

XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Granada, 23-25 de mayo de 2007

Comunicaciones orales

1ª Sesión

Miércoles 23 de mayo

1

ANTICUERPOS CONTRA PÉPTIDOS SINTÉTICOS CITRULINADOS DERIVADOS DE FIBRINA HUMANA: VALOR DIAGNÓSTICO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

R. Sanmartí, M. Gómara*, M.L. Pérez*, E. Graell, J.D. Cañete, O. Viñas e I. Haro*

*Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. *Departamento de Química de péptidos y proteínas. IIQAB-CSIC. Barcelona.*

Objetivo. Elaborar un nuevo test de ELISA utilizando como sustrato antigénico péptidos sintéticos citrulinados derivados de la fibrina humana. Analizar el valor diagnóstico de los anticuerpos detectados con este test para el diagnóstico de artritis reumatoide (AR).

Pacientes y métodos. Se sintetizaron péptidos con distinto grado de deiminación (relación arginina/citrulina, Arg/Cit), correspondientes a distintas regiones de las cadenas alfa y beta de la fibrina humana, mediante síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) en un sintetizador semiautomático (SAM, Multisynthtech, Germany). La elección de las secuencias lineales más antigénicas se llevó a cabo por ELISA empleando 33 sueros de pacientes con AR y 40 controles. Se analizó el efecto de la presentación antigénica mediante la ciclación de las secuencias lineales que demostraron ser más reactivas, analizando tanto el tamaño del ciclo como el tipo de ciclación realizado. Asimismo, se diseñaron y obtuvieron por SPPS péptidos quiméricos compuestos tanto de regiones de las cadenas alfa y beta fibrina, como de péptidos de la fibrina y del sustrato antigénico del test comercial CCP1 (péptido cíclico cfc1cyc). Finalmente, se analizaron aquellos péptidos que demostraron una mayor sensibilidad en el análisis preliminar, empleando un grupo de 110 pacientes con AR de inicio reciente (menos de dos años de evolución de la enfermedad) y 80 controles con artritis psoriásica (APs). Se determinó el grado de sensibilidad/especificidad a través de las curvas ROC de los diferentes ELISAs.

Resultados. En el estudio preliminar, las regiones de fibrina que mostraron mayor sensibilidad en el ELISA fueron los péptidos de la cadena alfa [Cit 630]αfib(617-631), [Cit 627,630]αfib(617-631) y [Cit 621,630]αfib(617-631), en los cuales la Arg en posi-

ción 630 fue sustituida por Cit. Para los péptidos de la cadena beta la mayor reactividad se obtuvo con el péptido [Cit 47,60]βfib(43-62). En el análisis realizado con 110 pacientes con AR y 80 controles con APs, las secuencias cíclicas, especialmente las de un tamaño de ciclo menor, mostraron mayor sensibilidad que los péptidos lineales. Concretamente, de los péptidos analizados de la cadena alfa el que mostró mayor área bajo la curva ROC fue el péptido [Cit 621,630]αfib(617-631)-sc. El péptido quimérico que mostró un mejor balance sensibilidad/especificidad fue el formado por el péptido derivado de la filagrina (cfc1cyc) y la fracción [Cit 630]αfib(617-631) de la cadena alfa de la fibrina. La sensibilidad del ELISA de dicho péptido quimérico fue del 82%, en comparación a la del monomérico de la filagrina (cfc1cyc) que fue del 65.8% (p = 0,002), manteniendo el mismo nivel de especificidad (93%). Se observó una buena correlación entre los títulos de anticuerpos detectados por el péptido quimérico fibrina-filagrina y los detectados por el test comercial de ELISA de segunda generación (CCP2) (r2 = 0,73). No obstante, en 23 sueros de pacientes con AR y anticuerpos frente a péptidos citrulinados negativos según CCP2, el ELISA utilizando el péptido quimérico [Cit 630]αfib(617-631)-cfc1cyc dio resultados positivos en 8 casos (34,8%)

Conclusiones. Los pacientes con AR tienen anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados derivados de las cadenas alfa y beta de la fibrina. Tests de ELISA usando como sustrato antigénico dichos péptidos muestran un buen balance sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de AR. La utilización de péptidos quiméricos fibrina/filagrina puede identificar pacientes que en los ELISAs comerciales (CCP1, CCP2) dan resultados negativos. La utilidad de estos nuevos ELISAs en el diagnóstico y pronóstico de la AR debe establecerse en estudios futuros.

2

LA SINOVIA REUMATOIDEA FAVORECE LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS SECRETORAS DE ANTICUERPOS ANTI-CCP

B. Rodríguez Bayona*, J.J. Pérez Venegas**, C. Rodríguez* y J.A. Brieva*

**Servicio de Inmunología, **Servicio de Reumatología; Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

Objetivos. Los anticuerpos anti-CCP (α-CCP), dada su elevada especificidad, son considerados como marcadores diagnósticos de

artritis reumatoide (AR). No obstante, su papel en la patogenia de la enfermedad aún no está aclarado. Por otro lado, se ha demostrado la implicación de defectos en los mecanismos de apoptosis, principalmente en la vía dependiente del receptor CD95, en la patogénesis de la artritis reumatoide. Sin embargo, el posible papel de la apoptosis a través de CD95 de células plasmáticas (CP) productoras de α -CCP en AR no ha sido analizado. El objetivo de este trabajo fue explorar la presencia de CP secretoras de α -CCP de isotipo IgG y su susceptibilidad a desarrollar apoptosis mediada por la vía de CD95 en pacientes de AR que presentaban α -CCP en suero.

Pacientes y métodos. Se aislaron células mononucleares (CM) de líquido sinovial (LS) y de sangre periférica (SP) de 15 pacientes diagnosticados de AR según los criterios establecidos por la ACR (American Rheumatism Association). La presencia de CP secretoras de α -CCP en la sinovia se puso de manifiesto por su capacidad de producción de anticuerpos específicos en cultivo. Los niveles de α -CCP en suero, LS de los pacientes y sobrenadantes de los cultivos se midieron mediante una técnica de ELISA. Las CP fueron identificadas mediante citometría de flujo como células CD19+/- CD38+++ , analizándose la expresión de CD95, CD27 y CD138 sobre dicha población. Para la activación de la vía de CD95 se añadió a los cultivos de CM el agonista de CD95, CH11. Las CP apoptóticas fueron identificadas mediante citometría de flujo como células Anxina V+.

Resultados. Los niveles de α -CCP en el LS de los pacientes fueron superiores a los hallados en el suero de los mismos. Las CP de SP y LS exhibían elevados niveles de expresión de CD95 y CD27. Sin embargo, las CP de LS presentaban niveles de expresión de CD138 significativamente superiores a los de CP de SP. Las CP de LS, pero no las de SP, secretan activamente α -CCP IgG de forma lineal en cultivo durante, al menos, 14 días. La adición de CH11 a los cultivos reducía marcadamente la producción ($38,3\% \pm 10,4$ de la producción del control; media \pm s.e.m., $p < 0,002$). Este efecto se debía, al menos en parte, a la apoptosis de las CP productoras de α -CCP en respuesta al CH11. Así, el porcentaje de CP apoptóticas (AnxinaV+) en los cultivos tratados con CH11 aumentaba más de 3 veces en comparación con los cultivos no tratados ($p < 0,05$).

Conclusión. Los resultados de este estudio sugieren la presencia de un microambiente especial en la sinovia inflamada, que favorecería la generación y acumulación de CP secretoras de α -CCP con capacidad de supervivencia prolongada, probablemente debido a defectos de regulación periférica a través de la vía de CD95. Este fenómeno podría contribuir a perpetuar la deposición de inmunocomplejos favoreciendo así la cronificación de la lesión local.

3

AUTOANTICUERPOS, HLA Y PTPN22 EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA ARTRITIS REUMATOIDE

A. Balsa*, G. Orozco**, T. Cobo*, M. Steiner*, D. Pascual-Salcedo#, M.E. Miranda*, S. Ramiro#, M.A. López-Nevot\$, J. Martín** y E. Martín-Mola*

Servicio de Reumatología e Inmunología#. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Hospital Virgen de las Nieves\$ e Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC2**, Granada.*

Objetivo. Estudiar el valor de la presencia del factor reumatoide (FR), los anticuerpos anti péptido citrulinados (Ac anti-CCP), los alelos *HLA DRB1* y el polimorfismo del gen *PTPN22* 1858 C/T en la susceptibilidad a la artritis reumatoide (AR).

Pacientes y métodos. Se han estudiado 291 pacientes referidos a una consulta de artritis de reciente comienzo que completaron 2 años de seguimiento. Se determinó la presencia de los Ac anti-CCP por ELISA de la segunda generación y el FR por nefelometría. Se identificaron el *HLA DRB1* por PCR e hibridación con oligonucleótidos específicos y los alelos del gen *PTPN22* 1858 C/T mediante un ensayo de discriminación alélica TaqMan 5' (Applied Biosystems, Foster City, CA). Para confirmar el genotipo obtenido se realizó un análisis de PCR-RFLP.

Resultados. Al final del seguimiento 155 pacientes cumplieron criterios de la ACR de AR y 136 fueron diagnosticados de otras artropatías. En la AR el FR y los Ac anti-CCP fueron positivos en 115 (74,2%) y 104 (67,1%) pacientes y en las otras artropatías aparecieron en 26 (19,1%) y 13 (9,6%) respectivamente. En la AR, el epítipo compartido (EC) (*HLA DR B1**0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0410 y *1001) estaba presente en 88 (56,8%) casos frente a 60 (44,1%) en las otras artropatías ($p = 0,001$). La presencia del *HLA DRB1* con el EC se asociaba con los Ac anti-CCP ($p = 0,0001$; OR 2,67, 95% CI 1,57-4,54) y el FR ($p = 0,0001$; OR 2,72, 95% CI 1,62-4,57). No hubo diferencias en la frecuencia de alelos o genotipos entre la AR y otras artropatías en el gen del *PTPN22*, sin embargo la combinación del alelo 1858T del *PTPN22* y la presencia de los Ac anti-CCP, se asociaba significativamente con la AR ($p = 0,002$; OR 6,65, 95% CI 1,21-36,55), mientras que no hubo relación con el FR.

Conclusiones. En nuestra cohorte, el gen *PTPN22* aislado no predispone a la AR, sin embargo, la combinación del alelo T del polimorfismo 1858 del gen *PTPN22* en combinación con la presencia de los Ac anti-CCP, preferentemente en personas con el EC, se asocia con el desarrollo de la AR y constituye una herramienta muy específica para su diagnóstico en la población española.

4

LOS ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO Y LOS NIVELES ELEVADOS DE IL-15 SÉRICA PREDICEN, MEJOR QUE EL FACTOR REUMATOIDE, LOS PACIENTES CON ARTRITIS DE RECIENTE COMIENZO QUE VAN A PRECISAR UN TRATAMIENTO AGRESIVO

A.M. Ortiz, I. González-Álvaro, R. García-Vicuña, I. Carvajal Méndez* y S. Castañeda Sanz

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. *Sanatorio Nuestra Señora del Rosario. Madrid.*

Introducción. El tratamiento intensivo de la artritis reumatoide ha demostrado su eficacia, sin embargo no está exento de efectos secundarios y supone un elevado coste económico. Esto hace esencial la descripción de marcadores que señalen los pacientes que padecen una enfermedad agresiva, en los que esté justificado su empleo. Este aspecto es especialmente relevante en los primeros años de evolución de la enfermedad, período en el que un tratamiento adecuado supone una mejor evolución funcional y radiológica a largo plazo.

Objetivo. Analizar el valor del factor reumatoide (FR), los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (a-CCP) y los niveles séricos de IL-15 (IL-15s) elevados en la selección de la subpoblación de pacientes con artritis de reciente comienzo (ARC) que van a precisar un tratamiento más intenso con fármacos modificadores de la enfermedad (FME).

Pacientes y métodos. Se analizaron los datos correspondientes a 120 pacientes de nuestro registro prospectivo de ARC que habían

completado dos años de seguimiento. El 72,5% fueron mujeres, la edad al inicio de la enfermedad 53,5 [38,5-63,1] años (mediana [p25-p75]) y el tiempo de evolución de la misma en la primera visita 6,6 [4,2-10] meses. Se determinaron el FR (nefelometría; positivo > 20 UI/ml), los a-CCP (ELISA; Euro-Diagnostica Immunoscans RA; positivo > 50 UI/ml) y la IL-15s (ELISA; R&D System; alta > 20 pg/ml). Sólo el valor de los niveles de IL-15s fue ciego para los investigadores responsables del manejo terapéutico de los pacientes. Se calculó el número de días de tratamiento con cada FME a lo largo del seguimiento y se creó una variable (TFME) con el número total de días de tratamiento ponderado con un factor de corrección arbitrario, basado en la evidencia científica disponible de la eficacia de cada FME y aplicando la siguiente fórmula: días de tratamiento con antipalúdicos (AP) x 1, días de tratamiento con sales de oro parenterales (Au), metotrexato (MTX) x 1.5 y días de tratamiento con anti-TNF (aTNF) x 2. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA9[®] aplicando el test de Chi cuadrado y el test de Mann Whitney para los días de tratamiento.

Resultados. En la tabla se muestra el porcentaje de pacientes tratados con cada fármaco para cada marcador:

		AP	Au	SSZ	CsA	LF	MTX	aTNF
*p ≤ 0,05;								
**p ≤ 0,01								
FR	+ -	24 43*	7 5	16 19	1,6 2,2	33 19	75 60	7 6
a-CCP	+ -	32 38	8 4	19 18	5 0*	35 21	86 56*	8 6
IL-15s	↑ ^{no}	36 37	9 5	9 22	4 1	41 20*	82 61	23 3*

Aunque los pacientes positivos para cada uno de los marcadores presentaron valores significativamente superiores a sus respectivos controles, el rango de la variable TFME fue más estrecho en pacientes con a-CCP (1080-1439; p10-p90) o IL15 alta (1033-1510) que en pacientes con FR positivo (1002-1633).

Conclusiones. La presencia de a-CCP positivos y niveles elevados de IL-15s al inicio de la enfermedad seleccionan, mejor que el FR, aquella subpoblación de pacientes con ARC que precisa un tratamiento más intenso en los dos primeros años de seguimiento.

#Este estudio ha sido financiado con los proyectos FIS G03/0152 y 04/2009

5

ARTRITIS REACTIVA POR SALMONELLA EN LA EPIDEMIA DE GASTROENTERITIS ASOCIADA AL CONSUMO DE POLLO PRE-COCINADO (JULIO - AGOSTO 2005)

J. Quirós¹, P. Zarco¹, L. Carmona², E. Collantes³, R. Mazzucchelli¹, R. Almodovar¹, F. Simón⁴, I. Rodero⁵, C. Martín⁶, J.P. Alonso⁷, A. Pousa⁸, J. Castilla⁹ y A. Rivas¹⁰
 Fundación Hospital Alcorcón¹, Unidad de Investigación de la SER², Hospital Reina Sofía Córdoba³, Centro nacional de Epidemiología⁴, Redes de Vigilancia Epidemiológica de las CCAA de Madrid⁵, Castilla y León⁶, Aragón⁷, Galicia⁸, Navarra⁹ y Ceuta¹⁰.

En julio-agosto de 2005 se produjo en España el mayor brote epidémico descrito por *Salmonella spp.*, con más de 3000 casos en 17 de las 19 Comunidades Autónomas (CCAA) de España. La tasa de ataque fue del 75% (% expuestos que desarrollaron síntomas). Las cepas aisladas de muestras de pacientes y de los alimentos fueron tipificadas como *Salmonella entérica, serotipo Hadar, fagotipo 2*.

Objetivos. Conocer el número de casos de Artritis Reactiva (ARe) en los pacientes infectados por el brote de *Salmonella* (prevalencia en el brote). Describir las formas de expresión clínica de los sujetos con síntomas osteoarticulares. Evaluar la incidencia de formas crónicas en la evolución de los sujetos afectados de Are.

Métodos. Evaluación de la prevalencia de ARe a través de encuesta a los sujetos afectados por el brote de *Salmonella*, registrados en los Servicios de Vigilancia Epidemiológica de las CCAA. La encuesta recogía datos sobre síntomas gastrointestinales, osteoarticulares, extraarticulares y antecedentes personales y familiares de reumatismo. La evaluación de la frecuencia de formas crónicas se realizó al año, mediante encuesta telefónica a los sujetos que habían desarrollado ARe en la CA de Madrid.

Resultados. Participaron 6 de las 17 CCAA (Castilla y León, Navarra, Galicia, Madrid, Aragón y Ceuta), de las que contestaron al cuestionario 232 individuos (32%). La edad media fue 47,8 años (SD 18), 51% mujeres y 49% hombres. Presentaron diarrea 99%, dolor abdominal 93%. Preciso visitar un médico 89%. Tras la infección intestinal el 48,7% refirió algún dolor articular de nueva aparición y el 32,5% algún dolor vertebral. El 15,1% presentó síntomas de ARe periférica (aparición de dolor articular en el mes siguiente a la infección intestinal, con al menos un signo de inflamación: hinchazón, calor o eritema). En el 70% el patrón fue oligoarticular. El 23,7% presentó síntomas ARe axial (aparición de dolor vertebral en el mes siguiente a la infección intestinal, con al menos un síntoma: rigidez matutina >30 min, dolor nocturno, dolor en glúteos, mejoría con actividad). El 31,5% presentó Síntomas de ARe axial o Periférica. El dolor articular periférico se localizó en: Rodilla (36%), Talón (14%), Tobillo (14%), Dedos pies (22%), Hombro (22%), Codo (11%), Carpo (9%), Dedos manos (23%). Los síntomas articulares duraron: 0-2 semanas (35%), 3-5 semanas (16%), 6-9 semanas (14%), y más de 6 meses (17%) (formas crónicas). Encontramos asociación entre presencia de ARe y en la aparición de úlceras en la boca (p = 0,023) y de ardor o secreción miccional (p = 0,001). No encontramos asociación entre presencia de ARe y la duración de la diarrea (p = 0,162), irritación ocular (p = 0,232), ni erupción cutánea (p = 0,996). Uno de 34 pacientes con ARe periférica (2,9%) tuvo la triada del S. de Reiter (ardor/secreción miccional, enrojecimiento/escozor ocular y artritis).

Conclusión. La prevalencia de síntomas osteoarticulares, ARe y la incidencia de formas crónicas ha sido elevada en el brote supra-comunitario de *Salmonella Hadar*.

6

PREVALENCIA DE FIBROMIALGIA EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE. ESTUDIO DE LOS PACIENTES DEL REGISTRO NACIONAL DE ESPONDILOARTROPATÍAS (REGISPONSER).

R. Almodovar¹, P. Zarco¹, R. Mazzucchelli¹, E. Collantes², C. González³, J. Mulero⁴, J.L. Fdez Sueiro⁵, J. Gratacós⁶, J.C. Torres Alonso⁷, X. Juanola⁸, E. Batlle⁹ y R. Ariza¹⁰

Unidad de Reumatología. Fundación Hospital Alcorcón, Madrid¹, Hospital Reina Sofía, Córdoba², Hospital Gregorio Marañón, Madrid³, Hospital Puerta de Hierro, Madrid⁴, Hospital Juan Canalejo, La Coruña⁵, Hospital Parc Taulí, Barcelona⁶, Hospital Monte Naranco, Oviedo⁷, Hospital Bellvitge, Barcelona⁸, Hospital General Universitario de Alicante⁹, Hospital Virgen Macarena, Sevilla¹⁰.

Introducción. La fibromialgia tiene una prevalencia en la población general que varía entre el 2%-4%. En las consultas de reumatología constituye el 15,7% de las primeras consultas. La

edad de aparición oscila entre los 30-50 años y predomina en el sexo femenino (80-90% de los casos). En ocasiones coincide con enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, sin demostrarse una relación directa con estos procesos. La asociación entre fibromialgia (FM) y espondilitis anquilosante (EA) es desconocida y en determinados casos puede plantear dudas diagnósticas.

Objetivo. Determinar la prevalencia de FM en pacientes con espondilitis anquilosante y evaluar las características clínicas y la respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes.

Material y métodos. Estudio prospectivo y transversal de pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante (EA) según los criterios modificados de New York, incluidos en la base de datos del Registro Nacional de Espondiloartropatías (REGISPONSER). Se recogieron en todos los pacientes: datos sociodemográficos, clínicos (rigidez, existencia de trastornos del sueño, parestesias, cefalea, colon irritable, depresión, uveitis, artritis periférica y entesitis), datos antropométricos (distancia occipucio-pared, test de Schober modificado, flexión lateral de columna, distancia dedos-suelo, expansión torácica y rotación cervical), el índice de Bath de actividad (BASDAI), el dolor nocturno, la valoración de la enfermedad por el médico y valoración global por el paciente mediante una escala analógica visual (EAV), el índice funcional de Bath (BASFI), el índice de Bath de evaluación radiográfica (BASRI) y el índice radiográfico de Stoke modificado (Sasss-m), datos analíticos (PCR, VSG y HLA B27), cuestionarios de calidad de vida (SF-12 y ASQoL) y tratamientos usados (respuesta a AINES y uso de FAME y/o agentes biológicos). El diagnóstico de FM se estableció mediante los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1990. Se usó el test de Student para variables cuantitativas y el test Chi-cuadrado para variables cualitativas. El estudio estadístico se realizó con el SPSS versión 13.

Resultados. Un total de 336 pacientes diagnosticados de \pm espondilitis anquilosante (248 varones, 88 mujeres) con una edad media de 51,3 años fueron evaluados. El \pm 12,8 años y una duración de la enfermedad de 24 años, 5,9% de los pacientes tenían antecedentes familiares de FM. La prevalencia de FM fue de 17 (5,01%) pacientes (IC 95% 2,7- 7,42). Los factores asociados a FM fueron ($p < 0,05$): sexo femenino (70,6% vs. 23,8%), mayor fatiga (82,4%), parestesias (70,6%), trastornos del sueño (64,7%), depresión (58,8%), ansiedad (76,5%), cefalea (70,6%), síndrome de colon irritable (11,8%), menor distancia \pm 3 vs. 3,5 \pm 6,5 cm, mayor dolor nocturno (5,8 \pm 5,4 vs. 5,3 \pm occipucio-pared (2,2), mayor \pm 3 vs. 3 \pm 2,6), mayor valoración de la enfermedad por el médico (4,5 \pm 2,5), mayor BASDAI (6,6 \pm 2,3 vs. 4,2 \pm valoración global por el paciente (6,7 2,8 cm), menor índice \pm 2,5 cm vs. 3,9 \pm 2,1 cm), mayor BASFI (6,5 \pm 2,3 cm vs. 3,7 1,5 vs. 9,4 \pm 11 y cervical: 1,1 \pm 3,2 vs. 11,32 \pm modificado de Stoke (lumbar: 2,43 4,8 vs. 6,5 \pm 16,7), mayor ASQoL (12,6 \pm 3,6 vs. 8,5 \pm 11), menor valor de PCR (3,4 \pm 4,9), menor ingesta de AINES (70% vs. 92,3%), menor respuesta a los AINES (40% \pm vs. 6,6%, $p = 0,01$) y mayor número de tratamientos con adalimumab (14,3% vs. 0%).

Conclusión. En nuestro estudio la prevalencia de fibromialgia en espondilitis anquilosante es mayor que en la población general. Esta prevalencia estuvo aumentada sólo en mujeres. Los cuestionarios que valoran la actividad de la enfermedad, calidad de vida y la función, como el BASDAI, BASFI, EVA y ASQoL presentan unos valores más elevados en este grupo de pacientes. Además presentan un valor menor de PCR y una peor respuesta al tratamiento con AINES. Todo ello condicio-

na el manejo clínico de este tipo de pacientes, pudiendo ocasionar dudas de diagnóstico y/o tratamiento en algunos casos.

2ª Sesión

Jueves 24 de mayo

7

AFECCIÓN NEUROLÓGICA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA EN UNA COHORTE DE 482 PACIENTES

M. Akasbi¹, R. Belenguer², A. Bové¹, P. Brito-Zerón¹, N. Nardi¹, N. Soria*, S. Muñoz¹, A. Sisó³, F. Graus⁴ y M. Ramos-Casals¹

¹Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, ²Unidad de Reumatología, Hospital 9 d'Octubre, Valencia, ³CAP Les Corts, Barcelona, ⁴Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona.

Objetivos. Determinar la prevalencia y las características clínicas de la afección neurológica en el síndrome de Sjögren primario (SSP), tanto global como de los distintos subtipos (sistema nervioso periférico, sistema nervioso central y sistema nervioso autónomo).

Material y métodos. Se analizaron de forma protocolizada y prospectiva 482 pacientes diagnosticados de SSP entre 1990 y septiembre de 2006. La afección neurológica se definió como la existencia de alteraciones objetivadas en alguna de las siguientes exploraciones neurológicas: electromiograma, potenciales evocados, biopsia de nervio, TAC o RNM cerebral o de columna, electroencefalograma, SPECT o punción lumbar. No fueron incluidos los siguientes procesos: malformación o tumor del sistema nervioso o estructuras adyacentes, traumatismos, cirugía, patología degenerativa ósea o causas metabólicas o tóxicas.

Resultados. De los 482 pacientes estudiados, 446 eran mujeres (92%) y 36 hombres (8%), con una edad media al diagnóstico de 54 años (15-87 años). Se detectó afección neurológica en 98 (20%), incluyendo afección del sistema nervioso periférico (SNP) en 64 pacientes (13%), del sistema nervioso central (SNC) en 55 (11%) y del sistema nervioso autónomo en 3 (1%). Los procesos neurológicos detectados con mayor frecuencia fueron los siguientes: lesiones del SNC por isquemia de pequeño vaso en 29 (6%) pacientes, síndrome de atrapamiento de nervios periféricos en 22 (5%), polineuropatía mixta axonal en 17 (4%), neuropatía sensitiva pura en 15 (3%), lesiones desmielinizantes del SNC en 13 (3%) y accidente cerebrovascular en 10 (2%). Los pacientes con afección neurológica presentaron una mayor frecuencia de género masculino (12% vs. 6%, $p = 0,041$), una mayor edad en el momento del diagnóstico (57,5 vs. 53,1 años, $p = 0,01$), una mayor frecuencia de resultado positivo en la biopsia de glándulas salivares menores (91% vs. 76%, $p = 0,026$) y una mayor prevalencia de vasculitis (12% vs. 5%, $p = 0,012$), afección pulmonar (14% vs. 8%, $p = 0,048$) y anemia (40% vs. 20%, $p < 0,001$).

Conclusiones. Uno de cada 5 pacientes con SSP presenta afección neurológica. Los subtipos de afección más frecuentes fueron la polineuropatía axonal respecto a la afección del SNP y las lesiones secundarias a isquemia de pequeño vaso en la afección del SNC. Hemos observado un patrón de expresión epidemiológico, histológico e inmunológico diferenciado respecto a los pacientes con SSP sin afección neurológica.

8

MUERTE CELULAR EN EL CARTÍLAGO: ¿APOPTOSIS O AUTOFAGOCITOSIS?

M.C. de Andrés, E. Maneiro, A. Bonilla, F. Galdo y F.J. Blanco
Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Centro de Investigación Biomédica. Servicio de Reumatología. C.H.U. Juan Canalejo. A Coruña.

Introducción. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la muerte celular programada no tiene que ser necesariamente sinónimo de apoptosis. Moléculas clásicas liberadoras de Óxido Nítrico (dadores de NO) inducen cambios morfológicos típicos de apoptosis. Sin embargo, estudios recientes con nuevos dadores de NO muestran resultados controvertidos en relación al tipo de muerte que inducen en los condrocitos.

Objetivo. Caracterizar el efecto de un dador de NO de nueva generación, el NOC-12, sobre la viabilidad de los condrocitos articulares humanos.

Métodos. El cartílago humano normal y OA se obtuvo de pacientes sometidos a recambio articular (cabezas femorales y platillos tibiales). Tras la digestión enzimática, los condrocitos se mantuvieron en medio DMEM con 10% SBF a 37°C en una atmósfera humidificada proporcionada por un incubador hasta llegar al primer subcultivo. Las células se analizaron por citometría de flujo para medir el potencial de membrana mitocondrial usando el fluorocromo JC-1 y el método del yoduro de propidio para cuantificar la apoptosis. Para caracterizar el proceso de muerte celular que el NOC-12 induce sobre los condrocitos, se realizaron técnicas citoquímicas para descartar la existencia de gotas lipídicas como son hematoxilina-eosina, oil-red-o y sudán negro B; por otra parte, los condrocitos se tiñeron con diferentes fluorocromos: DAPI (visualización de cuerpos apoptóticos), JC-1 (visualización de mitocondrias) y DAF-FM (detección de NO gas) y posteriormente se analizaron por microscopía de fluorescencia. Por último, se procedió al estudio de la ultraestructura de condrocitos OA, normales y normales estimulados con NOC-12 mediante microscopía electrónica de transmisión (MET).

Resultados. El NOC-12 a 2 mM induce despolarización mitocondrial en condrocitos normales a las 24 horas ($23,5 \pm 10,04\%$ vs. $12,2 \pm 6,6\%$; $P \leq 0,05$) y células hipodiploides en el $21,6 \pm 8,5\%$ vs. $0,8 \pm 0,5\%$; $P \leq 0,05$, a las 48 horas. La observación directa mediante microscopía óptica de los condrocitos estimulados con NOC-12 indujo la aparición de vacuolas citoplasmáticas. Mediante técnicas citoquímicas se descartó la naturaleza lipídica de dichas estructuras. Las mitocondrias (marcadas con JC-1) y el NO (DAF-FM) se distribuían alrededor de las vacuolas. El estudio ultraestructural de los condrocitos mostró que las vacuolas no eran simples estructuras vacías, sino que existía material granular degradado en su interior. Así mismo se observó por MET que los núcleos de las células aparecían íntegros y en el citoplasma se detectó la presencia de cuerpos mielínicos. Tras la realización de marcajes con DAPI, pudimos ver que no había formación de cuerpos apoptóticos. Finalmente, es de destacar que el estudio por MET de los condrocitos artrósicos sin ningún tipo de estímulo, mostró la presencia de vacuolas con características morfológicas similares a las inducidas por NOC-12 en los condrocitos normales.

Conclusión. Estos resultados sugieren que el NOC-12 (dador de última generación de NO) induce en los condrocitos articulares normales cambios morfológicos más característicos de la autofagocitosis que de la apoptosis. Estos hallazgos se asemejan a los encontrados en los condrocitos procedentes de cartílagos artrósicos.

9

IDENTIFICACIÓN DE LA OPTICINA, UN MIEMBRO DE LA FAMILIA DE PEQUEÑOS PROTEOGLICANOS RICOS EN LEUCINA, EN LOS TEJIDOS ARTICULARES HUMANOS. UN NUEVO "TARGET" DE MMP-13 EN LA ARTROSIS

J. Monfort¹, G. Tardif², P. Reboul², C. Boileau², J.P. Pelletier², P. Roughley³, P. Bishop⁴, N. García⁵, L. Tío⁵, P. Benito¹ y J.M. Pelletier²

¹Hospital del Mar de Barcelona, ²Osteoarthritis Research Unit, University of Montreal Hospital Centre, Notre-Dame Hospital, Montreal, Quebec, Canadá, ³Genetics Unit, Shriners Hospital for Children, Montreal, Quebec, Canadá, ⁴Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, Faculty of Life Sciences and Academia Unit of Eye & Vision Science, The Medical School, University of Manchester, Manchester, United Kingdom ⁵Institut Municipal d'Assistència Sanitària. URFOA.

Introducción. La artrosis (AO) es la enfermedad reumatológica más común en la que subsiste una alteración de los proteoglicanos y del colágeno tipo II de la matriz. Una de las familias de proteoglicanos es la de los pequeños proteoglicanos ricos en leucina (SLRPs). Los SLRPs se caracterizan por su asociación con las fibras de colágeno. La opticina (OP) es una glicoproteína perteneciente a la clase III de la familia de SLRPs, que fue descubierta inicialmente asociada a las fibras de colágeno en el humor vítreo del ojo. Debido a que la alteración del colágeno en la AO causa un proceso irreversible, en este estudio se investigó en primer lugar si la OP se halla presente en los tejidos articulares humanos y si su integridad se mantiene en el cartílago artrósico. Posteriormente estudiamos si la MMP-13, la principal proteasa implicada en la fisiopatología de la AO es capaz de degradar la OP del cartílago humano.

Material y método. Se estudió la expresión génica de OP en condrocitos humanos normales y artrósicos, osteoblastos y sinoviocitos mediante real-time PCR. La producción proteica de OP fue determinada en cartílago normal y AO mediante inmunohistología usando un anticuerpo específico. La OP fue extraída del cartílago humano usando cloruro de guanidinio (4M). Posteriormente se realizó Western-blotting. La actividad proteolítica de MMP-13 sobre la OP fue analizada sobre extractos de cartílago incubados durante 0-16h

Resultados. OP se expresa en condrocitos humanos, osteoblastos y sinoviocitos, mientras que la proteína fue identificada en el cartílago. A nivel proteico la comparación entre el cartílago normal y el cartílago AO mostró que los condrocitos AO tienen un nivel de tinción superior a los normales. Sin embargo en contraposición a la AO el cartílago normal demostró un mayor nivel de tinción matricial en las capas superficiales del tejido, sugiriendo que en la matriz del cartílago artrósico la OP está más degradada. Los resultados también demostraron que la OP es degradada por el cartílago artrósico entre 2 y 8 horas de incubación.

Conclusión. Este estudio demuestra por primera vez la expresión y la producción proteica de la OP en los tejidos articulares humanos. Nuestros datos demuestran que la OP en el cartílago AO es degradada en un proceso que podría estar mediado por la MMP-13. Se ha propuesto que los SLRPs regulan el diámetro de las fibras de colágeno y la distancia entre ellas, así los resultados obtenidos sugieren que en el cartílago AO la digestión de la OP por la MMP-13 puede abocar a un fallo funcional de esta molécula y en consecuencia a la pérdida de las propiedades de las fibras de colágeno, predisponiendo al tejido a su degeneración, particularmente en la superficie articular

ANÁLISIS PRELIMINAR DE LA EFICACIA DE UN PROGRAMA ASISTENCIAL PARA REDUCIR LA DISCAPACIDAD AGUDA MUSCULOESQUELÉTICA EN ANCIANOS

L. Abasolo, C. Lajas, C. Vadillo, L. Carmona*, J. Jover, Grupo DIME**

*Hospital Clínico San Carlos. *Fundación Española de Reumatología.*

***Atención Primaria del Área 7. Madrid.*

Estudios previos en consultas de reumatología demuestran que los procesos músculo-esqueléticos (ME) agudos en ancianos son reversibles. Sin embargo, la realidad es que en la Sanidad Pública se dirigen más recursos a la discapacidad a largo plazo (institucionalización, tratamiento de secuelas) que a la aguda.

Objetivo. Valorar la eficacia de un programa de intervención dirigido a mayores de 65 años no institucionalizados con discapacidad de origen músculo-esquelético (DIME) de reciente comienzo.

Material y métodos. Estudio de intervención aleatorizado y controlado. El período de inclusión es de 1 año y el de seguimiento de 2 años adicionales. Los sujetos son los mayores de 65 años del Área Sanitaria 7 de Madrid, residentes en su domicilio, con un episodio de DIME, definido por deterioro funcional en la escala de Rosser (4-7) o en la realización de actividades básicas de la vida diaria (Mc. Gill (0-4)), de menos de 3 meses de duración. Los médicos de asistencia primaria de centros seleccionados son los que identifican los episodios de DIME. Los pacientes son aleatorizados a grupo control (GC) o intervención (GI). La intervención es un programa asistencial llevado a cabo por reumatólogos. El GC recibe la asistencia habitual. El seguimiento de la eficacia se efectúa mediante entrevistas telefónicas mensuales, realizadas por personal externo ciego al grupo de asignación. La eficacia del programa se mide por las diferencias entre GC y GI en: a) la duración de los episodios de DIME (cada uno definido por el periodo de tiempo en días hasta que el paciente presenta una mejoría en al menos un punto del Rosser) b) Número de episodios sucesivos de DIME y c) tanto por ciento de empeoramiento del Rosser. Presentamos los datos de los pacientes incluidos desde octubre del 2005 hasta octubre del 2006. El periodo de seguimiento mínimo es de dos meses y el máximo de un año. Para el análisis de la eficacia se utilizaron técnicas de supervivencia para analizar las diferencias en la duración de los episodios de DIME, la prueba de Chi-cuadrado para analizar diferencias en porcentajes y la de Mann-Whitney para la diferencia en número de episodios.

Resultados. Se incluyeron 93 pacientes que generaron 132 procesos de discapacidad. Fueron aleatorizados 49 pacientes al GI (52,7%) y 44 al GC (47,3%). La duración media del DIME fue de 100 ± 99 días. Basalmente los grupos eran homogéneos en cuanto a las características sociodemográficas, clínicas y de calidad de vida. Hubo un predominio de mujeres (86%), con una edad media de 78 ± 7 años. La causa más frecuente de DIME fue el dolor o rigidez axial o periférica (69,5%), seguido de miedo a las caídas (28,4%). El 36% de los pacientes tenía un Rosser basal de 4 y el 30% de 5 (no pueden salir de casa). El 40% de los pacientes necesitaba ayuda para la realización de al menos una tarea básica de la vida diaria. La duración media de los episodios fue de $88,6 \pm 99$ días en el GI frente a $114,7 \pm 99$ días en el GC ($p = 0,14$). El hazard ratio de resolución del DIME (GI vs. GC) fue de 1,74 (IC 95%: 1,1-2,7; $p = 0,015$). No hubo diferencias entre grupos en el número de episodios por paciente ($p =$

0,300) ni en cuanto al porcentaje de empeoramiento (GI 21% vs. GC 20%; $p = 0,500$).

Conclusión. A un año, nuestro programa ha demostrado ser más eficaz en mantener la independencia de los ancianos que la asistencia habitual. La variable de eficacia, cambio en el nivel del Rosser, es muy poco sensible y muy sólida, lo que confirma el importante impacto no sólo individual, sino también en el entorno familiar (reducción de horas de cuidado) y sociosanitario (reducción de ingresos hospitalarios, institucionalización, etc).

ESTUDIO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO CONTROLADO CON PLACEBO CON ETANERCEPT EN PACIENTES CON ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES EN RIESGO ELEVADO O CON TOXICIDAD POR CORTICOIDES

V.M. Martínez-Taboada¹, V. Rodríguez-Valverde¹, L. Carreño², J. López-Longo², M. Figueroa³, J. Belzunegui³, E. Martín Mola⁴ y G. Bonilla⁴

Servicios de Reumatología de Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander¹. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid². Hospital de Donosti, San Sebastián, Guipúzcoa³. Hospital Universitario La Paz, Madrid⁴.

Objetivo. Un número importante de los pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) va a presentar efectos secundarios durante el tratamiento con corticoides. Varios estudios abiertos han sugerido la posible utilidad de los antagonistas del TNF como agentes ahorradores de corticoides en pacientes con ACG refractaria. Con el objetivo de poder confirmar estos resultados se desarrolló un estudio prospectivo randomizado, doble ciego y controlado con placebo con etanercept en pacientes con ACG y toxicidad inducida por corticoides.

Métodos. Se randomizaron 17 pacientes con ACG demostrada por biopsia a recibir etanercept ($n = 8$) a la dosis estándar (25 mg dos veces/semana, S.C.) o placebo ($n = 9$) durante 1 año, junto con dosis estables de corticoides que fueron reducidos hasta su supresión de acuerdo a un protocolo predefinido. El objetivo principal fue la capacidad de suspender los corticoides y controlar la actividad de la enfermedad tras 1 año de tratamiento. Los objetivos secundarios fueron la dosis acumulada de prednisona, número de recidivas, y el desarrollo de nuevos efectos secundarios o empeoramiento de la toxicidad previa por corticoides.

Resultados. La edad media de los pacientes fue de $74,5 \pm 6,1$ años y la mayoría fueron mujeres (82%). La duración media de la ACG fue de 10 meses, y a pesar de este seguimiento los pacientes seguían con dosis de corticoides superior a 15 mg/día. Todos los pacientes presentaban al menos una comorbilidad, y una proporción importante de ellos, especialmente en el grupo de etanercept, presentaba al menos 5 enfermedades concomitantes. Las características basales fueron muy similares entre los dos grupos aunque los pacientes del grupo de etanercept presentaron unos niveles de glucemia basales más elevados ($p = 0,02$), y una VSG más alta ($p = 0,01$). Después de 12 meses, el 50% de los pacientes en el grupo de etanercept y el 22,2% en el placebo alcanzaron el objetivo principal del estudio ($p = NS$). Los pacientes en el grupo de etanercept también recibieron una dosis acumulada de prednisona menor durante el primer año de tratamiento ($1,5 \pm 1$ g vs. $3 \pm 1,5$ g, $p = 0,03$). Aunque las diferencias no fueron significativas, la proporción (77,8% vs. 50%) y el número (14 vs. 8) de recidivas fueron superiores en los pacientes del grupo placebo. No se encontraron diferencias en cuanto al número y tipo de efectos adversos.

Conclusión. Los resultados del presente estudio están claramente limitados por el tamaño muestral. A pesar de esta limitación, etanercept parece ser más eficaz que placebo y tener un cierto efecto ahorrador de esteroides. Etanercept fue bien tolerado en este grupo de edad, a pesar de la alta frecuencia de enfermedades concomitantes. Los resultados de este estudio deben confirmarse en estudios que incluyan un número más elevado de pacientes.

12

ANÁLISIS PROTEÓMICO DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LA ARTROSIS EN CONDROCITOS ARTICULARES HUMANOS REVELA UN INCREMENTO DE CHAPERONAS CELULARES

C. Ruiz-Romero, V. Carreira, S. Remeseiro, M.C. de Andrés, M.J. López-Armada, M.C. Fernández, F. Galdo y F.J. Blanco
Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento, Unidad de Proteómica. Centro de Investigación Biomédica CH Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Antecedentes. La artrosis (OA) es una enfermedad degenerativa de la articulación que se caracteriza por la degradación del cartilago. El condrocito es el único tipo celular presente en el cartilago 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 10 pacientes con OA sometidos a artroplastia, y de 10 cartilagos procedentes de autopsias de individuos sin antecedentes de enfermedad articular. Las proteínas fueron separadas mediante electroforesis bidimensional, y teñidas con el compuesto fluorescente SYPRO-Ruby. Los patrones de expresión proteica de geles obtenidos a partir de condrocitos normales y OA fueron analizados empleando el programa 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. Los análisis de tipo *Western blot*, inmunofluorescencia indirecta e inmunohistoquímica (IHC) se realizaron empleando anticuerpos policlonales frente a Hsp90 β y Grp78. Los ensayos de PCR a tiempo real fueron llevados a cabo mediante procedimientos estándar, y la producción de óxido nítrico (NO) por parte de los condrocitos se evaluó por el método de Griess.

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. Se identificaron diecinueve manchas proteicas que habían aparecido estadísticamente aumentadas o únicamente presentes en células OA, en comparación con el patrón de condrocitos normales (razón OA:N \geq 2,0, $p < 0,05$), y nueve que 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, glicólisis, y procesos de señalización. Por otro lado, el colágeno tipo VI, algunas proteínas estructurales y varias chaperonas celulares mostraron un incremento en las células OA. Se llevó a cabo una validación de los resultados sobre dos de estas últimas, la citoplasmática Hsp90 β (modulador positivo de la sintasa de NO), y la reticular

Grp78. Los estudios se realizaron tanto en condrocitos (ensayos de *Western blotting* mono- y bidimensional) como en cartilago (por IHC). Análisis mediante PCR a tiempo real permitieron evaluar la modulación positiva por citoquinas proinflamatorias de la expresión de los genes correspondientes. La inhibición de Hsp90 con Geldanamicina reduce la síntesis de NO en condrocitos normales estimulados con IL-1 β a niveles basales (de 78,6 \pm 6,62 a 6,83 \pm 1,02 μ M nitritos, $p < 0,05$).

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 cartilago que se produce en la artrosis. El efecto de la inhibición de Hsp90 al prevenir la síntesis de NO en condrocitos tratados con IL-1 β sugiere un papel de esta chaperona en el incremento de producción de NO que tiene lugar en el cartilago OA.

3ª Sesión

Viernes 25 de mayo

13

FACTORES QUE PREDICEN RECIDIVA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN EL PRIMER EPISODIO DE NEFRITIS LÚPICA

E. Salgado, J. García, R. Belmonte, P. Martínez, M. Galindo, I. Mateo y P.E. Carreira
Hospital 12 de Octubre Madrid.

Objetivo. Analizar los factores capaces de predecir la recidiva, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), después de una adecuada respuesta al tratamiento en el primer episodio de nefritis lúpica.

Pacientes y métodos. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de nefritis lúpica (criterios ACR) entre 1977 y 2006 y seguidos en nuestro servicio desde entonces. Se obtuvieron datos demográficos (edad, género, tiempos de evolución y seguimiento, fallecimiento), clínicos (función renal, datos de actividad de LES, biopsia) y de tratamiento (terapias empleadas, evolución de la función renal, recidiva). Se realizó estadística descriptiva y análisis univariante y multivariante, mediante regresión logística con OR e intervalo de confianza del 95%. Las asociaciones con la mortalidad se analizaron mediante regresión de Cox de riesgos proporcionales.

Resultados. El estudio incluía 110 pacientes, 13 (12%) 13 años, \pm varones y 97 (88%) mujeres, con una edad al inicio de al nefritis de 30 y una evolución desde el diagnóstico de LES de 3 \pm 2 años. La biopsia renal mostró cambios mínimos en 1 paciente (1%), GN mesangial en 20 (18%), GN proliferativa focal en 12 (11%), GN proliferativa difusa en 57 (52%) y GN membranosa en 15 (14%). Al inicio del tratamiento de inducción 26 pacientes (27%) presentaban algún grado de insuficiencia renal. Como tratamiento se utilizaron solo esteroides en 24 pacientes (22%), y esteroides más ciclofosfamida en 73 (66%), azatioprina en 9 (8%), Micofenolato en 2, mostaza nitrogenada en 1 y clorambucil en 1. Además, 32 pacientes (32%) recibieron choques de esteroides. El tiempo de tratamiento fue de 28 \pm 23 meses. Cinco pacientes (5%) no mostraron respuesta a la terapia. De los 105 pacientes que respondieron, 25 (23%) presentaron respuesta parcial y 80 (73%) respuesta completa. Tras la respuesta inicial, 63 pacientes (60%) recibieron terapia de mantenimiento (23 antipalúdicos, 24 azatio-

prina, 13 antipalúdicos+azatioprina). Después de un seguimiento de 16±9 años, 27 pacientes (26%) recidivaron, 83±51 meses después de finalizado el tratamiento de inducción. Mediante regresión logística univariante, los factores que predecían la aparición de recidiva fueron la no utilización de inmunosupresores como tratamiento de inducción (OR 0,4; 95% CI 0,13-0,9; p = 0,03), más concretamente la no utilización de ciclofosfamida (OR 0,4; 95% CI 0,14-0,8; p = 0,02), la proteinuria residual mantenida mayor de 0,5 g/d (OR 5,8; 95% CI 1,9-17; p = 0,002) y la no utilización de azatioprina como terapia de mantenimiento (OR 0,3; 95% CI 0,1-0,9; p = 0,04). En el análisis multivariante, tanto la no utilización de inmunosupresores (p = 0,02), como la proteinuria residual (p = 0,001) se mantuvieron como factores pronósticos independientes. Trece pacientes (14%) se perdieron para el seguimiento, 3 (3%) desarrollaron insuficiencia renal terminal y 13 (14%) fallecieron. En este grupo de pacientes, no encontramos asociaciones de la mortalidad con las características clínicas, el tratamiento o la evolución de la enfermedad.

Conclusiones. Después del tratamiento de inducción del primer episodio de nefritis lúpica, la recidiva es más frecuente en pacientes que no han recibido tratamiento con inmunosupresores, especialmente con ciclofosfamida, y en aquellos con proteinuria residual mayor de 0,5 g. No depende, sin embargo, del tipo histológico de la biopsia renal ni de las características clínicas de los pacientes. El tratamiento de mantenimiento con azatioprina después de la inducción, parece asociarse con una menor probabilidad de recidiva renal.

14

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN MANOS DEL REUMATÓLOGO PARA PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DEL TÚNEL CARIPIANO

A. Naranjo*, S. Ojeda*, V. Araña**, D. Mendoza**, P. Baeta***, F. Francisco*, J.C. Quevedo*, C. Erausquin* y C. Rodríguez-Lozano*

Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. *Reumatología, **Neurofisiología, ***Cirugía Plástica.

Objetivos. Determinar si la ecografía realizada en la consulta del reumatólogo añade valor diagnóstico a los síntomas y las maniobras físicas clásicas en pacientes con sospecha de Síndrome del túnel carpiano (STC), que permita hacer un diagnóstico de certeza en subgrupos concretos de pacientes.

Métodos. Estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes con STC idiopático, definido por la presencia de parestias en el territorio del nervio mediano, con frecuencia diaria, de al menos 3 meses de duración, con independencia de la positividad de las maniobras de Tinel y Phalen. Se excluyeron pacientes con artritis, fibromialgia, fractura, embarazo, polineuritis o litigio laboral. El estándar de referencia fue la clínica más el electroneurograma. Los pacientes rellenaron un cuestionario específico de gravedad de los síntomas (Rosales et al 2002), y un único reumatólogo realizó las maniobras de Tinel y Phalen e inspeccionó la eminencia Ténar. Un explorador experimentado en ecografía realizó el estudio a ciegas para los datos clínicos y electrofisiológicos, valorando el área del nervio a la entrada del túnel con sonda de 12 MHz (G&E Logic 5 Pro) por el método trazador en la parte interna del perineuro. Se calculó la sensibilidad, la especificidad y la eficiencia de las maniobras físicas y de la ecografía y, por medio de una curva ROC, el mejor punto de corte para el área del nervio mediano.

Resultados. Se incluyeron 68 pacientes (56 mujeres y 12 varones) con 105 manos afectadas. El electroneurograma fue patológico en

80 manos (76%), 37 de ellas con compromiso severo. Las maniobras de Tinel y Phalen mostraron una especificidad baja (Tabla 1). La medición ecográfica del nervio a la entrada del túnel ofreció el mejor punto de corte en 9,7 mm² (AUC = 0,782). La sensibilidad y especificidad de la ecografía a partir de un área de 13 mm² fueron del 41% y 100% respectivamente, de modo que en 33 de 105 carpos (31,4%) la medición ecográfica podría haber confirmado STC sin necesidad de electroneurograma. La eficiencia de la ecografía fue independiente de la positividad de las maniobras de Tinel y Phalen (Tabla 1).

Conclusiones. El hallazgo de un área de nervio mediano mayor de 9,7 mm² mostró una sensibilidad del 86% y una especificidad del 48%. Cuando el área es menor de 13 mm², la eficiencia de la ecografía es algo superior a la de las maniobras de Tinel y Phalen e independiente de la positividad de éstas. A partir de 13 mm² el valor predictivo positivo de la ecografía es del 100%, con lo que en aproximadamente una tercera parte de los pacientes podría hacerse un diagnóstico de STC sin necesidad de confirmación por electroneurograma.

Sensibilidad, especificidad y eficiencia de las maniobras físicas versus ecografía

Parámetro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Eficiencia (%)
Cuestionario de severidad de síntomas > 3*	48,6	60,0	41,8
Signo de Tinel +	73,6	40,0	65,3
Signo de Phalen +	76,7	30,4	65,6
Signos de Tinel y Phalen + (ambos)	83,3	42,8	68,9
Atrofia Ténar	5,5	100	36,1
Ecografía: área del nervio a la entrada del túnel >9,7 mm ²	86,3	48,0	77,1
Ecografía: área del nervio >9,7 mm ² en pacientes con Tinel + y Phalen +	86,6	35,7	74,5
Ecografía: área del nervio >9,7 mm ² en pacientes con Tinel - y Phalen - **	100	66,6	86,6

*en una escala de gravedad de 1 (mejor) a 5 (peor) **n = 15

15

ASOCIACIÓN DE VARIANTES GÉNICAS EN EL PROMOTOR DEL GEN FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACIÓN DE MACRÓFAGOS CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

E. Sánchez¹, L.M. Gómez¹, M.A. González-Gay², M.A. López-Nevot³, J. Jiménez-Alonso³, N. Ortego-Centeno⁴, E. de Ramón⁵, M.F. González-Escribano⁶ y J. Martín¹

¹Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" (CSIC), ²Hospital Xeral-Calde, ³Hospital Virgen de las Nieves, ⁴Hospital Clínico San Cecilio, ⁵Hospital Carlos-Haya, ⁶Hospital Virgen del Rocío.

Introducción. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es una citoquina inmunoreguladora con actividad pro-inflamatoria que juega un papel crítico en la activación de células T y activa señales de proliferación de células B. Dos polimorfismos en el promotor de este gen (*MIF*-173G/C y *MIF*-794 CATTn) se han visto asociados con una mayor producción de proteína MIF y con susceptibilidad a otras enfermedades autoinmunes. Lo cual sugiere que *MIF* es un buen gen candidato para el estudio del lupus eritematoso sistémico (LES).

Objetivos. El objetivo de este estudio fue investigar la influencia de un polimorfismo funcional en el promotor del gen factor inhibidor de la migración de macrófagos (*MIF*) con el lupus eritematoso sistémico (LES).

Metodología. Se analizó la distribución de estas dos variantes génicas en 711 pacientes de LES y 755 controles sanos. El tipaje de *MIF* -173G/C se realizó mediante PCR por ensayos Taq-Man de discriminación alélica prediseñados y para el microsatélite *MIF* -794 CATTn se usó PCR combinada con tecnología fluorescente.

Resultados. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del alelo *MIF* -173*C entre pacientes de LES (17%) y controles sanos (13,2%) (P = 0,004, [OR] 1,34, [95% CI] 1,05-1,27). Además se vio que la frecuencia del genotipo *MIF* -173*C/C era mayor en pacientes de LES (4,6%) que en controles sanos (1,8%) (P = 0,002, OR = 2,58, 95% CI = 1,32-5,10). Por el contrario, no se encontraron diferencias en la distribución del microsatélite CATTn entre pacientes de LES y controles. No obstante, al analizar los haplotipos formados por -794 CATTn -173G/C se observó que solo el haplotipo CATT7-*MIF* -173*C estaba asociado con susceptibilidad a LES (P = 0,001, [OR] 1,84, [95% CI] 1,35-2,79). No se encontró asociación de estos polimorfismos de *MIF* y los parámetros demográficos y clínicos testados para pacientes de LES.

Conclusión. Nuestros resultados sugieren que el alelo *MIF* -173*C y el haplotipo CATT7-*MIF* -173*C, confieren susceptibilidad a LES en la población española.

16

ANÁLISIS ECONÓMICO DE LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN ENSAYOS CLÍNICOS. ¿CUÁNTO "AHORRO" SUPONEN?

L. Abad-Franch, C. Chalmeta-Verdejo, C. Alcañiz, J.J. Alegre, N. Fernandez-Llanio, R. Hortal, J. Ivorra, J.A. Roman, S. Muñoz, J.M. Senabre y E. Valls

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr Peset (Valencia).

Introducción. La realización de ensayos clínicos representa una parte fundamental en la investigación médica. Es un pilar imprescindible en el desarrollo de nuevos fármacos y entre las ventajas que aporta cabe destacar la estrecha relación médico-paciente que se genera derivada del seguimiento más intensivo realizado. Pero un aspecto habitualmente no considerado es el ahorro que se puede generar en el gasto farmacéutico.

Objetivos. Determinar el ahorro en gasto farmacéutico derivado de la entrada de pacientes en ensayos clínicos con terapias biológicas en nuestra Sección de Reumatología durante 5 años (2002 a 2006).

Material y método. Se han revisado 79 historias clínicas de pacientes que han recibido tratamiento con *infliximab*, *adalimumab*, *etanercept*, *anakinra*, *golimumab*, *ocrelizumab* y *abatacept*, durante su inclusión en diferentes ensayos clínicos. Se trata de paciente con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante en los que estaba indicado el inicio de terapia biológica, según las recomendaciones vigentes en su momento. En aquellos estudios en los que existía un doble enmascaramiento con brazo placebo se han analizado los datos tras el desvelado del ciego. Para cada paciente se han recogido datos del tiempo de permanencia en el ensayo en meses, coste mensual del tratamiento de acuerdo al especificado en la ficha técnica del mismo y coste total del tratamiento durante el ensayo que equivale al "ahorro" que ha supuesto. Para los fármacos que aún no están comercializados se ha realizado un análisis indirecto del ahorro generado, asumiendo que de no haber participado un ensayo clínico, habrían empezado tratamiento con alguno de los ya comercializados y estimando un coste medio de éstos de unos 1.000 €/euro / mes.

Resultados.

Fármaco	Nº pacientes	Duración total tratamiento /paciente (meses)	Coste mensual tratamiento	Coste total tratamiento
Anti-TNF α (infliximab, adalimumab y etanercept)	61	1008 (media 17 meses/paciente)	Mínimo: 547,22€; Máximo: 1915,22€	1.048.815,5€
Anti IL-1 (anakinra)	11	66 (media 6 meses/paciente)	1006,12€	66.403,92€
ABATACEPT	3	21 (media 7 meses/paciente)	1000€	21.000€
Golimumab	3	14 (media 5 meses/paciente)	1000€	14.000€
Ocrelizumab	1	9 (media 9 meses/paciente)	1000€	9.000€
Total	79			1.159.219,4€

El ahorro aproximado en el gasto farmacéutico generado en nuestra sección de Reumatología en terapias biológicas es de 1.159.219,4€ durante 5 años, lo que supone un ahorro anual de 231.843,88 €.

Conclusiones. La realización de ensayos clínicos tiene un valor añadido, pocas veces reconocido, que es el ahorro en gasto farmacéutico de ellos derivado.

17

PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES CON EPOC. ¿SON LOS CORTICOIDES LOS RESPONSABLES?

E. Casado¹, M. Gallego², M. Larrosa¹, E. Berlanga³, R. Valls⁴, E. Naval² y J. Gratacòs¹

¹S. Reumatología. Hospital Parc Taulí, ²S. Neumología. Hospital Parc Taulí. ³Laboratorio. UDIAT. Hospital Parc Taulí. ⁴S. Radiología. Hospital Parc Taulí.

Objetivos. Determinar la prevalencia de osteoporosis (OP) y fracturas vertebrales en pacientes varones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e identificar los factores de riesgo.

Métodos. Estudio transversal. **Criterios de inclusión:** Varones, mayores de 50 años, con EPOC definida según los criterios de la ATS/ERS. **Criterios de exclusión:** Pacientes con otra enfermedad pulmonar concomitante. Pacientes con alguna enfermedad reumatológica o deformidad vertebral que pueda interferir en los resultados de la densitometría ósea o en la lectura radiográfica. A todos los pacientes en el momento de la inclusión se les realizó una espirometría con determinación del FEV1. En todos los pacientes se determinó la densidad mineral ósea mediante DXA de columna lumbar y fémur. La osteoporosis se definió usando los criterios de la OMS. Se realizó radiografía simple de columna dorsal y lumbar para el diagnóstico de fractura vertebral, usando la clasificación de Genant. Se realizó una determinación de los parámetros del metabolismo P-Ca incluyendo Ca, P, F. Alcalina, 25(OH)D, PTH y testosterona. También se recogieron de todos los pacientes la edad, el peso, la altura, el índice de masa corporal (IMC), las comorbilidades, los hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), los fármacos concomitantes, el grado de exposición solar y la ingesta de calcio diaria. El tratamiento con glucocorticoides orales o parenterales y el número de ingresos en los últimos 5 años también se registraron después de revisar la historia clínica.

Resultados. Se incluyeron 211 pacientes. Edad media 66,78 (50-84) años. Setenta y tres pacientes tenían un FEV1 entre 50-

80% y 138 tenían un FEV1 < 50%. La prevalencia de OP y fracturas vertebrales fueron 41,6% y 33% respectivamente. Una dosis acumulada de prednisona superior a 675 mg, un IMC < 21, unos niveles de 25(OH)D < 25 ng/ml y un FEV1 < 30% se asociaron de forma significativa con la presencia de OP ($p < 0,05$). En el análisis multivariante sólo el IMC (OR = 0,9; IC 95% 0,84-0,96) y el FEV1 < 30% (OR = 3,32; IC 95% 1,36-8,06) se mantuvieron en el modelo. Por otro lado la edad, el uso de glucocorticoides y el FEV1 < 30% se asociaron significativamente con la presencia de fracturas vertebrales, aunque en el modelo multivariante sólo la edad (OR = 1,06; IC 95% 1,01-1,1) y el FEV1 < 30% (OR = 3,32; IC 95% 1,36-8,06) mantuvieron la significación.

Conclusiones. La prevalencia de OP y fracturas vertebrales en varones con EPOC es mayor que la esperada en la población general. La severidad de la EPOC es un importante factor de riesgo tanto de osteoporosis como de fracturas vertebrales en estos pacientes.

18

EVOLUCIÓN TEMPORAL 1995 – 2005 EN LA INCIDENCIA DE FRACTURAS DE CADERA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

M.A. Belmonte, I. Pérez-Salinas, A. Barreda, A. Giner, J. Beltrán, J.J. Lerma y M. Bonet
Hospital General de Castellón.

Objetivo. Conocer la evolución temporal de las fracturas de cadera osteoporóticas en la Comunidad Valenciana en el período indicado, así como los factores demográficos relacionados con este trastorno.

Método. La población de estudio son los pacientes mayores de 50 años ingresados por fractura de cadera en los hospitales de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana en los años 1995 a 2005. La información parte del CMBD (conjunto mínimo básico de datos) elaborado en cada alta hospitalaria, que incluye edad, sexo, causa de ingreso, procedimientos realizados y motivo de alta. Se eliminaron los sujetos ingresados por fractura debida a accidente laboral o de tráfico, las fracturas diafisarias, así como los menores de 50 años. Se elaboró la tasa de fracturas corregida por edad basándonos en los datos del censo anual de población de la base de datos online del Instituto Nacional de Estadística (INEbase).

Resultados. De las 48745 altas hospitalarias registradas desde el año 1995 hasta 2005 con algún diagnóstico de Fx de la cadera (CIE 820.xx) un total de 46.194 (94,8%) eran mayores de 50 años. De éstas un 80,1% tenía codificada la causa de la fractura (código E): 34560 fueron por caída (70,9% del total) y 4479 (9,2%) por accidente de tráfico u otras causas, siendo éstos descartados del estudio. En las 34560 altas analizadas, un 75,8% eran mujeres, con una mediana de edad de 81 años (cuartiles 25 y 75: de 75 a 86 años respectivamente). El tipo de fractura fue de cuello cervical en 13.224 casos (38,3%), en 19131 fueron fracturas de trocánter (55,4%) y en 2071 no se especificaba la localización (6,0%). La evolución anual del número total de fracturas mostró una clara tendencia incremental en el período estudiado, pasando de 2.031 fracturas en 1995 a 4.138 en 2005 (103,7% de aumento). Se pudo disponer de los datos del padrón de la Comunidad Valenciana de 1998 a 2005 detallados por sexo y por grupos quinquenales de edad. En este período la población aumentó un 16,6% si bien los mayores de 75 a. aumentaron en un 31,6%. El número total de fracturas osteoporóticas de cadera aumentó de 2907 a 4138 (+42,3%). La tasa anual de fracturas corregida por grupos de edad reveló un moderado aumento del 18,6% en este período, básicamente a expensas de una mayor tasa en los mayores de 75 años, según se muestra en la tabla adjunta. Un 3,8% de los sujetos fallecieron durante su ingreso.

Tasas de fracturas de cadera

Año	1998	2005	Cambio
Población	4.023.441	4.692.449	16,6%
> 50 a.	1.278.972	1.536.676	20,1%
> 75 a.	259.845	341.960	31,6%
Fract cadera	2901	4134	42,5%
tasa 50-64	0,19	0,22	16,3%
tasa 65-74	1,38	1,28	-7,4%
tasa > = 75	8,69	10,05	15,7%
tasa > = 50a	2,27	2,69	18,6%

fracturas/1000 sujetos

Conclusión. Existe un claro predominio femenino en la producción de fracturas osteoporóticas de cadera. El número absoluto de estos eventos se ha duplicado en los últimos 11 años, si bien la tasa anual corregida por grupos de edad revela un incremento menor, aunque relevante clínicamente. El riesgo relativo de fractura de cadera es 45 veces mayor en los sujetos con edades avanzadas respecto de los más jóvenes. La mortalidad intrahospitalaria es de casi el 4% de los sujetos ingresados por esta causa.