarios de los inhibidores de proteasa (IP). Los pacientes VIH+ de larga evolución, con o sin TARSA, presentan osteopenia y osteoporosis secundaria. El alendronato es el único bisfosfonato aprobado para el tratamiento de osteoporosis en hombres.

Objetivo: Realizamos un estudio prospectivo a un año para evaluar la eficacia del alendronato y suplementos de calcio sobre la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes VIH+ en TARSA con osteoporosis secundaria.

Material y métodos: Se definió osteoporosis en varones jóvenes acorde con la OMS (DMO lumbar y coxofemoral con t-score < 1,0 y z-score ajustado). Se realizó DMO de fotón dual en columna lumbar (L₂-L₄) y coxofemoral, utilizando controles pareados con edad, género y peso el estudio se diseñó para detectar cambios de 3% en la DMO a las 48 semanas. Se incluyeron pacientes VIH+ consecutivos con osteoporosis y se les administró alendronato oral 70 mg semanales más 1g de carbonato de calcio diario durante 48 semanas.

Resultados: Reclutamos 35 pacientes, con edad media de 37,8 años (22-46) y duración promedio de la infección por VIH de 7 años (5-12). Ningún paciente tenía evidencia de fractura. Todos presentaban evolución estable y recibían TARSA durante al menos 8 meses. La carga viral en 32/35 pacientes era < 400

copias/ml HIV-RNA, los niveles de linfocitos T CD4+ fue de 489+/-348 células/mm³. En la DMO inicial, el t-score medio en columna lumbar fue -1,52 y el t-score en cadera de -1,02. El alendronato aumentó 4,9% la DMO final (IC 95% 1,1-7,2). No se observó incremento significativo en trocánter mayor. Al analizar el z-score, se observó incremento del 6,2% (IC 95% 1,4-8,6). No hubo asociación con otros parámetros, que incluyeron tipo o duración de TARSA, presencia de lipodistrofia en algún sitio e hipercalcemia. Se observó DMO total más baja asociada con bajo peso antes del inicio de TARSA. No se observaron efectos adversos, a excepción de dispepsia en 4 casos (11%). Clínicamente no se identificaron fracturas durante el estudio y no hubo evidencia de asociación entre pérdida ósea y tratamiento con IP.

Conclusiones: Es el primer estudio que utiliza el z-score en pacientes VIH+ en tratamiento con TARSA, el cual es más sensible para detectar cambios. A un año de seguimiento, el uso de alendronato semanal y calcio son efectivos y seguros, por lo que pueden ser de utilidad en el manejo y/o prevención de la osteoporosis secundaria a VIH-TARSA.

12

ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA EN TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB

C. Hernández, C. Cefferino, M. Barceló, A. Julià, C. Tomás, P. Barceló y S. Marsal

Unidad de Reumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que ocasiona una marcada discapacidad y un elevado impacto social y psicológico. Existen pocos estudios que evalúen la repercusión a corto plazo del tratamiento con infliximab, sobre la calidad de vida de estos pacientes.

Objetivos: 1) Evaluar el efecto a corto plazo del tratamiento con infliximab sobre la calidad de vida en pacientes con AR activa. 2) Objetivar diferencias en la variación de la calidad de vida de estos pacientes en relación a la respuesta clínica.

Métodos: Estudio prospectivo de 40 pacientes diagnosticados de AR según los criterios del ACR y tratados con infliximab. La respuesta clínica fue investigada por 2 reumatólogos distintos el mismo día de la administración del fármaco, con determinación de la respuesta ACR y EULAR a las S2 y S14. Según estos criterios, los pacientes fueron clasificados a la S14 en respondedores (R) y no respondedores (nR). En las S0, S2 y S14 se cumplimentaron los siguientes cuestionarios: SF-36, Flanagan, HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), BDI (Beck Depression Inventory), AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales) y QOL-RA (Quality of Life-Rheumatoid Arthritis Scale). Se contabilizaron un total de 720 cuestionarios.

Para el análisis estadístico se utilizó el Test-t y se utilizó la corrección de Bonferroni para el análisis de tests múltiples. Se determinó el índice de correlación entre ambos observadores mediante la correlación de Pearson.

Resultados: El índice de correlación entre ambos observadores fue de 0,88. Para el análisis final en relación con la respuesta clínica sólo se analizaron los datos de aquellos pacientes que fueron clasificados de forma idéntica por ambos facultativos (n = 29). Según los criterios de respuesta ACR se observó un 66% de pacientes R (ACR = 20) y un 34% de pacientes nR (ACR < 20). Así mismo, en un 82% de pacientes se objetivó una respuesta EULAR buena o moderada. Se objetivó una mejoría significativa a la S2 de tratamiento en las siguientes puntuaciones de los cuestionarios:

SF-36 (escala física global) (P < 0,05), AIMS (componente síntoma) (P < 0,05) y en 3 ítems del QOL-RA: artritis (P < 0,01), dolor (P < 0,05) y habilidades físicas (P < 0,01). A la S14 del seguimiento aumentaron las diferencias significativas para dichas puntuaciones y se objetivó una mejoría significativa en el índice de Beck (P < 0,01). Se objetivaron diferencias significativas entre pacientes respondedores y no respondedores en la escala física global de SF-36 (P < 0,01) y en la valoración del dolor, artritis y habilidades físicas por el QOL-RA (P < 0,01).

Conclusiones: Los efectos del tratamiento con infliximab en la calidad de vida de los pacientes con AR activa son evidentes ya a la segunda semana de tratamiento y se incrementan a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento. En nuestra serie, hemos objetivado una rápida mejoría de determinadas escalas de función física y dolor, seguida de una clara mejoría de los síntomas depresivos. SF-36 y QOL-RA son los instrumentos más sensibles a la respuesta terapéutica, a corto plazo, a infliximab en pacientes con AR activa.