

XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

La Coruña, 21-23 de mayo de 2008

Comunicaciones orales

1ª Sesión

Jueves 22 de mayo

1

DESARROLLO DE UN CHIP DE DNA PARA PREDECIR LA DISCAPACIDAD FUNCIONAL Y LA REMISIÓN EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

A. Balsa, M. Boniotti², F. Blanco³, R. Cáliz⁴, J. Andreu⁵, J. del Amo², R. Sanmartí⁶, F. G. Martínez⁷, D. Tejedor², D. Pascual-Salcedo⁸, N. Oreiro³, M.D. Collado⁴, L. Silva⁵, E. Graell⁶, L. Simón², A. Martínez² y J. Mulero⁵

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

²Progenika Biopharma. Bilbao. ³Servicio de Reumatología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ⁵Servicio de Reumatología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

⁶Servicio de Reumatología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ⁷Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ⁸Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Antecedentes: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica causada por factores genéticos y ambientales. Actualmente se conocen pocos factores pronósticos que sean capaces de predecir desenlaces importantes y que puedan ser útiles para los pacientes y el médico. Se ha desarrollado un chip de DNA que permite el estudio de 71 polimorfismos de una base (SNPs) en 49 genes que han sido seleccionados por su relación con la AR.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue investigar un modelo para predecir el desenlace de la AR basado en las características clínicas iniciales y en polimorfismos del DNA.

Métodos: Todos los pacientes cumplían los criterios de la ACR de 1986 para AR y procedían de 5 unidades de reumatología. Otros criterios de inclusión fueron; inicio de la enfermedad después de 1990, porque desde entonces es más probable el tratamiento con metotrexate y al menos cinco años de seguimiento de la enfermedad. Se recogieron retrospectivamente variables del inicio de la enfermedad incluyendo la edad, sexo, tabaco, afectación articular inicial, reactantes de fase aguda, presencia de factor reumatoide y de anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP). El perfil genético se determinó mediante el chip de DNA y la presencia del epítipo compartido mediante la plataforma Luminex. Como desenlaces se investigó la presencia de discapacidad severa definida por HAQ > 2 y la remisión, definida como una ausencia de síntomas sin tratamiento con fármacos de segunda línea. El análisis de la asociación genética se realizó con el software HelixTree y se determinaron modelos de regresión logística y curvas COR

para determinar la sensibilidad (S), la especificidad (Sp) y el likelihood ratio (LR) del modelo mediante el SPSS.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 548 pacientes (375 pacientes en el desarrollo del modelo y 173 en la validación), sobre todo mujeres (77%) y con una duración de la enfermedad de 10,9 ± 3,6 años.

Doce y 11% de los pacientes tenían un HAQ > 2 respectivamente. El modelo obtenido que predecía una discapacidad grave incluía los títulos de anti-CCP, la VSG inicial y el SNP rs2070874 en el gen de la IL-4. El poder discriminante de este modelo tenía un área bajo la curva (ABC) de 0,789 (95% CI: 0,694 -0,889) con una S 41%, Sp 95% y LR de 7,6 y un ABC de 0,703 (95% CI: 0,580 -0,825) con S 21% y Sp 95% y LR de 4,4 en la primera y segunda población respectivamente. EL ABC de las 2 poblaciones fue similar, no encontrando diferencias mediante el AccuROC software (p = 0,28). Siete y 10% de los pacientes entraron en remisión respectivamente. El modelo obtenido que predecía la remisión mantenida incluía la ausencia de anticuerpos anti-CCP, ausencia del alelo nulo del GSTM1 y el SNP rs2476601 en el gen del PTPN22. El poder discriminante de la población de estudio tenía un ABC de 0,869 (95% CI: 0,798-0,939) con una S 71%, Sp 89% y LR 6,5 y en la validación un ABC de 0,909 (95% CI: 0,857-0,968) con S 51%, Sp 91% y un LR 6. EL ABC de las 2 poblaciones fue similar, no encontrando diferencias mediante el AccuROC software (p = 0,37).

Conclusiones: En este estudio se ha desarrollado un modelo predictivo de discapacidad grave y remisión mantenida, basado en características clínicas y genéticas pueden ser determinadas al inicio de la enfermedad paciente y que pueden ayudar al clínico en la elección del tratamiento apropiado.

2

PREVALENCIA DE FRACTURAS EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. RELACIÓN CON LA OSTEOPOROSIS Y EL GRADO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA

N. Guañabens, D. Cerdá, A. Monegal, A. Martínez-Ferrer, F. Pons, L. Caballería, P. Peris y A. Parés

Unidades de Patología Metabólica Ósea y Hepatología. Servicio de Reumatología. Ciberehd. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

La osteoporosis es una de las complicaciones frecuentes en los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP), y se relaciona con el grado de insuficiencia hepática. La presencia de fracturas es una de las consecuencias de la osteoporosis, y representa un factor de comorbilidad en esta enfermedad. La prevalencia de fracturas en la CBP es poco conocida, básicamente porque los datos reportados se han obtenido en series con un número reducido de pacientes.

Objetivo: Analizar la prevalencia de fracturas y la asociación con las alteraciones de la densidad mineral ósea y la intensidad de la insuficiencia hepática en la CBP.

Pacientes: Se han estudiado 185 mujeres con CBP (edad: 55,7 ± 0,7 años, intervalo: 28-79, con una promedio de duración de la enfermedad antes de la evaluación ósea de 3,2 ± 0,3 años (intervalo: 0-19,5 años).

Métodos: Además de las variables demográficas y de las pruebas rutinarias de función hepatocelular se evaluó el estado posmenopáusico, la presencia de fracturas vertebrales mediante radiología (170 pacientes) y de fracturas periféricas (172 pacientes). En 180 pacientes se disponía de DMO lumbar y en 140 de DMO de cuello de fémur.

Resultados: La prevalencia de fracturas vertebrales, periféricas y totales fue del 11,2%, 12,2% y 20,8%, respectivamente. Según criterios densitométricos el 30,6% de los pacientes tenía osteoporosis lumbar y el 12,9% osteoporosis femoral, tasas significativamente superiores a las observadas en la población estándar de mujeres españolas, que es del 11,2% y 4,3%, respectivamente ($p < 0,001$). La presencia de fracturas se relacionó con la osteoporosis lumbar y femoral, con el estado posmenopáusico, con la edad y con la talla, al igual que la presencia de fracturas vertebrales. No se observó relación entre la presencia de fracturas y el grado de insuficiencia hepática. Sin embargo, la existencia de osteoporosis se relacionó con la edad, el peso, la talla, la duración de la enfermedad, el estadio histológico y la magnitud de la colestasis. La presencia de osteoporosis comportó un factor de riesgo para fractura vertebral de 8,48 (95% IC: 2,67-26,95), y este factor de riesgo fue ya muy elevado en los pacientes con osteopenia lumbar con escala-T < -1,5 (8,50; 95% IC 1,89-38,09) y osteopenia femoral con escala-T < -1,5 (6,83; 95% IC: 1,48-31,63). Así, 17 de los 19 pacientes (89,5%) con fractura vertebral tenían una escala-T lumbar < -1,5 y 15 de ellos (86,7%) tenían una escala-T en cuello femoral < -1,5.

Conclusiones: En la CBP, las fracturas, particularmente las vertebrales, se relacionan con la presencia de osteoporosis y con una escala-T lumbar y/o femoral < -1,5, mientras que la existencia de osteoporosis y osteopenia se relaciona con la intensidad de la colestasis. La concordancia entre la fractura vertebral y la escala-T < -1,5 permite seleccionar a los pacientes que deberían recibir tratamientos específicos para aumentar la masa ósea.

3

ESTUDIO MULTIVARIADO SOBRE LOS PRINCIPALES AUTOINFORMES UTILIZADOS PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE DE FIBROMIALGIA

M.A. Vallejo Pareja¹, J. Rivera Redondo², J. Esteve-Vives³, M. Gobbo Montoya⁴ y Grupo ICAF

¹Departamento de Evaluación y Tratamiento Psicológico UNED. Madrid.

²Unidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación. Madrid.

³Sección Reumatología. Hospital Gral. Universitari d'Alacant. Alicante.

⁴Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología. Madrid.

Introducción: El uso de autoinformes es el medio habitual para determinar la importancia de diversos factores relevantes en la fibromialgia (FM): la calidad del sueño, el dolor, el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, aspectos emocionales como la ansiedad y la depresión, así como las estrategias de afrontamiento y la percepción de autoeficacia, etc. Diversos estudios han mostrado la relevancia de dichas variables pero no han sido estudiados de forma multivariada.

Objetivo: Explorar cómo se relacionan entre sí las variables relevantes a los aspectos emocionales, físicos y de afrontamiento de la FM y que proceden de la información directa del paciente.

Pacientes y métodos: Estudio transversal, multicéntrico de 301 pacientes de FM (M: 291-H: 10) con una edad media de 49 años (d.e., 8,6), atendidos en diversas consultas de reumatología en España. Los pacientes cumplían los criterios de FM, según la ACR. Se aplicaron los siguientes cuestionarios: cuestionario breve de dolor (BPI), impacto de la FM (FIQ), escala de calidad de sueño (numérica 0-10), escala de evaluación de fatiga (FAS), cuestionario de capacidad funcional (HAQ), escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADs), cuestionario general del salud (GHQ-28), inventario de estrategias de afrontamiento al dolor (CPCI) y escala de autoeficacia (ASES). Se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio de componentes principales y rotación varimax, sobre las puntuaciones de las escalas facilitadas por los cuestionarios señalados.

Resultados: Con un índice de adecuación a la muestra KMO = 0,894, se obtuvieron 4 factores que explican el 63,02% de la varianza. El primero (36,23%) fue denominado "emocional", en él tienen pesos de 0,691 a 0,873 los aspectos emocionales medidos por el FIQ, la ansiedad y depresión (HADs) y los cuatro factores del GHQ-28: somático, ansiedad-sueño, disfunción social y depresión. El segundo (13,36%) llamado "físico", pesan por encima de 0,6 la escala de calidad de sueño, HAQ, FAS, BPI y el componente de actividad física del FIQ. El tercero (7,9%) es denominado como "afrontamiento personal", pues pesan en él la autoeficacia (ASES) y estrategias de afrontamiento activo del CPCI. El cuarto (5,53%) llamado "afrontamiento social", y en él pesan este tipo de estrategias del CPCI (p. ej., búsqueda de ayuda, apoyo social, etc.).

Conclusiones: Se perfilan así 2 factores principales, uno que recoge los aspectos emocionales de la FM y otro los físicos, incluyendo la actividad, la fatiga y el sueño y otros 2 factores menores que diferencian dos tipos de afrontamiento de la enfermedad: personal e interno y social o externo. Las puntuaciones en dichos factores recogen de forma más completa la multidimensionalidad de la FM y pueden servir para estudiar la FM frente a criterios externos de gravedad y permitir una evaluación multimétodo.

Estudio financiado por laboratorios Pfizer.

4

PAPEL DE LA POLY (ADP-RIBOSA) POLYMERASA-1 (PARP-1) EN LA APOPTOSIS DE SINOVIOCITOS REUMATOIDES

S. García, J.J. Gómez-Reino y C. Conde

Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Introducción y objetivos: La poly (ADP-ribosa) polymerasa-1 (PARP-1) es una proteína nuclear implicada en el mantenimiento de la integridad del genoma, en la patología de diferentes procesos inflamatorios y en el proceso de apoptosis. Diversos estudios han mostrado que la ausencia de PARP-1 aumenta o disminuye la apoptosis dependiendo del tipo celular y la naturaleza del estímulo.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar el papel de PARP-1 en la apoptosis inducida por Fas en sinoviocitos tipo fibroblasto (FLS) de pacientes con artritis reumatoide (AR).

Métodos: Los sinoviocitos tipo fibroblasto (FLS) se aislaron a partir de tejido sinovial de 6 pacientes con AR (diagnosticados según los criterios revisados de clasificación de la ACR), sometidos a cirugía de reemplazamiento articular. Posteriormente, los sinoviocitos se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de FCS y se utilizaron entre los pases 4 y 8. La expresión de PARP-1 fue suprimida en los FLS mediante con siRNA (Santa Cruz).

La eficiencia de la transfección, determinada mediante PCR cuantitativa en tiempo real y Western Blot, fue superior al 90%. El grado de apoptosis tras el tratamiento con anti-Fas (Cell Signalling) se determinó mediante ELISA (Roche), tinción Hoechst y clivado de Caspasa-3. La fosforilación de Akt, Gsk y la expresión de FLIP-S y FLIP-L se analizó mediante Western Blot.

Resultados: Se analizó el porcentaje de apoptosis en los pacientes con AR controles y deficientes en PARP-1, tras estimulación durante 12h con 1 µg/ml de anti-Fas. La estimulación con Fas indujo un incremento significativo de la apoptosis en ambos casos; sin embargo, la apoptosis observada en los sinoviocitos deficientes en PARP-1 fue significativamente menor que la observada en los sinoviocitos control ($p = 0,016$).

Con el fin de conocer los mecanismos moleculares responsables de esta disminución de la apoptosis, se analizó la activación de Akt y Gsk y los niveles de expresión de FLIP-S y FLIP-L. Se observó un aumento significativo en la fosforilación de Akt y Gsk en los FLS deficientes en PARP-1 estimulados con Fas respecto a los FLS control ($p = 0,016$ y $p = 0,015$, respectivamente). También se observó un incremento significativo de la expresión de FLIP-S en los sinoviocitos PARP-1 deficientes respecto a los sinoviocitos control ($p = 0,0079$). No se encontraron diferencias en los niveles de expresión de FLIP-L.

La inhibición farmacológica de la fosforilación de Akt, mediante el tratamiento con los inhibidores de PI3K, Wortmannina (Wort) y LY294002 (LY), aumentó significativamente el porcentaje de apoptosis en FLS controles y FLS deficientes en PARP-1. Sin embargo, la apoptosis observada en los FLS deficientes en PARP-1 fue significativamente menor que la de los FLS control ($p < 0,02$, en ambos tratamientos, Wort y LY).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que la inhibición de PARP-1 reduce la apoptosis inducida por Fas en sinoviocitos reumatoideos. Este efecto parece debido a un aumento de la fosforilación de Akt y de la expresión de FLIP-S. Además, estos resultados revelan el papel de la vía PI3K/Akt en la apoptosis inducida por Fas en células FLS.

5

DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS Y SEVERIDAD DE LOS PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE HLA-B27 POSITIVO Y HLA-B27 NEGATIVO. DATOS DE UN AMPLIO REGISTRO DE PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS

L.M. Rojas Vargas*, E. Muñoz, X. Juanola*, P. Zarco*, J. Mulero*, J. Gratacos*, J.L. Fernandez Soeiro*, J.C. Torre Alonso*, C. González*, E. Brito*, P. Fernández da Pica* y E. Collantes
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
 *Grupo de trabajo REGISPONSER

Introducción: Son muchas las teorías que tratan de explicar la relación entre el HLA-B27 y la patogénesis de la Espondilitis Anquilosante (EA), en el ámbito clínico la influencia de éste apenas esta esclarecido. Se ha reportado en la literatura que aproximadamente el 90% de las Espondilitis Anquilosante en Alemania y el norte de Europa son HLA-B27 positivo (B27+), también se han reportado diferencias en la edad de inicio y de diagnóstico de la EA es más tardío en los HLA-B27 negativo (B27-) y que el curso de la enfermedad entre estos dos grupos difiere.

Objetivo: Investigar las diferencias en cuanto a características básicas, actividad y severidad en la evolución de los pacientes con EA que presentan B27+ frente a los B27- en pacientes de un amplio registro de espondiloartritis.

Material y método: 1.235 pacientes con diagnóstico de EA del Registro Nacional de Espondiloartritis (REGISPONSER) que tenían recogido el HLA-B27. Se realizó una regresión logística univariante y posteriormente multivariante con las diferentes variables correspondientes a los síntomas de inicio de la enfermedad, enfermedades asociadas, eventos asociados pasados o actuales y actividad de la enfermedad medida por el índice de actividad (BASDAI); velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).

Además a los pacientes con 10 a 15 años de evolución, ambos inclusive, definido como el tiempo transcurrido desde la instauración de los primeros síntomas o signos atribuibles la enfermedad, se realizó una comparación de medias con la prueba de T de student con las variables que definen daño estructural y capacidad funcional (BASRI-total y BASFI).

Resultados: De los 1235 pacientes seleccionados 206 (16,6%) eran B27- y 1.029 (83,3%) B27+. Correspondía al género masculino el 75,2% de los B27- y el 74,8% de los B27+. La media de edad de inicio fue mayor en los pacientes con EA B27- que en los B27+ ($30,6 \pm 12,3$ y $26,2 \pm 9,9$, $P < 0,001$). El retraso diagnóstico fue de $8,5 \pm 9,6$ y $7,8 \pm 9,2$ años respectivamente ($p = 0,347$). No se encontraron diferencias en cuanto a distribución de género y forma de inicio. Entre los síntomas de inicio encontramos una mayor incidencia de artritis de miembros superiores (7,3% vs 2,8% respectivamente, $p = 0,002$) y dactilitis (3,9% vs 0,8%, $p = 0,001$) en el grupo B27-. Con respecto a los criterios diagnósticos ESSG encontramos mayor frecuencia de historia familiar de SpA entre los B27+ (22,1% vs 12%, $p = 0,002$) y mayor incidencia de psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal asociadas a la enfermedad en los B27- (1,6% vs 5,9% y 11,7% vs 3,6% respectivamente, ambas con $p < 0,001$). También fue más frecuente el antecedente de uretritis, cervicitis y diarrea aguda en el mes anterior al inicio de los síntomas en los B27- (1,9% vs 0,7%, $p = 0,094$). Entre las manifestaciones asociadas encontramos una mayor incidencia estadísticamente significativa de dactilitis, pustulosis palmoplantar y balanitis entre los B27- (8,3% vs 3,7%; 2,9% vs 0,4% y 1,9% vs 0,4% respectivamente), no encontramos diferencia en la incidencia de iritis o uveítis anterior y prostatitis. No encontramos diferencias en las medias de BASRI-total, VSG y PCR. La media de BASFI fue de 4,3 y 3,8 respectivamente ($p = 0,007$). La media de BASDAI fue de 4,4 cm. y 4,1 cm. respectivamente ($p = 0,047$).

Conclusiones: Los primeros síntomas de la enfermedad se presentan más temprano en las EA B27+.

Al inicio de la enfermedad encontramos con más frecuencia entre los B27- artritis de miembros superiores y dactilitis, en estos también es más frecuente encontrar psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal asociadas y mayor incidencia de dactilitis, pustulosis palmoplantar y balanitis en el curso de la enfermedad. Entre los B27+ es más frecuente la historia familiar positiva de espondiloartritis.

La función física medida por el BASFI se encuentra más deteriorada y la actividad medida por BASDAI es más elevada en los B27-.

6

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA PRODUCCIÓN DE ANIÓN SUPEROXIDO POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) EN NEUTRÓFILO

M.J. Domínguez Luis, A.M. Herrera García, A. Díaz Martín, M.T. Arce Franco, M. Fera y F. Díaz González

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias y Departamento de Farmacología de la Universidad de La Laguna. Tenerife.

Introducción: Diferentes estudios han puesto de manifiesto la capacidad de los AINEs de actuar de manera independiente a la ac-

tividad de las ciclooxigenasas (COX). Recientemente se ha demostrado que un grupo de AINEs inducen el corte y la liberación de la selectina-L, una molécula de adhesión esencial en el proceso de extravasación de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria. Este efecto puede estar asociado al desacoplamiento que inducen estos compuestos en la fosforilación oxidativa mitocondrial.

Objetivo: Determinar si el aumento de la producción de radicales libres de oxígeno (ROS) como consecuencia del aumento de la disponibilidad de O₂ al reducirse su consumo mitocondrial en presencia de AINEs, puede participar en la pérdida de la expresión de la selectina-L en neutrófilos. **Material y métodos:** Se utilizaron neutrófilos humanos aislados de donantes sanos mediante gradientes de Ficoll, eritrosedimentación en dextrano y choque osmótico. Mediante marcaje directo con anticuerpos y análisis de citometría de flujo se estudió el efecto de agentes reductores (ditioles y monitoles) así como de la superóxido dismutasa (cataliza el superóxido) y la catalasa (degrada el H₂O₂) sobre la liberación de la selectina-L inducida por AINEs. Las variaciones en la producción de ROS intracelular se determinó mediante técnicas de fluorimetría de neutrófilos precargados con dihidroetidium.

Resultados: Los AINEs causaron un incremento en la concentración de ROS intracelular de manera meramente proporcional ($p < 0,01$) a su capacidad para liberar la selectina-L en neutrófilos. Este efecto fue revertido por la presencia de agentes reductores (DTT y β -mercaptoetanol). La preincubación con catalasa no demostró efecto protector de la pérdida de la selectina-L inducida por diclofenaco, ácido flufenámico o ácido meclofenaco. Sin embargo, cuando los neutrófilos se cultivaron con estos AINEs en presencia de SOD, se previno significativamente la pérdida de la selectina-L.

Conclusiones: La producción de anión superóxido por AINEs está implicada en la capacidad de estos compuestos de reducir la expresión basal de selectina-L en neutrófilos humanos, interfiriendo de esta manera con la primera fase de la cascada de adhesión en la inflamación aguda.

7

LA INHIBICIÓN DE LA PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA CON RITUXIMAB NO DEPENDE DE LA EFICACIA CLÍNICA: RESULTADOS DEL ESTUDIO REFLEX EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RESPUESTA INADECUADA A UNO O MÁS ANTAGONISTAS DE TNF

E. Keystone¹, J.M. Alvaro-Gracia², P. Emery³, C.G. Peterfy⁴, P.P. Tak⁵, S.B. Cohen⁶, M.C. Genovese⁷, S. Williams⁸, D. Hagerly⁹, M.W. Cravets⁹ y T.M. Shaw⁸

¹Rheumatology, University of Toronto, Toronto, Canada. ²Hospital de la Princesa, Madrid, Spain. ³Rheumatology, Leeds General Infirmary, Leeds, United Kingdom. ⁴Synarc Inc, San Francisco, CA, United States. ⁵Division of Clinical Immunology and Rheumatology FOCIS Center of Excellence, Academic Medical Center/University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands.

⁶Metroplex Center for Clinical Research, Dallas, TX, United States. ⁷Department of Immunology and Rheumatology, Stanford University, Palo Alto, CA, United States. ⁸Medical Sciences, Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom. ⁹Biogen Idec, San Diego, CA, United States.

Objetivos: Investigar la correlación de la eficacia clínica en la semana 24 con la inhibición del daño estructural articular de rituximab (RTX) más metotrexato (MTX), comparado con MTX sólo, a las 56 semanas en pacientes (pts) con artritis reumatoide (AR) que presentan respuesta inadecuada (RI) a 1 ó más antagonistas del factor de necrosis tumoral (aTNF).

Métodos: 517 pts en tratamiento con MTX y con RI a 1 ó más aTNFs se aleatorizaron a RTX (n = 308) (dos infusiones de 1 g, separadas por 2 semanas) o placebo (n = 209) (1). Desde la se-

mana 24, pts tanto del grupo de placebo como de RTX podían recibir un ciclo adicional de RTX. Se realizaron radiografías de las manos y los pies basalmente y en las semanas 24 y 56. Los pts que se retiraron por cualquier razón fueron incluidos para el análisis en los brazos de tratamiento que les habían correspondido en la randomización, independientemente de las terapias que posteriormente hubieran recibido. Se valoraron las radiografías utilizando el método de Genant-Sharp, y se leyeron de forma ciega para la secuencia de las radiografías y el tratamiento, de manera independiente y centralizada. Presentamos el análisis a la semana 56 usando una extrapolación lineal para los datos radiológicos perdidos. Se realizó también un análisis del subgrupo de pacientes que no alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24.

Resultados: Los pts presentaban una enfermedad activa, de larga duración, que había sido previamente tratada con múltiples fármacos modificadores de la enfermedad y 1 ó más aTNFs. En la semana 56, los pts randomizados a RTX tuvieron una menor progresión radiográfica ($p = 0,0046$) que los pts randomizados a placebo (2). El análisis realizado a los pts que no habían alcanzado una respuesta ACR20 en la semana 24 también mostró que los tratados con RTX tuvieron una progresión significativamente menor que los pts no respondedores ACR20 asignados a placebo (tabla). Estas diferencias se observaron tanto en el índice total ($p = 0,004$), como en los subíndices de erosión ($p = 0,005$) y de estrechamiento del espacio articular ($p = 0,007$). Pts que no respondieron según el criterio EULAR y que recibieron RTX tendían a presentar también una menor progresión respecto a los pts no respondedores asignados a placebo ($p = 0,07$). Cuando se segmentaron los pts de acuerdo al número de articulaciones inflamadas en la semana 24, los pts que habían recibido RTX presentaron una menor progresión respecto a los pts asignados a placebo con el mismo número de articulaciones inflamadas. En los pts con > 13 articulaciones inflamadas el cambio medio en la puntuación total de Genant-Sharp fue de 3,01 para el grupo placebo comparado con 1,24 para RTX.

Conclusión: Estos datos presentan la primera evidencia de que la inhibición del daño estructural articular por RTX se produce tanto en pacientes que responden clínicamente como en los que no lo hacen. Estos datos apoyan consistentemente el concepto de una desconexión entre la respuesta clínica y la inhibición del daño estructural con RTX en la AR.

Bibliografías:

1. Cohen, et al. Arthritis Rheum. 2006;54:2793-2806.
2. Keystone, et al. EULAR 2006(Abstract No. OP0016).

| | Placebo + MTX (56 semanas) | RTX + MTX (56 semanas) |
|--|-------------------------------|---------------------------|
| No respondedores ACR20 (semana 24) | n = 104 | n = 87 |
| Cambio medio en la puntuación Genant-Sharp (SD) | 2,82 (6,36) | 0,66 (2,05) $p = 0,004$ |
| Cambio medio en la puntuación de erosión (SD) | 1,72 (3,75) | 0,33 (1,14) $p = 0,0056$ |
| Cambio medio en el estrechamiento del espacio articular (SD) | 1,10 (3,11) | 0,33 (1,25) $p = 0,0076$ |
| No respondedores EULAR (semana 24) | n = 134 | n = 77 |
| Cambio medio en la puntuación Genant-Sharp (SD) | 2,67 (5,83) | 1,19 (3,11) $p = 0,07$ |

SD= Desviación Estandar

EXPERIENCIA CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y ANÁLISIS DE SU POSIBLE RELACIÓN CON DISTINTAS VARIABLES CLÍNICAS

M.A. Ferrer González, M.D. Sánchez González, A. Haro Martínez, R. Cáliz Cáliz, A. García Sánchez, J. Salvatierra Ossorio, M. Guzmán Úbeda. Grupo "Factores Pronóstico. Clínico e Inmunopatológicos de las Enfermedades Reumáticas" (CTS-565)

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Introducción: Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a terapias anti-TNF α . Se presentan los resultados de nuestra experiencia en términos de eficacia y seguridad.

Objetivo: Valorar la eficacia de Rituximab en nuestros pacientes con Artritis Reumatoide, y valoración de la posible influencia de distintas variables clínicas en la predicción de respuesta a Rituximab.

Métodos: Estudio prospectivo, longitudinal, abierto de 16 pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide, según los criterios de la ACR, para valorar la respuesta a tratamiento con Rituximab. Se incluyen 16 pacientes, a los que se les administró dos infusiones IV de 1.000 mg de rituximab, separadas por dos semanas, y se realizó un seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. Al inicio del tratamiento y en cada visita se determinaron las siguientes variables: Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, EVA del dolor y de su enfermedad por el paciente, EVA de la enfermedad por parte del médico, analítica sanguínea y de orina, determinación de VSG, FR, PCR, anti-CCP e inmunoglobulinas, y se realizó cuestionario de calidad de vida HAQ para valoración de capacidad funcional. Se recogen datos demográficos y tratamientos recibidos por cada paciente con anterioridad, incluidos FAMEs y terapias biológicas, así como efectos adversos acontecidos en las distintas visitas. La respuesta al tratamiento se evalúa en base al índice DAS 28 (criterios de mejoría y de remisión de la EULAR). El estudio estadístico se realizó mediante análisis de los datos con SPSS 15,00.

Resultados: En todos nuestros pacientes menos en tres se objetivó una disminución del índice DAS 28, con criterios de mejoría, a los 3 meses (50% con un descenso mayor de 1,2, y 3 de ellos con criterios de remisión). En la evaluación a los 6 meses, 7 de nuestros pacientes mantenían respuesta, según criterios de mejoría de EULAR, (solo uno de ellos se mantenía en remisión clínica, y 4 con un descenso del DAS 28 superior a 1,2). Todos los pacientes que fueron evaluados a los 12 meses presentaban índices de actividad alta. El comportamiento de las variables biológicas (PCR y VSG) así como la valoración de la calidad de vida medida por el cuestionario HAQ, es muy similar al que presenta el índice DAS 28.

Al realizar el análisis por grupos, se obtuvieron los siguientes resultados: En los pacientes que fueron retratados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), con los parámetros biológicos de actividad (PCR y VSG) más elevados en la visita basal, y en aquellos pacientes que habían recibido un mínimo de 3 tratamientos con terapias anti-TNF α , así como los que no realizaban tratamiento concomitante con un FAME, (en estos dos últimos las diferencias no fueron estadísticamente significativas).

Únicamente se registraron efectos secundarios de carácter leve durante la primera infusión del fármaco, y que no obligaron a su discontinuación.

Conclusiones: El tratamiento con Rituximab es efectivo en pacientes con Artritis Reumatoide muy evolucionada. Los pacientes con mayor actividad biológica de la enfermedad al inicio del tratamiento son los que mayor tasa de retratamiento presentan. Los pacientes con terapia concomitante con FAMEs presentan mejor respuesta terapéutica. Rituximab tiene un perfil de tolerabilidad y seguridad muy bueno.

LA PROGRESIÓN DE LA ARTERIOSCLEROSIS (AT) PRECLÍNICA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) Y LOS POSIBLES FACTORES IMPLICADOS: UN ESTUDIO LONGITUDINAL DE DOS AÑOS DE DURACIÓN REALIZADO SOBRE UNA COHORTE DE BAJA SEVERIDAD

I. Rúa-Figueroa^{1,5}, C. Erasquin¹, M. Elvira², J.C. Rodríguez⁵, S. Ojeda¹, F. Francisco¹, A. Naranjo¹, A. García³, O. Arencibia-Mireles⁶, C. Rodríguez-Gallego³, T. Rodríguez⁴ y C. Rodríguez-Lozano¹

¹Servicio de Reumatología. ²Servicio de Radiología. ³Servicio de Inmunología. ⁴Servicio de Análisis Clínicos. ⁵Unidad de Investigación. ⁶Hospital Dr. Negrín. Gobierno de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción: La prevalencia de AT está aumentada en el LES. Los factores de riesgo clásicos no explican toda la magnitud del riesgo cardiovascular. Se han llevado a cabo pocos estudios longitudinales que evalúen los factores de riesgo asociados a las fases precoces de la AT del LES.

Objetivos: Estudiar la progresión de la AT carotídea a lo largo de dos años y los factores asociados, en una cohorte de pacientes con LES de baja severidad.

Métodos: Se realizó estudio ecográfico modo B de las carótidas común e interna, en 101 pacientes con LES (criterios ACR 1982). Un mismo radiólogo practicó dos mediciones del IMT de la carótida común (criterios OSACA modificados), separadas 24 meses. Concordancia intraobservador (coef. de correlación intraclass): 0,96 (IC 95%: 0,80-0,99). **Definición de placa de ateroma:** protusión intraluminal focal > 1,5 mm o aumento de ecogenicidad focal. Los pacientes fueron evaluados cada 6 meses para factores de riesgo vascular, actividad lúpica (SLAM), laboratorio (incluyendo: PCR ultrasensible, IL6, C3a, C4a, C5a -CBA-citometría- y homocisteína -inmunoensayo fluorescente-), daño (SLICC/ACR/DI) (SDI) y tratamientos. **Estimación del riesgo coronario:** ecuaciones de Framingham calibradas para población española. **Estimación de severidad:** índice de Katz (1993). Se aplicó regresión lineal múltiple (stepwise) con el propósito de evaluar el efecto de las variables seleccionadas en la medida final de IMT (IMTf), ajustando para la basal (IMTb).

Resultados: *Edad a la entrada:* 41,5 (\pm 11,7) años; 94,1% mujeres; duración de enfermedad 12,1 (\pm 6,5) años, duración de seguimiento previo: 9,9 (\pm 4,8) años. SLAM medio durante los 24 meses: 3,7 (\pm 2,39); SDI (a la entrada): 1,15 (\pm 1,6). Índice de severidad: 3 (\pm 2,1). FRV: Diabetes: 4%; Menopausia: 36,6 %; Sedarismo: 30,7%; HTA: 43,6%; Tabaquismo: 28,3%; H^a familiar: 23,8%; IMC medio: 26,6 (\pm 5,35); I. cintura/cadera: 0,88 (\pm 0,47). Fenotipo "androide-manzana" (OMS): 72,3%. PCR ultrasensible (mediana): 2,85 mg/l; Ac Antifosfolípidos: 24,8%; LDL media: 104,3 (\pm 14,8) mg/dl; lipoproteína a (mediana) 10,6

mg/dl; Homocisteína: 16,1 (\pm 14,8) mg/dl; El 41,6 % tenían homocisteína > 15; IL6 (mediana) 3,6 pg/ml. 88,4% (N = 95) tenían un riesgo bajo de evento coronario (< 5%). IMTb: 0,37 mm (\pm 0,08), IMTf: 0,44 mm (\pm 0,09). Diferencia en 24 meses (IMTf-IMTb) fue de 0,078 mm (\pm 0,071), (p < 0,001, Wilcoxon). El 19,8 % tenían al menos una placa basal y el 23,8 % final (no significativo). Variables asociadas a IMTf (p < 0,05) ajustando para el IMTb en el análisis bivariable: edad, sexo varón, C5a y consumo persistente de complemento (en > 2 ocasiones). En la regresión lineal múltiple ($R^2 = 0,61$; variable dependiente: IMTf $\times 10^3$) el IMTb (p < 0,001; coef. β : 0,485), la edad (p < 0,001; coef. β :0,286), la homocisteína ($p = 0,036$, coef. β : 0,147). y C5a ($p = 0,016$; coef. β : 0,164) fueron identificados como factores de riesgo asociados a progresión de IMT.

Conclusiones: A pesar de tratarse de una cohorte de LES de baja severidad y bajo riesgo vascular, el IMT carotídeo aumentó de forma significativa en dos años en magnitud igual o superior a la descrita en otras poblaciones de riesgo de AT. Los factores asociados al cambio en IMT son la edad, el IMT basal, la anafilotoxina C5a y, la homocisteína. Estos datos apoyan el posible papel de la activación del complemento y de la homocisteína en las fases precoces de la AT.