

3ª Sesión

Viernes, 22 de mayo

29. TRATAMIENTOS PARA LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN

J. Sanfélix Genovés¹, G. Sanfélix Gimeno², B. Reig Mollá³, S. Peiró Moreno^{2,4}, V. Giner Ruíz⁵ y N. Comabella Contreras³

¹CS Nazaret (Valencia), Departamento 5. ²Centro Superior de Investigación en Salud Pública. ³CS Villamarchante (Valencia), Departamento 6. ⁴Escuela Valenciana de Estudios para la Salud. ⁵CS Ciudad Jardín (Alicante), Departamento 19, Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana.

Objetivos: Describir los tratamientos para la osteoporosis que toman las mujeres posmenopáusicas, el origen de la prescripción y el grado de asociación entre recibir tratamiento para la osteoporosis y la presencia de factores de riesgo en dichas mujeres.

Material y métodos: Tipo de estudio: Estudio transversal, descriptivo con componentes analíticos. Ámbito de estudio: Ciudad de Valencia. Sujetos: Muestra poblacional de mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años obtenida por muestreo aleatorio del Sistema de Información Población de la Agencia Valenciana de Salud. Mediciones e intervenciones: A las mujeres participantes se les realizó una encuesta (entrevista), una radiografía de columna dorsal y lumbar y una densitometría ósea de columna y cadera. Se analizó la asociación entre mujeres tratadas y edad, nivel de estudios, osteoporosis densitométrica (criterios OMS), presencia de fractura vertebral osteoporótica, presencia de dos o más factores de riesgo (historia familiar de fractura osteoporótica, fractura osteoporótica previa excluida la vertebral, hipoestrogenismo, toma de corticoides de forma prolongada, enfermedades osteopenizantes, toma de otros fármacos osteopenizantes, toma de calcio < 500 mg/día, tabaquismo, abuso de alcohol y riesgo alto de caídas).

Resultados: De las 824 mujeres de la muestra el 31,2% (IC95: 28,0; 34,4) tomaban fármacos para la osteoporosis, el 22,0% (n = 181; IC95: 19,1; 24,8) si excluimos el calcio y/o la vitamina D. El 24,5% de las mujeres tomaban calcio y/o vitamina D. De las mujeres que toman tratamiento para la osteoporosis (n = 181), el 69,6% lo toman de forma concomitante con calcio y/o vitamina D. Los tres fármacos más prescritos fueron alendronato (36,6%), risedronato (24,7%) y raloxifeno (22,6%). Los traumatólogos (37,1%), ginecólogos (32,3%), médicos de familia (19,4%) y reumatólogos (8,1%) son el origen del 96,8% de los tratamientos. Cada especialidad mantiene un perfil de prescripción diferencial: el risedronato es el fármaco más prescrito por los traumatólogos (40,6%), el raloxifeno (40,0%) por los ginecólogos, y el alendronato (58,3%) por los médicos de familia. El tratamiento para la osteoporosis (excluido calcio y/o vitamina D) se asoció, en el análisis bivariable, de forma significativa a osteoporosis densitométrica y a la presencia de dos o más factores de riesgo. Se

confirmaron estas asociaciones en el análisis de regresión logística, Odds Ratio 2,08 (IC95: 1,42; 3,03) para la osteoporosis densitométrica y OR 1,54 (IC95: 1,06; 2,22) para la presencia de dos o más factores de riesgo.

Conclusiones: Una de cada 5 mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años toma algún fármaco para la osteoporosis, siendo los bifosfonatos los más prescritos. Una de cada cuatro toma calcio y/o vit. D. El 70% de mujeres en tratamiento toma de forma concomitante calcio y/o vitamina D. Sólo la presencia de osteoporosis densitométrica y dos o más factores de riesgo se asociaron a recibir tratamiento para la osteoporosis (excluido calcio y/o vitamina D). No se observó asociación ni con la presencia de fractura vertebral morfométrica ni con ningún otra variable de las estudiadas. Cada especialidad tiene un perfil de prescripción diferencial.

30. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

E. Justicia Rull, P. Caricol Pérez, F. Luna Cabrera, M.A. Ruiz Ruiz, F. Ruiz Sánchez, A.M. Pastrana Jiménez y M.D. Rodríguez Pérez

Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor. Hospital Infanta Margarita. Cabra. Córdoba.

Objetivos: Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos profusamente utilizados como gastroprotectores en pacientes polimedicados o que consumen AINES. Estudios Caso-Control han sugerido la asociación ente el uso de omeprazol y un riesgo aumentado de fracturas de cadera. El objetivo de esta revisión es valorar el riesgo de fracturas osteoporóticas asociado al consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Métodos: Revisión sistemática. La selección de bibliografía se ha realizado en las bases de datos PUBMED y EMBASE empleando la siguiente estrategia de búsqueda aplicada al periodo 2000-enero 2009:

Resultados: Se analizan los estudios recuperados descartándose los que no proporcionan abstract (6 procedentes de Pubmed y 28 procedentes de Embase) y los que no tienen como objeto el estudio del riesgo de fractura osteoporótica asociado al uso de IBP (14 procedentes de Pubmed y 62 procedentes de Embase). Se incluyen 6 estudios (1 procedente de Pubmed y 5 duplicados en Pubmed y Embase). Los estudios son de calidad. Dos estudios son de Cohortes integradas una por 1.211 mujeres y otra por 11.094 mujeres y hombres. Los cuatro estudios restantes son Casos-Control que incluyen en total 155.111 casos y 567.560 controles de ambos sexos. Los estudios de Cohortes muestran un aumento del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, excluida la de cadera, asociado al consumo de IBP. Tres estudios Caso-Control muestran en conjunto un aumento del riesgo de fractura vertebral y de cadera asociado al consumo de IBP especialmente si es prolongado y a dosis altas. Un estudio Caso-Control, en un subgrupo de pacientes sin factores de riesgo de fractura de cadera, no encontró asociación entre consumo de IBP y fractura de cadera.

Conclusiones: El uso continuado de IBP aumenta el riesgo para el conjunto de fracturas osteoporóticas aunque para la fractura de cadera el incremento del riesgo se cuestiona y podría estar limitado a

Tabla Resumen 30

	Estrategia de búsqueda y resultados	PUBMED	EMBASE
1	Omeprazole OR lansoprazole OR pantoprazole OR esomeprazole OR proton pump inhibitor.	12.614	17.113
2	Hip fracture OR vertebral fracture OR wrist fracture OR osteoporosis related fracture OR osteoporotic fracture OR risk of fracture.	50.946	14.242
3	1 y 2	26	95

un uso prolongado durante más de cinco años y a la presencia de factores de riesgo mayores para fractura de cadera. Estos datos nos deben hacer reflexionar sobre el empleo de los IBP en la población polimedicaada o afecta de patología osteoarticular en la que no deben prescribirse indiscriminadamente sino tras una valoración individualizada de riesgo y beneficio.

31. EL ÁCIDO LITOCÓLICO DISMINUYE LA SUPERVIVENCIA CELULAR Y MODIFICA LOS EFECTOS DE LA VITAMINA D3 EN OSTEÓBLASTOS HUMANOS PRIMARIOS

S. Ruiz-Gaspà, A. Enjuanes, À. Martínez-Ferrer, P. Peris, M.J. Martínez de Osaba, L. Álvarez, A. Monegal, A. Combalia, B. González, A. Parés y N. Guañabens

Unidades de Patología Metabólica Ósea y de Hepatología, CIBERhed, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: La osteoporosis es una complicación frecuente en los pacientes con colestasis crónica, y generalmente está asociada a una reducida formación ósea. La patogenia de esta alteración ósea en la colestasis crónica es desconocida. El acúmulo de ácidos biliares hidrofóbicos secundario a la colestasis ocasiona un efecto pernicioso sobre el hígado y es, en parte, responsable de la progresión de la enfermedad. Presumiblemente este acúmulo de ácidos biliares podría producir efectos perjudiciales sobre los osteoblastos. El ácido litocólico (LCA) es un ácido biliar muy hidrofóbico con especial importancia por su potencial efecto tóxico y porque interactúa con el receptor de la vitamina D3 (VitD3).

Objetivo: Analizar el efecto del LCA sobre la vía metabólica de la VitD3, la supervivencia y la maduración celular en osteoblastos humanos (hOB) primarios. **Material y Métodos:** Los hOB fueron obtenidos a partir de hueso trabecular de 10 pacientes intervenidos de una prótesis total de cadera por coxartrosis. Los hOB fueron cultivados en DMEM/HAM F-12 con 10 µg/ml de ácido ascórbico y 10% de suero bovino fetal (FBS). Los hOB se trataron 6, 24, 48, y 72 horas con LCA (10-6, 10-5, 10-4, y 10-3 M), con y sin vit. D3 (10-7M). Para determinar la viabilidad celular se utilizó un método colorimétrico (Kit WST-1 de Roche). La expresión génica de vitamina D 24-hidroxilasa (CYP24A), osteocalcina (BGLAP), RANKL (TNFSF11) y osteoprotegerina (TNFRSF11B) indicadores del metabolismo de la vit. D3, maduración osteoblástica, y diferenciación y activación osteoclástica, respectivamente, se cuantificó mediante PCR a tiempo real.

Resultados: El LCA (10-3M) tiene un efecto tóxico manifestado por una marcada disminución de la supervivencia celular. Este efecto se redujo parcialmente en presencia de FBS o albúmina humana. Los siguientes experimentos fueron realizados a concentraciones de LCA inferiores a las letales (media 4-7 experimentos). Tal como se esperaba, la vit. D3 estimula la expresión génica de Cyp24A, BGLAP y TNFSF11 en hOB. Este efecto se modificó por el LCA ya que su adición produjo una disminución significativa ($p < 0,02$) de la expresión génica de CYP24A, BGLAP y TNFSF11 del -72%, -74% y -56%, respectivamente. El tratamiento únicamente con LCA tuvo un efecto similar al de la vit. D3, produciendo un incremento parcial de la expresión génica de CYP24A y BGLAP pero sin cambios en TNFRSF11B. **Conclusión:** El LCA disminuye el efecto estimulador de la VitD3 en la expresión génica de CYP24A, BGLAP y TNFSF11 en hOB. Estos resultados explicarían, en parte, el efecto nocivo de la retención de ácidos biliares sobre el remodelado óseo en los pacientes con colestasis crónica.

32. PROYECTO ESPAÑOL DE REGISTRO DE PACIENTES CON ARTROSIS (REGISPAR): IMPACTO DE LA ENFERMEDAD, EL ESTADO MENTAL Y LA COMORBILIDAD DE LOS PACIENTES EN EL TRATAMIENTO PRESCRITO

P. Muñoz¹, C. Fernández², J. Tornero¹, A. Alonso³, F.J. Ballina⁴, E. Battle⁵, P. Benito⁶, F.J. Blanco⁷, E. de Miguel⁸, J. Monfort⁶ y J. Vidal¹

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara.

²Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

³Servicio de Reumatología. Hospital de Cruces. Vizcaya.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Asturias. Oviedo.

⁵Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

⁶Servicio de Reumatología. Hospital del Mar y Hospital de l'Esperança.

⁷Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario

Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

⁸Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Objetivo: Evaluar el impacto de la gravedad clínica de la enfermedad, su repercusión sobre la esfera mental y la comorbilidad sobre el tratamiento prescrito en enfermos diagnosticados de artrosis de rodilla y/o cadera.

Material y métodos: Estudio transversal, observacional, multicéntrico, sin grupo control, entre abril-julio 2008. Se obtuvieron 1.280 cuestionarios válidos. Se llevó a cabo un análisis bivalente relacionando el tratamiento del paciente (analgésicos periféricos solos, AINEs solos, opioides solos o asociados con otros fármacos y SYSADOA sin AINEs ni opioides) y las siguientes variables: EVA actividad enfermedad paciente (mm), EVA actividad enfermedad médico (mm), cuestionarios ARTS y STAI y estudio de comorbilidad. Para el análisis estadístico de los datos obtenidos, se utilizó el programa SPSS versión 15.0.

Resultados: Se prescribieron opioides a aquellos enfermos en los que la EVA act. enf. pac. era mayor ($61,84 \pm 22,77$) que en los que recibían analgésicos ($48,57 \pm 24,28$), AINEs ($48,93 \pm 23,24$) o SYSADOA ($51,70 \pm 22,03$) ($p < 0,001$). Lo mismo ocurrió con la EVA act. enf. médico ($53,34 \pm 20,88$) que con los grupos de analgésicos ($42,36 \pm 22,13$), AINEs ($40,18 \pm 21,17$) o SYSADOA ($43,50 \pm 20,16$) ($p < 0,001$). Recibieron opioides aquellos con un peor resultado del cuestionario ARTS ($43,08 \pm 9,53$), en relación con el resto de grupos (analgésicos: $45,32 \pm 9,43$; AINEs: $47,22 \pm 10,16$; SYSADOA: $47,64 \pm 8,51$) ($p < 0,001$). Finalmente, se inició tratamiento con opioides en aquellos enfermos en los que la puntuación en el cuestionario STAI fue mayor con respecto al resto (STAI-Y2: opioides $45,92 \pm 12,71$; analgésicos $41,11 \pm 10,46$; AINEs $39,20 \pm 11,99$; SYSADOA $41,15 \pm 10,89$) ($p < 0,001$) (STAI-Y1: opioides $45,58 \pm 8,76$; analgésicos $44,94 \pm 8,55$; AINEs $44,35 \pm 9,40$; SYSADOA $44,31 \pm 7,95$) ($p = 0,326$).

La prevalencia de hipertensión arterial fue mayor en los grupos en tratamiento con analgésicos (48,7%) u opioides (48,3%) con respecto a los AINEs (36,9%) o los SYSADOA (32%) ($p < 0,001$). No se detectaron diferencias en cuanto a la diabetes mellitus entre los grupos tratados con opioides (11,7%) o SYSADOA (11,1%), con respecto a aquellos con analgésicos (9,2%) o AINEs (7,8%) ($p = 0,517$). La úlcera gastroduodenal estaba presente en mayor proporción en los grupos con opioides (7,9%) o SYSADOA (7,6%) que en los de analgésicos (4,1%) o AINEs (2,8%) ($p = 0,058$). No se apreciaron diferencias en el porcentaje de pacientes que fumaban entre el grupo de AINEs (13,3%), el de opioides (11,3%), SYSADOA (10,7%) o analgésicos (9,2%) ($p = 0,468$). Presentaban dislipemia el 38,2% de los pacientes con opioides, el 37,5% con SYSADOA, el 34,4% con analgésicos y el 29,7% con AINEs ($p = 0,263$). El 14,3% de los que tomaban analgésicos presentaban enfermedad cardiovascular, al igual que el 10,3% con opioides, el 6,1% con AINEs y el 5,8% con SYSADOA ($p = 0,008$). La enfermedad arterial periférica existía en el 5,1% con analgésicos, en el 3,9% con AINEs, el 2,7% con opioides y el 1,3% con SYSADOA ($p = 0,146$). El 3,1% con analgésicos presentaban enfermedad cerebrovascular, al igual que el 2,7% con opioides, el 1,7% con AINEs y el 1,3% con SYSA-

DOA ($p = 0,203$). Si comparamos la comorbilidad en el grupo en tratamiento con AINEs en relación con los que no los toman, únicamente se evidenció diferencia en cuanto a un aumento en la enfermedad cardiovascular en aquellos que no los toman ($p = 0,006$).

Conclusiones: Se prescriben opioides a los pacientes con artrosis de rodilla y/o cadera con una peor evolución de la enfermedad, una mayor ansiedad y una peor satisfacción con el tratamiento. La hipertensión arterial, la úlcera gastroduodenal y la enfermedad cardiovascular parecen ser las que más condicionan la selección de los fármacos.

33. ¿ES HEREDITARIA LA ARTROSIS DE RODILLA SEVERA Y PUEDEN PREDECIR LOS BIOMARCADORES QUIEN PROGRESARÁ? RESULTADOS PRELIMINARES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

A.D. Sawitzke¹, D.O. Clegg¹, M. Herrero², E. Montell² y J. Vergés²

¹División de Reumatología, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, EEUU. ²Unidad de Investigación Clínica, Departamento Médico y Científico, Bioibérica, S.A., Barcelona.

Introducción: La artrosis (A) es la patología reumatológica más frecuente y su prevalencia está en aumento a causa del envejecimiento de la población. En cuanto a la A de rodilla, es la presentación que mayor coste socio sanitario conlleva ya que resulta bastante común la artroplastia total de rodilla. A pesar de que se han descrito factores sobre la predisposición genética para padecer A, todavía existen diferentes fundamentos génicos por determinar que ayudarían a predecir ciertas presentaciones de la patología. Los ensayos clínicos en productos con actividad modificadora de la enfermedad pueden ayudar a identificar y reclutar pacientes con alto riesgo de progresión de la A en un estadio en que su enfermedad todavía es potencialmente modificable. Asimismo, ciertos biomarcadores como proteínas, pequeñas moléculas, ARN o ADN permitirán la caracterización de individuos con un elevado riesgo de presentar la patología. Este estudio tiene como objetivo la caracterización de pacientes con un elevado riesgo de progresión rápida de la A que nos permita entender mejor el componente hereditario de la enfermedad y determinar la presencia de biomarcadores específicos.

Material y métodos: Como fuente de datos se está utilizando en una primera fase del estudio la Utah Population Data Base (UPDB) que es un recurso genealógico utilizado para definir patrones hereditarios que contiene registros de más de 6,5 millones de personas. En este estudio, como criterio de búsqueda, se ha definido como presencia A severa a aquellos casos sometidos a artroplastia total de rodilla. Asimismo, se llevará a cabo un mapeado genético en busca de pedigríes que permitan determinar un patrón característico que defina una mayor predisposición para sufrir A de rodilla severa. Posteriormente, se calculará el riesgo de recurrencia en primer, segundo y tercer grado. La descripción de las familias con un mayor riesgo de padecer A proporcionará información de utilidad para desarrollar la estrategia de reclutamiento de un futuro estudio para la determinación de biomarcadores.

Resultados: De los 5.000 pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla según la UPDB, se identificaron 91 familias que tenían al menos 5 casos con A severa tras la realización de un mapeado genético. Se ha calculado que los miembros de estas familias tenían de 2,7 a 23 veces mayor probabilidad de ser sometidos a una artroplastia total de rodilla que los miembros de familias control. Asimismo, se ha detectado que los hermanos de casos afectos tenían una mayor predisposición de padecer A severa. Tras este estudio preliminar, se ha iniciado una segunda fase del estudio en el que se va a extender la búsqueda a los registros hospitalarios estatales realizándose posteriormente un mapeado genético de todos los registros codificados como artroplastia total de rodilla a causa de A en los en los últimos 10 años. Una vez se haya realizado el mapeado se llevarán a cabo los cálculos pertinentes en cuanto a heredabilidad.

Conclusiones: Los resultados preliminares sugieren que los pedigríes de mayor predisposición a sufrir A severa pueden ser identificados. Asimismo, este estudio propone la estrategia para definir a este tipo de pacientes y realizar tablas de riesgo en parientes en primer, segundo y tercer grado. Asimismo, la caracterización de las familias con mayor riesgo de sufrir A severa sentará las bases para la realización de un estudio para el desarrollo de biomarcadores.

34. CONDRÓGENESIS IN VITRO A PARTIR DE CÉLULAS MADRE MESEQUIMALES EXTRAÍDAS DEL ESTROMA DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO

M.C. Arufe-Gonda^{1,2}, A. de la Fuente¹, S. Díaz-Prado^{1,2}, E. Rendal Vázquez¹, I.M. Fuentes-Boquete^{1,2}, F.J. de Toro^{1,2} y F.J. Blanco¹

¹Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. CIBER-BBN. Servicio Reumatología. INIBIC-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ²INIBIC – Universidad de A Coruña.

Introducción: La condrogénesis sigue constituyendo un proceso difícil de alcanzar in vitro, y los condrocitos obtenidos son incapaces de regenerar cartílago. Nuestro objetivo es diferenciar células madre mesenquimales del estroma de cordón umbilical para transplantar en articulaciones dañadas y conseguir regenerar el tejido. Estudios realizados en nuestro grupo lograron un nuevo modelo de condrogénesis in vitro a través de la formación de esferoides usando un medio definido.

Métodos: Aislamos las células madre mesenquimales (CMM) del estroma de cordón umbilical, obtenidos de cesáreas de mujeres normales en la Unidad de Ginecología del CHU A Coruña bajo la supervisión del comité ético del hospital, usando una digestión enzimática y las crecimos cultivándolas en placas de plástico no adherente. Después de dos pases las células fueron caracterizadas por citometría de flujo y análisis de inmunofluorescencia para marcadores de células madre mesenquimales. Adipogénesis, osteogénesis y condrogénesis fue inducida usando medios comerciales para comprobar el potencial mesodérmico de esta población. La condrogénesis fue realizada usando nuestro modelo de diferenciación que consiste en crecer las células dos días en medio con FCS 10%. Después de 2 días se cambia el medio a uno sin suero al que se le añade TGF- β 3. Se forman esferoides a los dos días en cultivo y estas estructuras tridimensionales ayudan a producir las proteínas características que se encuentran formando parte de la matriz extracelular del cartílago articular. Estos esferoides fueron congelados en OCT a los 4, 7, 14, 28 y 46 días en cultivo en nuestro medio condrogénico para su posterior análisis. Estudios genéticos por RT-PCR y proteínicos por inmunohistoquímica fueron realizados.

Resultados: Las CMM procedentes del estroma de cordón umbilical fueron positivas los marcadores de indiferenciación OCT4, STRO1 y Nanog y para marcadores de CMM como CD90 (90%), CD44 (25%), CD69 (12%) y CD106 (12%), mientras que fueron negativos para marcadores de células precursoras hematopoyéticas como CD34 y CD45. Usando un medio comercial para inducir adipogénesis y osteogénesis, obtuvimos un 100% de diferenciación con ambos confirmado por la tinción con Oil Red O y Alizarin Red respectivamente. Realizamos RT-PCR y análisis inmunohistoquímicos para comprobar la expresión de SOX9, colágeno tipo II, colágeno tipo I y agregano (C-20) los cuales son componentes de la matriz extracelular del cartílago y todos ellos fueron positivos en los esferoides de 4 días en cultivo. También comprobamos la expresión del colágeno tipo X y la metaloproteasa MMP-13, relacionadas con des-diferenciación condrocítica, las cuales dieron negativo, comprobando que nuestro modelo no induce el catabolismo de los condrocitos formados in vitro.

Conclusiones: Todos nuestros resultados indican que las CMM procedentes del estroma de cordón umbilical son una excelente fuente de células pluripotentes, las cuales podemos inducir a diferenciarse

hacia condrocitos que podrían ser una nueva terapia celular para la regeneración del cartílago.

Este trabajo fue subvencionado por la Xunta de Galicia (SERGAS Exp. PS 07 86).

35. ESTUDIO FARMACOGÉNICO SOBRE EL EFECTO DEL POLIMORFISMO V158F DEL GEN FCGR3A EN LA VARIABILIDAD DE RESPUESTA FRENTE AL INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA

M.S. García Simón, M.J. Morales Lara, F. Pedrero Martínez, E. Soriano Navarro, M.Á. Calleja Hernández y P. Conesa Zamora

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Servicio de Reumatología, Unidad de Hospital de Día, Grupo de Investigación FFIS011, Hospital Universitario Santa María del Rosell.

Introducción: La artritis psoriásica (APs) es una manifestación que afecta al 6-20% de los pacientes con psoriasis y se caracteriza por una artritis inflamatoria que aparece varios años después del debut de la enfermedad. El factor de necrosis tumoral (TNF- α) desempeña un papel central en la patogenia de esta enfermedad. La utilización de medicamentos que bloquean selectivamente al TNF- α , como el infliximab, ha supuesto una mejora considerable en el curso clínico de esta enfermedad. Se ha demostrado que ciertas variaciones genéticas entre los pacientes pueden ser responsables de distintos grados de respuesta a estos fármacos. Por ello, es fundamental establecer la relación entre la presencia de variantes alélicas de los polimorfismos en estos genes y la efectividad de estas terapias; analizando su posible papel como marcadores farmacogénicos, contribuyendo a una prescripción individualizada de los fármacos. La proteína codificada por el gen FcGR3A es un receptor presente en las membranas de células del sistema inmune que es capaz de unirse a la porción Fc de anticuerpos IgG como el infliximab. El polimorfismo V158F en este gen parece tener que ver con variabilidad de respuesta interindividual frente a tratamientos con anticuerpos monoclonales.

Objetivo: Evaluar la influencia del polimorfismo V158F en el gen FcGR3A en la respuesta al tratamiento con Infliximab en pacientes diagnosticados de APs. Estudio Preliminar.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de una cohorte de 17 pacientes diagnosticados de APs que reciben tratamiento con Infliximab en la actualidad. La detección de los polimorfismos se realizó por PCR anidada, seguido de análisis de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) empleando la enzima de corte Nla-II. La evaluación de la respuesta al tratamiento con Infliximab se realizó a través del DAS-28 Score, según los criterios de respuesta EULAR aplicados para artritis reumatoide. Para cada uno de los pacientes se recogieron los siguientes datos: demográfico (edad, sexo), respuesta (DAS-28 inicial y a los 4 meses de tratamiento con Infliximab), genotípicos (FV, FF y VV). Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron dosis de inicio con Infliximab a las 0, 2 y 4 semanas y posteriormente mantenimiento cada 8 semanas.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 14 pacientes, 28,6% mujeres y 71,4% hombres. La distribución por genotipos fue la siguiente: FV (50%), FF (42,9%) y VV (7,1%). Los porcentajes de respuesta según el alelo estudiado se presentan en la tabla adjunta. Al analizar los resultados obtenidos de pacientes respondedores (Buena y Moderada Respuesta) y no respondedores (No respuesta), se observaron diferencias significativas ($p < 0,03$) entre alelos, de manera que aquellos pacientes portadores del alelo F presentaban mejores tasas de respuesta.

Conclusiones: Los resultados preliminares de nuestro estudio parecen indicar una mejor respuesta en aquellos pacientes portadores del alelo F, aunque serían necesarios estudios más amplios para poder confirmar esta observación.

Tabla Resumen 35

	Alelo F (%)	Alelo V (%)
No respuesta	35,7	87,5
Respuesta moderada/buena	64,3	12,5

36. PAUTA DE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS EN LOS PACIENTES DEL PROGRAMA ESPERANZA (UNIDADES PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ESPONDILOARTRITIS PRECOZ)

M. Gobbo, L. Carmona y Grupo Esperanza

Fundación Española de Reumatología.

El Programa Esperanza es una vía clínica que facilita el diagnóstico precoz en pacientes con síntomas sugerentes de EspA, proporcionándoles la asistencia necesaria y coordinada para un tratamiento integral, con la finalidad de mejorar su situación funcional, su calidad de vida, y evitar la progresión de la enfermedad. De todos los pacientes que están incluidos en el Programa se recoge información clínica en un formulario de datos con objeto de poder analizar diversos aspectos de los pacientes, incluida la atención recibida y los fármacos prescritos. Dado que es un programa que implica un seguimiento, es posible conocer cuáles son las pautas de prescripción en la práctica clínica para este tipo de pacientes.

Objetivos: Conocer cuál es la pauta de prescripción de fármacos en la práctica habitual para los pacientes con diagnóstico o sospecha de espondiloartropatía.

Métodos: En el Programa Esperanza se habían incluido hasta la fecha del análisis (19/11/08) 369 pacientes. Se ha recogido la prescripción realizada por cada reumatólogo a cada paciente en las visitas sucesivas, y se ha considerado que esta prescripción se mantiene en el tiempo salvo que se realicen modificaciones en la pauta de tratamiento (supresión del fármaco o sustitución por otro). De este modo se ha realizado un cálculo acumulativo de los días en que un fármaco permanece prescrito en cada paciente. Finalmente se han sumado estos días en el conjunto de todos los pacientes del Programa para poder comparar cada fármaco en relación con el resto durante un periodo de tiempo dado (en este caso, desde el inicio del programa en abril de 2008 hasta enero de 2009). Hablamos de pauta de prescripción y no de consumo, ya que no podemos tener la seguridad de que los pacientes mantienen la adherencia al tratamiento en todos los casos.

Resultados: La tabla muestra los resultados de la prescripción acumulada de fármacos durante el periodo de estudio. Los fármacos más prescritos son los AINES (cerca de 6000 días acumulados), siendo el diclofenaco (2200 d), el naproxeno (1600 d) y la indometacina (1300 d) los más usados. El siguiente grupo de fármacos más utilizado son los FME (1000 d), fundamentalmente la sulfasalazina (850 d), y por último los analgésicos, los anti-TNF y los corticoides, que han sido prescritos durante aproximadamente 500 días cada grupo. Existe una alta prescripción de gastroprotectores (3000 d).

Conclusiones: Los pacientes en fases iniciales de espondiloartropatías son tratados por los clínicos fundamentalmente con AINES, utilizándose por este motivo también con frecuencia fármacos gastroprotectores. En menor medida, se utilizan FMEs y anti-TNF. Como el programa Esperanza se prolongará a lo largo de los próximos años, se podrá comprobar si esta pauta de prescripción varía a lo largo del tiempo.

Tabla Resumen 36

Patrón de prescripción en espondilitis precoz

Fármaco prescrito	Días	
AINE	Indometacina	1.318
	Aceclofenaco	161
	Diclofenaco	2.190
	Naproxeno	1.543
	Meloxicam	
	Piroxicam	84
	Tenoxicam	
	Fenibutazona	
	Celecoxib	98
	Etoricoxib	459
Analgésicos	Paracetamol, 1 g	504
	Paracetamol-Tramadol	
Anti-TNF	Infliximab	274
	Etanercept	42
	Adalimumab	196
FME	Sulfasalazina	862
	Metrotexato	183
	Leflunomida	
Corticoides	Prednisona	278
	Metil-prednisolona	
	Otros corticoides	

37. LA INCLUSIÓN DE LA VALORACIÓN DE LAS ARTICULACIONES INTERAPOFISARIAS CERVICALES PUEDE MEJORAR LA FIABILIDAD DEL ÍNDICE MSASSS

M.J. Moreno Martínez, E. Peñas Martínez, M.J. Moreno Ramos, N. Lozano Rivas, F.A. Martínez Angosto, M. Castaño Sánchez, A. Bermúdez Torrente y L.F. Linares Ferrando

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Arrixaca. Murcia.

Objetivos: En la valoración del daño estructural en pacientes con SpA, el mSASSS es uno de los índices radiográficos más utilizados. El mSASSS sólo evalúa la porción anterior de los cuerpos vertebrales lumbares y cervicales, pero no incluye la valoración de las articulaciones interapofisarias (AI). En la EA la afectación de AI cervicales es frecuente y su lesión es fácil de identificar, por lo que sería interesante su valoración. En el presente trabajo evaluamos si la inclusión del daño en las AI cervicales mejora la sensibilidad al cambio en pacientes con EA.

Material y métodos: Evaluamos progresión del daño estructural en radiografías (RX) de columna cervical en 31 pacientes con EA, a los que se les había realizado una RX basal y otra posterior pasada 2 años (rango 24-72 meses, mediana 32 meses). La valoración fue realizada por dos reumatólogos (LLF, MJM) sin conocimiento de la historia clínica ni del orden de RX de los pacientes. La valoración del daño estructural se realizó mediante el índice mSASSS y además evaluamos si la supresión de la puntuación por cuadratura/erosiones o la inclusión de la valoración del daño en AI difería respecto al mSASSS original. Para la valoración de AI utilizamos la siguiente puntuación: 0 = normal, 1 = pinzamiento, 2 = esclerosis y 3 = anquilosis en cada extremo de los espacios interapofisarios desde C2-C3 a C6-C7.

Resultados: Observamos que en 20/31 (64,5%) pacientes hubo un cambio del índice radiográfico. La media (DE) del cambio en el mSASSS fue de +2,01 (desviación estándar de 1,41). Cuando eliminamos la puntuación de las vértebras con cuadratura y erosiones, la media (DE) del cambio en el mSASSS fue de +2 (1,52) y no difería de la anterior ($p = 0,97$). Mientras que cuando incluimos también la afectación de AI, observamos modificaciones en el índice radiográfico en 24/31 (77,41%) pacientes y la media (DE) del cambio en el mSASSS fue de 8,71 (7,67) (valor de T pareado $p = 0,0019$).

Conclusiones: Aunque son necesarios estudios con un mayor número de pacientes, la inclusión de la alteración de las AI puede mejorar la sensibilidad del índice mSASSS, mientras que las puntuaciones por cuadratura/erosiones no parecen muy relevantes.

38. EL GEN STAT4 PARECE INFLUIR EN LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LOS FENOTIPOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

B. Rueda¹, J. Broen², C. Simeón³, R. Hesselstrand⁴, B. Díaz⁵, H. Sánchez⁵, N. Ortego-Centeno⁶, G. Riemekasten⁷, V. Fonollosa³, M.C. Vonk², F.H.J. van den Hoogen⁸, J. Sánchez-Román⁹, M.A. Aguirre-Zamorano¹⁰, R. García-Portales¹¹, A. Pros¹², M.T. Camps¹³, M.A. González-Gay¹⁴, M.J.H. Coenen¹⁵, P. Airo¹⁶, L. Beretta¹⁷, R. Scorza¹⁷, J. van Laar¹⁸, M.F. González-Escribano¹⁹, J.L. Nelson²⁰, T.R.D.J. Radstake² y J. Martín¹

¹Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Neyra" (CSIC), Granada. ²Department of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Holanda. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁴Department of Rheumatology, Lund University Hospital, S-221 85 Lund, Suecia. ⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁶Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Granada. ⁷Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Hospital, Berlin, Alemania. ⁸Department of Rheumatology, Sint Maartenskliniek, Nijmegen, Holanda. ⁹Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ¹⁰Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía, Córdoba. ¹¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. ¹²Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona. ¹³Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, Málaga. ¹⁴Servicio de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo. ¹⁵Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Holanda. ¹⁶Servizio di Reumatologia ed Immunologia Clinica Spedali Civili, Brescia, Italia. ¹⁷Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, University of Milan, Milan, Italia. ¹⁸Department of Rheumatology, Newcastle, Reino Unido. ¹⁹Servicio de Inmunología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ²⁰Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, EEUU.

Objetivo: STA4 es un factor de transcripción esencial en la regulación de la actividad de los linfocitos T. Recientemente se ha descrito que el gen STAT4 está fuertemente asociado con susceptibilidad a diversas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (RA) y el lupus eritematoso sistémico (SLE). El objeto de este estudio fue investigar el posible papel del gen STAT4 en la predisposición genética esclerosis sistémica (SSc) o su fenotipo clínico.

Material y métodos: Se analizaron un total de 1317 pacientes de SSc (896 afectados de SSc limitada (lcSSc) y 421 afectados de SSc difusa (dcSSc)) y 3113 controles procedentes de una cohorte inicial española y otras cinco cohortes independientes de ascendente europeo (Holanda, Alemania, Suecia, Italia y Norte América). Como marcador genético del gen STAT4 se selecciono el polimorfismo rs7574865 G/T consistente en el cambio de una sola base (SNP).

Resultados: Se observó que el alelo rs7574865 T se asociaba de forma significativa con susceptibilidad a lcSSc en la población española ($p = 1,9 \times 10^{-5}$ OR 1,61 IC95% 1,29-1,99) pero no con susceptibilidad a dcSSc. Además se pudo observar que en los individuos homocigotos rs7574865 TT el riesgo para lcSSc aumentaba de forma significativa (OR 3,34, $P = 1,02 \times 10^{-7}$ IC95% 2,11-5,31). En las cinco cohortes de replicación se pudo confirmar tanto la asociación del alelo rs7574865 T con susceptibilidad a la lcSSc (ORs entre 1,15 y 1,86) como el efecto neutro de este alelo en la susceptibilidad a la dcSSc. Así mismo, en un meta-análisis para analizar de forma conjunta el polimorfismo rs7574865 se mostró que el alelo T confiere un fuerte riesgo para la susceptibilidad a lcSSc (OR conjunta 1,54 IC95% 1,36-1,74; $p < 0,0001$).

Conclusiones: Nuestros datos muestran que el gen STAT4 se asocia de manera fuerte y reproducible con predisposición genética a lcSSc sugiriendo que este gen parece ser uno de los marcadores genéticos que influye en el desarrollo del fenotipo de SSc.

39. PREVALENCIA DE LA OSTEOPOROSIS E HIPOVITAMINOSIS D EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

C. Castaño Moreno¹, N. Galofré², M. Castellanos¹, E. García Casares¹, A.M. Pérez¹, S. Fernández³, J. Oriol³, M.J. Peña⁴ y G. Beltrán³

Hospital Municipal de Badalona, ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Medicina Interna, ³Servicio de Neumología, ⁴Hospital del Mar de Barcelona, Servicio de Medicina Interna e Infecciosas.

Objetivo: La fractura vertebral osteoporótica causa una importante morbilidad en los pacientes con EPOC: dolor, inmovilidad y deterioro de la función respiratoria. El diagnóstico de osteoporosis (OP) en estos pacientes puede evitar la aparición de fracturas vertebrales. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de OP e hipovitaminosis D en nuestros pacientes con EPOC.

Método: Este estudio se realizó en un Hospital de ámbito comarcal con 120 camas y que atiende a una población general de 120.000 habitantes. Durante el período de 1 año se incluyeron de forma consecutiva 79 hombres con una edad > 45 años, antecedente de tabaquismo > 20 paq/año y diagnóstico de EPOC moderada-severa (FEV1 < 50%). En todos los casos se realizó una valoración neumológica y una historia clínica específica para OP. Se determinaron parámetros analíticos básicos en los que se incluyeron 25-Hidroxivitamina D (25OHD3), parathormona (PTH), aclaramiento de creatinina y calciuria en orina de 24 horas. Se practicaron Rx de columna dorso-lumbar (se definió la fractura vertebral según el método semicuantitativo de Genant), densitometría lumbar y femoral con densitómetro de doble haz de rayos X (DEXA) y espirometría en fase estable. Se calcularon el test de 6 minutos marcha, IMC, índice de BODE (Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity index) y la dosis acumulada de corticoides inhalados y sistémicos recibidos en los últimos 5 años. Se hizo un análisis estadístico descriptivo y comparativo de los parámetros clínicos, analíticos y densitométricos mediante el Test de t Student en las variables continuas y el test chi-cuadrado para las variables categóricas.

Resultados: En 18/79 casos (22.7%) se objetivó fractura vertebral en la Rx; un 62% de los pacientes cumplían criterios de OP según la OMS. Se diagnosticó hipovitaminosis D (25OH \geq 15 ng/ml) en el 73.4% de los casos y de ellos un 68,96% se asociaba a hiperparatiroidismo secundario (PTH \geq 53 pg/ml). Los pacientes con OP eran significativamente mayores y mostraron un IMC significativamente inferior respecto a los pacientes sin OP, sin embargo no hubo otras diferencias con el resto de variables.

Conclusiones: 1- La prevalencia de OP en estos pacientes con EPOC es elevada. 2- La hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo secundario son altamente frecuentes. 3- El diagnóstico de fractura vertebral radiológica es relevante. 4- La edad avanzada y la presencia de IMC más bajo son factores que influyen en el diagnóstico de OP.

40. EL TEST 6MWORK ES UNA HERRAMIENTA PARA PREDECIR LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LOS PULMONES EN PACIENTES CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL. INFLUENCIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN LA COMPLIANCE PULMONAR ESTÁTICA Y DINÁMICA

M.R. Rodríguez Moreno¹, M. Guzmán Úbeda¹, A. Romero Ortiz², M.T. Miranda León³ e I. Rodríguez Moreno

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Neumología, ³Cátedra de Bioestadística. Universidad de Granada.

Introducción: Otros autores han propuesto el Test 6MWORK (producto de la distancia recorrida en metros por el peso corporal en kilogramos) como forma complementaria de expresar el resultado

del test de la marcha de los 6 minutos (6MWT). Es posible comparar los valores de referencia obtenidos por la ecuación de predicción de Troosters para el 6MWORKT con la introducción de la edad, sexo, peso y altura del paciente. Diseño: El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la medida del test 6MWORK en relación con la compliance pulmonar estática y dinámica en pacientes con neumopatía intersticial asociada o no con enfermedades del tejido conectivo.

Material y métodos: Población objeto de estudio: Este estudio ha sido realizado con una muestra de 80 pacientes con neumopatía intersticial según las guías de consenso internacionales de la ATS/ERS; con arreglo a la siguiente distribución: 49 neumopatías intersticiales y 31 enfermedades reumatológicas asociadas con neumopatía intersticial. Material: saturímetro BCI 3301; espirómetro ABL 720 Radiometer Copenhagen; pletismógrafo ERICH JAEGER GmbH&Co.KG; Módulo de difusión de JAEGER; radiografía de tórax; TACAR torácico; biopsia pulmonar. Variables: edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal, test de función respiratoria, saturación de oxígeno (Sat O₂), 6MWT, test 6MWORK. Criterios diagnósticos: clasificación de las neumopatías intersticiales de la ATS-ERS, criterios ACR de las enfermedades reumatológicas, criterios de Redelmeier de cambios con significación clínica en el 6MWT, valores de referencia obtenidos por la ecuación de predicción de Troosters para el test 6MWORKT. Control de calidad en espirometría: criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la ATS, ERS y SEPAR. Método estadístico: los datos obtenidos se trataron con el paquete estadístico SPSS (versión 15.0).

Resultados: Hemos correlacionado el 6MWORK con las variables: FEV1, FVC, FEV1/FVC, Sat O₂ inicial y final del 6MWT, DLCO y TLC; para todos los sujetos, y estratificado en grupos con y sin enfermedad reumática. Considerando todos los sujetos el test 6MWORK se correlacionó con la DLCO (r = 0,465; p = 0,006) y TLC (r = 0,349; p = 0,043); mientras que esta correlación del grupo de las enfermedades reumáticas sólo es significativa para la DLCO (r = 0,541; p = 0,025). Además, en pacientes con neumopatías intersticiales pero sin enfermedad reumática, el test 6MWORK está relacionado negativamente con la edad pulmonar SEPAR (r = -0,500; p = 0,049), y la edad pulmonar ERS (r = -0,509; p = 0,044). A mayor edad pulmonar, menor número de metros recorridos. Discusión: el test 6MWORK muestra una correlación superior con los parámetros de función pulmonar que el test 6MWT.

Conclusiones: 1- En pacientes con neumopatías intersticiales, el test 6MWORK se correlacionó con la DLCO y TLC; mientras que esta correlación con el grupo de las enfermedades reumáticas sólo es significativa para la DLCO. 2- Además en pacientes con neumopatías intersticiales pero sin enfermedad reumática, el test 6MWORK está relacionado negativamente con la edad pulmonar SEPAR y ERS. A mayor edad pulmonar, menor número de metros recorridos. 3- En pacientes con neumopatías intersticiales, los valores del test 6MWORK son menores que el límite inferior de los valores de referencia obtenidos por la ecuación de predicción de Troosters para este test en individuos sanos. 4- Consideramos que nuestros resultados indican que el test 6MWORK es una buena herramienta durante el análisis de la calidad de vida de los pacientes con neumopatías intersticiales asociadas o no con enfermedad reumatológica, ya que los valores superiores están relacionados con una mejor capacidad funcional del pulmón, y calidad de vida relacionada con una mayor capacidad para realizar las actividades normales de la vida diaria.

Tabla Resumen 40

	Enfermedad reumatológica asociada con neumopatía intersticial	Media (Kg-m)	Error estándar de la media
6MWORK	Sí	34717,2353	3117,63407
6MWORK	No	32858,8778	2693,72518