

Viernes 26 de mayo

---

13

---

**CORRELACIÓN DE LOS MARCADORES  
BIOQUÍMICOS SÉRICOS CON LA RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE  
CON RITUXIMAB**

L. Carreño<sup>1</sup>, Magrini<sup>2</sup>, V.P. Grunert<sup>3</sup>, H. Eberl<sup>3</sup>, J. Karl<sup>3</sup>,  
N. Wild<sup>3</sup> y W. Zolg<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid, <sup>2</sup>Roche Products Ltd. Welwyn Garden City. UK, <sup>3</sup>Roche Diagnostics GmbH. Penzberg. Germany.

**Objetivo:** Evaluar los cambios en un número de marcadores serológicos de inflamación y del metabolismo óseo en pacientes (pts) con artritis reumatoide (AR) activa que han recibido tratamiento con rituximab (RTX), la terapia selectiva sobre los linfocitos B CD20+, y explorar su valor potencial para predecir la respuesta a este tratamiento.

**Métodos:** Se analizaron muestras de suero recogidas basalmente y en las semanas 4, 16 y 24 de los pts con factor reumatoide positivo (FR+) que participaron en un estudio fase IIa con RTX en artritis reumatoide activa moderada severa. Los pts recibieron bien metotrexato (MTX) solo, o una sola tanda de RTX (2 infusiones separadas por 2 semanas) como monoterapia o en combinación con MTX o ciclofosfamida (CTX). Los siguientes marcadores se midieron basalmente y en las semanas 4, 16 y 24: FR; péptido anticíclico citrulinado (anti-CCP); interleuquina 6 (IL-6); proteína C reactiva (PCR); proteína fijadora del calcio S100 A8/9 (S100 A8/9); proteína amiloide sérica A (SAA); procolágeno propéptido N-terminal tipo 1 (P1NP); y osteocalcina (OC). Los datos de los biomarcadores se analizaron utilizando una aproximación no paramétrica, evaluando la mediana del % de cambio desde el valor basal a la semana 16 y semana 24 en 2 análisis usando una regresión lineal sobre 2 ó 4 momentos temporales, respectivamente. El análisis comparó los cambios en los niveles de biomarcadores en el grupo de MTX con los cambios en los grupos de RTX, RTX+CTX y RTX+MTX usando la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para muestras apareadas. Los resultados agrupados de todos los grupos de pts también fueron

usados para evaluar la correlación entre los niveles de los biomarcadores y la respuesta clínica determinada por los criterios EULAR.

**Resultados:** Todos los marcadores analizados mostraron un cambio significativo a las 24 semanas en todos los grupos de tratamiento con RTX comparado con MTX solo. Los niveles séricos de OC y P1NP aumentaron significativamente en el grupo RTX+MTX comparado con el grupo MTX ( $p = 0,0047$  y  $p = 0,0087$ , respectivamente), indicando un efecto potencial de RTX en la densidad ósea y/o sobre el daño estructural. Para los 4 grupos de tratamiento, la correlación más fuerte entre el cambio de los niveles de un biomarcador en la semana 16 y la respuesta clínica a la semana 24 se observó con SAA ( $p < 0,0001$ ; curva operativa receptora [ROC] = 0,75), PCR ( $p = 0,032$ ; ROC = 0,67), P1NP ( $p = 0,0041$ ) y S100 A8/9 ( $p = 0,0040$ ). Sin embargo, cuando la correlación con la respuesta clínica en la semana 24 (moderada/buena respuesta EULAR) fue comparada con los cambios en los niveles de los biomarcadores en la semana 16 en los brazos de tratamiento con RTX, solamente los niveles séricos de SAA se encontró que se correlacionaban con la respuesta ( $p < 0,0028$ ; ROC = 0,74).

**Conclusiones:** El tratamiento con RTX, comparado con MTX solo, produce un cambio significativo en el periodo del estudio en todos los marcadores serológicos de inflamación y metabolismo óseo estudiados. La mayor correlación en el cambio de los niveles de biomarcadores en la semana 16 con la respuesta a RTX se ha visto entre la respuesta EULAR y SAA, sugiriendo que este marcador de inflamación puede tener un papel predictor de la respuesta a RTX. Sin embargo serán necesarias más investigaciones para evaluar completamente el papel potencial de estos marcadores como predictores de la respuesta a la terapia con RTX.

## 14

### LA INHIBICIÓN DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL ACTIVA LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA COX-2 Y LA SÍNTESIS DE PGE2 EN CONDROCITOS OA

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

Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Centro de Investigación Biomédica. C.H. Universitario Juan Canalejo.

**Antecedentes:** La mitocondria está adquiriendo un papel relevante en la progresión de la patología de la artrosis (OA). Sin embargo la posible implicación de este orgánulo en el proceso de la artrosis y en la respuesta inflamatoria no está bien definido.

**Objetivos:** En este estudio investigamos si la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) puede modular la respuesta inflamatoria de condrocitos OA humanos en cultivo así como la implicación de señales inductoras de estrés celular en este proceso.

**Métodos:** El cultivo de condrocitos se realizó a partir de cartilago de cabezas femorales de donantes OA sometidos a un reemplazamiento de cadera. Para inhibir los complejos I, II, III, IV o V de la CRM, se emplearon rotenona, ácido 3-nitropropiónico (NPA), antimicina A, ácido sódico y oligomicina, respectivamente. Los ensayos para evaluar la expresión de la proteína COX-2 se realizaron por citometría de flujo. La cuantificación de PGE2 se realizó por ELISA.

**Resultados:** En primer lugar, evaluamos la producción del mediador inflamatorio, PGE2 en células OA en presencia de rotenona

(10-50  $\mu\text{g/ml}$ ), NPA (0,5-10 mM), antimicina A (20-60  $\mu\text{g/ml}$ ), ácido sódico (2-25 mM) y oligomicina (5-100  $\mu\text{g/ml}$ ). IL-1 $\beta$  (5 ng/ml) fue empleada como control positivo. Sólo antimicina A y oligomicina aumentaron de manera significativa la producción de PGE2 tras 48 h de estimulación (basal,  $105 \pm 15$ ; antimicina A,  $825 \pm 34$  y oligomicina,  $1112 \pm 325$  pg/ml/50.000 células). En segundo lugar, estudiamos el porcentaje de la población celular que expresaba las proteínas COX1 y COX2 en presencia de cada uno de los inhibidores de la CRM. De nuevo, sólo la inhibición de los complejos III y V mostró un incremento en la expresión de COX-2. Tras 18 h de tratamiento, antimicina A indujo un 22,1% de células positivas para COX-2 y oligomicina un 39,3% en relación a la condición basal que sólo indujo un 6,6% de células positivas para COX-2. El control positivo, IL-1 $\beta$ , mostró un incremento de un 87,6%. COX-1 no presentó modulación alguna con ninguno de los inhibidores. En tercer lugar, puesto que la inhibición de los complejos respiratorios mitocondriales, puede dar lugar a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y salida del calcio mitocondrial, estudiamos si estos mecanismos podían contribuir al incremento en la expresión de COX-2 así como en la producción de PGE2. N-acetil cisteína (NAC), un inhibidor de ROS, y Ruthenium Red (RR), un inhibidor del transporte de calcio mitocondrial, redujeron los efectos que la inhibición de los complejos III y V producían en la expresión de COX-2. El pretratamiento durante 2 h con NAC (2 mM) o RR (1  $\mu\text{M}$ ), disminuyó el efecto de la oligomicina sobre la expresión de COX-2 un 70,0% y un 58,7%, respectivamente. Finalmente, puesto que NF- $\kappa$  B, juega un papel fundamental en la respuesta inflamatoria, examinamos si la activación de NF- $\kappa$  B es necesaria para la expresión proteica de COX-2. Nuestros resultados mostraron que un inhibidor de NF- $\kappa$  B, BAY 117085 (1  $\mu\text{M}$ ), redujo en un 82,7% el efecto de la oligomicina sobre la expresión de la proteína COX-2.

**Conclusiones:** Estos resultados muestran que la inhibición de la CRM induce una respuesta inflamatoria en condrocitos humanos OA en cultivo y que la inhibición de los complejos III y V podría ser especialmente relevante en la producción de PGE2. Además, la sobreexpresión de COX-2 y la producción de PGE2 podrían ser mediadas por ROS, salida de calcio mitocondrial y activación de NF- $\kappa$  B.

## 15

### FACTORES PRONÓSTICOS DE PROGRESIÓN RADIOLÓGICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE COMIENZO

A. Gómez<sup>1</sup>, G. Ercilla<sup>2</sup>, M. Larrosa<sup>1</sup>, O. Viñas<sup>2</sup>, J.D. Cañete<sup>3</sup>, J. Gratacós<sup>1</sup>, I. Vázquez<sup>3</sup>, J.A. Gómez-Puerta<sup>3</sup>, E. Casado<sup>1</sup>, G. Salvador<sup>3</sup> y R. Sanmartí<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Taulí (UAB). Sabadell (Barcelona), <sup>2</sup>Servicio de Inmunología, <sup>3</sup>Unidad de artritis. Servicio de Reumatología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona.

**Objetivo:** Analizar el índice y los factores pronósticos de progresión radiológica en una serie de pacientes con artritis reumatoide (AR) de reciente comienzo tras dos años de tratamiento con un algoritmo terapéutico estructurado que utilizaba fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) y dosis muy bajas de glucocorticoides orales.

**Métodos:** Ciento cinco pacientes (sexo femenino 81%) con AR de reciente comienzo (< 2 años) tratados con el mismo algoritmo terapéutico que utilizaba sales de oro y metotrexate en una estrategia de step-up, junto con metilprednisolona (4 mg/día), se si-

guieron durante 2 años. La variable principal de desenlace fue progresión radiológica (utilizando el método Larsen modificado) tras dos años de tratamiento con FAME. Los datos clínicos, biológicos, inmunogenéticos y radiológicos se analizaron al inicio del estudio y tras uno y dos años de seguimiento.

**Resultados:** Se observó progresión radiológica (incremento de 4 o más unidades en el índice de Larsen) en el 32% de los pacientes tras dos años de seguimiento. El porcentaje de enfermedad erosiva aumentó del 18,3% al inicio hasta el 28,9% a los 12 meses y al 44,6% a los 24 meses, a pesar de una mejoría significativa de la actividad de enfermedad. Aparecieron nuevas erosiones en el 33% de los pacientes al cabo de dos años. En el análisis univariante se asociaron varios parámetros iniciales con progresión radiológica: Epítipo Compartido en su forma homocigota, alelos HLA-DRB1\*04, género femenino, hemoglobina, VSG y anticuerpos anti-peptidos citrulinados cíclicos (anti-PCC). En el análisis multivariante, el género femenino (OR 5,5 95% IC: 1,1-28,2 p = 0,04), los alelos DRB1\*04 (OR 3,1 95% IC: 1,1-9 p = 0,03) y, marginalmente, los anticuerpos anti-PCC (OR 3,6 95% CI: 0,9-14,5 p = 0,06) se asociaron con la progresión radiológica. Las mujeres con alelos DRB1\*04 y anti-PCC mostraron mayores índices de progresión radiológica. La presencia, pero no el título de los anticuerpos anti-PCC predijo la progresión. El valor predictivo del modelo multivariante fue solo del 53,9% mientras que su valor predictivo negativo fue del 80,3%.

**Conclusión:** En una serie de pacientes con AR de reciente comienzo tratados con un algoritmo terapéutico estructurado utilizando FAME y dosis muy bajas de glucocorticoides, la progresión radiológica se observó una tercera parte de los pacientes tras dos años de seguimiento. El género femenino, los alelos DRB1\*04 y la presencia de anticuerpos de anti-PCC al inicio fueron los predictores más importantes de progresión. La utilidad de estos parámetros en la práctica clínica está limitada por su relativamente bajo valor predictivo para positivo.

## 16

### ANÁLISIS PROTEÓMICO DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LA ARTROSIS EN CONDROCITOS ARTICULARES HUMANOS

C. Ruiz-Romero, M.J. López-Armada, M.C. Fernández, V. Carreira, M.J. Gimeno y F.J. Blanco

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

**Antecedentes:** La artrosis (OA) es una enfermedad degenerativa de la articulación que se caracteriza por la degradación del cartílago. El condrocito es el único tipo celular presente en el cartílago maduro, y es importante en el control de su integridad. El metabolismo del condrocito está alterado en la artrosis, y su muerte contribuye al progreso de la enfermedad.

**Objetivos:** Analizar, mediante una aproximación proteómica, los cambios proteicos característicos de los condrocitos OA, e identificar nuevas proteínas relacionadas con esta enfermedad.

**Métodos:** Los condrocitos se obtuvieron a partir de 5 pacientes con OA sometidos a artroplastia, y de 5 cartílagos procedentes de autopsias de individuos sin antecedentes de enfermedad articular. Las proteínas fueron separadas mediante electroforesis bidimensional, y teñidas con el compuesto fluorescente SYPRORuby. Los patrones de expresión proteica de geles obtenidos a partir de condrocitos normales y OA fueron analizados por duplicado, em-

pleando el programa informático PDQuest 7.3.1. Las proteínas relacionadas con la artrosis se identificaron mediante espectrometría de masas con desorción/ionización por láser asistida por matriz y analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF) o MALDI-TOF/TOF.

**Resultados:** Se analizaron alrededor de 700 manchas proteicas presentes en los geles bidimensionales, examinando cambios tanto cualitativos como cuantitativos entre los patrones de expresión proteica de condrocitos normales y OA. Cincuenta y nueve manchas proteicas aparecieron estadísticamente aumentadas o únicamente presentes en células OA, en comparación con el patrón de condrocitos normales (razón OA:N  $\geq 2,0$ , p < 0,05), mientras que otras 50 se encontraban disminuidas en condrocitos OA o sólo presentes en células normales (razón OA:N  $\leq 0,5$ , p < 0,05). Algunas proteínas disminuidas en condrocitos OA están relacionadas con tránsito y plegamiento proteico (calreticulina, heat shock protein 27), la glicólisis (enolasa) y procesos de señalización (anexina II). Por otro lado, el colágeno tipo VI y algunas proteínas estructurales (factor despolimerizador de actina, laminina A y vinculina) mostraron un incremento en las células OA.

**Conclusiones:** Este estudio describe las diferencias entre los perfiles de proteínas que presentan los condrocitos normales y los OA, identificando los cambios proteicos intracelulares que tienen lugar en la degradación del cartílago que se produce en la artrosis.

## 17

### FIBROMIALGIA DE RECIENTE COMIENZO. ACTUACIÓN TERAPÉUTICA MULTIDISCIPLINAR TEMPRANA

M.P. Fernández Dapica, F. Reyero Pantigoso

y M.R. González-Crespo

Hospital Universitario 12 de Octubre y Centro Municipal de Usera. Área 11 de Salud. Madrid.

**Introducción:** Hay evidencia de que el tratamiento precoz en Artritis Reumatoide impide la pérdida irreversible de la función. En fibromialgia (FM) la terapia multidisciplinar ha demostrado resultados eficaces. Pensamos que la actuación terapéutica multidisciplinar en etapas iniciales de la enfermedad podría, igualmente, ser eficaz en FM.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de una actuación terapéutica multidisciplinar en etapas iniciales de pacientes con FM.

**Material y método:** Estudiamos los pacientes nuevos diagnosticados de FM de entre los que acudieron a una consulta de Reumatología especializada durante el periodo de Octubre 2004 a Enero 2005. Se les invitó a participar en un programa de 6 meses de duración, llevado a cabo por un reumatólogo y un psiquiatra, trabajando de forma conjunta y voluntaria. El programa consistió en una intervención del psiquiatra y 4 visitas al reumatólogo; *1ª visita:* diagnóstico, información de la enfermedad, escalas de evaluación e inicio de trazodona; *2ª visita:* resultados analíticos, ajuste de medicación y envío al psiquiatra; *3ª visita:* escalas de evaluación tras finalizar la terapia con el psiquiatra y *4ª visita:* visita final conjunta con el psiquiatra y la familia para evaluación global y pautas de tratamiento. La intervención del psiquiatra se aleatorizó en dos grupos: uno de intervención mayor - terapia grupal intensiva de 8 sesiones de hora y media en grupos pequeños, mejorando el conocimiento de sí mismo y de su enfermedad - y un grupo de intervención menor - individual y de una sola sesión, con ajuste de la medicación y añadiendo venlafaxina si era preciso. Se les administraron los cuestionarios de FIQ, depresión y ansiedad HAD y SF36 en la visita inicial y a los 6 meses de tratamiento.

Se compararon los resultados de los distintos cuestionarios de forma cualitativa. Para el análisis estadístico utilizamos la prueba de chi cuadrado para la comparación entre los grupos.

**Resultados:** Tratamos 32 pacientes, 23 con la intervención grupal y 9 con la intervención menor. Edad media de  $46 \pm 10$  años (20-73) (el 70%, menores de 50 años), tiempo de evolución menor de 1 año en el 25% de los casos. 20 (62%) trabajaban fuera y dentro de casa, y 12 (60%) estaban de baja. A los seis meses del tratamiento, todos los pacientes estaban igual o mejor en todas las escalas evaluadas. En el FIQ mejoraron 20 (62%), en el HAD ansiedad 23 (72%), en el HAD depresión 23 (72%), en el SF36 dominio de salud física 22 (69%), actividades sociales 32 (84%), reducción del tiempo de trabajo o actividades cotidianas 27 (84%), tiempo lleno de energía 22 (68%), dolor en alguna parte del cuerpo y el que le dificulta su trabajo habitual 24 (75%). No hallamos diferencias significativas en cuanto a la mejoría entre cada uno de los grupos de tratamiento. Mejoraron 23 de los 32 pacientes (71%), 18 (56%) con una mejoría notable (en más de dos escalas) y 5 (15%) con mejoría escasa (en una o dos escalas), 9 (28%) mejoría nula. 19 de los 23 con mejoría (82%) fueron tratados con la intervención grupal frente a 4 de las 9 sin mejoría (44%), chi cuadrado = 4,66,  $p = 0,031$  y con venlafaxina 16 de las 23 (69%) frente a 3 de las 9 (33%) sin mejoría, chi cuadrado = 3,5,  $p = 0,06$ .

**Conclusión:** Objetivamos que la actuación temprana conjunta de reumatólogo y psiquiatra, contando con el médico general y su familia, consiguiendo el entendimiento de la enfermedad y de las posibles causas desencadenantes o agravantes, mejora un alto porcentaje de pacientes en las escalas de evaluación de la enfermedad de ansiedad, depresión, dolor, función y calidad de vida. Esta mejoría se obtiene en los dos grupos terapéuticos, incluso en el de más bajo nivel de intervención. La actuación grupal intensiva y la utilización de trazodona y venlafaxina parecen ser de importancia en la mejoría.

## 18

### OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN LA OSTEOARTROSIS

F. Barcelos<sup>1</sup>, F. Rosa<sup>2</sup>, L. Coelho<sup>1</sup>, A. Abreu<sup>2</sup>, A. Cardoso<sup>2</sup>, L. Miranda<sup>1</sup>, L. Freire<sup>2</sup>, J. Vaz Pato<sup>1</sup>, F. Mesquita<sup>2</sup> y A. Teixeira<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Instituto Português de Reumatologia, <sup>2</sup>Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

**Introducción:** La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más frecuente en los países industrializados, se asocia a la obesidad y muchas veces a factores de riesgo cardiovasculares (CV),

como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y hipercolesterolemia (HC).

**Objetivos:** Caracterizar una población de enfermos según el perfil antropométrico y factores de riesgo cardiovasculares, y comparar subgrupos con OA de rodilla, cadera y mano.

**Material y métodos:** Fue aplicado un protocolo de valoración clínica en los enfermos de nuestra consulta de reumatología, que incluía el registro de las patologías encontradas y la valoración de los parámetros antropométricos.

**Resultados:** De los 557 enfermos con OA, 487 (87%) eran del sexo femenino, con edad media de 65,8. Se identificaron 145 enfermos con OA predominante de la rodilla, 42 de la cadera, y 34 de la mano. El Índice de Masa Corporal (IMC) medio fue 29,6 Kg/m<sup>2</sup>. Los obesos (IMC = 30) representaban 43% de las mujeres y 33% de los hombres. En el subgrupo de OA de rodilla 50% eran obesos, en la OA de cadera 31%, y en la OA mano 30%. La media de Masa Grasa Abdominal (MGA) en el sexo femenino fue 36% y la Masa Libre de Grasa (MLG) 44,6 Kg, contra 27% y 56 Kg, respectivamente, en los hombres. La Masa de Agua Corporal (MAC) fue inferior a lo deseado en el 90% de las mujeres y en el 94% de los hombres del sexo masculino. En el sexo femenino, 91% tenían un Perímetro de Cintura (PC) = 80 cm y 88% Relación Cintura/Cadera (RCA) = 0,8, mientras que en el sexo masculino 76% tenían PC = 94 cm y 90% RCA = 0,9. La prevalencia de HTA, DM y HC en las mujeres fue de 52%, 10% y 74%, respectivamente, contra 47%, 13% y 75% en los hombres. En los subgrupos de OA, la mayoría de los enfermos presentaban un aumento de PC, RCA MGA, y disminución de la MAC, con los peores parámetros en el grupo de la OA de rodilla, y los mejores en el grupo de la OA de mano.

**Discusión:** Los enfermos presentaban una elevada prevalencia de obesidad, aumento de PC, de RCA y de MGA, y disminución de MAC, sin diferencia significativa entre los sexos, pero con resultados peores en los enfermos con OA de rodilla. La prevalencia de HTA, DM y HC fue superior a lo esperado en ambos sexos y en los varios subgrupos de OA.

**Conclusión:** El riesgo CV en los enfermos con OA es elevado, no solo debido a la obesidad y a parámetros de composición corporal adversos, pero también por asociación a las enfermedades como HTA, DM e HC. La elevada prevalencia de parámetros antropométricos adversos en los enfermos con OA, sobretudo en la rodilla podrán sugerir la influencia de factores endocrinos o biomecánicos, además de la obesidad, en la etiopatogénesis de diferentes subtipos de OA. No podemos excluir el aumento de peso secundario al sedentarismo y a la incapacidad física. Cualquier estrategia terapéutica de la OA debe incluir la intervención nutricional, el ejercicio adecuado y el control de los factores de riesgo CV.