

# 1er Congreso Mexicano Canadiense de Reumatología

## XXXIV Congreso Mexicano de Reumatología

### 26a Reunión Anual de la Sociedad Canadiense de Reumatología

## Simultáneas

S01

### PATRONES TOMOGRÁFICOS DE AFECCIÓN PULMONAR INTERSTICIAL EN ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

Rocha-Muñoz AD (1), Flores-Navarro J (2), Gonzalez-Lopez L (3), Villa-Manzano AI (4), Peguero-Gómez AR (5), Salazar-Páramo M (6), Gamez-Nava JI (7)

(1) Departamento de Medicina interna-Reumatología, Hospital General Regional 110, IMSS, (2) Departamento de Radiología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, (3) Departamento de Medicina Interna-Reumatología, Hospital General Regional 110, IMSS, (4)(5) Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, HE CMNO, IMSS, (6) Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, HE CMNO, IMSS, (7) Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, HE CMNO, IMSS.

**Objetivo:** Evaluar los patrones tomográficos de afección pulmonar intersticial en esclerosis sistémica progresiva.

**Material y Métodos:** Se evaluaron 30 pacientes femeninas con esclerosis sistémica progresiva de un hospital de segundo nivel de atención. Todos los pacientes fueron sometidos a espirometría y radiografía de tórax, aquellos que tuviesen alteraciones sugestivas de neumopatía intersticial en cualquiera de estos estudios se les realizó tomografía axial computada de alta resolución (TCAR). Esta fue leída por un radiólogo con experiencia ciego a las manifestaciones clínicas de la enfermedad y a los hallazgos a la espirometría. Se diseñó una hoja de información que analizó cada corte tomográfico describiendo la presencia de afección intersticial, el patrón tomográfico de la misma y el porcentaje del pulmón afectado.

**Resultados:** Dieciséis pacientes (53%) tuvieron afección intersticial en la TCAR, los patrones fueron los siguientes: reticulonodular 5 (31%), reticular, nodular y en vidrio despolido con 3 pacientes cada uno (19%), y panalización 2 (12%). No hubo asociación entre el daño intersticial con edad ( $p=0.55$ ), tiempo de duración de la esclerosis sistémica ( $p=0.64$ ), o grado de engrosamiento de la piel ( $p=0.84$ ). Una paciente con el patrón de panalización falleció por complicaciones de hipertensión arterial pulmonar mientras, ninguna de las pacientes sin afección pulmonar intersticial falleció al término del estudio.

**Conclusión:** La enfermedad pulmonar intersticial es muy prevalente en esclerosis sistémica progresiva. La evaluación de mediante TCAR es útil para identificar la severidad de la afección y planear el tratamiento en estos pacientes.

Financiamiento por CONACYT-FOMIX MICH-2003-C01-12442.

S02

### DETERMINACIÓN DEL DAÑO TERMINAL ORGÁNICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DIFUSA

Codina Velásquez H (1), Rojas Serrano J (2), Vera Lastra O (3), Medrano Ramírez G (4)

(1)(2) Hospital General de México, (3) Centro Médico Nacional La Raza, (4) Hospital General de México.

**Introducción:** Los pacientes con esclerosis sistémica (ES) variedad difusa, tienen un curso clínico y pronóstico totalmente distinto a los pacientes con la variedad limitada de la enfermedad, con importante afección a vísceras, produciendo en muchas ocasiones la falla del sistema afectado, provocando lo que se ha denominado daño terminal a órgano blanco. De acuerdo a Steen este daño se presenta dentro de los primeros 4 años de evolución de la enfermedad, en nuestro medio existe la percepción de que esto es distinto.

**Objetivo:** Determinar cuales son los principales órganos afectados en forma terminal por la esclerodermia difusa en nuestra población y determinar si existen diferencias con respecto a lo informado en otras poblaciones.

**Sujetos y métodos:** Pacientes con el diagnóstico de ES de acuerdo a los criterios del ACR y específicamente aquellos con la variedad difusa que hubieran sido evaluados en los dos primeros años de la enfermedad, se recolectaron datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

**Análisis estadístico:** Se realizó una prueba de hipótesis con la prueba para una muestra para una proporción binomial, se tomó como significativo una  $p < 0.05$  de dos colas.

**Resultados:** Se estudiaron a 46 pacientes, 94% mujeres, edad media  $36 \pm 15.6$  a, media de seguimiento  $61.3 \pm 38.2$  m, el 54% de los pacientes evaluados tenía al menos 4 años de evolución de seguimiento desde el inicio de la enfermedad; 53% de los pacientes tuvieron el criterio mayor, 53% fibrosis pulmonar, 94% infartos digitales, 100% esclerodactilia. Cuatro pacientes (0.09, IC 95%: 0.008-0.17) presentaron crisis renal, se realizó prueba de hipótesis de una muestra comparando nuestra población contra lo informado por Steen: 0.09 vs 0.19  $p < 0.0002$ . Una paciente tuvo daño terminal cardiovascular 0.02, IC 95% (0-0.062), al compararlo con lo informado previamente: 0.02 vs 0.15,  $p < 0.0002$ . Un paciente tuvo daño terminal a piel: 0.02, IC 95% (0-0.06), también fue diferente que lo publicado 0.02 vs 0.24  $p < 0.0002$ . Cinco pacientes tuvieron daño terminal a pulmón 0.11 IC 95% (0.019-0.20) y tres pacientes a nivel gastrointestinal 0.06 IC 95%

(0.008 – 0.128), estos dos últimos no hay diferencia con lo anteriormente publicado. Tres pacientes fallecieron, dos por complicaciones gastrointestinales y uno por crisis renal.

**Conclusiones:** Nuestro estudio sugiere proporciones distintas a las reportadas a la literatura, principalmente a nivel renal, cardiovascular y piel.

### S03

#### ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONJUNTIVO (EITC): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS BASALES EN UNA SERIE DE 57 CASOS.

Trujillo-Reyes M (1), Nava A (2), Hinojosa-Pérez E (3), García-de la Torre I (4), Orozco-Barocio G (5)

(1) Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud Jalisco, (2) UIEC, UMAE-HE, CMNO IMSS, (3)(4)(5) Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud Jalisco.

La EITC incluye manifestaciones asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas pero insuficientes para clasificarla; la escasa literatura científica sugiere la necesidad de mayor información.

**Pacientes y método:** en una estrategia retrospectiva se incluyeron los casos consecutivos incidentes y prevalentes de la consulta de Reumatología que reunieron los criterios siguientes a) manifestaciones de enfermedad difusa del tejido conjuntivo insuficientes para clasificación como enfermedad definida. b) presencia de anticuerpos antinucleares y/o factor reumatoide c) seguimiento mínimo de un año en nuestra consulta d) disponibilidad del expediente clínico. Se inicio seguimiento incluyendo serología por indicación clínica, proyectando análisis a los 3, 5 y 10 años.

**Resultados:** se incluyeron 57 casos, sus características al ingreso; edad (X, Md, Valor min-max) 37, 36, 8-60 años; tiempo de evolución 2.2, 1, 1-12 años; 54 mujeres, 3 hombres. Presentaron manifestaciones músculo-esqueléticas el 79% (28% artritis, 26% fibromialgia y 25% artroalgias); fenómeno de Raynaud el 19%, linfo/leucopenia el 16%, xerofalmia el 12%, xerostomía el 9%, úlceras orales el 11% y fotosensibilidad el 5%. La inmunoserología mostró anticuerpos antinucleares positivos en el 75%, factor reumatoide positivo en 11%, coexistiendo en el 14%. De 25 casos que cumplieron el tiempo mínimo de seguimiento de 3 años, 5 pacientes (20%) progresaron a una enfermedad sistémica autoinmune definida (3 lupus eritematoso, 1 esclerodermia y 1 síndrome de Sjogren primario).

**Conclusión:** como en otras series hay baja proporción de diferenciación, permaneciendo la mayoría de los casos como EITC. Por otro lado, es de llamar la atención que al igual que en las enfermedades autoinmunes definidas, en esta serie de EITC, la fibromialgia como manifestación inicial tiene una prevalencia elevada.

### S04

#### PARADOXICAL INFLUENCE OF GLUCOCORTICOID TREATMENT ON GENE EXPRESSION IN CONNECTIVE TISSUE OF THE RABBIT KNEE FOLLOWING EARLY INDUCTION OF INFLAMMATORY ARTHRITIS

Alison Kydd, Carol Reno, Helen Tsao, David Hart

McCaig Centre, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta.

**Objective:** Despite the widespread use of glucocorticoids for the treatment of inflammatory arthritides, the mechanisms of action of these powerful drugs in connective tissues has yet to be fully elucidated. Examining the action of glucocorticoids in a model of early inflammatory arthritis will provide a framework for increased understanding of drug action in this disease.

**Methods:** A cohort of skeletally mature rabbits underwent either a bilateral induction of antigen-induced arthritis or remained untreated

as non-arthritic control animals. In the early stage of the disease (5 days post-induction), animals underwent either intra-articular or intra-muscular treatment with glucocorticoids (5mg/leg or 10mg/kg, respectively), or an equivalent volume of saline. 24 hours following treatment, connective tissues of the knee (synovium, articular cartilage, and menisci) were collected and analysed for changes in mRNA levels for a number of relevant genes.

**Results Obtained and Conclusion:** The response of the arthritic tissues to glucocorticoids differed from that of normal tissues in a manner dependent on the route of glucocorticoid administration. For example, collagen I exhibited depressed mRNA levels following glucocorticoid treatment of normal joints, but levels were paradoxically elevated following glucocorticoid treatment of animals with early inflammatory arthritis. In contrast, other genes such as the matrixmetalloproteinases had decreased mRNA levels following glucocorticoid treatment regardless of the condition of the joint. Interestingly, the impact of glucocorticoids on mRNA levels for some molecules exhibited tissue-specific variations in depression vs. elevation in levels. Thus, this study points to a number of factors that may influence the action of glucocorticoids including the presence of inflammation, the cell and tissue types involved, the relative dose of glucocorticoids to which the cells are exposed (influenced by the route of administration and overall dose), and the impact of glucocorticoids on systemic (nonarticular) systems that may alter the response of the downstream joint tissues.

**Brief Conclusion:** The complex responses of normal and arthritic tissues to glucocorticoid treatment indicate that the response of connective tissues in patients are likely not as uniform as previously thought, and may change depending on the stage of the disease, a finding that needs to be further investigated.

### S05

#### THE ROLE OF IMMUNODULATORY AGENTS IN THE PREDICTION OF MORTALITY IN AN INCEPTION COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Raja Bobba, Jiandong Su, Annaliese Tisseverasinghe, Paul Corey, Murray Urowitz, Dafna Gladman, Zhaleh Shariati, Paul R. Fortin

McMaster University, Department of Medicine, UHN - Toronto Western Hospital, Division of Rheumatology, Queens University, Medical Student, University of Toronto, Department of Public Health, University of Toronto, Department of Medicine, UHN - Toronto Western Hospital, Division of Rheumatology.

**Objective:** To evaluate whether immunomodulatory agents prevent death in SLE

**Methods:** We studied an inception cohort formed of consenting patients seen at the University of Toronto Lupus Registry since 1970 diagnosed within one year of entry using time-dependent analysis. SLE was defined as 4 ACR criteria. The outcome variable was death. Predictor variables were defined as individual immunomodulatory agents including antimalarials, prednisone, azathioprine, cyclophosphamide and methotrexate. The following covariates were also studied: demographic variables (age, gender, and education), cardiovascular risk factors (diabetes, cholesterol, hypertension, smoking), SLE disease characteristics [Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, (SLEDAI), Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics damage index (SDI), SLE duration and anticardiolipin positivity (aCL) (on two occasions at least six weeks apart)], organ specific disease activity (DA) [musculoskeletal, cutaneous, renal, vasculitic, and neurologic DA]. Univariate, then multivariate Cox proportional hazard regression were performed.

**Results Obtained and Conclusion:** The cohort consisted of 536 individuals followed for an average of 9.78±6.16;8.1 years. At entry, the mean age (±SD), SLEDAI-2K, and SLICC were 35.78±6.16;14.0, 11.28±6.16;8.6, and 0.63±6.16;0.85 respectively. Approximately 60% had a college degree. Percentage of HBP, smoking, DM, and fe-

male gender was 19.0%, 22.9%, 1.8%, and 86.6% respectively. In univariate analyses, prednisone (Hazard Ratio, 95%CI = 3.1, 1.9-5.2), azathioprine (1.9, 1.2-3.1) and cyclophosphamide (3.9, 1.2-12.4) were associated with a higher risk of death while antimalarials use (0.3, 0.2-0.6) was associated with a lower risk. In multivariate analysis prednisone (2.2, 1.3-3.7) and antimalarial use (0.5, 0.3-0.9) remained statistically significant while azathioprine, cyclophosphamide and methotrexate were no longer significant. Age, male gender, hypertension, SLEDAI-2K, shorter disease duration, aCL and renal disease were associated with a higher risk of death.

**Brief Conclusion:** The use of prednisone in SLE is associated with a doubling of the risk of dying after accounting for several relevant covariates while the use of antimalarials appears to be protective with a decrease of the risk by half.

## S06

### TREATMENT OF AMYLOID A (AA) AMYLOIDOSIS: RESULTS FROM A 2-YEAR, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, INTERNATIONAL TRIAL WITH 1,3-PROPANEDI-SULFONATE (1,3-PDS; NC-503; FIBRILLEX™), A SELECTIVE ANTI-AMYLOID COMPOUND.

Peter D. Gorevic, Irena Butrimiene, Evgeny L. Nasonov, Laura M. Dember, Richard Briand, Denis Garceau, Wendy Hauck, Henri A. Ménard, on behalf of the Fibrillex Amyloidosis Treatment (FAST) group.

Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA, VU Institute of Experimental and Clinical Medicine, Vilnius, Lithuania, Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Boston University, Boston, MA, USA, Neurochem Inc., Laval, QC, Canada, McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada.

**Objective:** AA amyloidosis is a rare but serious late complication of patients with chronic inflammatory conditions. We report the results of the first, large, therapeutic trial involving a novel, oral, anti-AA amyloid compound (1,3-PDS) in this patient population.

**Methods:** Adults with biopsy-confirmed AA amyloidosis and renal involvement, were randomized 1:1 to either placebo or 1,3-PDS for 24 months. The primary outcome was a composite assessment of renal function and death to classify disease as worsened (= 50% reduction in CrCl, or doubling of SCr, or progressed to dialysis, or died during the study), improved (= 50% increase in CrCl and none of the parameters of worsened disease), or stable, relative to baseline.

**Results Obtained and Conclusion:** 183 patients from 27 centers were enrolled. Rheumatoid arthritis (49%), familial Mediterranean fever (20%) and, ankylosing spondylitis (12%) were prominent. At baseline, nephrotic syndrome was present in 40% of patients, proteinuria = 1 g/day in 79%, CrCl <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 16%, mean serum CRP levels were 18±20 mg/L (range: 0.2-110); mean SAA levels were 40±63 mg/L (range: 0.8-424). Baseline characteristics were not different between treatment groups. Cox proportional hazards regression analysis of the ITT population showed that 1,3-PDS was associated with a 42% reduction in risk of renal deterioration or death (95% C.I. 37-93%, p=0.025). The mean annual rate of change in CrCl (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year) was -10.9 in the 1,3-PDS group vs -15.6 in the placebo group (p=0.025). 1,3-PDS also delayed the mean time to a 50% decrease in CrCl by 4.4 months (p=0.029), and delayed the mean time to progression to dialysis by 5.3 months (p=0.18). The incidence of serious or non-serious adverse events was similar between treatment groups (36 % vs 42%, 98% vs 93%, respectively); the number of deaths was also similar (5 each).

**Brief Conclusion:** 1,3-PDS demonstrated clinically meaningful beneficial effects on preventing the progression of renal disease and a safety profile similar to placebo.

## S07

### LONGITUDINAL FOLLOW-UP STUDY OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND ASSOCIATED NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS IN 137 CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Tadej Avcin, Susanne M. Benseler, Pascal N. Tyrrell, Earl D. Silverman  
The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

**Objective:** To determine the prevalence and clinical associations of antiphospholipid antibodies (aPL) with neuropsychiatric manifestations in a large cohort of children with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Methods:** A single center retrospective cohort study of children diagnosed with SLE between June 1995 and August 2005 was performed. The study population consisted of 137 children with SLE, 25 boys and 112 girls, mean age at diagnosis 13.0 yrs (range 3.1-17.7 yrs). Neuropsychiatric manifestations were classified according to the 1999 ACR case definitions for neuropsychiatric syndromes. aPL were determined at the time of diagnosis and then at yearly intervals as part of routine clinical care. Patients were followed up for a mean period of 31 months (range 1-118 months). Statistical analyses were performed using Chi-square and Fisher exact tests.

**Results Obtained and Conclusion:** Initial assessment: A total of 23/137 (17%) children with SLE presented with neuropsychiatric manifestations. At the time of diagnosis 83/128 (65%) children had positive aCL and 22/84 (26%) had positive LA. Analysis of the association between the presence of aPL and individual neuropsychiatric manifestations at the time of diagnosis showed statistically significant association of positive LA with cerebrovascular disease (5 patients; p=0.015).

**Follow-up:** During the study period neuropsychiatric manifestations occurred in 35/137 (26%) children with SLE; headache (16%), psychosis (10%), cognitive dysfunction (9%), cerebrovascular disease (5%), seizures and mood disorder (3% each), chorea and transverse myelitis (2% each). Persistently positive aCL occurred in 69/137 (50%) and LA in 20/125 (16%). Among those with neuropsychiatric manifestations, 17/35 (49%) had persistently positive aCL and 7/34 (21%) had persistently positive LA. Comparison for specific neuropsychiatric manifestations showed statistically significant association between persistently positive LA and chorea (p=0.02), however, there were only 2 patients with chorea.

**Brief Conclusion:** Persistently positive aCL was found in 49% and LA in 21% of pediatric SLE patients with a history of neuropsychiatric manifestations, which was not statistically different than in those without neuropsychiatric manifestations. Our data suggest an association between LA and cerebrovascular disease and chorea, but not between aCL or LA and other neuropsychiatric manifestations.

## S08

### EFEECTO DE ROSUVASTATINA SOBRE LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULA DE ADHESIÓN CELULAR VASCULAR 1 (VCAM-1) EN CÉLULAS ENDOTELIALES HUMANAS EN UN MODELO DE SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS IN VITRO

Martínez A (1), Amigo MC (2), Orozco A (3), Núñez M (4), Ceballos G (5), Medina G (6), Jara LJ (7)

(1)(2) Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, (3)(4)(5) Escuela Superior de Medicina, IPN, (6)(7) Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos activa a las células endoteliales permitiendo la expresión de moléculas de adhesión favoreciendo un estado inflamatorio relacionado con aterosclerosis. Actualmente el tratamiento consiste en anticoagulación oral, sin embargo, no se ha estudiado si los efectos pleiotropicos de las estatinas pueden aportar algún beneficio.

Proponemos que las rosuvastatina disminuye la expresión de moléculas de adhesión VCAM-1 en células endoteliales en cultivo monocapa cuando estas se encuentran expuestas a suero de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Se realizó cultivo monocapa de células endoteliales humanas de cordón umbilical (HUVEC) de mujeres sanas. Las células endoteliales fueron expuestas a suero de sujetos sanos, a suero de pacientes SAAF primario, así como a suero de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) primario en presencia de concentraciones 2.79mmolar, 27.9mmolar y 279mmolar de rosuvastatina. La expresión de la molécula (VCAM-1) fue evaluada semicuantitativamente con inmunocitoquímica y expresada en píxeles/área de imágenes digitalizadas.

La expresión basal (grupo control) de VCAM-1 fue de  $44.58 \pm 17.83$  (píxeles/área, promedio  $\pm$  desviación estándar). La expresión de VCAM-1 en el grupo SAAF fue de  $136.17 \pm 14.09$ , mayor en comparación con su expresión en el grupo SAAF más rosuvastatina 2.79mmolar  $83.47 \pm 13.17$ , rosuvastatina 27.9mmolar  $81.41 \pm 12.66$  y rosuvastatina 279mmolar  $71.96 \pm 5.7$  ( $p=0.003$ ).

La expresión de VCAM-1 en HUVEC estimulada por suero de pacientes con SAAF disminuye en presencia de rosuvastatina.

## S09

### DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO DEL GEN PAI-1 (-675 4G/5G) Y PAI-2 (Ser/Cys 413) EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO EN UN CASO FAMILIAR

García-Cobián TA (1), Martín-Márquez BT (2), Arana-Argáez VE (3), Oregón Romero E (4), Navarro Hernández RE (5), Muñoz Valle JF (6), Vázquez del Mercado Espinosa-M (7)

(1) Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, CUCS, Universidad de Guadalajara, (2)(3)(4)(5)(6)(7) Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, CUCS, Universidad de Guadalajara.

**Antecedentes:** El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la aparición de fenómenos trombóticos recurrentes arteriales o venosos, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, en presencia aCL. La asociación de estos autoanticuerpos y eventos trombóticos se observa en el 65% a 83% de pacientes con LEG y en sus familiares 16% a 50%. Los inhibidores de los activadores del plasminógeno tipo I y II (PAI-1 y PAI-2) son responsables de la degradación de trombos intravasculares. El polimorfismo 4G/5G -675 en el promotor del PAI-1 se asocia con cambios en la concentración plasmática de la proteína mientras que el polimorfismo Ser/Cys en la región 413 de PAI-2 se ha asociado a enfermedad arterial coronaria. Ambos polimorfismos pueden estar relacionados con trombosis en pacientes con SAF y/o LEG. El objetivo de este estudio fue determinar los polimorfismos de los genes del promotor del PAI-1 (-675 4G/5G) y PAI-2 (Ser/Cys 413), en el desarrollo del SAF primario y LEG en una familia.

**Material y Métodos:** Estudio transversal. Se incluyeron catorce miembros de una familia, de entre los cuales dos de ellos presentaban LEG y uno SAF primario. Los polimorfismos se determinaron por PCR-RFLP's con la enzima de restricción Bsl I para PAI-1 y Mwo1 para PAI-2.

**Resultados:** El genotipo 4G/4G de PAI-1 estuvo presente en cinco familiares, entre ellos una paciente con LEG, mientras que el genotipo Ser/Ser de PAI-2 estuvo presente en cinco miembros entre ellos el caso índice afectado con LEG y dos tías paternas, una afectada con SAF y otra con LEG.

**Conclusión:** El genotipo 4G/4G del PAI-1 no está relacionado con trombosis en estos pacientes, mientras que el genotipo Ser/Ser del PAI-2 puede asociarse con eventos trombóticos en el caso familiar.

## S10

### HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN WOMEN WITH SLE AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Jackie Hochman, Dominique Ibanez, Murray Urowitz, Dafna Gladman  
Toronto Western Hospital.

**Objective:** To determine the impact of HRT on the incidence of coronary heart disease (CHD) in women with SLE using a cohort design.

**Methods:** Since 1970, SLE patients have been followed prospectively at the Lupus Clinic. Information collected according to a standardized protocol is stored on a computer database. The database was searched for women who had taken HRT without history of CHD (angina or myocardial infarction) at the start of HRT. Only the first CHD event was analyzed in each patient. HRT-users were compared to all post-menopausal female patients from the same cohort without history of HRT use or CHD prior to menopause. Chi-squared and t-tests were used to compare the risk factors of CHD in both groups. The following factors were allowed into a proportional hazard survival analysis with the outcome being time to CHD: age; use of immunosuppressives, antimalarials, HRT; and number of classic cardiac risk factors.

**Results Obtained and Conclusion:** 115 patients were identified as HRT-users without history of CHD at the start of HRT. These HRT-users were compared with 236 post-menopausal SLE controls. The controls were older at SLE diagnosis and at menopause; had higher disease activity, shorter disease duration; and used less antimalarials and immunosuppressives than HRT-users. The groups were similar in the presence of lupus anticoagulant, antiphospholipid antibody, cumulative steroid dose, and classic cardiac risk factors. A similar percentage of patients developed CHD in the control (13.1%) and HRT groups (12.2%). There was no difference between the two groups in the time to development of CHD following menopause. In the multivariate analysis, HRT was not a risk factor for CHD; only the number of classic cardiac risk factors was significantly associated with the risk of CHD ( $p=0.03$ , HR=1.55, 95% CI = 1.05, 2.30).

**Brief Conclusion:** In this study, HRT did not appear to increase the incidence of CHD over a mean follow-up of 15 or more years. However, the number of cardiac risk factors did increase the risk of CHD.

## S11

### LOW BONE MINERAL DENSITY (BMD) IN PEDIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE): PREVALENCE AND ETIOLOGY

Sandrine Compeyrot-Lacassagne, Pascal N. Tyrrell, Eshetu Atenafu, David Gilday, Derek Stephens, Earl D. Silverman

Division of pediatric rheumatology, the Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, Population health science, the Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, Diagnostic imaging, the Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

**Objective:** SLE is a multi-organ autoimmune disease. 15-20% of Lupus patients presents before the age of 16. Our objectives were to determine the prevalence of low BMD and to correlate disease variables to BMD in patients with pediatric SLE.

**Methods:** The retrospective review of a cohort of 173 patients followed at Sickkids with pediatric SLE between 1990 and 2003 identified 72 patients who had a dual-energy X-absorptiometry done with mean disease duration of 3.24 years. We analyzed BMDs at lumbar spine (Ls) as z-scores were available. Osteopenia was defined as BMDIs  $< -1$  and osteoporosis as BMDIs  $< -2.5$ . Data for disease activity (SLEDAI, ECLAM, SLEDAI area under the curve), quality of life (CHAQ), disease damage (SLICC), sex, ethnicity, BMI, age at diagnosis, age, CS therapy (cumulative dose of CS, duration of CS treatment), requirement and duration of other therapies

(NSAID, Methotrexate, MMF, Azathioprine, Cyclophosphamide, Cyclosporine and Hydroxychloroquine), clinical features, vertebral fractures and puberty status were collected at the time of the DEXA.

**Results Obtained and Conclusion:** 31 patients (43%) had a BMDs < -1 and 16 (22%) a BMDs < -2.5. In univariate analysis, BMDs < -1 was significantly correlated with age, disease duration, CS duration, cumulative dose of CS, azathioprine requirement, cyclophosphamide requirement, lupus nephritis and presence of damage. Two additional variables were associated with BMD < -2.5 (MMF requirement and class III-IV nephritis). Multivariate analysis for BMDs < -1 indicated cumulative dose of CS and age as independent predictors. Similarly for BMD < -2.5, lupus nephritis and disease duration were identified as independent predictors.

Abnormal BMD is a common and early complication of pediatric SLE correlated with CS requirement and disease severity. Lupus nephritis appears to be a predictor of severe outcome.

**Brief Conclusion:** Our study confirms the role of CS and points out the role of cumulative disease activity in the occurrence of abnormal BMD. Therefore patients with the most aggressive diseases are at high risk of developing low BMD.

## S12

### BROMOCRIPTINA DURANTE EL EMBARAZO CON LUPUS ERI- TEMATOSO SISTÉMICO. UN ENSAYO CLÍNICO PILOTO

Jara LJ (1), Cruz P (2), Saavedra M (3), Medina G (4), García A (5), Miranda J (6)

(1) Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza IMSS, (2) Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional La Raza, (3)(4) Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza., (5) Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional La Raza, (6) Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza IMSS.

**Introducción:** La Bromocriptina (BRC) tiene un papel establecido para el tratamiento de hiperprolactinemia antes o durante el embarazo. Las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) cursan con hiperprolactinemia en el embarazo asociada a complicaciones obstétricas.

**Objetivo:** Determinar la eficacia de BRC oral en la prevención e complicaciones obstétricas en pacientes con LES.

**Pacientes y métodos:** De enero 2004 a febrero 2005, se realizó un estudio prospectivo y comparativo en pacientes con LES y embarazo. Todas las pacientes se dividieron en dos grupos y fueron tratadas de acuerdo al siguiente protocolo: Grupo 1: BRC 2.5 mg/día y Prednisona (PDN) 10 mg/día. Grupo 2: PDN 10 mg/día. La BRC se indicó desde la semana 25 a la 35 con determinaciones de prolactina (PRL) sérica a las 25, 30 y 35 semanas de gestación (SDG). La actividad se evaluó por el SLE Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI). Se evaluaron las complicaciones obstétricas: ruptura prematura de membranas (RPM), nacimiento prematuro (< 36 SDG), Apgar disminuido (< 7) y la edad gestacional.

**Resultados:** Incluimos 20 embarazadas con LES, con edad media 26.8 ± 3.7 años y tiempo de evolución de 3.25 ± 1.9 años. Durante el seguimiento se observó decremento significativo de PRL (p=0.001). Una paciente del grupo 1 y 3 del Grupo 2 tuvieron actividad lúpica. Ninguna paciente del grupo 1 tuvo RPM y/o parto prematuro. Sin embargo, 4 pacientes del Grupo 2 tuvieron RPM y parto prematuro. En ambos grupos la puntuación Apgar fue similar. En relación con la edad gestacional, en el grupo 1 fue 38 ± 1.3 semanas y en el Grupo 2, de 36 ± 4.6 semanas (p=NS). Ninguna paciente tuvo pérdida fetal. La BRC fue bien tolerada.

**Conclusión:** Este es el primer ensayo clínico de BRC, el cual sugiere que puede ser beneficiosa para la prevención de complicaciones obstétricas en embarazo y LES. Este estudio apoya la hipótesis de que la PRL es una hormona-citocina que promueve la actividad clínica y complicaciones obstétricas en LES.

## S13

### APOYO SOCIAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON AR- TRITIS REUMATOIDE

Lopez-Olivo MA (1), Garcia-Gonzalez A (2), Richardson MN (3), Cox VL (4), Janssen NM (5), Marcus DM (6), Warner NV (7), Reveille JD (8), Suarez-Almazor ME (9)

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Baylor College of Medicine, (7)(8) University of Texas Health Science Center at Houston, Houston TX, (9) Baylor College of Medicine, Houston TX.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre calidad de vida (QoL) y el apoyo social en pacientes con artritis reumatoide (AR).

**Pacientes y métodos:** Se entrevistaron 115 pacientes con AR de 3 hospitales. El sexo femenino fue predominante (84%), edad promedio 49 ± 11 años. Los pacientes completaron la encuesta "Medical Outcomes Study Social Support Survey (MOS-SSS)", un instrumento multidimensional, auto administrable para pacientes con padecimientos crónicos como medida de apoyo social, y la forma corta de la encuesta para la salud segunda versión (SF-12) como una medida genérica multidimensional de la QoL relacionada a la salud (ocho dominios) antes de su cita programada con su reumatólogo.

**Resultados:** De los pacientes, 59% fueron hispanos, 19% afro-americanos, y 20% blancos; 43% tenían menos de educación media superior; y 68% tenían ingresos anuales menores a \$20,000 dls. El numero promedio de miembros en el hogar fue de 1.8. Los participantes respondieron la encuesta en inglés (54%) o español (45%). El MOS-SSS correlaciono con el componente de función social del SF-12 (r=0.3, p=0.0008) y el componente de salud mental del SF-12 (r=0.5, p<0.0001). Se utilizó ANOVA de una sola vía y regresión lineal para examinar la asociación entre las características demográficas, el apoyo social y la QoL relacionada a la salud. En los modelos para probar la asociación con los dominios del SF-12 las covariadas fueron MOS-SSS, edad, duración de la enfermedad, sexo, numero de miembros en el hogar, raza, y escolaridad. Después de ajustar por covariadas, el apoyo social fue significativamente e independientemente asociado con los componentes del SF-12 salud general (p=0.0084), dolor corporal (p=0.0159), vitalidad (p=0.0075), funcionamiento social (p=0.0010), y salud mental (p<0.0001). Todas las asociaciones fueron en la dirección esperada: el incremento del apoyo social fue asociado con mejor QoL. El MOS-SSS fue la única variable que fue consistentemente asociada con la QoL en el modelo.

**Conclusiones:** El apoyo social es importante en el bienestar de los pacientes con AR. El bajo apoyo social es asociado con incremento de la disfunción física y social y pobre.

**Financiamiento:** National Institute for Arthritis, Musculoskeletal and Skin Disorders (NIAMS; R01 AR47858).

## S14

### ESTIMACIÓN DEL COSTO DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN MÉXICO. COMPARACIÓN ENTRE AGEN- TES BIOLÓGICOS Y LA ESTRATEGIA TICORA CON UN MODE- LO DE MARKOV.

Arce Salinas C (1), Villaseñor P (2), Vargas J (3), Ivanova S (4)

(1)(2)(3)(4) Clínica Cime.

**Introducción:** La AR es una enfermedad crónica que afecta sujetos en edad productiva y representa un enorme costo social. La expectativa de vida se reduce en promedio en 10 años y la discapacidad se incrementa progresivamente. Hay diversas estrategias de tratamiento, las más recientes, combinaciones; y los biológicos que aparentemente se asocian con índices de mejoría superiores. Realizamos una estimación costo-beneficio y costo-utilidad entre dos estrategias terapéuticas, el TICORA y los mejores escenarios de biológicos.

**Material y métodos:** Se tomaron en cuenta datos de estudios de cohorte con respecto a: tasa de remisión espontánea, sobrevida a largo plazo, discapacidad laboral, HAQ-Di, clase funcional, incidencia de cirugías ortopédicas y la respuesta al tratamiento informada en los ensayos clínicos de infliximab y adalimumab y TICORA. Se calculó el costo promedio de los medicamentos empleados en los estudios, de la consulta de reumatólogos del valle de México, infiltraciones intra-articulares y cirugía ortopédica. Variables incluidas en el modelo de Markov con 5,000 simulaciones.

**Resultados:** Se consideró la respuesta, ACR 50, 70 y remisión (ó ACR-100) informada en los estudios. La calidad de vida fue 100% en aquellos con remisión espontánea, 90% en remisión con medicamentos y estimaciones según HAQ-Di,  $> 2.5 = 30\%$ ;  $80\%$  con HAQ  $< 0.5$ . Los costos fueron \$12,600 anuales por atención médica laboratorio y fisioterapia para todos los casos (incluido TICORA con evaluaciones mensuales), evento quirúrgico \$19,000, adalimumab \$154,440 e infliximab \$148,296 (considerando la administración I.V. subvencionada). En TICORA se evaluaron 3 tratamientos: MTX solo 17.5 mg/semana, MTX+SSZ+HCQ o MTX-ciclosporina, costo anual promedio del grupo \$21,869. El mayor incremento en esperanza de vida se obtuvo con adalimumab y TICORA. TICORA ofrece una mayor calidad de vida que adalimumab (59%) o infliximab (56%) y, por tanto, la relación costo-utilidad y costo-beneficio es menor de un quinto de la obtenida con biológicos.

**Conclusiones:** Los modelos matemáticos son aproximaciones válidas, dependen de la calidad de los datos que construyen el modelo. La estrategia TICORA es costo-beneficio y costo utilidad mejor que esquemas con biológicos.

## S15

### PESO ECONÓMICO (PE) DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN LA POBLACIÓN MEXICANA. ESTUDIO RACE.

Espinosa-Morales R (1), Arreola H (2), Peña A (3)

(1) Instituto Nacional de Rehabilitación, (2) Fundación Mexicana para la Salud A.C., (3) Instituto Nacional de Rehabilitación.

**Introducción:** El PE de la AR tiene gran impacto en los sistemas de salud de países desarrollados. En México existe poca información.

**Objetivo:** Determinar PE de AR en la población Mexicana.

**Pacientes y métodos:** En pacientes con criterios de AR (ACR) se recabó información retrospectiva de costos directos, indirectos, variables demográficas y clínicas. Se usó estadística descriptiva, pruebas paramétricas, modelaje económico con costos de mercado y análisis de sensibilidad.

**Resultados:** Se analizaron 1882 pacientes de las 6 regiones geográficas del país. El 59.9% de los pacientes se atendieron en instituciones de seguridad social. Costo directo promedio nacional semestral de un paciente: \$31803.66 de \$793.945 IC 95% (\$30246.56-\$33360.77), el mayor peso de costos son medicamentos: promedio de \$24492.43 de \$718.994 IC 95% (\$23082.32-\$25902.54). Costos indirectos promedio semestral \$2452.842 de \$274.8463 IC 95% (1913.807-2991.878) Se correlacionó el DAS28 y costos: los pacientes con actividad baja tienen un mayor gasto \$36690.46 de \$3120.022 IC95% (30524.91-42856) comparado con actividad alta \$30915.2 de 1053.469, IC 95% (28847.96-32982.44) sin embargo el primer grupo no tiene ausentismo laboral. En pacientes con ausentismo laboral tienen diferencia de costo \$11067.68 de \$3724.3279. Existen diferencias de gastos en salud entre las regiones del país. Noreste gasta \$34829.26 de \$2883.707 IC 95% (29130.7-40527.82) vs. el sureste \$21676.1 de \$1625.797 IC95% (18470-24882.2).

**Conclusiones:** 1er estudio Latinoamericano que evalúa el PE de la AR nivel nacional. Mayor gasto menor actividad de la AR y menor ausentismo laboral. El PE es alto en México.

## S16

### EMPLOYMENT AND ARTHRITIS: MAKING IT WORK!

Diane Lacaille, Margaret White, Pam Rogers, Monique Gignac, Catherine Backman, Daniel Pratt, John Esdaile

University of British Columbia, Vancouver, BC Canada, Arthritis Research Centre of Canada, Vancouver BC Canada, Arthritis Research Centre of Canada, BC Canada, University Health Network, Toronto, ON, Canada, University of British Columbia, Vancouver, BC Canada.

**Objective:** Work disability (WD) is a common outcome of RA and other inflammatory arthritis (IA). We have developed and pilot tested a program to help people with IA deal with the difficulties they encounter at work because of their arthritis and to prevent WD.

**Methods:** The program was developed to modify the risk factors known to increase the risk of WD in arthritis and to enhance self-management of the problems that people with IA encounter at work, as identified in initial focus groups. It consists of 5 weekly group sessions, take-home material, and an individual assessment with an occupational therapist (OT) for an ergonomic assessment of their work and with a vocational rehabilitation counselor (VRC). We report on the process and outcome evaluations up to 3 months.

**Results Obtained and Conclusion:** Our sample includes 19 employed women with IA (RA:17, PA:1, SLE:1; mean (SD) age: 50(7.9) yrs; median disease duration: 8.5 yrs). The OT and VRC visits resulted in recommendations for change in 100% and 61%, respectively. At 3 mos, changes were implemented in 65% and 56%, respectively. 94% reported the program had changed the way they managed their work and arthritis. 81% stated the program increased their confidence at requesting job accommodations; and 53% had taken steps towards making a request. Improvements were seen in perceived self-efficacy at work (0-10 scale): mean (SD) pre, post & 3 mos = 6.6(2.0), 7.2(1.6) & 7.4(1.7), resp.; self-rated work productivity (0-10 scale): 7.2(2.4), 8.1(1.8) & 8.0(1.8), resp.; measures of limitations at work: Work Limitation Questionnaire (6.4(5.2), 6.3(4.7) & 5.5(5.1) resp.), Work Instability Scale (10.3(5.2), 8.7(6.4) & 8.0 (6.6), resp), Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (44.2%(23.6), 41.8%(27.4) & 34.7%(29.6), resp.) & Endicott Work Productivity Scale (30(24.1), 23(15.5), 20(16.7), resp.). Differences were not statistically significant due to small N. No difference was seen in amount of work missed.

**Brief Conclusion:** Our program resulted in people making changes to adapt their work to their arthritis, in improved self-confidence in ability to manage problems at work because of arthritis, as well as improved self-rated productivity and small reduction in limitations at work. Further testing in a RCT is needed.

## S17

### FREQUENCY OF ASSESSMENT FOR CARDIAC RISK FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

S. Zareen Ahmad, Mary J. Bell, Alexander Kiss

University of Toronto.

**Objective:** There is increasing awareness that patients with rheumatoid arthritis have excess cardiovascular morbidity and mortality. In addition, they are known to have higher rates of dyslipidemia than the general population. For these reasons, detection and treatment of cardiac risk factors should be priorities in the management of patients with rheumatoid arthritis.

The purpose of this study was to assess the frequency with which lipids are measured in rheumatoid arthritis patients in a university-based rheumatology practice. In addition, we assessed the frequency with which other cardiovascular risk factors were addressed in our sample. Framingham risk scores were also calculated for rheumatoid arthritis patients

identified in the study. These allowed us to compare our patients' risks of cardiovascular disease to those of the general population.

**Methods:** Charts belonging to 94 rheumatoid arthritis patients were reviewed. All subjects were from the practice of a single rheumatologist. All males with rheumatoid arthritis were included, while females were randomly chosen for inclusion. Data collected from the charts included demographic information, history of cardiovascular disease and known history of cardiovascular risk factors. Information was also collected concerning the physician's response to detection of cardiovascular risk factors in these patients. The data were analyzed using appropriate descriptive statistics and Framingham risk scores were calculated.

**Results Obtained and Conclusion:** With the exception of glucose measurements, specific documentation of cardiovascular risk factors was frequently missing in these charts. HDL and LDL values were documented on the charts only 36% of the time. 50% of the time these tests had been ordered by the rheumatologist. Females were assessed for cardiovascular risk factors less frequently than men, although younger mean age of the females may have been at least partially responsible for this observation.

**Brief Conclusion:** Screening of rheumatoid arthritis patients for dyslipidemia and other cardiac risk factors was sub-optimal in our sample. Increased emphasis on the detection of cardiac risk factors is needed in this practice, with particular attention to female patients with rheumatoid arthritis.

## S18

### ABATACEPT INHIBITS STRUCTURAL DAMAGE PROGRESSION IN RECENT-ONSET AND MORE ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS FROM THE AIM TRIAL

Mario Garza, Joel Kremer, Richard Aranda, Jean-Claude Becker, Oksana Mokliatchouk, Harry Genant, Carter Thorne, Julie Teng

*Jeje del servicio de Reumatología del Hospital Universitario, Monterrey NL, México, The Center for Rheumatology, Albany NY, USA, Bristol-Myers Squibb, Princeton NJ, USA, University of Alberta Hospital, Edmonton AB, Canada, The Arthritis Program, Southlake Regional Health Center, Newmarket, Canada.*

**Objective:** The effect of abatacept on structural damage progression was compared with placebo in rheumatoid arthritis (RA) patients with an inadequate response to methotrexate (MTX). A sub-analysis evaluating the impact of disease duration was performed.

**Methods:** AIM (Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate) was a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase III trial of a fixed dose of abatacept approximating 10 mg/kg vs. placebo with background MTX in patients with active RA and an inadequate response to MTX. Radiographs of hands and feet were performed at randomization and at 1 year or upon early termination (if applicable). Paired radiographs were independently scored for erosions, joint-space narrowing (JSN) and total score by two trained radiologists, blinded to treatment group assignment and chronological order of the radiographs, using the Genant-modified Sharp score. For this sub-analysis, radiographic endpoints in patients with baseline disease durations of  $\leq 2$  years,  $> 2$  to  $\leq 5$  years,  $> 5$  to  $\leq 10$  years and  $> 10$  years were evaluated.

**Results Obtained and Conclusion:** A total of 433 and 219 patients were randomized and treated with abatacept or placebo, respectively, with 385 (88.9%) of the abatacept group and 162 (74.0%) of the placebo group completing 1 year. Mean disease duration was  $\sim 9$  years. Baseline clinical and radiographic characteristics were similar among groups. Overall, abatacept significantly inhibited the progression of structural damage; the mean change from baseline in erosion scores were 0.63 vs. 1.14 for abatacept vs. placebo at 1 year ( $p=0.029$ ). When the progression of erosions was sub-analyzed by baseline disease duration (mean change from baseline), a positive trend was seen with abatacept treatment in all sub-groups for abatacept vs. placebo:  $\leq 2$  years, 0.59 vs. 2.12;  $> 2$  to  $\leq 5$  years, 1.03 vs. 1.34;  $> 5$  to  $\leq 10$  years, 0.54 vs. 0.76;  $> 10$  years, 0.44 vs. 0.79. Similar results were observed for JSN and total scores.

**Brief Conclusion:** In AIM, abatacept inhibited the progression of structural damage in patients with recent-onset as well as more established RA; this inhibition was most pronounced in patients with  $\leq 2$  years of disease.

## S19

### METHOTREXATE DECREASES THE PRODUCTION OF CITRULLINATED ANTIGEN *IN VITRO*: A POSSIBLE EXPLANATION FOR ITS SINGULAR *IN VIVO* THERAPEUTIC USEFULNESS IN RHEUMATOID ARTHRITIS.

M. Lora, Z.J. Zhou, H.A. Menard

*Division of Rheumatology McGill University Health Center.*

**Objective:** Auto-antibody to the Sa auto-antigen [citrullinated (cit-) vimentin] is of specific diagnostic and, of high prognostic value in Rheumatoid Arthritis (RA). Methotrexate (MTX) is the most useful single treatment for RA. We sought a biological relationship between those two clinical observations.

**Methods:** Cell cultures rich in cit-proteins and Sa antigen as detected by western blot (WB) using rabbit and rheumatoid serum respectively, are treated with MTX with and without folic acid protection. The peptidylarginine deiminase isoenzymes (PADI) involved in each cell line are identified by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). PADI2 protein is identified by WB and removed from the extracts by immunoprecipitation (IP). PADI activity is tested by WB on native vimentin.

**Results Obtained and Conclusion:** Of several cell lines tested, two present the desired citrullination status: UMR106 and ECV304. At increasing but still therapeutic range concentrations for RA, MTX inhibits the production of total cit-proteins and cit-antigens in the former but not in the latter. That inhibition is folic acid preventable. Several PADIs are present in ECV304 but UMR106 has only PADI 2. PADI 2 protein is present but inactive in extracts of MTX treated cells. When removed from those extracts by IP, the washed immunoprecipitate contains active PADI 2 capable of reconstituting the Sa antigen from vimentin.

**Brief Conclusion:** In vitro, MTX has a dose-dependent differential effect on protein citrullination depending on the cell type and that may be related to the PADI isoenzyme content. In the case of UMR 106, there seems to be a PADI 2 inhibitor generated during MTX treatment.

## S20

### SYNOVIAL MMP EXPRESSION IN UNTREATED EARLY RA PATIENTS: DISTINCT SUBSETS BASED ON SYNOVIAL MMP1 AND MMP3 MRNA LEVELS.

Ramandip Singh, Daniela Stroescu, Hani S El-Gabalawy, Carol A Hitchon, Guoping Ma, Keng Wong, Andrea Craig

*University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba.*

**Objective:** MMP-1 and MMP-3 are key proteases that mediate articular damage in RA. High systemic and synovial levels of these MMPs are associated with radiographic damage in early RA. We aimed to investigate if expression of these MMPs in the synovium reflects the clinical disease phenotype in early arthritis.

**Methods:** Synovial biopsies were obtained using a Parker-Pearson needle from 15 joints in 13 patients with early arthritis prior to initiation of DMARDs. Synovial MMP1 and MMP3 mRNA levels were measured and related to protein expression levels by immunohistology. Serum MMP1 and MMP3 levels were measured by ELISA. Joint counts, ESR, CRP values were evaluated at baseline and in follow-up. The number of DMARDs used in treatment of the arthritis was also examined and compared.

**Results Obtained and Conclusion:** There was a strong correlation between MMP1 and MMP3 mRNA levels, and both were highly associated with cellular expression of the proteins in the synovial lining layer. Based on these levels, the biopsy samples fell into two distinct non-overlapping groups: high MMP mRNA (n=7) and low MMP mRNA (n=6). There was a 35-fold and 11-fold difference in MMP1 and MMP3 mRNA levels, respectively. Weak correlation between serum MMP1 and MMP3 levels was noted. There were no statistically significant differences in baseline CRP (high/low; 30.4 vs. 33.4), ESR (60 vs. 34), swollen (7 vs. 11), and tender joints (6 vs. 12). At 6-12 months follow-up, there were no statistically significant differences between the groups in CRP, ESR, and joint counts. Furthermore, there was comparable use of DMARDs in the two groups. Follow up radiographic data will be available at a later date.

**Brief Conclusion:** The synovium of untreated early RA patients fell into 2 distinct groups based on the level of MMP1 and MMP3 mRNA detectable in the tissue. Despite dramatic differences, these groups could not be distinguished based on early clinical features such as joint counts, CRP, ESR at baseline or follow-up. The clinical significance of such distinct differences in synovial MMP levels is unclear. We are currently examining the biological basis of these differences.

## S21

### ANTIBODIES TO CYCLICAL CITRULLINATED PEPTIDE (CCP) ARE ASSOCIATED WITH LOWER SERUM OSTEOPTROTEGRIN (OPG) IN EARLY INFLAMMATORY ARTHRITIS

Adarshdip Brar, Micheal Sargent, Keng Wong, Nadia El-Gabalawy, Charles Bernstein, Hani El-Gabalawy, Carol Hitchon

University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba.

**Objective:** Osteoclastogenesis and osteoblastogenesis are closely linked in bone turnover and probably also to the development of erosions. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) and its decoy receptor osteoprotegerin (OPG) are important regulators of osteoclastogenesis and are upregulated by inflammatory cytokines through prostaglandin E2 production. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 (COX2) interferes with osteoblastogenesis. We sought to determine whether serum OPG and RANKL levels differed in patients with early inflammatory arthritis (EIA) who have autoantibodies predictive of early erosions and whether these levels were influenced by the inhibition of COX2.

**Methods:** Patients with EIA of  $\leq 12$  months duration (n= 98) rheumatoid arthritis (RA) 48%; undifferentiated arthritis (UA) 52% were assessed for clinical disease activity (swollen and tender joint counts, acute phase response (ESR, CRP), DAS28-CRP3), and RA autoantibodies (rheumatoid factor (RF), anti-cyclical citrullinated peptide (CCP)). NSAID use (COX-2 selective vs non-selective vs. no NSAID) at initial clinic visit was recorded. Serum OPG, RANKL and CCP were measured using ELISA. Results are recorded as mean (SD).

**Results Obtained and Conclusion:** RA and UA patients had similar serum levels of OPG (575(312) vs 462(354) pg/ml; p=ns) and RANKL (323(1006) vs 596(2984) pg/ml p=ns). CCP + ve (n=19) patients had lower OPG than CCP -ve (n=24) patients (551(279) pg/ml vs. 707 (378) p< 0.05) but similar RANKL levels (323 (1006) vs 167(518) pg/ml p=ns). OPG and RANKL levels were positively correlated (R=0.2 p<0.05). OPG and RANKL did not correlate with CCP or RF titer, joints counts, ESR, CRP nor DAS28. OPG and RANKL levels did not differ between NSAID users and non-users however, among users, the OPG/RANKL ratio was higher in non-selective COX2 users compared to selective COX2 users (10(7) vs 6.4(4.1) p<0.05).

**Brief Conclusion:** Altered OPG/RANKL pathways affecting osteoclast activity may contribute to the erosive potential seen in CCP + ve early arthritis. This finding needs to be corroborated with a larger study and radiographic outcomes.

## S22

### PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS (APCC), FACTOR REUMATOIDE (FR) ISOTIPOS IGG, IGA E IGM Y SU CORRELACIÓN CON ACTIVIDAD BASAL EN PACIENTES CON ARTRITIS TEMPRANA (AT)

Cabiedes J (1), Olivares-Martínez E (2), Alvarado A (3), Contreras I (4), Villa AR (5), Pascual-Ramos V (6)

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Los aPCC tienen un papel relevante en la identificación de pacientes con AT.

**Objetivos:** estimar la prevalencia de los aPCC y del FR en pacientes con AT (<1 año) y establecer su relación con la actividad basal.

**Métodos:** estudiamos 41 pacientes (34 ♀, media de edad 39.7±14.9 años, media de duración de la artritis de 5.7 ± 2.8 meses y media de criterios para AR de 5.1±1.4) y a 100 controles sanos (67 ♀, media de edad de 37.9±12.2 años). Evaluamos la actividad basal mediante DAS28, VSG, PCR, HAQ y 2 EVA del paciente (dolor y estado general). Determinamos los aPCC y el FR por ELISA.

**Estadística:** establecimos los valores de referencia de aPCC y FR mediante curvas ROC. Utilizamos prueba de Fisher y U-Mann Whitney para las comparaciones entre variables.

**Resultados:** detectamos títulos altos de FR-IgG, IgA, IgM y aPCC en el 71%, 73%, 80% y 64% de los pacientes, respectivamente, y en el 8%, 15%, 9% y 1% de los controles (p<0.001). La sensibilidad y especificidad de los aPCC fue de 68% y 99%, del FR-IgG 71% y 92%, del FR-IgA 75% y 89% y del FR-IgM 82% y 99%, respectivamente. Los pacientes aPCC(+) tuvieron mayor DAS 28, HAQ, EVA estado general y mayores valores de VSG y PCR que los pacientes aPCC(-), p<0.05. El número de criterios para AR fue mayor en pacientes aPCC(+) vs aPCC(-), p=0.04) y en pacientes FR(+) para cualquier isotipo vs pacientes FR(-), p<0.03. La presencia concomitante de aPCC y FR-IgA se asoció con  $\geq 4$  criterios para AR (RM=3.5, p=0.05).

**Conclusiones:** los aPCC y el FR son útiles en la evaluación de AT temprana. Los pacientes con aPCC y FR-IgA parecieran tener una AR más definida.

## S23

### ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO M196R EN EL TNFR2 EN ARTRITIS REUMATOIDE Y OSTEOARTRITIS. RELACIÓN CON NIVELES DE sTNFR2.

Oregón-Romero E (1), Vázquez-Del Mercado M (2), Torres-Carrillo N (3), Navarro-Hernández RE (4), Torres-Carrillo NM (5), Sánchez-Enríquez S (6), Martín-Márquez BT (7), Arana-Argáez VE (8), Martínez-García EA (9), García-Cobián TA (10), Muñoz-Valle JF (11)

(1) Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, CUCS, Universidad de Guadalajara, (2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(11) Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, CUCS, Universidad de Guadalajara.

**Introducción:** El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), es clave en la patogénesis de artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA); actúa a través de receptores: TNFR1 y TNFR2. La sustitución de timina por guanina en el codón 196 del TNFR2 favorece el cambio de metionina (M) por arginina (R) lo que provoca: (1) corte proteolítico y solubilización del receptor TNFR2 (sTNFR2); (2) falla en apoptosis inducida por TNF $\alpha$ .

**Objetivos:** Identificar la frecuencia del polimorfismo M196R en el TNFR2 en AR y OA, asociarlo con los niveles del sTNFR2 y con las manifestaciones clínicas.



**Pacientes y métodos:** Estudio de casos y controles. 50 pacientes con AR, 50 con OA de rodilla procedentes del Servicio de Reumatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara. Grupo control, 120 individuos clínicamente sanos (CCS). El polimorfismo fue identificado mediante PCR-RFLPs utilizando la enzima *NlaIII*. Los niveles del sTNFR2 fueron cuantificados mediante ELISA. Análisis estadístico realizado con EpiInfo 2000 y SPSS v 10.0.

**Resultados:** Nuestra población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg. La frecuencia del genotipo M/M fue 74%, 80% y 64% (AR, OA y CCS). Para el genotipo M/R: 26%, 20% y 29% (AR, OA y CCS). El genotipo R/R solamente fue observado en CCS (7%). Existe diferencia alélica entre OA y CCS ( $p=0.0137$ ,  $OR=2.43$ ,  $95\%IC=1.13-5.36$ ). Reactantes de fase aguda y factor reumatoide se encontraron elevados en AR ( $p=0.0001$  vs OA y CCS). En AR, los niveles de colesterol total, triglicéridos, apolipoproteína A-I y B mostraron diferencias ( $p<0.005$  vs OA y CCS). El grupo de AR presentó niveles más altos de sTNFR2 ( $p=0.001$  vs OA y CCS) además, en OA también observamos niveles significativos ( $p=0.023$  vs CCS).

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren asociación del alelo M en el polimorfismo M196R en el *TNFR2* en pacientes con OA de rodilla. Además, los pacientes con AR y OA presentaron niveles altos de sTNFR2.

## S24

### PARTICIPACIÓN DEL POLIMORFISMO DE LOS GENES DE INTERLEUCINA 1 Y DEL ANTAGONISTA DE SU RECEPTOR EN LA SUSCEPTIBILIDAD AL DESARROLLO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.

Vargas-Alarcón G (1), Hernández-Pacheco G (2), Rodríguez JM (3), Frago JM (4), Martínez N (5), Casasola J (6), Burgos-Vargas R (7)

(1)(2)(3)(4)(5) Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, (6)(7) Departamento de Reumatología, Hospital General de México.

**Antecedentes:** La espondilitis anquilosante (EA) se asocia al HLA-B27, sin embargo, otros genes podrían contribuir a su desencadenamiento. Estudios de ligamiento genético han ubicado una región en el cromosoma 2 que podría contener genes candidatos de susceptibilidad para la enfermedad. En esta región se codifica la familia de genes de la interleucina 1 (IL-1).

**Objetivo:** Analizar seis sitios polimórficos de los genes de IL-1 y del antagonista de su receptor (IL-1RA) con el fin de establecer su participación en la susceptibilidad al desarrollo de la EA.

**Materiales y métodos:** Los polimorfismos IL-1B-511, IL-1F10.3, RN.4T>C, RN.6/1C>T, RN.6/2C>G e IL-1RN VNTR de los genes de IL-1 y del IL-1RA se determinaron por PCR en tiempo real y secuenciación directa en 50 pacientes con EA y en un grupo de 50 individuos control. El análisis estadístico se realizó por la prueba de chi-cuadrada y exacta de Fisher. La razón de momios (OR) fue calculada por el método de Woolf.

**Resultados:** Las frecuencias de los alelos y genotipos de los sitios polimórficos IL-1B-511, RN.4T>C, RN.6/1C>T, RN.6/2C>G e IL-1RN VNTR se distribuyeron de igual forma en pacientes y controles. Por otro lado, los pacientes con EA mostraron incremento significativo en la frecuencia del genotipo T/C del sitio IL-1F10.3 al comparar con el grupo control ( $p=0.032$ ,  $OR=2.57$ ), además de moderada disminución en la frecuencia del genotipo T/T ( $p=0.059$ ).

**Conclusión:** Los resultados sugieren la participación del polimorfismo IL-1F10.3 en la susceptibilidad al desarrollo de la espondilitis anquilosante.

## S25

### A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, CROSSOVER COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ORAL CONTROLLED RELEASE TRAMADOL AND PLACEBO IN PATIENTS WITH PAINFUL OSTEOARTHRITIS

Andre Beaulieu, MD, Denis Callaghan, MD, William O'Mahony, MD, Carter Thorne, MD, John Sibley, MD, John Bartlett, MD, Richard Knight,

MD, Gunnar Kraag, MD, Ronald Akhras, MD, John Eisenhoffer, MD, Paula Piraino, Ph.D, Zoltan Harsanyi, MBA, Andrew C. Darke, Ph.D

Centre de Rheumatologie St-Louis, Ste-Foy, PQ, Hamilton, ON, Corunna Medical Research Centre, ON, The Arthritis Program Research Group Inc., Newmarket, ON, Royal University Hospital, Saskatoon, SK, London Road Diagnostic and Medical Centre, Sarnia, ON, Ultra-Med Inc., Pointe-Claire, PQ, The Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Centre Medicale Acadie, Montreal, PQ, Purdue Pharma, Pickering, ON.

**Objective:** Patients with moderate or greater osteoarthritis pain, were evaluated for efficacy, safety and quality of life while receiving CR tramadol (Zytram XL®) or placebo.

**Methods:** Patients underwent washout from all analgesics 2-7 days before randomization to 150 mg daily of CR tramadol or placebo, and titrated to effect and tolerability weekly to 200, 300, or to a maximum of 400 mg daily. After 4 weeks of treatment patients were crossed-over to the alternative treatment for an additional 4 weeks. Acetaminophen, 325-650 mg q4-6h prn was provided as rescue.

**Results Obtained and Conclusion:** 100 patients were randomized and 77 were evaluable for efficacy (36 men, 41 women, mean age 59.4+/-9.6 years). CR tramadol resulted in significantly lower ( $p=0.0009$ ) mean daily pain (37.4+/-23.9 vs 45.1+/-24.3; VAS). WOMAC subscale scores for pain (189.0+/-105.0 vs 230.0+/-115.4;  $p=0.0001$ ), and physical function (632.4.0+/-361.3 vs 727.4+/-383.4;  $p=0.0205$ ) were also significantly better with CR tramadol than to placebo, although stiffness was not ( $p=0.4093$ ). The total Pain and Disability (22.8+/-14.5 vs 27.2+/-14.8;  $p=0.0004$ ), and overall Pain and Sleep (104.7+/-98.0 vs 141.0+/-108.2;  $p=0.0005$ ) scores were significantly lower for CR tramadol. SF-36 scores were also significantly better during CR tramadol treatment for the Pain Index (38.8+/-10.8 vs 35.6+/-9.0;  $p=0.0100$ ), General Health Perception (46.5+/-11.2 vs 44.4+/-11.6;  $p=0.0262$ ), Vitality (43.1+/-13.2 vs 40.2+/-13.7;  $p=0.0255$ ), and Overall Physical Component score (40.8+/-8.9 vs 37.8+/-7.7;  $p=0.0002$ ). 55.8% of patients preferred CR tramadol treatment ( $p=0.0005$ ) compared to 20.8 % and 23.4% of patients that chose placebo or had no preference.

**Brief Conclusion:** CR tramadol is effective for the management of painful osteoarthritis.

## S26

### PPAR-GAMMA CODING POLYMORPHISMS NOT ASSOCIATED WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN A CAUCASIAN POPULATION

Christopher Butt, Sean Hamilton, Dafna Gladman, Proton Arman

Memorial University of Newfoundland, Toronto Western Hospital.

**Objective:** Recently, (Bongratz et al. 2005) showed moderate success in treatment of PsA using a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma). PPAR-gamma activation has previously been shown to play a role in suppressing both angiogenesis and inflammation, both important pathological features of PsA. Given the potential physiological role for PPAR-gamma in PsA, and the apparent success of PPAR-gamma-agonist treatment in PsA, we examined known coding polymorphisms in the PPAR-gamma gene in a Caucasian population.

**Methods:** PsA was diagnosed as an inflammatory arthritis in patients with psoriasis, in the absence of other etiologies for inflammatory arthritis. The control subjects were ascertained from the same population and were all Caucasian. DNA Samples were genotyped for four PPAR-gamma variants by time-of-flight mass spectrometry using the Sequenom platform. All four SNPs were previously reported coding variations three of which caused an amino-acid change: Pro12Ala (rs1801282), Pro40Ala (rs1805192), Pro115Gln (rs1800571), while the fourth SNP was synonymous; C161T (rs3856806). All primers were designed using Sequenom SpectroDESIGNER software, scanned using a mass spectrometry workstation (Bruker).

**Results Obtained and Conclusion:** Of the four SNPs examined, two (rs1805192 and rs1800571) were found to be non-polymorphic in our population. SNPs rs1801282 and rs3856806 were both observed to have no significant differences between our patient and control populations. Minor allele frequency for PsA subjects and controls for rs1801282 (G) were 9.0% vs. 13.8% ( $p=0.01$ ) and for rs3856806 (T) 10.7% vs. 12.0% ( $p=0.56$ ), respectively. No differences were observed when analyzed by early-onset patients, pattern of arthritis. All genotypes satisfied the Hardy-Weinberg equilibrium.

**Brief Conclusion:** An association between PsA and a known coding SNP of the PPAR- $\gamma$  gene was observed in our Caucasian population. Further studies are now warranted regarding validation of our findings in an independent cohort.

## S27

### ANALYSIS OF UNFOLDED PROTEIN RESPONSE FOLLOWING INFECTION OF B27-POSITIVE TARGET CELLS WITH ARTHRITOGENIC BACTERIA

Kyoung-Sun Na, Tae-Hwan Kim, Robert D. Inman  
Toronto Western Hospital, Hanyang University, Toronto Western Hospital.

**Objective:** The mechanism by which the HLA-B27 contributes to the pathogenesis of spondyloarthritis is unknown. Recent studies have suggested that HLA-B27 is prone to misfold in the endoplasmic reticulum and that this misfolding of HLA-B27 heavy chains might induce the unfolded protein response (UPR), which in turn could influence an inflammatory response. Since HLA-B27 is associated with the development of reactive arthritis following certain types of infection, it is important to address whether the host: pathogen interactions could influence the B27-related UPR. To investigate this question, we have examined the expression of the UPR-inducible genes, BiP and CHOP, after infection of HLA-B27-expressing cells with arthritogenic bacteria.

**Methods:** The target cells used were C1R cells (a human B cell line) transfected with HLA-B27, HLA-B7, HLA-A2 or pSV2neo vector alone. Target cells were infected with either Salmonella typhimurium or Chlamydia trachomatis elementary bodies. Semiquantitative RT-PCR was performed to compare the relative expression of BiP and CHOP among the various transfected cells.

**Results Obtained and Conclusion:** Expression of BiP and CHOP was increased in cells following infection with Salmonella typhimurium. However, we found no significant differences between cells expressing HLA B27 and those expressing control class I alleles. Chlamydia infection did not upregulate BiP or CHOP expression in target cells.

**Brief Conclusion:** Using transfected cells, B27-related abnormalities in UPR were not reflected in these in vitro host: pathogen interactions. The role of B27 in conferring susceptibility to ReA remains unresolved and requires further clinical and in vivo analysis.

## S28

### ¿AORTITIS? ARTERITIS DE TAKAYASU EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS ESTUDIO PROSPECTIVO Y DE CORRELACIÓN PARA EVALUAR ACTIVIDAD POR MÉTODOS DE IMAGEN $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR Y CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Soto ME (1), Alexanderson E (2), Romero JL (3), Ricalde A (4), Meave A (5), Reyes PA (6)

(1) Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", (2) Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", (3)(4) Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, (5) Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", (6) Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Arteritis de Takayasu (AT) es vasculitis rara afecta vasos de gran calibre y sus ramas. La inflamación crónica se relaciona con engrosamiento de la pared arterial, fibrosis, estenosis y formación de aneurismas. Inflamación en fase temprana se manifiesta similar a otros padecimientos y es confusa. La inflamación lleva a estenosis y hasta entonces es aparente. La clínica y laboratorio son interpretados de diversas maneras en relación con actividad y no pueden ser evaluados por histopatología. Técnicas no invasivas como (PET) identifican tejido metabólicamente activo en el sitio de inflamación, mediante la captación de  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa. La Resonancia Magnética Cardiovascular (RMCV) define estructura vascular y reconoce la actividad por medición del espesor de la pared vascular.

**Objetivo:** Evaluar la capacidad de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET y de (RMCV) para identificar captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG y grosor de pared arterial y su correlación con actividad por clínica M y M Se estudiaron 20 pacientes con AT o. A todos se les realizó PET y sólo a 7 RMCV. Se consideró actividad por clínica > 5 puntos (Dabague-Reyes). La actividad por PET fue cuantificada en U estandarizada (SUV) con valor  $\geq 1.2$ .

**Resultados:** La actividad por PET y clínica: correlación de 52% para > 5 puntos por clínica y SUV de 1.2 Al comparar PET y clínica con un corte 4.5 puntos y de 1.8 por SUV en PET la correlación es de 70%. Las imágenes de RMCV no fueron comparables al PET en este grupo de pacientes debido a que la sensibilidad de la técnica PET sólo permite evaluar troncos supraaórticos en comparación a la obtenida por RMCV.

**Conclusiones:** Hay correlación actividad clínica y de laboratorio con PET al nivel de la pared de los vasos supraaórticos, pero en vasos de abdomen sensibilidad es menor y en estos casos el uso de la RMCV podría ser de utilidad. Es necesario realizar estudios multicéntricos y analizar otros puntos de corte para evaluar actividad clínica

## S29

### PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS SUBCLÍNICAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA. (ESCLERODERMIA)

Vera-Lastra O (1), Reséndis-Ramírez L (2), Medina-García G (3), Ariza R (4), Jara LJ (5)

(1)(2) Depto. de Medicina Interna, Hosp. Especialidades, CMN La Raza, (3) U. de Inv. de Epidemiología, Hosp. Especialidades, CMN La Raza, (4) Depto. de Medicina Interna, Hosp. Especialidades, CMN La Raza, (5) División de Investigación, Hosp. Especialidades, CMN La Raza.

La Esclerosis Sistémica (ES) es una compleja enfermedad que se asocia a otras enfermedades autoinmunes como las alteraciones tiroideas autoinmunes que son una de las asociaciones más frecuentes.

**Objetivo:** Investigar la prevalencia de trastornos tiroideos en pacientes con ES.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron a 82 pacientes (81 mujeres y 1 hombre) con diagnóstico de ES, edad promedio de  $48 \pm 20$  años, la duración promedio de la enfermedad de  $16 \text{ años} \pm 10$  años y se compararon con 80 controles de individuos aparentemente sanos (79 mujeres y un hombre) con edad promedio de  $46 \pm 22$ . A todos los pacientes y controles se les realizó medición sérica de la hormona estimulante de tiroides (TSH), T3, T4 y anticuerpos antitiroglobulina; se les aplicó un cuestionario para investigar las manifestaciones clínicas de la función tiroidea.

**Resultados:** El hipotiroidismo clínico se encontró en el 25% pacientes vs 2.5 % de los controles. Las hormonas tiroideas en pacientes con ES vs controles: T3:  $65 \pm 20$  ng/dL vs  $140 \pm 30$  ng/dL,  $p < 0.05$ ; T4:  $3.4 \pm 1.5$   $\mu\text{U/dL}$  vs  $8 \pm 3.9$   $\mu\text{U/dL}$ ,  $p < 0.05$ ; TSH  $6 \pm 1.5$  vs  $2 \pm 2$   $\mu\text{U/dL}$ ,  $p < 0.05$ . El hipotiroidismo subclínico fue observado en 32% pacientes vs 7% de los controles; la TSH:  $6.5 \pm 2.3$  vs  $2.3 \pm 1.4$   $\mu\text{U/dL}$ ,  $p < 0.001$ ; T3:  $120 \pm 20$  vs  $140 \pm 30$  ng/dL  $p = \text{NS}$ ; T4:  $7.3 \pm 3.5$  vs  $8 \pm 3.9$   $\mu\text{U/dL}$ ,  $p = \text{NS}$ ; y los anticuerpos antitiroglobulina elevados en un 73%.

**Conclusiones:** Este estudio muestra una alta prevalencia de alteraciones tiroideas asociadas a ES. El hipotiroidismo subclínico fue la afección más

frecuente y es importante identificar a estos pacientes e iniciar tratamiento en forma oportuna.

### S30

#### SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDO-COFACTOR Y TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA CON RESPUESTA A MOFETIL MICO-FENOLATO Y ESPLENECTOMÍA: REPORTE DE CASO.

Chávez-López M (1), Avalos-Romero E (2), Delgado-Villafañá J (3), Gallaga-Gutiérrez A (4), Huerta-Yañez G (5)

(1) Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, (2) Hospital General de Zona I IMSS, (3)(4)(5) Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo.

Reportamos el caso de un paciente masculino de 19 años de edad con antecedente de trombosis venosa profunda de miembro pélvico derecho complicada con tromboembolia pulmonar 14 meses antes de su ingreso actual, así como trombosis venosa profunda de miembro pélvico izquierdo 2 meses antes de su padecimiento actual, el cual se caracteriza por cefalea, epistaxis, equimosis y petequias de 2 semanas de evolución. A su ingreso una cifra de 1000 plaquetas por mm<sup>3</sup> y TTP alargado (sin coagular) y sin corrección con adición de plasma. Se solicitaron proteína C, S y antitrombina III así como anticuerpos antinucleares y anti-DNAc siendo normales o negativos. Los anticuerpos anticardiolipina reportaron: IgG 119.7 U (0-12), IgM 290.2 U (0-12) y anti-beta2-glicoproteína I IgG 93.6 U (0-20), con lo que se integró el síndrome de Antifosfolípido-Cofactor (SAF). Debido a sangrado nasal y de tubo digestivo bajo se iniciaron de manera progresiva 3 bolos de metilprednisolona, seguidos de prednisona 2mg/kg/d, sin respuesta en la cuenta plaquetaria (1000/mm<sup>3</sup>), posteriormente 5 sesiones de plasmaféresis, combinadas con ciclofosfamida IV y VO, también sin respuesta. Posteriormente a lo largo de 28 días se indicaron de forma secuencial y/o combinada: ácido acetilsalicílico 100 mg/d, danazol 600mg/d, dapsone 100 mg/d, globulina anti-D 100 mcg/d por 4 días y talidomida 100 mg/d. Con lo anterior se logró una cifra de 9000 plaquetas. Se decide iniciar gammaglobulina humana 400mg/kg por 4 días y mofetil micofenolato 1 gr/d con la intención de realizar esplenectomía, la que se realiza con 95000 plaquetas y TTP de 26.8 extrayendo bazo de tamaño normal. Luego de la cirugía se disminuye progresivamente esteroide hasta su suspensión, se anticoagula con acenocumarina (INR 2) y se continúa manejo con mofetil micofenolato 1.5 gr/d. A 4 meses de su egreso el paciente se encuentra asintomático con un TP de 19.9 seg. (INR 1.6) y 276000 plaquetas. La trombocitopenia severa y refractaria es rara en el SAF, de acuerdo a lo previamente reportado se obtuvo una respuesta satisfactoria a la esplenectomía como recurso final.

### S31

#### ABATACEPT FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS RECEIVING BACKGROUND DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (DMARDs): SAFETY AND PATIENT-REPORTED OUTCOMES FROM THE ASSURE TRIAL

Carlos Pineda, Bernard Combe, Allison Covucci, Tracy Li, Jean-Claude Becker, Richard Aranda, Kam Shojania

Instituto Nacional de Cardiología, Mexico City, Mexico, Hopital Lapeyronie, Montpellier, France, Bristol-Myers Squibb, Princeton NJ, USA, Arthritis Research Centre, Vancouver, Canada.

**Objective:** The ASSURE (Abatacept Study of Safety in Use with other Rheumatoid arthritis (RA) therapies) trial was designed to assess the safety of abatacept through 1 year as add-on treatment with 1 or more non-biologic DMARD and/or biologic DMARD in patients with active RA; patient-reported outcomes (PROs) were also assessed.

**Methods:** Patients with active RA were randomized to receive a fixed dose of abatacept (~10 mg/kg) or placebo once per month for 1 year. All

patients were receiving background non-biologic or biologic DMARDs. The primary endpoint was safety; PROs were assessed quarterly as follows: patient physical function (via the Health Assessment Questionnaire) and patient global assessments of disease activity and pain (using a visual analog scale).

**Results Obtained and Conclusion:** A total of 1441 patients were randomized and treated; 1274 receiving non-biologic DMARDs (856 abatacept, 418 placebo) and 167 receiving biologic DMARDs (103 abatacept, 64 placebo). Improvements from baseline were observed with abatacept in all PROs, with benefit over placebo being greatest in patients receiving non-biologic background DMARDs (percent improvement vs placebo: physical function 30.1 vs 9.0; disease activity, 41.2 vs 20.6; pain, 37.2 vs 18.6), compared to patients on background biologic DMARDs (physical function, 22.5 vs 14.9; disease activity, 35.7 vs 26.5; pain, 33.5 vs 22.4). There were no differences in the incidence of neoplasms and serious infections between treatment groups in patients receiving background non-biologic DMARDs; increases in serious adverse events and infections were seen in the smaller group of patients receiving abatacept plus background biologic DMARDs (neoplasms, 6.8 vs 1.6% for placebo; serious infections, 3.9 vs 1.6% for placebo).

**Brief Conclusion:** Abatacept improved PROs in patients receiving background DMARDs, with the greatest benefit seen in patients receiving background non-biologic DMARDs. The safety profile of abatacept in these patients was also favorable. In contrast, the PRO benefit and safety profile in patients receiving background biologic DMARDs was less favorable. Overall, these data support the use of abatacept in combination with non-biologic DMARDs.

### S32

#### ABATACEPT INDUCES ZERO JOINT TENDERNESS AND INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH AN INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE OR ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR THERAPY

Proton Rahman, Michael Schiff, Carlos Abud-Mendoza, Richard Aranda, Jean-Claude Becker, Oksana Mokliatchouk, Allison Covucci, Piet van Riel, Fedra Irazoque, Julie Teng

Memorial University, Newfoundland, Canada, Denver Arthritis Clinic, Denver CO, USA, Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosi, Mexico, Bristol-Myers Squibb, Princeton NJ, USA, University Hospital Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, Hospital Angeles Morelos, San Miguel Chapultepec, Mexico.

**Objective:** The proportion of rheumatoid arthritis (RA) patients with zero swollen and tender joints was assessed in two Phase III trials of the selective co-stimulation modulator abatacept in patients with active RA and an inadequate response to methotrexate (MTX) or anti-TNF therapy.

**Methods:** AIM (Abatacept in Inadequate responders to MTX) and ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate responders) were randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase III trials assessing the efficacy and safety of a fixed dose of abatacept approximating 10 mg/kg or placebo for 6 and 12 months, respectively. In AIM, patients had active RA despite MTX treatment. In ATTAIN, all patients had active RA and inadequate efficacy responses to ≥ 3 months of anti-TNF therapy (etanercept, infliximab or both). All patients washed out anti-TNF therapy prior to the trial start. A total of 68 joints were assessed for tenderness and 66 for swelling at randomization and prior to monthly study drug administration. Patients were required to have ≥ 10 swollen joints and ≥ 12 tender joints for inclusion.

**Results Obtained and Conclusion:** A total of 433 and 219 patients in AIM and 258 and 133 patients in ATTAIN were randomized and treated with abatacept and placebo, respectively. Of these, 424 and 214 patients in AIM, and 256 and 133 patients in ATTAIN, respectively were available for efficacy assessments as a few patients were excluded from one site due to compliance issues. Baseline characteristics including average tender and

swollen joint counts were similar between groups (>30 tender joints and >20 swollen joints for all). In both trials, abatacept increased the number of patients with zero joint inflammation vs. placebo at 6 months (AIM, 4.0 vs. 0.5%; ATTAIN, 3.5 vs. 0.0%). This significant proportion continued to increase through 1 year in the AIM trial (8.5 vs. 0.5%).

**Brief Conclusion:** The selective co-stimulation modulator abatacept induced zero joint tenderness and swelling in two populations of RA patients: those with inadequate responses to MTX and/or to anti-TNF therapy. These results demonstrate that abatacept treatment translates into real-life benefits for RA patients.

S33

### TREATED INFECTIONS WITH ANTI-TNF AGENTS: ESTIMATING INCIDENCE FROM A PHARMACY CLAIMS DATABASE USING PRESCRIPTION CLAIM DATA FOR ANTI-INFECTIVE MEDICATIONS

Denis Choquette, Tom Einarson, John Paul Leombruno

University of Montreal, Montreal, Québec, University of Toronto, Toronto, Ontario, Schering Canada and University of Toronto, Ontario.

**Objective:** To investigate the relationship between tumor necrosis factor antagonists (anti-TNF) and the use of anti-infectives (AI).

**Methods:** This was a retrospective analysis using data from the RAMQ Prescription claims data for all patients who received at least one prescription (RX) for either etanercept (ETA) or infliximab (IFX) between Jan 1, 2002 and Dec 31, 2004 were requested. All patients with rheumatology indications were included. All RXs for AIs (excluding anti-malarials) in the 6 months preceding and following the first RX for anti-TNF therapy were identified. The number of anti-infective RXs prior to the first RX for anti-TNF therapy was compared to the number after. For example, if there were 10 RXs for anti-fungals six months prior to an anti-TNF therapy and 20 RXs in the six months after the rate ratio (RR) would be 2.0, an RR greater than 1 signals an increase usage.

**Results Obtained and Conclusion:** 693 subjects (418 ETA, 275 IFX) were included. Average age was similar between the two groups. Mean total prescriptions per month prior to anti-TNF therapy was 5.1 &#61617; 6.0 for ETA and 4.4 &#61617; 5.0 for IFX. In total, 1369 anti-infective RXs were identified (365 before ETA, 463 after ETA, 257 before IFX, 284 after IFX). The mean increase in anti-infective RXs for ETA subjects was 0.47 RXs per pt/year vs. 0.20 for IFX, this represented a 27% and 11% increase respectively (p=0.39)

Of note, 4.3% of ETA and 4.3% of IFX subjects received prophylactic anti-TB therapy prior to initiating anti-TNF therapy. The difference in incidence rate ratio seen in this analysis may be explained by longer pre-anti-TNF treatment times in the IFX group.

**Brief Conclusion:** ETA subjects experienced statistically significant increases in their use of macrolides, anti-TB drugs, anti-virals and total anti-infectives within the first six months of ETA use. No statistically significant increases in any anti-infective subclass or overall anti-infective used was noted with IFX use, however, total anti-infective use did trend towards an increase.

S34

### LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A RECAÍDA RENAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Ramírez C (1), Ángeles U (2), Saavedra M (3), Jara L (4), Miranda J (5)

(1)(2)(3)(4)(5) UMAE CMNR IMSS.

**Introducción:** Se ha sugerido que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos empeora el pronóstico en pacientes con nefritis lúpica.

**Objetivo:** Determinar la importancia de los anticuerpos anticardiolipina como factor de riesgo asociado a recaída renal en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa (GMNPD) por LES que alcanzaron remisión completa con ciclofosfamida intravenosa (CFM IV).

**Pacientes y métodos:** Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo de casos y controles. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES (ACR, 1982) y GMNPD (clase IV OMS corroborado por biopsia) que llegaron a remisión completa con CFM IV (esquema NHI). El tiempo de seguimiento fue un año y la principal medida de desenlace fue recaída renal (casos, grupo 1), y se compararon con los pacientes que no recayeron (controles, grupo 2). Se incluyeron en el análisis variables clínicas (SLEDAI), bioquímicas (creatinina, albuminuria, sedimento urinario) inmunológicas (C3, C4, anticuerpos antinucleares (AAN), anti-ds-DNA, y anticardiolipina (aCL) IgG e IgM así como infecciones urinarias. El análisis estadístico se realizó con X<sup>2</sup>, análisis bivariado, modelo de riesgos proporcionales de Cox y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Se analizaron 48 pacientes, 39 mujeres, con edad promedio de 31 años y duración promedio de la enfermedad de 6.8 años. Veinticuatro pacientes (50%) presentaron recaída renal durante el seguimiento (grupo 1), 12 de ellos recaída nefrótica y 12 con recaída nefrítica. Al comparar ambos grupos en el análisis bivariado los factores asociados con recaída renal en los pacientes estudiados, fueron: niveles bajos de C3 (p=0.02), títulos >1:320 de AAN (p=0.01), SLEDAI elevado (p=0.003), y títulos intermedios y altos de aCL IgM (p=0.01), en comparación con el grupo 2.

**Conclusiones:** El presente estudio sugiere que además de los factores ya descritos, la presencia de aCL IgM en pacientes con GMNPD por lupus es un factor de riesgo asociado a recaída renal.

S35

### FACTORES ASOCIADOS A PREMATUREZ Y PRECLAMPSIA EN EMBARAZADAS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Muñoz-López S (1), Andrade-Ortega L (2), Irazoque-Palazuelos F (3)

(1)(2)(3) CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

El incremento en la actividad de LES durante el embarazo ha sido objeto de debate, algunos reportes indican un incremento de la actividad durante el embarazo y posparto hasta en un 68%. Sin embargo otros estudios no han encontrado diferencia significativa. Se ha sugerido que la actividad de la enfermedad es menor en pacientes con buen control.

**Objetivo:** Evaluar la evolución de los embarazos en las pacientes con LES atendidas entre 1994 y 2004. Determinar la influencia de la actividad previa, la severidad de la enfermedad y la asociación con síndrome antifosfolípido (SAF).

**Material y método:** Se evaluó pacientes con embarazo y LES atendidas de 1994 a 2004. Se investigaron factores demográficos, clínicos y serológicos, afección grave a órganos, asociación con SAF. La actividad del lupus previa y durante el embarazo se determinó por una escala categórica (0-3) y se registró el número y tipo de reactivaciones, así como la evolución del embarazo y complicaciones. Se realizó estadística descriptiva y prueba de Fisher.

**Resultados:** Se analizaron 50 embarazos en 36 pacientes con lupus, 13 tenían nefritis lúpica, 21 asociación con SAF. 26 pacientes actividad previa al embarazo: 47.5% mucocutánea, 40% articular, 7.5% hematológica y 5% renal. Resultados maternos: Reactivaciones en 31 (62%) embarazos: 45.4% mucocutánea, 30.3% articular, 12.1% hematológica, 9% renal y 3% vasculitis. En 75.7% de los casos las reactivaciones fueron leves a moderadas y solo en el 24.1% severas. Frecuencia de complicaciones obstétricas: preclampsia 52%, hipertensión aislada 18%, ruptura prematura de membranas 18%, eclampsia 12%. Resultados fetales: 39 (78%) nacidos vivos, 16 (41%) a término y 23 (59%) pretérmino. El 46% de los partos pretérmino se asoció con actividad del lupus. En 27% de los productos ocurrió retardo en el crecimiento intrauterino. Ocurrieron 11 pérdidas: 8 abortos, 2 pérdidas fetales y 1 óbito, que se asociaron en 82% de los casos con SAF secundario

en 32 % con reactivación del lupus. Encontramos asociación estadísticamente significativa entre reactivaciones del LES y complicación obstétrica ( $p=0.03$ ), complicaciones obstétricas en pacientes con SAF secundario ( $p<0.01$ ) y parto pretérmino en pacientes con nefritis activa (RR 1.7).

**Comentario:** En nuestra población la mayoría de las reactivaciones del lupus no fueron severas, encontramos que la actividad de la enfermedad, la nefritis y el SAF secundario se asociaron con mayor riesgo de complicaciones.

### S36

#### **EFFECTO *IN VIVO* DE LA ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB SOBRE LINFOCITOS T REGULADORES Y APOPTOSIS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.**

Vigna-Pérez M (1), Hernández-Castro B (2), Paredes-Saharapulos O (3), Moreno R (4), Abud-Mendoza C (5), González-Amaro R (6)

(1)(2)(3) *Dpto. Inmunología, Fac. de Medicina, UASLP*, (4)(5) *U. Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central, San Luis Potosí, S.L.P.*, (6) *Dpto. Inmunología, Fac. de Medicina, UASLP*.

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que afecta a múltiples tejidos y órganos.

Desde el punto de vista inmunológico la alteración fundamental de los pacientes con LEG es la activación policlonal de linfocitos B, la producción de auto-anticuerpos y una función defectuosa de linfocitos T. Se ha encontrado que los pacientes con LEG que reciben Rituximab presentan una mejoría clínica y de las anormalidades en las células B. El objetivo del presente trabajo fue el de estudiar diferentes fenómenos inmunológicos en pacientes con LEG que reciben un anticuerpo anti-CD20 (Rituximab). Se administró Rituximab (dos dosis de 0.5-1.0 g) a pacientes con LEG con enfermedad activa y se obtuvieron muestras de sangre periférica antes y a los 30 días de inicio de la terapia. Se estudiaron diferentes parámetros inmunes mediante citometría de flujo y ensayos de inhibición de proliferación celular: número, fenotipo y función de células T reguladoras (TREG) y apoptosis de células mononucleares y sus subpoblaciones principales. Hasta el momento, hemos encontrado un incremento significativo en el número y función de células TREG, así como un aumento en los valores de los porcentajes de células Tr1, que sintetizan IL-10 y que expresan CTLA-4, a los 30 días de terapia con el agente biológico. Además, se ha observado un incremento en el porcentaje de células apoptóticas de CMN y de linfocitos T CD3+ a los 30 días de la terapia con el anticuerpo anti-CD20. Nuestros datos muestran que Rituximab ejerce efectos importantes en diferentes parámetros inmunes en pacientes con LEG. Estos efectos pueden contribuir en forma significativa a la actividad terapéutica del Rituximab en LEG.